

SAM · MEDICINA INTERNA

7

Infectología

35 artículos

I INFECCIONES POR COCOS GRAM POSITIVOS

DR. HARVEY B. SIMON

Neumococos

Los neumococos son microorganismos gram positivos que pueden causar algunas enfermedades potencialmente graves. Se disponen como diplococos lanceolados, aunque también pueden crecer formando pequeñas cadenas. Cuando se les cultiva en placas de agar-sangre, forman pequeñas colonias mucoides incoloras, con depresiones centrales características. Las colonias se encuentran rodeadas por una decoloración verdosa del agar-sangre, conocida como alfa-hemólisis. La mayoría de los laboratorios identifican a los neumococos por su sensibilidad a agentes que actúan en la superficie, tales como la bilis o la optoquina. Actualmente puede determinarse la especie con rapidez por medio de una prueba de aglutinación de látex o por sondas de ADN.

Aunque existe sólo una especie de *Streptococcus pneumoniae*, hay 84 serotipos distintos, que difieren en la composición del polímero polisacárido que constituye su cápsula externa. Cada tipo capsular posee una estructura química peculiar y determina su virulencia. Esta cápsula permite a las bacterias resistir la fagocitosis de los leucocitos, a menos que el microorganismo haya sido opsonizado por anticuerpos, por componentes del complemento sérico o por ambos. Los anticuerpos contra el polisacárido capsular son esenciales para la recuperación de las neumonías neumocócicas no tratadas. Aunque tales anticuerpos proporcionan inmunidad prolongada, esta inmunidad es estrictamente específica para cada tipo. Ciertos serotipos de neumococo son particularmente virulentos, los del tipo 3 se encuentran muy densamente encapsulados y son quizá los más virulentos. De hecho, solo 23 serotipos son responsables de hasta el 80 por ciento de las infecciones neumocócicas bacterémicas en los Estados Unidos. Los polisacáridos capsulares de estos 23 serotipos están incorporados en la vacuna neumocócica polivalente disponible desde 1983.

Aunque la cápsula polisacárida es el factor crítico para determinar la virulencia de los neumococos, varias proteínas contribuyen también a la patogenia de las infecciones. Las más importantes son la proteína A de superficie, la neuraminidasa, la neumolisina y la proteasa de IgA.¹

EPIDEMIOLOGÍA

La nasofaringe es el habitat natural del neumococo y el hombre es el único huésped conocido. El índice de portadores nasofaríngeos del neumococo varía ampliamente desde 5 o 10 por ciento hasta más de 60 por ciento en poblaciones hacinadas durante el invierno.² Los neumococos son bacterias exigentes y no esporuladas, mueren con rapidez por desecación o por cambios extremos de temperatura y, por ello, la diseminación por aerosol de persona a persona requiere un contacto estrecho.

No se conoce con certeza la incidencia de infecciones por neumococos; éste sigue siendo el microorganismo más importante de la neumonía bacteriana y pudiera ser responsable hasta de 500,000 casos cada año en los Estados Unidos. Al igual que otras infecciones de las vías respiratorias, la neumonía neumocócica es más común en invierno.³ El índice global de mortalidad por esta neumonía es del 5 al 10 por ciento, los individuos con mayor riesgo son los muy jóvenes, los de edad avanzada, los alcohólicos, los infectados por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o aquellos que padecen otra enfermedad subyacente, sufren leucopenia o están infectados con ciertos serotipos virulentos (en especial de tipo 3). Otros

pacientes con riesgo aumentado incluyen los que tienen cirrosis, anemia de células falciformes, mieloma múltiple o cáncer. También los receptores de trasplantes de órganos son muy susceptibles. Se presenta bacteremia neumocócica en alrededor de 50,000 norteamericanos cada año, con una tasa de mortalidad del 19 por ciento,⁴ cifra que no ha cambiado en los últimos 40 años. La otitis media por neumococo es una de las enfermedades más frecuentes de la infancia; su incidencia en los Estados Unidos se calcula en 7 millones de casos al año. Por último, el neumococo sigue siendo una de las causas más importantes de meningitis bacteriana, que tiene una mortalidad hasta del 40 por ciento.

Las epidemias de enfermedades neumocócicas eran frecuentes en la época previa a los antibióticos, pero en la actualidad los casos esporádicos son la regla. Sin embargo, han ocurrido brotes en refugios de indigentes en cárceles y en guarderías.⁵ La infección neumocócica se adquiere típicamente en la comunidad, pero puede ocurrir en pacientes hospitalizados, en especial en inmunosuprimidos; la incidencia de bacteremia neumocócica aumenta hasta 40 veces más en pacientes con SIDA.⁴

PATOGENIA Y FISIOPATOLOGIA

Los neumococos producen una proteasa de IgA, la cual divide al componente secretorio de IgA1. Es posible que la proteasa de IgA sea en parte responsable de la alta incidencia de portadores y de la patogenicidad de estos microorganismos en las vías respiratorias. Los organismos no provocan una respuesta inflamatoria o enfermedad clínica en la nasofaringe. Los mecanismos de defensa del huésped evitan la penetración a regiones más vulnerables, como los senos paranasales, el oído medio y los alvéolos pulmonares. Ejemplos de estos mecanismos de defensa son: los reflejos tusígeno, nauseoso y del estornudo, la capa mucosa del epitelio respiratorio, la cual atrapa las bacterias, y la acción ciliar que expelle las partículas atrapadas. Con frecuencia la infección neumocócica sigue a una infección viral de las vías respiratorias altas; esta última daña los mecanismos de defensa al aumentar el volumen de las secreciones y disminuir su viscosidad. Entre otros factores predisponentes se encuentran la demencia, las crisis convulsivas, el alcoholismo, el estupor y otros estados que incrementan las oportunidades de aspiración del contenido orofaríngeo hacia los pulmones. El tabaquismo, la insuficiencia cardíaca congestiva, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la infección por VIH aumentan el riesgo de infección neumocócica, pero la diabetes, no.

Una vez que los neumococos alcanzan los alveolos aparece una intensa respuesta inflamatoria. Sus manifestaciones más tempranas son la vasodilatación, el aumento de la permeabilidad vascular y la exudación de líquido de edema (cuadro patológico característico de congestión). Los neumococos pueden sobrevivir e incluso proliferan en el líquido de edema. Al parecer, los microorganismos flotan hacia los alveolos adyacentes, produciendo consolidación lobar. En las siguientes horas a días arriban los leucocitos polimorfonucleares y, progresivamente, los alveolos consolidan para dar origen a los estados tradicionales de hepatización roja y gris. Sin embargo, durante los primeros días de infección sólo una mínima parte de los neumococos son fagocitados y destruidos por los leucocitos. Durante estas etapas tempranas suelen aparecer los antígenos polisacáridos de la cápsula en el suero y en la orina.

Cuando han transcurrido entre 5 y 7 días aparecen los anticuerpos anticapsulares específicos para el tipo serológico, y tiene lugar una mayor y más eficiente opsonización por anticuerpos anticapsulares con participación de la vía clásica del complemento. A medida que los neumococos son fagocitados y destruidos por los leucocitos polimorfonucleares el paciente mejora desde el punto de vista clínico, con una súbita reducción de la temperatura y una sensación de bienestar; se inicia así la resolución. Debido a que sólo en raras ocasiones se produce una necrosis tisular importante por neumococo, la curación suele ser completa y la fibrosis residual mínima.

ENFERMEDADES CLINICAS POR NEUMOCOCOS

Neumonía

Los neumococos son responsables del 10 al 25 por ciento de todos los casos de neumonía en los Estados Unidos, que contribuyen o causan 40,000 muertes al año.¹⁴ La descripción clásica de esta enfermedad fue publicada en 1892 por Sir William Osler,⁶ sólo 10 años después del descubrimiento del neumococo, aunque continúa siendo clara y precisa hasta el día de hoy:

Súbitamente, o precedido por un día o dos de malestar, el paciente sufre calosfrío severo durante un lapso de diez a treinta minutos. En ninguna enfermedad aguda es tan constante o severo un calosfrío inicial. La fiebre se eleva con rapidez. Existe dolor del costado, frecuentemente muy intenso. Pronto se desarrolla una tos corta, dolorosa y seca, y aumenta la frecuencia de las respiraciones. Cuando se le observa durante el segundo o tercer día de la enfermedad, el paciente tiene una apariencia que pudiera ser patognomónica: se encuentra postrado en cama, a menudo sobre el lado afectado, la faz es rubicunda, principalmente en los carrillos, la respiración es rápida, las alas de la nariz se dilatan con cada inspiración, los ojos están brillantes, la expresión es ansiosa, y existe una tos corta y frecuente que sobresalta al paciente y le obliga a llevar la mano hacia su costado. La expectoración está teñida de sangre y es extremadamente tenaz. La temperatura aumenta rápidamente hasta 40 o 40.5°C, el pulso es amplio e intenso, y se encuentra muy alterada la relación pulso-respiración. El examen pulmonar muestra los signos físicos de la consolidación (respiración soplate y estertores finos). Después de mantenerse así durante un período de siete a diez días, ocurre la crisis, y con la reducción en la temperatura, el paciente pasa de un estado de malestar y ansiedad extremos, a uno de relativo bienestar.

El esputo neumónico es viscoso, adherente y teñido en sangre. La viscosidad gomosa, asociada con los corpúsculos sanguíneos en diferentes estados de alteración, dan características patognomónicas al esputo, que no ocurre en ninguna otra enfermedad. El tinte herrumbroso se vuelve más marcado a medida que la enfermedad progresa, al igual que la adhesividad de la expectoración; ésta sólo podrá retirarse si se limpia directamente de los labios del paciente, y la escupidera, a medio llenar, podrá invertirse sin derramar su contenido. Microscópicamente el esputo contiene corpúsculos sanguíneos en todas las etapas de degeneración, epitelio alveolar, diplococos y otros microorganismos, moldes celulares de los alveolos y, en algunos casos, pequeños cilindros fibrinosos de los bronquiolos; en ocasiones, estos últimos pueden observarse a simple vista.

Sin embargo, hay que insistir que no todos los pacientes con neumonía neumocócica se presentan con una infección viral de las vías respiratorias altas, seguida de una crisis de fiebre, calosfrío, pleuresía, disnea y tos productiva de esputo purulento y teñido en sangre. Si el paciente ha empleado antipiréticos la fiebre puede ser leve o estar ausente. Los escalofríos pueden no estar presentes, pero pueden aparecer en forma recurrente. En el anciano o en el paciente debilitado, la confusión o el estupor puede ser la forma de presentación, faltando por completo los síntomas pulmonares. Por el contrario, los pacientes con enfermedad pulmonar crónica pueden tener insuficiencia respiratoria progresiva, la cual es desproporcionadamente más severa que la fiebre, la producción de esputo u otras manifestaciones de infección. Raras veces, en pacientes asplénicos aparece estado de choque y lesiones hemorrágicas de la piel como manifestación de coagulación intravascular diseminada. Puesto que la hiperbilirrubinemia leve es frecuente en la neumonía por neumococo, la neumonía lobar derecha de los segmentos inferiores puede simular un cuadro de colecistitis, aguda, a consecuencia de la fiebre, la ictericia y el malestar en el hipocondrio derecho.

Los signos clínicos y radiológicos de consolidación lobar pueden estar ausentes en los pacientes con neumonía neumocócica. De hecho, el patrón radiográfico de bronconeumonía es más frecuente que el de consolidación lobar. La deshidratación puede minimizar los hallazgos pulmonares, y una enfermedad pulmonar crónica subyacente puede predisponer a la formación de áreas de infiltración pulmonar en parches. Los derrames pleurales son relativamente frecuentes, y algunas veces pueden oscurecer la afección pulmonar parenquimatosa.

En el diagnóstico diferencial deben considerarse el resto de las neumonías bacterianas y no bacterianas. Es menos frecuente confundir la neumonía con otros problemas pulmonares, como el edema, la embolia, las atelectasias y los tumores. La clave para el diagnóstico es la tinción de Gram del frotis de esputo; típicamente se observan múltiples

leucocitos polimorfonucleares y abundantes diplococos gram positivos lanceolados. Si el paciente no puede expectorar en forma espontánea una muestra adecuada, habrá de considerarse la necesidad de obtenerla con fisioterapia torácica, succión nasotraqueal o aspiración transtraqueal, las muestras de esputo deben cultivarse inmediatamente en placas de agar-sangre, preferentemente en incubación con CO₂ al 5 por ciento. Debido a que el neumococo es lábil y frágil, el cultivo de expectoración puede ser negativo en pacientes con tinción de Gram claramente positiva. Es importante efectuar hemocultivos en todos los enfermos con sospecha de neumonía neumocócica; éstos son positivos en el 25 al 30 por ciento de los casos, y pueden confirmar el diagnóstico aún cuando los cultivos de esputo sean negativos.

Las complicaciones han disminuido significativamente en la era de los antibióticos. Entre las complicaciones intratorácicas se encuentra la pleuresía con derrame pleural estéril (común) o el empiema (raro). El absceso pulmonar es otra complicación local poco común; cuando existe absceso o empiema, es alta la posibilidad de que el agente causal sea el neumococo tipo 3 o que exista infección anaeróbica concomitante. La pericarditis purulenta es una complicación más rara aún que el absceso o el empiema. Con frecuencia existe retraso en la resolución de las alteraciones radiológicas, a pesar de que el curso clínico sea satisfactorio. Aunque tradicionalmente se le ha considerado como una complicación de la neumonía neumocócica, el retraso en la resolución es en realidad un fenómeno de la historia natural de la enfermedad. Alrededor de uno de cada tres pacientes tiene consolidación persistente al cabo de 1 mes. Aun cuando la consolidación se resolverá en todos los pacientes después de 8 a 10 semanas, la contracción del volumen, la afección pleural y los cambios intersticiales pueden persistir hasta 4 meses.

Con mucho, la complicación extratorácica más usual es la bacteremia; puede detectarse en el 25 al 30 por ciento de los pacientes y es más común en enfermos con padecimientos subyacentes. Aunque se encuentra neumonía en el 89 por ciento de los pacientes con bacteremia por pneumococos, esta última puede aparecer sin foco séptico identificable. La bacteremia es un signo de mal pronóstico; la tasa de mortalidad general es de 11 a 36 por ciento,^{7,8} pero aumenta en los ancianos y en los pacientes con enfermedades primarias graves. A pesar de la gravedad de la bacteremia por neumococos, no es necesario aumentar la dosis del antibiótico o la duración del tratamiento. Sin embargo, la infección metastásica de otros órganos requiere tratamiento más agresivo. La meningitis neumocócica, la artritis séptica, la peritonitis y la endocarditis son complicaciones relativamente raras de la bacteremia por neumococos.

Infecciones neumocócicas en personas infectadas por VIH

Los neumococos son la principal causa de infección respiratoria bacteriana en las personas VIH positivas. Este mayor riesgo es causado por alteración en las respuestas humores al organismo y no refleja mayor exposición o mayor estado de portador.⁹

Las características clínicas, serotipos causales y patrones de resistencia antibiótica de la infección neumocócica en los pacientes VIH positivos son semejantes a los de los pacientes VIH negativos,¹⁰ pero puede ocurrir enfermedad severa,¹¹ manifestaciones extrapulmonares poco usuales y recaídas tardías¹² en los pacientes infectados por el VIH. Es sorprendente que la mortalidad causada por las infecciones neumocócicas en pacientes VIH positivos es semejante a la de pacientes sin esta infección.¹⁰ A pesar de la menor eficacia de la vacuna neumocócica en pacientes con SIDA avanzado, la vacunación es una intervención preventiva con buena relación costo-eficacia en todos los estadios de la infección por VIH.¹³

Otras infecciones neumocócicas

A partir de la nasofaringe, los neumococos pueden diseminarse hacia las vías respiratorias altas y producir otitis media aguda; ésta es muy frecuente en la infancia. Antes la otitis media aguda se complicaba a menudo con mastoiditis aguda; en la actualidad esta complicación es rara. Los neumococos son un factor etiológico de la sinusitis purulenta aguda en todos los grupos de edad.

La meningitis neumocócica continúa siendo uno de los tipos más importantes de meningitis bacteriana. Los neumococos pueden invadir el sistema nervioso central por diseminación bacterémica desde un foco pulmonar o por diseminación directa a partir de un foco de otitis o sinusitis. Los pacientes con fracturas de cráneo y rinorrea u otorrea de líquido cefalorraquídeo son muy propensos a desarrollar episodios recurrentes de meningitis neumocócica.

Los neumococos son una causa relativamente frecuente de artritis séptica aguda, que es resultado de la siembra bacterémica; pueden afectarse las prótesis articulares.¹⁴ La osteomielitis neumocócica puede también ser secundaria a bacteremia, aunque no es muy común. Los antibióticos han disminuido mucho la incidencia de pericarditis neumocócica, que suele ser consecuencia de extensión directa de una neumonía o empiema, pero en algunas ocasiones puede ser el resultado de una siembra hematógena. La endocarditis por neumococo también se ha vuelto poco frecuente en la era antibiótica. Aunque característicamente tiene un inicio agudo que causa destrucción de las válvulas, en ocasiones puede ser subaguda.

La peritonitis neumocócica primaria puede presentarse en pacientes con cirrosis, síndrome nefrótico, lupus eritematoso generalizado u otros defectos del huésped. En raras ocasiones los neumococos afectan el hígado, la vesícula o los órganos pélvicos. Las infecciones de tejidos blandos y la celulitis causadas por *S. pneumoniae* también son poco frecuentes.¹⁵

Un síndrome neumocócico poco habitual, que ha sido objeto de mucha atención, es la infección fulminante posesplenectomía. Entre los pacientes con riesgo se encuentran aquellos con anemia de células falciformes u otras hemoglobinopatías que producen asplenia funcional, así como las que han sido sometidos a esplenectomía o que tienen asplenia congénita. Clínicamente, el síndrome se caracteriza por su comienzo agudo; el paciente tiene fiebre, lesiones dérmicas hemorrágicas sugestivas de coagulación intravascular diseminada o púrpura fulminante y estado de choque. Puede existir hipoglucemia. Sin tratamiento la muerte tiene lugar en menos de 24 horas. Aun cuando el paciente reciba penicilina o medidas de apoyo cardiovascular, la mortalidad es mayor del 50 por ciento. Puede ocurrir un síndrome semejante en adultos sanos, pero es raro.¹⁶ La insuficiencia renal causada por rhabdomiólisis¹⁷ y la microangiopatía trombótica son complicaciones raras de la bacteremia por neumococos.

TRATAMIENTO

Durante muchos años todas las cepas aisladas de *S. pneumoniae* eran sensibles a la penicilina. Hasta 1965 la mayoría de las cepas encontradas en los Estados Unidos eran sensibles a menos de 0.04 µg/ml de penicilina, y todas tenían concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) de menos de 0.1 µg/ml. Sin embargo, desde entonces la resistencia a la penicilina se ha vuelto progresivamente más prevalente. Aunque el neumococo no produce penicilinasas mediada por plásmidos, puede desarrollar mutaciones cromosómicas que le confieren resistencia a la penicilina al alterar la afinidad de las proteínas fijadoras de penicilina presentes en las paredes celulares. Las diferentes mutaciones son responsables de la resistencia a la penicilina de las diferentes cepas de neumococos,¹⁹ y los genes que confieren la resistencia pueden transmitirse de cepa a cepa por conjugación.²⁰

Los neumococos con CIM a penicilina de menos de 0.1 µg/ml se consideran sensibles, mientras que los que tienen una CIM de 0.1 a 1.0 µg/ml se consideran con resistencia intermedia y los que tienen CIM mayor de 1.0 µg/ml se consideran resistentes.

Alrededor del 15 por ciento de los neumococos aislados en los Estados Unidos son *S. pneumoniae* resistentes a penicilina (NRP), pero en algunas áreas hasta el 30 por ciento de los neumococos son resistentes. Las cepas resistentes pueden diseminarse de persona a persona, en especial en grupos de población cerrados. La prevalencia de NRP aumenta entre pacientes que han estado usando antibióticos y es mayor en niños menores de 6 años y en adultos mayores de 65. Las cepas resistentes a penicilina tienen mayor prevalencia en España, Hungría y otras partes del mundo que en los Estados Unidos.

Los neumococos resistentes a la penicilina suelen ser resistentes a otros antimicrobianos.²¹ Las cefalosporinas de primera y segunda generación suelen ser ineficaces contra estos organismos. Las de tercera generación y los carbapenemas son activos, aunque hasta el 9 por ciento de los organismos son resistentes a cefotaxima y el 6 por ciento son resistentes a imipenema.²² La eritromicina y otros macrólidos no son útiles, lo mismo que la clindamicina y el trimetoprim-sulfametoxazol (TMT-SMX). El cloranfenicol tiene una eficacia variable, pero la vancomicina, la imipenema y la rifampicina son activas contra casi todas las cepas aisladas. Mientras que las quinolonas antiguas, como la ciprofloxacina, suelen ser ineficaces, los nuevos miembros de este grupo, como la levofloxacina, la esparfloxacina, la grepafloxacina y la trovafloxacina son activas contra los neumococos resistentes a penicilina.

Debido al problema creciente causado por los NRP, debe investigarse la resistencia a la penicilina en los organismos aislados usando un disco de 1 µg de oxacilina.²³ Las cepas con zonas de oxacilina de menos de 19 mm deben ser estudiadas más a fondo para determinar la CIM a la penicilina y a otros antimicrobianos de uso común.

En la actualidad se formulan lineamientos para tratar a los pacientes con NRP.²⁴ Por lo general, la ceftriaxona y la cefotaxima son eficaces, pero se han reportado fracasos terapéuticos en pacientes con meningitis.²⁵ Hasta contar con los resultados de sensibilidad, se aconseja agregar vancomicina a la cefotaxima o ceftriaxona para los pacientes con infecciones graves por neumococos, como meningitis. La vancomicina es una alternativa eficaz para los pacientes en los que falla el tratamiento y en los que no pueden tolerar las cefalosporinas. Sin embargo, debido a la penetración limitada al LCR de la vancomicina intravenosa en pacientes con meningitis neumocócica, puede ser aconsejable administrar tratamiento concomitante con vancomicina intratecal o rifampicina IV. La rifampicina por vía oral ha sido eficaz para erradicar al NRP de la nasofaringe de portadores asintomáticos. En la actualidad se estudia el papel de la imipenema o meropenema para tratar a los pacientes con NRP. Parece que las nuevas fluoroquinolonas (levofloxacina, trovafloxacina, esparfloxacina y grepafloxacina) serán muy útiles. Para limitar su diseminación, debe insistirse a los médicos sobre el uso adecuado de antibióticos y la aplicación de la vacuna antineumocócica. El 89 por ciento de los organismos NRP aislados en los Estados Unidos pertenecen a serotipos contenidos dentro de la vacuna neumocócica 23-valente.²⁶

La penicilina sigue siendo el medicamento de elección para los neumococos sensibles; las cefalosporinas también son activas pero deben usarse con precaución en los pacientes alérgicos a la penicilina. Otros fármacos que pueden emplearse para tratar los neumococos sensibles incluyen eritromicina, clindamicina, vancomicina y las nuevas quinolonas. El TMT-SMX es una buena opción para los pacientes con sinusitis u otitis, y puede usarse cloranfenicol en el tratamiento de la meningitis causada por neumococos sensibles en pacientes que no toleran la penicilina, cefalosporinas de tercera generación o meropenema.

PREVENCIÓN

Una vacuna que contiene 50 µg de polisacárido capsular purificado de 14 tipos neumocócicos se aprobó en 1977, y en 1983 se comercializó una vacuna que contiene 25 µg de polisacáridos de 23 tipos de neumococos. Estos 23 tipos causan hasta el 90 por ciento de las infecciones neumocócicas graves en los Estados Unidos.

Las vacunas neumocócicas son excelentes inmunógenos. La vacunación produce títulos de anticuerpos séricos que se consideran protectores en adultos sanos, en pacientes con enfermedades debilitantes y en ancianos.²⁷ Sin embargo, los niños menores de 2 años responden mal a estas vacunas, como lo hacen con otras vacunas polisacáridas y a la infección neumocócica natural. Los pacientes con enfermedad de Hodgkin responden bien a la vacunación, incluso después de la laparotomía para estadificación y de la esplenectomía, pero la quimioterapia impide la respuesta a la vacunación y acelera la disminución de los títulos de anticuerpos. Los pacientes en diálisis y con trasplante renal pueden responder en forma subóptima a la vacuna, lo mismo que muchos enfermos con mieloma, linfoma, leucemia, SIDA y niveles disminuidos de vitamina B₁₂ en suero.

La vacuna neumocócica es segura.²⁸ Se pueden desarrollar eritema leve y dolor en el sitio de la inyección hasta en la mitad de los receptores de la vacuna, pero en menos del 1 por ciento aparece fiebre, reacciones locales graves y otros efectos colaterales indeseables.

A pesar de su inmunogenicidad y seguridad, la vacuna neumocócica todavía sigue siendo motivo de controversia. Esto se debe a que la eficacia de la vacuna ha resultado difícil de demostrar en ciertos grupos de población. En general, la evidencia de eficacia ha sido mayor para la prevención de enfermedad neumocócica invasiva que para las neumonías no bacterémicas; la evidencia también es mayor respecto a protección para personas de bajo riesgo que para la prevención en ancianos y pacientes debilitados.

Es probable que debido a estos datos contradictorios la vacuna neumocócica no sea bien aceptada, habiéndose inmunizado solo el 35 por ciento de los candidatos a la misma.²⁹ Como consecuencia del costo y la dificultad de realizar estudios de campo con la vacuna a gran escala, es poco probable que la controversia se pueda resolver en un futuro cercano y las recomendaciones para el uso de la vacuna deben formularse basándose en la información actual. Por su seguridad y costo moderado, se considera que la vacuna neumocócica tiene buena relación costo-eficacia. Se recomienda en adultos sanos mayores de 65 años y en adultos con enfermedad cardiopulmonar crónica, asplenia o insuficiencia esplénica, enfermedad de Hodgkin, mieloma, cirrosis, alcoholismo, insuficiencia renal, fístulas de LCR, inmunosupresión o infección por VIH. Los miembros de ciertas poblaciones vulnerables, como los nativos americanos, son también candidatos para ser vacunados, lo mismo que los niños mayores de 2 años con asplenia anatómica o funcional, enfermedad de células falciformes, síndrome nefrótico, fístulas de LCR o inmunosupresión. Cuando sea posible, la vacuna debe administrarse 2 semanas antes de la esplenectomía electiva o de la quimioterapia.

Debido al aumento de las reacciones locales y a la persistencia de los títulos de anticuerpos, no se recomienda la revacunación rutinaria. Sin embargo, debe considerarse la revacunación después de 6 años para los adultos con alto riesgo de infección neumocócica.³⁰ Los niños con riesgo alto pueden ser candidatos para la revacunación después de 3 a 5 años. No se ha evaluado la seguridad de la vacuna neumocócica en el embarazo; las mujeres con alto riesgo de infección neumocócica deben ser vacunadas antes de embarazarse. Las vacunas contra la influenza y los neumococos pueden administrarse simultáneamente en sitios diferentes cuando ambos están indicadas.³¹

Debido a los fracasos de la vacunación, se recomiendan otras pautas para proteger a los pacientes vulnerables de la infección neumocócica. La profilaxis a largo plazo con penicilina administrada por vía oral protege a los niños con anemia de células falciformes contra la septicemia por neumococos. También se ha recomendado para los niños pequeños con asplenia anatómica o funcional. En los adultos asplénicos muchos médicos previeron vacunar a los pacientes asplénicos con vacunas neumocócicas, meningocócicas y de *H. influenzae* tipo b, que pueden administrarse al mismo tiempo, instruir a los pacientes para que busquen atención médica al primer signo de infección, y proporcionarles ampicilina para su administración en caso de no obtener atención médica inmediata.

Son necesarias más investigaciones para aumentar la eficacia de la vacuna. El desarrollo de una vacuna conjugada de proteínas y polisacáridos parece muy prometedor. Hasta que se disponga de una vacuna más eficaz, los médicos deben extender mucho más el uso de la vacuna actual en pacientes susceptibles.

Estreptococos

Los estreptococos constituyen un grupo grande y diverso de microorganismos, ampliamente distribuidos en la naturaleza. Son parte de la flora humana normal y poseen un potencial patógeno variable según la especie; mientras algunos son inócuos, otros son patógenos importantes, tales como *S. pneumoniae* y *S. pyogenes*.

Los estreptococos son cocos grampositivos redondeados u ovalados; crecen de forma característica en cadenas de longitud

variable, si bien pueden agruparse en pares. Son organismos delicados que requieren muchos nutrientes; aunque la mayoría son anaerobios facultativos, otros son anaerobios obligados. Todas las especies son inmóviles, no esporuladas y carentes de la enzima catalasa.

Cuando se cultivan en placas de agar-sangre, la mayoría de los estreptococos forman colonias pequeñas (de 1 a 2 mm), redondeadas y no pigmentadas; con frecuencia se les identifica por cambios en la apariencia del agar-sangre que circunda a la colonia, pudiendo existir tres tipos de reacción: hemólisis alfa, beta y gama. En la hemólisis alfa, el medio se torna verdoso, como resultado de una reducción de la hemoglobina de los glóbulos rojos y no por una hemólisis verdadera; en la hemólisis beta, la lisis de los eritrocitos produce aclaramiento del agar-sangre; finalmente, en la hemólisis gama, no existe cambio alguno en el agar. Sin embargo, la hemólisis por sí misma no puede emplearse para la clasificación, ya que especies biológicamente diferentes pueden causar reacciones hemolíticas idénticas.

Con mucho, se obtiene una mejor clasificación de los estreptococos por el sistema serológico. En 1933, Rebecca Lancefield demostró que podía extraerse un carbohidrato antigénico de la pared celular del estreptococo. Con base en la composición química y en la reactividad inmunológica de este carbohidrato, los estreptococos pueden dividirse en 18 grupos (A a H y K a T). Dentro de un mismo grupo, los estreptococos tienden a ser biológicamente similares y poseen un potencial patogénico similar para el hombre [*ver tabla 1*]. Existen también estreptococos no agrupables y anaeróbicos, que se clasifican por separado.

***Tabla 1* Estreptococos y enterococos clínicamente importantes**

Estreptococos grupo	Especies representativas	Hemólisis	Características	Habitat humano	Enfermedades humanas
A	<i>S. pyogenes</i>	b (raras veces g)	Sensible a la bacitracina; produce muchas enzimas y toxinas extracelulares	Nasofaringe Piel Recto	Muchas enfermedades (S. pyogenes un importante patógeno humano)
B	<i>S. agalactiae</i>	b (a, g)	Puede ser sensible a la bacitracina; hidroliza el hipurato de sodio	Nasofaringe Aparato genitourinario	Meningitis y sepsis neonatal Infecciones puerperales Infecciones de vías urinarias Endocarditis
C	<i>S. equi</i>	b (a, g)	Puede ser sensible a la bacitracina; produce enzimas extracelulares similares a las del grupo A	Nasofaringe Aparato gastrointestinal Aparato genitourinario Piel	Infecciones cutáneas y de heridas Bacteremias Endocarditis Faringitis
G	<i>S. canis</i>	b (a, g)	Similar al grupo C	Similar al grupo C	Similares al grupo C
D	<i>S. bovis</i>	b (a, g)	Resistente al calor; resistente a la bilis; sensible al NaCl; sensible a la penicilina	Aparato gastrointestinal Aparato genitourinario	Infecciones de vías urinarias Bacteremia Endocarditis
F	<i>S. equinus</i>	b (a, g)	Colonias pequeñas en el agar-sangre; crecimiento aumentado por CO ₂ al 10 por ciento	Orofaringe Aparato gastrointestinal Aparato genitourinario	Sinusitis Meningitis Absceso cerebral Neumonía Endocarditis
H	<i>S. anginosus</i>	b (a, g)	Resistente a la bilis	Orofaringe Aparato gastrointestinal	
K	<i>S. sanguis</i>	g (a)	Puede crecer a 45°C	Orofaringe	
No clasificables	Estreptococos viridans, incluyendo <i>S. mitis</i> , <i>S. mutans</i> y otros	a	No se ha reconocido aún el carbohidrato antigénico	Orofaringe	Endocarditis

			específico de grupo		
Estreptococos anaerobios	Muchos, incluyendo los peptoestreptococos	g (b, a)	Anaerobios obligados; colonias pequeñas; sin carbohidrato específico de grupo	Orofaringe Aparato gastrointestinal Aparato genitourinario	Sinusitis Neumonía Absceso pulmonar Empiema Absceso cerebral Infecciones de tejidos blandos Infecciones óseas y articulares
Enterococos	<i>Enterococcus Faecalis</i> <i>E. faecium</i>	b, g (a)	Resistentes al calor, a la bilis y al NaCl al 6.5%. Resistente a la Penicilina	Aparato digestivo Vías genitourinarias	Endocarditis Peritonitis Infecciones de las vías urinarias Infecciones de heridas

ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO A

El estreptococo del grupo A *S. pyogenes* es uno de los patógenos más importantes para el ser humano. En el laboratorio puede reconocérsele por la gran zona de hemólisis beta que la mayoría de ellos producen. Sin embargo, hasta el 4 por ciento de los estreptococos del grupo A pueden no ser hemolíticos, sin modificar su potencial patógeno. Debido a que muchos otros estreptococos pueden producir hemólisis beta, se requiere una prueba confirmatoria para identificar a los estreptococos beta-hemolíticos del grupo A. La prueba de detección tradicional es la de la bacitracina: casi todos los estreptococos del grupo A se inhiben a concentraciones muy bajas de este antibiótico. En la actualidad la identificación definitiva de los estreptococos del grupo A puede realizarse con rapidez a través de la identificación del carbohidrato del grupo A por técnicas inmunológicas.

El grupo A de estreptococos es estructuralmente complejo. La cápsula consta de ácido hialurónico similar al del tejido conectivo humano y, por tanto, sin poder antigénico. La pared celular se compone de carbohidratos específicos para cada grupo, proteínas estructurales y mucopéptidos. El carbohidrato específico de grupo hace posible el agrupamiento serológico de Lancefield. En los estreptococos del grupo A este carbohidrato es un polímero de ramnosa y N-acetilglucosamina. Tres proteínas estructurales son parte de la pared celular; la más importante es la proteína M, crucial para la virulencia, ya que impide la fagocitosis por los leucocitos polimorfonucleares. Los anticuerpos anti-M tienen un carácter protector, puesto que opsonizan a la bacteria y promueven así su fagocitosis y destrucción. Entre los estreptococos del grupo A existen más de 80 proteínas M estructuralmente diferentes, lo que origina más de 80 tipos M de estreptococos. El tipo de proteína M es importante pues la inmunidad es específica para cada tipo, y solo ciertos tipos pueden producir glomerulonefritis postestreptocócica aguda.

El tercer componente de la pared celular del grupo A es un mucopéptido constituido por cadenas repetidas de N-acetil glucosamina y de ácido N-acetil murámico. Este mucopéptido puede producir carditis experimental en conejos, aunque se desconoce su papel en la fiebre reumática humana. El último elemento estructural es la membrana protoplástica lipoproteica; ésta posee ciertos antígenos que dan reacción cruzada con los antígenos del miocardio humano. Se desconoce la importancia de este fenómeno en la patogenia de la fiebre reumática.

Epidemiología

El mecanismo más importante de diseminación es por el aerosol expulsado por los portadores nasofaríngeos asintomáticos o por los pacientes con faringitis sintomática. Tanto el índice de portadores, como la incidencia de faringitis se incrementa durante los últimos meses del invierno y los primeros de la primavera en los climas templados y en los niños de edad escolar. La epidemiología de la pioderma estreptocócica es muy diferente. Esta enfermedad es más frecuente en niños pequeños durante la última etapa del verano y el principio del otoño. Los estreptococos del grupo A pueden colonizar la piel normal y diseminarse de persona a persona por contacto directo. Puede ocurrir transmisión nosocomial, causando infecciones en heridas posoperatorias o sepsis posparto. En ocasiones pueden ocurrir infecciones estreptocócicas en forma epidémica como resultado de alimentos contaminados.

Patogenia y fisiopatología

La invasión directa es la vía más frecuente por la que pueden causar enfermedad los estreptococos del grupo A; estos sintetizan múltiples enzimas como las estreptolisinas O y S y la nicotinamida adenina dinucleótico glucohidrolasa (NADasa) que explican su habilidad característica para producir inflamación, daño tisular y diseminación rápida en los tejidos. La estreptocinasa cataliza la conversión del plasminógeno a plasmina y promueve así la fibrinólisis. Se han identificado cuatro diferentes desoxirribonucleasas (DNasa) estreptocócicas; la mayor parte de las cepas de estreptococos producen DNasa B. Los estreptococos del grupo A producen también hialuronidasa, conocida como factor de diseminación, dado que puede digerir el ácido hialurónico del tejido conectivo. Con excepción de la estreptolisina S, todas estas enzimas son antigénicas; a pesar de que los anticuerpos contra ellas no protegen al paciente contra infecciones estreptocócicas recurrentes, las pruebas para su detección pueden servir para el diagnóstico serológico.

La segunda forma más común en la que los estreptococos del grupo A causan enfermedad es por la elaboración de exotoxinas que son las responsables de la escarlatina y del síndrome de choque tóxico (SCT). Se han detectado tres toxinas eritrogénicas antigénicamente distintas, de tipos A, B y C, la toxina tipo A es más citotóxica que las tipos B y C. La elaboración de toxinas eritrogénicas depende de la lisogenia del estreptococo por un bacteriófago. En ocasiones, ciertos estreptococos de los grupos C o G (e, incluso algunos estafilococos) pueden producir una toxina eritrogénica. Desde el sitio de la infección, por lo común la faringe, la toxina entra en la circulación y daña los vasos sanguíneos pequeños, produciendo el característico exantema de la escarlatina. Además, estas toxinas funcionan como superantígenos, estimulando la producción y liberación de citocinas por las células huésped.³² A su vez, las citocinas participan en la patogenia del estado de choque y quizá en la fiebre reumática. Los anticuerpos contra las toxinas evitan el desarrollo de una erupción, pero no protegen contra la infección subyacente.

Finalmente, los estreptococos del grupo A pueden producir síndromes posinfecciosos tardíos y no supurativos, en apariencia mediados por una respuesta inmune contra la infección estreptocócica previa. La fiebre reumática aguda y la glomerulonefritis aguda comienzan de 1 a 3 semanas después de la infección por estreptococos del grupo A, habitualmente cuando esta infección está ya inactiva. A pesar de su origen común como enfermedades posestreptocócicas, la glomerulonefritis y la fiebre reumática agudas poseen características epidemiológicas y patogénicas muy diferentes.

Enfermedades causadas por invasión bacteriana directa

Infecciones de las vías aéreas superiores El estreptococo del grupo A es la causa más importante de amigdalitis y faringitis bacteriana. También puede producir sinusitis, otitis y mastoiditis. A partir de la faringe, puede diseminarse a tejidos más profundos y producir linfadenitis cervical, abscesos periamigdalinos, abscesos retrofaríngeos y angina de Ludwig.

Neumonía La neumonía estreptocócica es poco frecuente: ocasiona menos del 5 por ciento de todas las neumonías bacterianas. Aunque se le considera muy a menudo como una secuela de influenza, puede ocurrir como una infección primaria, e incluso puede producir epidemia en grupos cerrados. La neumonía estreptocócica se presenta como un cuadro agudo, con fiebre, calosfríos y tos productiva. El rasgo que distingue a la neumonía estreptocócica de otras neumonías bacterianas es la elevada incidencia de dolor torácico pleurítico. Ocurre empiema en un 57 por ciento de los pacientes con neumonía estreptocócica.

Linfadenitis Con frecuencia los estreptococos del grupo A son responsables de una linfadenitis supurativa, en especial en pacientes con infecciones estreptocócicas de las vías respiratorias o la piel.

Infecciones en heridas Las infecciones estreptocócicas en heridas se caracterizan por su comienzo precoz, con frecuencia antes de que hayan transcurrido 24 horas de la cirugía o la lesión, con presencia aguda de fiebre y síntomas generales, y con frecuencia en la lesión existe una modesta cantidad de líquido serosanguinolento. Una muestra teñida con técnica de Gram revelará la presencia de cocos grampositivos en cadenas, y el cultivo de la herida podrá aislar estreptococos del grupo A.

Infecciones de huesos y articulaciones Los estreptococos del grupo A son causa relativamente frecuente de infecciones óseas y articulares, generalmente secundarias a una siembra bacterémica.

Infecciones en el posparto Aunque ha disminuido mucho la incidencia de fiebre puerperal, este problema no se ha eliminado. La presentación es súbita, generalmente en las primeras 24 a 48 horas después del parto. Habitualmente hay fiebre, calosfríos, manifestaciones generales de toxicidad, dolor abdominal o pélvico y flujo vaginal inodoro. Sin tratamiento la endometritis puede evolucionar con rapidez a una peritonitis pélvica y bacteremia. Aunque los estreptococos del grupo A son la causa clásica de fiebre puerperal, otros organismos pueden dar origen a cuadros similares; entre estos últimos se encuentran los estreptococos del grupo B, así como otros estreptococos y bacilos gram negativos.

Bacteremia La incidencia de bacteremia por estreptococo del grupo A parece estar aumentando. La bacteremia suele desarrollarse como resultado de una infección primaria de la piel, el tejido blando o una herida.^{35,36} La segunda fuente más frecuente es el aparato respiratorio, aunque no es común la bacteremia secundaria a una faringitis estreptocócica no complicada. En el 18 por ciento de los casos no puede identificarse el foco primario de infección.³⁵ Alrededor del 80 por ciento de los pacientes tienen problemas subyacentes que van desde diabetes o neoplasias hasta abuso de drogas. La osteomielitis, la artritis séptica, la meningitis y la endocarditis³⁷ se cuentan entre las complicaciones potenciales; la mortalidad global es de 15 por ciento.

Infecciones de la piel y tejidos blandos Los estreptococos del grupo A son una causa significativa de infecciones cutáneas, que varían desde infecciones muy superficiales de la epidermis (v.gr., impétigo) hasta infecciones profundas con síntomas generales (v.gr., erisipela, celulitis) o procesos que ponen en peligro la vida (v.gr., fascitis necrosante o miositis gangrenosa), requiriendo cirugía y manejo con antibióticos^{38,39}.

Fascitis necrosante La extensa publicidad que se dió a la fascitis necrosante (conocida antes como gangrena estreptocócica) aumentó la preocupación popular sobre las infecciones invasoras por estreptococos del grupo A. Se calcula que en Estados Unidos ocurren cada año entre 10,000 y 15,000 infecciones invasoras por este organismo. De éstas, el 5 a 10

por ciento presenta fascitis necrosante y la tasa de mortalidad es de alrededor del 30 por ciento.⁴⁰ La mayoría de los estreptococos del grupo A que producen enfermedad invasora elaboran toxina eritrogénica, pero la heterogeneidad genética de las cepas causales no apoya una base clonal para el resurgimiento de las infecciones invasivas por estreptococos.⁴¹

La fascitis necrosante por estreptococos del grupo A suele ser adquirida en la comunidad,⁴² pero muchos pacientes tienen condiciones predisponentes como varicela,⁴³ traumatismos, diabetes y padecimientos inmunosupresores. Debido a que los organismos residen en la profundidad de la fascia y el músculo, los cambios cutáneos al inicio son menos importantes que el dolor, edema y toxicidad sistémica. Sin embargo, sin tratamiento agresivo la necrosis se disemina a la piel y los tejidos profundos. Las imágenes de tomografía computada y resonancia magnética pueden ayudar a definir la profundidad y extensión de la necrosis. Además de requerir antibióticos y apoyo metabólico y circulatorio cuidadosos, el tratamiento incluye debridación quirúrgica pronta y agresiva, pudiendo requerirse amputación. La bacteremia y el síndrome estreptocócico tóxico (ver adelante) con frecuencia complican la fascitis necrosante y son datos de mal pronóstico.

Síndrome estreptocócico de choque tóxico

Desde la primera descripción del SCT estreptocócico en 1987, la incidencia de este padecimiento parece ir en aumento.¹⁴ Como el SCT estafilocócico [ver adelante, Estafilococos], el síndrome estreptocócico parece estar mediado por una toxina, que en el caso de la forma estreptocócica suele ser la toxina tipo A. El aumento en la incidencia de infecciones estreptocócicas invasoras puede asociarse a la diseminación de las cepas toxigénicas de estreptococos, en especial de los tipos M 1 y 3. Al igual que la toxina estafilocócica, la toxina estreptocócica entra a la circulación y funciona como un superantígeno, estimulando la liberación de las proteínas del huésped que parecen mediar el síndrome de choque.

Aunque personas de todas las edades son susceptibles a sufrir SCT, ocurre con más frecuencia en muy jóvenes y muy ancianos, y alrededor de la mitad de las mismas tiene una enfermedad primaria.¹⁴ Cuando se identifica un foco primario, suele localizarse en tejidos blandos y, siguiendo en frecuencia, en las vías respiratorias. Ocurre hipotensión en todos los pacientes, con frecuencia importante. Las características clínicas incluyen una erupción eritematosa generalizada que puede sufrir descamación, síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto o necrosis de los tejidos blandos, como fascitis o miositis necrosante. Se encuentra evidencia por laboratorio de afección orgánica múltiple, que en forma característica incluye evidencia de deterioro renal, alteraciones hepáticas y coagulación intravascular diseminada.⁴⁴ Incluso después del tratamiento agresivo (penicilina IV en dosis altas, apoyo circulatorio y respiratorio y debridación quirúrgica en caso necesario), la mortalidad varía del 30 al 58 por ciento. Se ha sugerido el uso de inmunoglobulina IV como tratamiento adyuvante,⁴⁴ pero se requieren estudios clínicos para determinar su utilidad.

Escarlatina

La incidencia de fiebre escarlatina ha disminuido en forma importante en la era antibiótica. Las manifestaciones iniciales son fiebre y ardor faríngeo; después de 1 a 5 días, aparece una erupción rojiza fina característica, con textura de lija; frecuentemente comienza en el tórax y se disemina rápidamente a otras partes del cuerpo. Aunque la lengua y la mucosa oral se afectan casi siempre, la región perioral puede estar respetada, produciendo una palidez peribucal típica. El exantema obedece a la hiperemia y al daño capilar producidos por la toxina eritrogénica. En las áreas expuestas a traumatismos, tales como la fosa antecubital, pueden aparecer hemorragias puntiformes (signo de Pastia). Puede existir náusea y vómito, y es posible que la fiebre y la postración sean severas. En el período de convalecencia destaca la descamación de la piel y de las mucosas; un hallazgo característico es la lengua en fresa. El tratamiento se dirige a la infección estreptocócica causal.

Enfermedades tardías causadas por la respuesta inmunológica del huésped

Como muchas otras bacterias, los estreptococos del grupo A pueden causar enfermedad por invasión directa de los tejidos

humanos y al elaborar toxinas que entran a la circulación, causando así daño en sitios remotos a la bacterias en sí. Los estreptococos del grupo A también pueden producir enfermedad por un tercer mecanismo que rara vez se asocia con otras infecciones: despiertan una respuesta inmunológica que es la que causa el daño tisular. La fiebre reumática aguda (FRA) y la glomerulonefritis aguda (GNA) son los síndromes principales causados por este mecanismo, ambos se caracterizan por un periodo latente entre la infección estreptocócica y sus consecuencias inflamatorias. El eritema nodoso es un tercer síndrome postestreptocócico, pero es menos específico y serio que la FRA y la GNA.

Fiebre reumática aguda La FRA es, estrictamente, una secuela de la faringitis estreptocócica. Aunque muchas cepas de estreptococos del grupo A pueden provocar FRA, con más frecuencia es secundaria a la infección faríngea por ciertos tipos M (en especial M5, M18 y M3) que son organismos mucoides encapsulados. En alrededor de la mitad de los casos el antecedente de faringitis es clínicamente silencioso, pero todos los pacientes con FRA tienen evidencia serológica de un grupo reciente de infección estreptocócica. El riesgo de FRA después de la faringitis estreptocócica no tratada es menor del 3 por ciento, y el periodo latente entre la faringitis y la FRA es en promedio de 18 días.

A pesar de los estudios intensivos, la patogenia de la FRA sigue sin aclararse del todo. La teoría más aceptada propone que un huésped genéticamente susceptible desarrolla una respuesta autoinmune a epítopes en el organismo que tienen reacción cruzada con epítopes en los tejidos del corazón, articulaciones, piel o SNC.⁴⁵ En forma alternativa, las toxinas estreptocócicas o los complejos inmunes pueden crear alteraciones en los antígenos tisulares que a su vez provocan una respuesta inmune que daña los tejidos del huésped.

Aunque común en las naciones en vías de desarrollo, la FRA es poco frecuente en la actualidad en los países industrializados. Sin embargo, la ocurrencia de varios brotes en los Estados Unidos en los años 80 demostró que la FRA puede ser un problema importante en las sociedades con buena economía. La enfermedad ocurre sobre todo en niños entre 5 y 15 años de edad, y los adultos pueden presentar manifestaciones atípicas, incluyendo sinovitis sin carditis.

Existen cinco manifestaciones clínicas importantes de la FRA. (1) Se desarrolla carditis en alrededor del 60 por ciento de los pacientes, que afecta el endocardio, el miocardio y el pericardio. Las manifestaciones típicas de la carditis reumática son taquicardia sinusal (en ocasiones con bloqueo cardíaco de primer grado), insuficiencia mitral, un frote pericárdico y cardiomegalia. La insuficiencia cardíaca congestiva indica carditis severa. Aunque la mayoría de los casos de carditis se resuelven en 3 meses, los pacientes con carditis moderada a severa o FRA recurrente tienen riesgo de cicatrización valvular mitral o aórtica. (2) Ocurre poliartritis en el 70 por ciento de los pacientes con FRA. Característicamente es migratoria, afectando las articulaciones grandes de las extremidades y se resuelve sin secuelas en días a semanas. En raras ocasiones los adultos pueden desarrollar una artropatía persistente de manos y pies. (3) La corea, (4) los nódulos subcutáneos y (5) el eritema marginado son autolimitados, cada uno ocurre en menos del 10 por ciento de los niños con FRA y muy rara vez en adultos.

Las manifestaciones leves de la FRA son fiebre, artralgias e inflamación, que se demuestra por el aumento en la velocidad de sedimentación globular y los niveles de proteína C reactiva.

El diagnóstico de FRA se hace con base en las manifestaciones clínicas. Los criterios clásicos de Jones incluyen la presencia de dos manifestaciones mayores o una mayor y dos menores y evidencia por laboratorio de infección estreptocócica reciente (v.gr., un cultivo de faringe positivo o niveles crecientes de anticuerpos antiestreptocócicos).

Los pacientes con FRA deben recibir tratamiento para erradicar la faringitis estreptocócica y disminuir la inflamación. La mayoría de los clínicos recomiendan un esquema de tratamiento de penicilina o, como alternativa, antibióticos antiestreptocócicos, incluso si el cultivo faríngeo es negativo en el momento en que se diagnostica la FRA. El tratamiento antiinflamatorio incluye aspirina y reposo en cama hasta que se resuelvan los síntomas inflamatorios, los esteroides pueden tener alguna utilidad en los pacientes con carditis severa.

La FRA puede prevenirse por el tratamiento adecuado de la faringitis estreptocócica, incluso si los antibióticos se inician hasta 9 días después del inicio de la faringitis. Los pacientes con historia de FRA son especialmente vulnerables a los episodios recurrentes. En consecuencia, deben recibir profilaxis continua durante por lo menos 5 años con penicilina diario por vía oral (250 mg dos veces al día) o inyecciones mensuales de 1.2 millones de unidades de penicilina benzatínica G. Pueden administrarse sulfadiacina oral o eritromicina⁴⁶ a los pacientes alérgicos a la penicilina. La profilaxis puede suspenderse cuando los pacientes jóvenes que tienen bajo riesgo de recurrencia alcanzan la edad adulta.⁴⁷

Glomerulonefritis aguda La glomerulonefritis postestreptocócica aguda aparece como consecuencia del depósito de complejos antígeno-anticuerpo circulantes y de complemento en los glomérulos renales. Sólo los estreptococos del grupo A de ciertos tipos de proteína M nefritogénica pueden producir la glomerulonefritis; se desconoce por qué sólo 15 (de los más de 80 tipos M) son nefritogénicos. La glomerulonefritis aguda puede aparecer después de una faringitis o de una pioderma estreptocócica, pero es más frecuente después de las infecciones cutáneas.

La incidencia de glomerulonefritis aguda después de una infección por estreptococos nefritogénicos es variable, pero puede ser de un 10 a un 15 por ciento en ciertas situaciones epidémicas. Habitualmente, el pronóstico es bueno, en especial en los niños; las recurrencias son infrecuentes, por lo que no está indicada la profilaxis con penicilina. De hecho, es falso que el tratamiento de la faringitis o de la pioderma estreptocócica con penicilina pueda modificar la incidencia de glomerulonefritis aguda posterior.

Eritema nodoso El eritema nodoso es otra secuela no supurativa de la infección por estreptococos. Puede desarrollarse después de infecciones estreptocócicas de la piel, faringe u otros sitios. Sin embargo, estos nódulos pretibiales dolorosos pueden asociarse con otros procesos infecciosos, tales como tuberculosis y micosis sistémicas, así como con enfermedades no infecciosas, tales como la enfermedad intestinal inflamatoria y las reacciones de hipersensibilidad.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico de las infecciones por estreptococos del grupo A depende del reconocimiento de los síndromes clínicos y del cultivo bacteriano en muestras apropiadas. Existen pruebas que permiten confirmar con rapidez el diagnóstico de faringitis estreptocócica mediante la detección de los antígenos de estreptococos del grupo A en muestras de frotis faríngeos. Los estudios serológicos pueden ser de utilidad, aunque de manera retrospectiva, para documentar una infección estreptocócica reciente. Muchas de las enzimas y toxinas producidas por los estreptococos del grupo A son antigénicas, por lo que existen varias pruebas para determinar la presencia de los anticuerpos resultantes; la que se usa con mayor frecuencia es la cuantificación del título de antiestreptolisina O, que se encuentra elevado después de la mayor parte de las infecciones de las vías respiratorias. Los títulos de anti-NADasa B aumentan también después de las faringitis por estreptococos.

A pesar del empleo generalizado de la penicilina, los estreptococos del grupo A siguen siendo constantemente sensibles a ella, por lo que se mantiene como el fármaco de elección. Las esquemas de dosis y duración varían mucho, y van desde dosis bajas de penicilina oral durante diez días (o una sola dosis intramuscular de penicilina G benzatínica) para la faringitis, hasta tratamiento IV en dosis altas para la osteomielitis o endocarditis. En los pacientes alérgicos a la penicilina las cefalosporinas son terapéuticamente eficaces, pero deben emplearse con precaución dados los riesgos de reacción alérgica cruzada. Generalmente la eritromicina, vancomicina y clindamicina son alternativas excelentes, si bien algunos gérmenes aislados pueden ser resistentes a estos medicamentos. En la actualidad las cepas resistentes a la eritromicina son prevalentes en Japón y Finlandia y la reducción de antibióticos macrólidos puede controlar este problema.⁴⁸ No debe confiarse en el uso de las tetraciclinas y el trimetoprim con sulfametoxazol por que muchas cepas de los estreptococos del grupo A son resistentes. Las nuevas fluoroquinolonas levofloxacina, trovafloxacina, esparfloxacina y grepafloxacina son activas contra los estreptococos del grupo A.

Los estreptococos de todos los grupos de Lancefield pueden causar enfermedad, variando su severidad desde infecciones de las vías urinarias, hasta meningitis, bacteremia y endocarditis [*ver tabla 1*]. No obstante, ninguno de los estreptococos que no pertenecen al grupo A han sido implicados en la patogenia de la fiebre reumática.

Estreptococos de los grupos C y G

Los estreptococos de los grupos C y G se encuentran con mucha menor frecuencia implicados en la patogenia que los estreptococos del grupo A, aunque tienen muchas similitudes con éstos. La mayoría de las cepas de los grupos C y G son β -hemolíticas, y algunas son sensibles a la bacitracina; las bacterias de ambos grupos pueden producir muchas de las enzimas y toxinas que forman los estreptococos del grupo A, incluyendo a la estreptolisina O, estreptocinasa, NADasa, DNasa, hialuronidasa y toxina eritrogénica. El carbohidrato específico del grupo C es similar al del grupo A; los grupos A, C y G tienen antígenos de membrana celular que dan reacciones cruzadas.

Los estreptococos de los grupos C y G fueron reconocidos inicialmente como patógenos en animales. En los humanos, estos microorganismos pueden formar parte de la flora normal de la faringe, el aparato genitourinario y la piel. Los estreptococos del grupo C pueden causar faringitis en los adultos. Los estreptococos del grupo C y G pueden causar también infecciones de piel y heridas, sepsis puerperal, bacteremia, endocarditis, pericarditis, artritis séptica, meningitis, erupciones escarlatiniformes, miositis,⁴⁹ y síndrome de choque tóxico.⁵⁰ En casos raros pueden ser una causa rara de glomerulonefritis postestreptocócica.¹⁶³ Son sensibles a la penicilina, que es el medicamento de elección, y a la eritromicina, la vancomicina y otros antibióticos.

Estreptococos del grupo B

Los estreptococos del grupo B son patógenos muy importantes para el hombre. La mayoría de los estreptococos del grupo B son β -hemolíticos, y hasta el 20 por ciento son sensibles a dosis bajas de bacitracina. Se considera que pueden diferenciarse de los estreptococos del grupo A basándose en su capacidad para hidrolizar el hipurato de sodio, aunque su identificación definitiva depende del reconocimiento inmunológico del carbohidrato específico para el grupo B.

Los estreptococos del grupo B han surgido como causa muy importante de enfermedad bacteriana y muerte en recién nacidos. Los microorganismos se alojan en la vagina materna y pueden infectar a los recién nacidos a su paso por el canal del parto; se consideran factores de riesgo de infección neonatal el parto prematuro, la ruptura prolongada de membranas y la fiebre intraparto. La administración intraparto de antibióticos a las mujeres con riesgo alto puede prevenir la infección neonatal; la implementación de normas de escrutinio y tratamiento⁵¹ parece estar disminuyendo la incidencia de infección estreptocócica del grupo B perinatal.⁵²

Los estreptococos del grupo B pueden causar un amplio espectro de infecciones en adultos. Pueden afectarse todos los grupos de edad, pero más frecuentemente se trata de mujeres en edad reproductiva (a menudo con problemas ginecológicos o puerperales) y ancianos de ambos sexos (sobre todo con problemas genitourinarios) o enfermos con diabetes, neoplasia, infección por VIH u otras enfermedades debilitantes.⁵³ No son raras las infecciones por estreptococos del grupo B en los adultos.⁵⁴ Además de las bacteremias,⁵⁵ las infecciones por estreptococos del grupo B incluyen: endometritis, infecciones de vías urinarias, artritis séptica, endocarditis, meningitis,⁵⁶ infecciones pulmonares, así como infecciones de la piel, tejidos blandos y heridas. También se han reportado fascitis necrosante y SCT estreptocócico.⁵⁷

Si bien los estreptococos del grupo B son sensibles a los niveles de penicilina obtenidos en la clínica, las CIM son algo mayores que las requeridas para los estreptococos del grupo A. La gran mayoría de los estreptococos del grupo B son sensibles a cefalosporinas, vancomicina, eritromicina, clindamicina y cloranfenicol, siendo resistentes a tetraciclinas y

kanamicina. A pesar de su resistencia a los aminoglucósidos, en algunas cepas puede observarse un sinergismo de la penicilina con la gentamicina. Aunque no existen estudios clínicos al respecto, debe considerarse el tratamiento sinergista para las infecciones graves causadas por estreptococos del grupo B.

Streptococos del grupo D

Los estreptococos del grupo D (*S. bovis*, *S. equinus*) pueden ser identificados en el laboratorio por su capacidad para resistir el calor y la bilis pero no el NaCl al 6.5 por ciento. Ambas especies residen en el tubo digestivo y en el aparato genitourinario de los humanos.

S. equinus en raras ocasiones produce enfermedades en los humanos, pero *S. bovis* es una causa relativamente frecuente de endocarditis. El cuadro clínico de la endocarditis por *S. bovis* es similar a la endocarditis bacteriana subaguda por *S. viridans*. La bacteremia por *S. bovis* está muy relacionada con el carcinoma de colon; por lo tanto, debe estudiarse de manera exhaustiva el tubo digestivo de los pacientes con esta infección. La infección del SNC por *S. bovis* es rara.⁵⁸ *S. bovis* es sensible a la penicilina y otros antibióticos, y responde bien al tratamiento con penicilina sola.

Streptococos no clasificables

Hasta el 30 por ciento de las cepas de estreptococos no son clasificables si se utilizan los antisueros de clasificación de Lancefield disponibles en la actualidad. Estos microorganismos tienen la capacidad de producir gran diversidad de infecciones piógenas, entre las que sobresale la endocarditis bacteriana subaguda como la más importante. Los estreptococos no clasificables pueden causar también bacteremia sin endocarditis, en especial en pacientes inmunosuprimidos.⁵⁹ Las infecciones pulmonares son menos comunes,⁶⁰ y la meningitis es rara.⁶¹ Clásicamente, esta endocarditis subaguda es causada por estreptococos viridans (bacterias alfa-hemolíticas no clasificables), que son parte de la flora normal de la orofaringe. Muchas especies de estreptococos viridans pueden ocasionar endocarditis; los más comunes son *S. sanguis*, *S. mutans*, *S. mitis* y *S. milleri*. Las infecciones producidas por *S. milleri* son más destructivas que las causadas por otras especies, pero por lo general las características clínicas de la infección producida por estas especies son muy similares. Cerca del 10 por ciento de los estreptococos viridans son exigentes desde el punto de vista nutricional y requieren suplementos de piridoxal para su crecimiento en las placas de agar. Hasta en una tercera parte de estos microorganismos son necesarias concentraciones séricas de penicilina mayores de 0.1 µg/ml para inhibir su crecimiento. Aunque esta concentración es mayor que las concentraciones que destruyen la mayor parte de los otros estreptococos, puede lograrse con facilidad en los pacientes. Se ha recomendado el tratamiento sinergista con penicilina y un aminoglucósido para la endocarditis causada por estos microorganismos.⁶² Cada vez se identifican más cepas de estreptococos viridans tolerantes y resistentes a la penicilina, y se ha recomendado el tratamiento con vancomicina o penicilina y un aminoglucósido en la endocarditis producida por estreptococos resistentes a la penicilina.⁶²

Streptococos anaeróbicos

Diversos estreptococos anaeróbicos y microaerófilos se encuentran en la orofaringe, el tubo digestivo y el aparato genitourinario. Estos microorganismos pueden causar gran variedad de infecciones, incluyendo neumonía por aspiración, absceso pulmonar, empiema, sinusitis, absceso cerebral, infecciones óseas y articulares, e infecciones en la piel y las heridas. Los estreptococos anaeróbicos a menudo participan en estos padecimientos junto con otras bacterias anaeróbicas y aerobias. La producción de pus fétido es característica de estas infecciones y puede haber gas en los tejidos blandos. Los estreptococos anaeróbicos son sensibles a la penicilina.

Enterococos

Aunque durante mucho tiempo se les consideró estreptococos, los enterococos se han reclasificado dentro del género

Enterococcus. De las infecciones causadas por enterococos, el 80 al 85 por ciento son ocasionadas por *E. faecalis* y 5 a 10 por ciento se deben a *E. faecium*, pero *E. durans*, *E. avium* y otras especies pueden causar también enfermedad en humanos. Los enterococos son morfológicamente indistinguibles de los estreptococos y desde el punto de vista inmunológico semejantes a los miembros del grupo D de estreptococos. Se caracterizan desde el punto de vista metabólico por su capacidad para resistir el calor, la bilis y al NaCl al 6.5 por ciento. A diferencia de los estreptococos, los enterococos tienen resistencia uniforme a la penicilina. Las dos especies principales de enterococos residen en las vías gastrointestinal y genitourinaria, y ambas ocasionan infecciones urinarias, abdominales y diseminadas, que suelen caracterizarse por invasión y destrucción tisular.

Los enterococos, casi siempre asociados con otros organismos, son causa relativamente frecuente de infecciones urinarias, de heridas, peritonitis y abscesos intrabdominales.⁶³ Se han convertido en una causa importante de bacteremia, que suele originarse de un foco en las vías urinarias o el abdomen. También ha aumentado la incidencia de bacteremia nosocomial por este organismo, en especial en pacientes que reciben cefalosporinas u otros antibióticos de amplio espectro.⁶⁴ La endocarditis por enterococos puede afectar válvulas normales, enfermas o protésicas, y seguir un curso agudo y destructivo. La meningitis por enterococos es mucho menos común,⁶⁵ pero puede ser muy difícil de tratar.⁶⁶ La neumonía por enterococos, infección nosocomial poco frecuente, ocurre en pacientes que reciben antibióticos de amplio espectro. Las infecciones por estos organismos son más frecuentes en personas con enfermedad genitourinaria o gastrointestinal primaria, en ancianos e individuos débiles. Los enterococos se han convertido en una causa importante de enfermedad en pacientes hospitalizados; en la actualidad son los segundos patógenos nosocomiales en frecuencia en los Estados Unidos, presentándose con menos frecuencia que *Escherichia coli*, pero más que *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*.

La razón principal por la que los enterococos han surgido como patógenos humanos importantes es que los organismos son resistentes a muchos antibióticos. Los enterococos son intrínsecamente resistentes a la penicilina porque tienen proteínas fijadoras de penicilina que permiten que continúe la síntesis de la pared bacteriana a pesar de la presencia de antibióticos β -lactámicos. Además, se han detectado enterococos que producen β -lactamasa. Aunque estas cepas son relativamente raras, pueden constituir un problema en el futuro. Los enterococos pueden demostrar también resistencia de bajo nivel a los aminoglucósidos, pero el tratamiento sinérgico con penicilina y un aminoglucósido ha resultado útil en la mayoría de los casos. Sin embargo, durante los últimos 15 años ha surgido resistencia de nivel alto a los aminoglucósidos, primero a la estreptomina y después a la gentamicina, y esta resistencia se presenta en hasta el 33 por ciento de las bacteremias por enterococo adquiridas en el hospital.⁶⁷ En forma más reciente, se han reconocido enterococos resistentes a vancomicina (ERV) como patógenos nosocomiales.⁶⁸

La colonización de la piel y el tubo digestivo con ERV suele preceder la infección clínica. La colonización e infección suelen adquirirse en el hospital y son más comunes en pacientes con hospitalizaciones prolongadas, enfermedades subyacentes graves o con tratamiento previo con vancomicina o antibióticos múltiples. Con frecuencia el personal médico porta los ERV y los disemina de paciente a paciente. Debido a que estas infecciones se presentan en pacientes muy graves y son difíciles de tratar, implican un gran reto, y la mortalidad asociada a la bacteremia por ERV alcanza el 40 por ciento.⁶⁹

El cambio en los patrones de resistencia obliga un cambio en el tratamiento antibiótico para los pacientes con infecciones por enterococos. Tradicionalmente la ampicilina ha sido el medicamento de elección para las infecciones de las vías urinarias por estreptococos. En los pacientes alérgicos a la penicilina, la nitrofurantoína, una fluoroquinolona o el TMT-SMX pueden ser eficaces para el tratamiento de las infecciones urinarias simples. Sin embargo, debido a que las pruebas in vitro de sensibilidad para los enterococos son poco confiables y en vista de la rapidez con la que puede surgir resistencia a estos agentes, los pacientes deben ser vigilados en forma continua tanto en forma clínica como por cultivos seriados.

Tradicionalmente las infecciones de los tejidos profundos y del torrente circulatorio se tratan con ampicilina y gentamicina, con vancomicina o con vancomicina y gentamicina. Aunque estos agentes aún son adecuados para la mayoría de las

infecciones por enterococos, todas las cepas aisladas deben someterse a prueba de producción de β -lactamasa, resistencia de nivel alto a aminoglucósidos y resistencia a la vancomicina, para determinar si se requiere un tratamiento alternativo. Las infecciones causadas por enterococos que producen β -lactamasa pueden tratarse con un agente antimicrobiano que combine una penicilina con un inhibidor de la β -lactamasa. Las infecciones ocasionadas por cepas que son muy resistentes a los aminoglucósidos pueden tratarse con vancomicina. Las infecciones ocasionadas por cepas resistentes a la vancomicina son muy difíciles de tratar. El cloranfenicol ha sido útil en algunos casos de infección de ERV,⁷⁰ se ha usado también la doxiciclina y la nitrofurantoína para infecciones urinarias. Algunas cepas son sensibles a agentes experimentales como teicoplanina o quinupristin-dalfopristin, pero los resultados clínicos iniciales no han sido alentadores.⁷¹ Puede requerirse la combinación de varios medicamentos,⁶⁸ pero su eficacia es incierta. En todos los casos es indispensable eliminar los catéteres infectados y los cuerpos extraños y drenar los focos sépticos. También es esencial limitar la diseminación del ERV por medio de vigilancia intensiva, medidas de control de la infección y uso prudente de vancomicina y otros antibióticos.^{72,73}

Estafilococos

Los estafilococos son cocos no espurulados, inmóviles y gram positivos, con un diámetro medio de 1 μm . Microscópicamente los estafilococos tienden a ser más grandes y redondeados que los estreptococos. Dado que la división celular ocurre en tres planos, estos microorganismos muestran típicamente agrupamientos y tétradas arracimadas, así como agrupamientos en pares y, a veces, en cadenas cortas. Cuando se les cultiva en agar-sangre, los estafilococos forman colonias pequeñas (de a 1 a 2 mm), lisas y redondeadas, a menudo pigmentadas y que pueden estar circundadas por una zona de hemólisis β .

Los estafilococos son microorganismos muy resistentes, y pueden soportar cambios físicos y químicos mucho más intensos que los neumococos y estreptococos. Por ejemplo, los estafilococos resisten la desecación y al NaCl al 10 por ciento; además, sobreviven y hasta se dividen a temperaturas entre 10 y 45°C. Los estafilococos son anaeróbicos facultativos, lo que les capacita para crecer en presencia o ausencia de oxígeno. Estos microorganismos dan una reacción positiva a la catalasa.

De las especies de estafilococos *S. aureus* es con mucho el más importante como patógeno para el hombre. Puede identificársele en el laboratorio por su producción de pigmento dorado-amarillo. Debido a que algunas cepas carecen de pigmento, la identificación definitiva del *S. aureus* depende de su capacidad para producir la enzima coagulasa o para fermentar el manitol.

El microorganismo coagulasa negativo más importante es *S. epidermidis*, que está presente en forma universal en la flora cutánea normal pero puede producir enfermedad bajo ciertas circunstancias, como la infección de las prótesis. La otra especie coagulasa negativa importante es *S. saprophyticus*, que produce infecciones del aparato urinario.

STAPHYLOCOCCUS AUREUS

La estructura celular de *S. aureus* es compleja. La mayoría de las cepas no son encapsuladas. Algunas cepas que tienen cápsulas de polisacáridos parecen poseer mayor virulencia en animales, pero la importancia clínica de la cápsula es incierta. La pared celular está constituida por tres componentes, análogos a los elementos estructurales de los estreptococos del grupo A: ambos tienen un antígeno carbohidrato, un componente proteico y un mucopéptido. El carbohidrato antigénico es un ácido teicoico que, en el *S. aureus*, es un polímero de N-acetil glucosamina y fosfato de polirribitol. Pueden detectarse anticuerpos contra el ácido teicoico en el suero humano normal y se presentan títulos elevados en pacientes con infecciones con estafilocócicas arraigadas. El ácido teicoico no juega un papel claro en la virulencia, y no son protectores los anticuerpos dirigidos contra él. El componente proteico de la pared celular es la proteína A, la cual reacciona con la inmunoglobulina G del suero humano normal, interactuando con la fracción Fc, más que el componente Fab, por lo que se le considera como un antígeno verdadero. La proteína A puede ser antifagocítica, pero no se ha establecido su importancia

en la virulencia. El mucopéptico de la pared celular del estafilococo es estructuralmente similar al mucopéptido de otras bacterias gram positivas.

Epidemiología

S. aureus es un microorganismo con extraordinario poder de diseminación, puede cultivarse en superficies ambientales, ropa, ropa de cama y el aire, aunque la transmisión del estafilococo por gotas de aerosol en el aire o fomite no parece ser la principal vía de infección. El ser humano es el reservorio de la infección, ya sea como portador asintomático o como enfermo con lesiones estafilocócicas. Los portadores nasales son frecuentes, con un índice que varía del 15 a más del 50 por ciento y que aumenta en pacientes hospitalizados, pacientes en diálisis, adictos a narcóticos y diabéticos insulín dependientes. Otros lugares relativamente frecuentes de colonización son el recto, el periné y la faringe. Es frecuente que *S. aureus* pueda cultivarse de la piel normal, aunque la colonización de la piel pudiera ser breve, con recolonización repetida a partir de la nariz. No se sabe por qué algunos individuos son portadores crónicos, otros son temporales y, finalmente, algunos son resistentes a la colonización. Tampoco se sabe por qué algunas personas portan un gran número de microorganismos y otras tienen sólo escaso número de colonias. La transmisión de persona a persona ocurre con mayor facilidad a partir de portadores nasales con un gran número de microorganismos, y de individuos con infecciones estafilocócicas activas de la piel o de las vías respiratorias. El estado de portador nasal aumenta el riesgo de infecciones de la piel y heridas⁷⁴ así como de bacteremia.⁷⁵ Las infecciones virales de las vías respiratorias superiores parecen aumentar la eliminación de bacterias en los portadores nasales.⁷⁶ La aplicación periódica de ungüento de piromicina en portadores nasales reduce la frecuencia del estado de portador y el riesgo de infecciones en la piel.⁷⁷

Son frecuentes las infecciones leves por estafilococos; es raro el individuo que no ha sufrido alguna vez en su vida un furúnculo (divieso), una paroniquia o un orzuelo estafilocócico. Las infecciones graves requieren por lo general un trastorno previo de los mecanismos de defensa del huésped; lo más frecuente es una enfermedad de la piel, un traumatismo o una infección viral de las vías respiratorias, en especial influenza o sarampión. Otros factores predisponentes incluyen cuerpos extraños, hepatopatías, neoplasias, diabetes, insuficiencia renal, defectos en la función de los leucocitos o las inmunoglobulinas, adicción a narcóticos y tratamiento con antibióticos de amplio espectro.

A diferencia de la incidencia de las infecciones por otros cocos gram positivos, la incidencia de las infecciones estafilocócicas graves ha aumentado mucho desde la aparición de los antibióticos. En gran medida, este aumento puede atribuirse al desarrollo de resistencia a los mismos. Cuando se introdujo la penicilina por primera vez, menos del 10 por ciento de los estafilococos eran resistentes a ella; este porcentaje se ha elevado constantemente hasta incluir a la gran mayoría de los estafilococos. Hacia finales de los años 50 las infecciones estafilocócicas alcanzaron proporciones de epidemia, siendo particularmente graves las que se presentaban en los hospitales. Con la introducción de la meticilina en 1959 y de otros antibióticos resistentes a la penicilinas en la década posterior, ha disminuido la incidencia de infecciones nosocomiales por estafilococos. Aunque los estafilococos son aún de gran importancia como patógenos hospitalarios, los bacilos gram negativos y los enterococos rivalizan ahora como la causa principal de sepsis nosocomial. Por desgracia, en la actualidad han surgido cepas de estafilococos resistentes a la meticilina como patógenos nosocomiales importantes y en el horizonte se esperan cepas resistentes a vancomicina.⁷⁸

Patogenia y fisiopatología

La reacción tisular inicial a la infección por estafilococos consiste en inflamación aguda con exudación intensa de leucocitos polimorfonucleares; existe trombosis vascular y necrosis tisular con evolución rápida a la formación de abscesos. Debido al desarrollo de una red de fibrina, y a la proliferación ulterior de fibroblastos, aparecen en estos abscesos zonas tabicadas y destrucción tisular con leucocitos muertos y bacterias viables en su centro. La fibrosis y la cicatrización suelen ser importantes al desaparecer la infección.

La mayoría de las cepas de *S. aureus* producen varios productos extracelulares, incluyendo enzimas y toxinas que pueden explicar su tendencia a producir infecciones acompañadas de cavitación y destrucción local. Al parecer, es la coagulasa la enzima más importante, y es producida virtualmente por todas las cepas de *S. aureus*. Esta enzima ocasiona coagulación del plasma, lo que puede ser un factor para su virulencia porque promueve la formación de la red de fibrina necesaria para la constitución del absceso. Otra enzima importante es la penicilinasa. Dado que esta enzima no participa en la patogenia, los estafilococos que producen penicilinasa no son más virulentos que las cepas que no la producen. No obstante, la penicilinasa es importante clínicamente y en la epidemiología porque hidroliza el anillo β -lactámico de la penicilina, inactivando la molécula. La producción de penicilina es controlada por plásmidos o episomas (moléculas de ADN extracromosómico que se duplica durante la división celular). Sin embargo, a diferencia de los factores R de los bacilos gram negativos, los plásmidos responsables de la resistencia a la penicilina no suelen conferir resistencia a múltiples antibióticos.

Los estafilococos pueden producir lipasa, proteasa, DNasa y hialuronidasa, que contribuyen a la destrucción tisular.

De mayor interés aún son las toxinas no enzimáticas producidas por *S. aureus*. La toxina-alfa es una citotoxina que produce poros en las membranas celulares, alterando su permeabilidad y causando daño o muerte celular. Esta toxina daña los eritrocitos y leucocitos y activa a las plaquetas. La inyección de toxina-alfa en animales de experimentación puede producir necrosis cutánea y contracción del músculo liso vascular, produciendo isquemia tisular. Otro factor potencialmente significativo para la virulencia es la leucocidina, que consiste en dos proteínas leucotóxicas capaces de dañar las membranas lisosomales. Algunas cepas de estafilococos producen exfoliatina, que es responsable de la epidermolisis del síndrome de la piel escaldada por estafilococo (SSS, por sus siglas en inglés n. del t). Otras cepas pueden sintetizar también una de cuatro enterotoxinas antigénicamente diferentes, productoras del vómito y la diarrea característica de la intoxicación estafilocócica por alimentos. En raras ocasiones el estafilococo produce toxina eritrogénica, responsable de la escarlatina. Por último, una exotocina estafilocócica, la toxina-1 del síndrome del choque tóxico (TSCT-1), parece ser la responsable del síndrome del choque tóxico (ver adelante).

No se conocen con certeza los mecanismos de resistencia e inmunidad que defienden al huésped del estafilococo. La importancia de los granulocitos en la defensa contra los estafilococos se sustenta en la susceptibilidad que muestran contra estos gérmenes los pacientes con neutropenia o con otras alteraciones funcionales de los neutrófilos, tales como la enfermedad granulomatosa crónica, el síndrome de Chédiak-Higashi y varias anomalías de la quimiotaxis. Los factores más importantes de predisposición a las enfermedades estafilocócicas no son los inmunológicos sino los mecánicos. Por ejemplo, una abrasión cutánea podría constituir la puerta de entrada de infecciones cutáneas y, en muchos casos, de bacteremias estafilocócicas. El abuso de drogas intravenosas es la causa de muchos casos de bacteremia y endocarditis estafilocócica. Los catéteres de venoclisis son particularmente importantes en las infecciones nosocomiales. Los catéteres de plástico son cubiertos por fibrinógeno y fibrina, que interactúan con adhesinas de la superficie celular de la bacteria y fijan los estafilococos al catéter.

INFECCIONES CLINICAS POR ESTAFILOCOCOS

Infecciones de la piel y tejidos blandos

Las manifestaciones más frecuentes de la enfermedad estafilocócica son las infecciones de la piel y los tejidos blandos. Estas van desde procesos que pueden ser muy molestos pero que raras veces son graves, tales como impétigo, foliculitis, furúnculos, ántrax y paroniquia, hasta infecciones profundas mucho más graves, tales como la celulitis y la sepsis de heridas.

Las infecciones cutáneas por estafilococos son epidemiológicamente importantes en la transmisión de enfermedades estafilocócicas graves. Igualmente incluso las infecciones localizadas pueden evolucionar a bacteremia y endocarditis, y en

algunas ocasiones los furúnculos de la nariz y la cara pueden producir infecciones del SNC al diseminarse por los canales venosos.

Infecciones de huesos y articulaciones

Los estafilococos se encuentran entre las causas principales de osteomielitis y artritis sépticas, tanto de los huesos largos como de los cuerpos vertebrales y sus discos. Estas infecciones pueden ser el resultado de la diseminación por vía hematógena o por contigüidad de una infección localizada. Además de producir osteomielitis aguda, los estafilococos pueden causar infecciones óseas crónicas, en las cuales puede persistir activa, durante mucho tiempo, una infección localizada sin diseminarse. *S. aureus* también es la causa principal de la bursitis séptica.

Infecciones de las vías respiratorias

Aunque los estafilococos se alojan en la nasofaringe, son causa poco frecuente de infecciones de las vías respiratorias altas. Los estafilococos no ocasionan faringitis; raras veces provocan otitis aguda, sinusitis o mastoiditis, pero pueden participar en infecciones crónicas en estas regiones.

S. aureus es responsable de menos del 10 por ciento de todas las neumonías bacterianas; sin embargo, es un patógeno importante de las vías respiratorias bajas. La neumonía estafilocócica puede ocurrir por diseminación local a partir de las vías superiores, o por siembra hematógena. Excepto en los lactantes, la neumonía estafilocócica contraída por vía aérea es poco frecuente como una enfermedad primaria; generalmente ocurre después de infecciones de las vías respiratorias, en especial de la influenza. Así pues, la enfermedad clínica frecuentemente sigue un curso bifásico: durante 4 o 5 días se presentan los síntomas de la enfermedad viral, seguidos por deterioro súbito. La neumonía estafilocócica también se presenta como infección nosocomial, sobre todo en ancianos y en pacientes debilitados; en estos casos la mortalidad es del 32 por ciento. *S. aureus* puede producir neumonía en individuos infectados por VIH. Estas infecciones a menudo son adquiridas en la comunidad y tiene una mortalidad del 38 por ciento, incluso con tratamiento apropiado con antibióticos.

Los pacientes con neumonía estafilocócica se encuentran muy enfermos, con fiebre, calosfríos, tos y disnea. La producción de esputo purulento es casi constante, y se pueden identificar leucocitos polimorfonucleares y estafilococos en la tinción de Gram. Radiológicamente la neumonía estafilocócica contraída por vía aérea produce un infiltrado bronconeumónico nodular característico, a menudo acompañado de múltiples áreas de consolidación. Puesto que estos microorganismos tienden a producir necrosis tisular, la cavitación es relativamente frecuente, y pueden aparecer abscesos pulmonares y empiemas. Durante el proceso de recuperación ocurre fibrosis y cicatrización.

La neumonía estafilocócica adquirida por vía hematógena es una complicación relativamente frecuente de bacteremia por estafilococo, en especial cuando existe embolia séptica por endocarditis de la válvula tricúspide. La producción de esputo tiende a ser más tardía y menos llamativa que en las neumonías adquiridas por vía aérea. Entre los hallazgos radiográficos característicos llama la atención la existencia de múltiples zonas de pequeños infiltrados que, si bien pueden ser evanescentes, suelen progresar a la cavitación. La neumonía estafilocócica es potencialmente fatal y requiere antibioticoterapia prolongada con dosis parenterales altas con frecuencia durante 2 a 4 semanas. Los pacientes con absceso y empiema suelen requerir tratamiento durante 3 o 4 semanas, con drenaje del empiema.

Infecciones del torrente sanguíneo

La mayoría de los pacientes con bacteremia estafilocócica se encuentran muy enfermos; más de la mitad presentan temperaturas superiores a los 40°C y la mayoría tiene escalofríos y cuadro tóxico general. Se han encontrado enfermedades subyacentes graves en el 75 al 85 por ciento de los casos. La tasa de mortalidad global es de 21 a 34 por ciento. Hasta el 86 por ciento de los pacientes con bacteremia por estafilococo adquieren la infección en el hospital, con frecuencia a partir de

catéteres IV infectados, infecciones de la piel y heridas o infecciones de vías respiratorias bajas. La drogadicción es responsable de más de la mitad de los casos adquiridos en la comunidad. Es más probable que los pacientes con bacteremia adquirida en la comunidad presenten endocarditis e infecciones metastásicas secundarias que los pacientes con infecciones nosocomiales, que suelen tener una puerta de entrada evidente y enfermedades subyacentes graves. La siembra bacterémica puede causar infección estafilocócica secundaria de los pulmones, huesos, articulaciones y vías genitourinarias. La evidencia de afección del SNC sugiere endocarditis y constituye un signo de mal pronóstico.

Los pacientes con bacteremia por estafilococos han sido tratados por lo general con antibióticos parenterales durante 4 a 6 semanas. Esta tendencia se ha sustentado en los resultados de un estudio efectuado de 1940 a 1954, en el cual se observó que el 64 por ciento de 55 pacientes con bacteremia estafilocócica desarrollaron endocarditis.⁸¹ Más recientemente, Nolan y Beaty⁸² y otros han sugerido que los pacientes con un foco primario de infección extirpable o tratable (con más frecuencia catéteres IV infectados) y sin evidencia clínica de endocarditis pueden ser tratados con seguridad con solo 10 a 21 días de antibióticos IV. Sin embargo, otros estudios han reportado el desarrollo de endocarditis en el 22 a 38 por ciento de los pacientes con un foco primario de bacteremia. Por lo tanto, no debe ignorarse la posibilidad de endocarditis, aún si existe un foco primario evidente. Así mismo, pueden aparecer complicaciones graves, tales como choque, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto e infección metastásica, incluso en ausencia de endocarditis.

Se requieren estudios controlados para determinar la seguridad y eficacia del tratamiento a corto plazo para la bacteremia por estafilococos.⁸³ Por lo tanto, puede ser prudente tratar a los pacientes con bacteremia estafilocócica como si tuvieran endocarditis, a menos que exista evidencia clara de que la bacteremia es solo transitoria o de un foco primario removible, con un curso clínico benigno, eliminación rápida de la bacteremia, ausencia de alteraciones valvulares e infección metastásica y defensas del huésped intactas. Los títulos negativos de anticuerpos contra ácido teicoico apoyan la decisión de abreviar el tratamiento intravenoso, que de todos modos debe continuarse por lo menos durante 10 a 15 días.⁸⁴ Se ha propuesto un tratamiento con antibióticos intravenosos, seguido de administración oral, pero son necesarios más estudios al respecto antes de recomendar rotundamente este régimen. Claro está que el médico debe individualizar el tratamiento, sopesando los riesgos de dejar una endocarditis subtratada, contra la morbilidad y el costo de 4 a 6 semanas de antibioticoterapia.

Debido a la alta mortalidad de la bacteremia y la endocarditis estafilocócica, se están estudiando tratamientos empíricos combinados, utilizando nafcilina o vancomicina, con gentamicina y rifampicina. Hasta ahora, el tratamiento combinado parece ofrecer pocas ventajas, aunque puede ser útil en los enfermos que no responden al tratamiento convencional. Los adictos a drogas intravenosas con endocarditis del lado derecho no complicada responden satisfactoriamente al tratamiento abreviado,⁸⁵ y se han estudiado esquemas de tratamiento por vía oral.⁸⁶

Debido a la tendencia que tienen los estafilococos para formar abscesos, es particularmente importante evaluar a los pacientes bacterémicos en busca de una infección localizada que pudiera requerir drenaje quirúrgico. El tratamiento de la bacteremia estafilocócica en los pacientes con catéteres de Hickman casi siempre requiere el retiro del catéter además de la administración de antibióticos. La endocarditis por estafilococos parece estar aumentando en frecuencia, sus características clínicas y tratamiento se revisan en otro capítulo.

Otras infecciones estafilocócicas

Las infecciones estafilocócicas del SNC se presentan con más frecuencia en forma de meningitis aséptica en el curso de una bacteremia estafilocócica, sobre todo en los pacientes con endocarditis. Las alteraciones de la conciencia son las manifestaciones más frecuentes; la rigidez de nuca puede ser discreta o estar ausente y pueden aparecer convulsiones o signos neurológicos faciales. El líquido cefalorraquídeo revela por lo general pleocitosis moderada, mientras que la tinción de Gram y los cultivos son negativos. El proceso patológico de base suele estar constituido por pequeños émbolos, cerebritis o microabscesos.⁸¹ *S. aureus* rara vez produce meningitis purulenta. La extensión directa de la infección a partir de heridas

traumáticas o neuroquirúrgicas, así como de osteomielitis de la mastoides y de otros huesos craneales es una causa más frecuente de meningitis estafilocócica que la siembra hematógena. Aunque *S. epidermidis* se encuentra implicado con mayor frecuencia, *S. aureus* puede producir meningitis en pacientes con derivaciones ventriculares. Se ha demostrado que la nafcilina penetra en el LCR y debe administrarse en dosis de aproximadamente 2 g por vía intravenosa cada 4 horas en el adulto de peso medio y función renal normal. Cuando no puede usarse nafcilina porque los organismos son resistentes a meticilina o porque el paciente es alérgico a la penicilina el tratamiento debe individualizarse. Deben considerarse opciones como vancomicina y rifampicina IV en dosis altas. En los pacientes que están respondiendo puede ser útil la vancomicina o la bacitracina intratecales o el TMP-SMX, la eritromicina y el cloranfenicol IV.

Otra infección poco usual del sistema nervioso central, en la cual se involucra frecuentemente *S. aureus*, es el absceso espinal epidural. Los pacientes con esta enfermedad suelen padecer osteomielitis vertebral. Se presenta con fiebre y dolor dorsal y, si existe compresión medular, se desarrollará dolor radicular, debilidad y parálisis; está indicada la descompresión quirúrgica inmediata.

Los estafilococos pueden afectar el tubo digestivo. Ocurre contaminación de los alimentos con estafilococos cuando las personas que los manejan tienen herida superficiales infectadas o eliminan gotas nasales con microorganismos e inoculan los alimentos con cepas de *S. aureus* productoras de enterotoxina. Si el alimento contaminado no se refrigera, los organismos producen enterotoxina en 4 a 6 horas. Los síntomas aparecen de pronto, de 1 a 6 horas después de la ingestión de la enterotoxina previamente sintetizada; consisten en sialorrea, náusea, vómitos, dolor abdominal, diarrea y postración. Generalmente los síntomas ceden antes de 24 horas. No existe tratamiento específico, debiéndose sólo reponer los líquidos y electrolitos; puede requerirse la hidratación con soluciones IV en los casos de enfermedad severa.

En algunos casos *S. aureus* puede producir infecciones genitourinarias. Del 7 al 27 por ciento de los pacientes con bacteremia estafilocócica presentan urocultivos positivos. A pesar de que la mayoría de estos pacientes no presenta infección renal evidente, algunos pueden desarrollar pielonefritis hematógena, abscesos renales corticales, ántrax renal, abscesos perinéfricos o abscesos prostáticos. Estos procesos patológicos deben considerarse en todos los pacientes con urocultivos positivos, así como en aquellos con bacteremia estafilocócica que se acompaña de fiebre persistente, dolor en flanco o sedimento urinario anormal. Para obtener el diagnóstico puede ser de utilidad la realización de urografía excretora, nefrotomografía, ecografía renal y TC. Para el diagnóstico de los abscesos prostáticos puede requerirse examen rectal repetido o ultrasonido. *S. aureus*, solo o junto con otros patógenos geniourinarios, puede producir infecciones nosocomiales del aparato urinario en pacientes con catéteres intravenosos.

S. aureus puede producir infección de las glándulas sebáceas del párpado (orzuelo), conjuntivitis purulenta o celulitis de la órbita. Puede causar parotiditis; ésta se presenta generalmente en los ancianos o en los pacientes debilitados y deshidratados. La mastitis es más frecuente en las madres que amamantan en el periodo posparto temprano, pero también puede ocurrir en neonatos o en mujeres que no amamantan. La infección de los músculos es rara en los climas templados, pero es frecuente en los trópicos. La piomiositis tropical se presenta con fiebre y múltiples abscesos musculares. El diagnóstico debe sospecharse en individuos que han emigrado recientemente de regiones tropicales, aunque también debe considerarse en personas que no han viajado y en pacientes con SIDA. La TC puede ser de utilidad para detectar los abscesos musculares. La pericarditis purulenta puede aparecer por la extensión directa de una neumonía o un empiema, o bien por siembra hematógena. La bacteremia estafilocócica llega a producir abscesos metastásicos en cualquier órgano, incluyendo el hígado y el bazo. Los pacientes con abscesos metastásicos pueden tener fiebre persistente; en estos casos el diagnóstico puede ser difícil si no existen síntomas locales. *S. aureus* puede causar peritonitis en pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria.

Síndrome de choque-tóxico estafilocócico

En 1978 se identificó por primera vez el SCT, para 1990 se habían reportado más de 3,300 casos en los Estados Unidos, el

90 por ciento en mujeres durante la menstruación y que usaban tampones vaginales. La incidencia del SCT disminuyó en forma súbita con la desaparición del mercado de los tampones superabsorbentes. En la actualidad ocurren menos de 100 casos cada año, siendo más los casos no asociados con menstruación que los asociados. Muchos casos son de adquisición nosocomial, con frecuencia como resultado de infecciones de heridas posoperatorias por estafilococo.^{87,88}

Las siguientes observaciones implican al *S. aureus* como causa del SCT: (1) *S. aureus* se ha aislado de los cultivos vaginales de más del 90 por ciento de las mujeres que menstrúan y que cursan con SCT, pero sólo del 10 por ciento de las mujeres sanas en el período menstrual; (2) el SCT en los varones o en las mujeres que no menstrúan se ha relacionado con infecciones estafilócicas focales, y (3) la TSCT-1, producto de los estafilococos, puede producir muchas de las manifestaciones del SCT en animales de experimentación. La TSCT-1 actúa como un superantígeno, estimulando la producción de interleucina-1 y factor de necrosis tumoral y la liberación de endotoxina. Esta toxina se ha detectado en la sangre y los líquidos corporales de pacientes con SCT. La producción de la TSCT-1 se refuerza por ciertos estados, incluyendo el ambiente aeróbico, el pH neutro y los niveles bajos de glucosa y magnesio (lo que tal vez explica el porqué ciertas infecciones estafilocócicas tienden a producir más SCT). Debido a que algunos estafilococos aislados de pacientes con el SCT no producen la TSCT-1, es probable que otras toxinas participen en algunos casos. Un síndrome similar al SCT se ha relacionado con infecciones producidas por *S. pyogenes* [ver antes, Estreptococos].

Manifestaciones clínicas El SCT es una enfermedad multisistémica con diversas manifestaciones clínicas [ver tabla 2]. Son comunes la leucocitosis y trombocitopenia ($< 100,000$ plaquetas/mm³). El examen de orina puede mostrar piuria leve y en ocasiones hematuria microscópica. Aumentan la concentración de nitrógeno de urea en sangre y creatinina en más del 50 por ciento de los pacientes. En la mitad de los mismos aumenta la bilirrubina sérica y las enzimas hepáticas. La creatinina está aumentada en más de la tercera parte de los enfermos y se ha desarrollado mioglobinuria en algunos. También se encuentra amilasa sérica elevada, que puede relacionarse con la azoemia, más que constituir una evidencia de pancreatitis clínica. Con frecuencia se observa hipocalcemia inexplicable. La caída en el calcio sérico es excesiva en relación con la hipoalbuminemia y quizá sea causada por aumento en la concentración de calcitonina. Los hemocultivos son negativos en la mayoría de los casos.

Tabla 2 Manifestaciones clínicas del síndrome de choque tóxico

- Fiebre alta
- Erupción escarlatiforme
- Hipotensión y estado de choque
- Descamación, particularmente en palmas y plantas, durante la convalecencia.

MANIFESTACIONES DE LA AFECCION DE ORGANOS ESPECIFICOS

- Membranas mucosas: hiperemia de conjuntivas, faringe y vagina.
- Aparato digestivo: vómitos y diarrea, al principio.
- Músculos: mialgias intensas (nivel sérico elevado de creatina cinasa; rabdomiolisis en algunos pacientes).
- Sistema nervioso central: encefalopatía tóxica (desorientación, delirio o comatamiento en ausencia de fiebre alta o estado de choque).
- Riñón: azoemia; piuria en ausencia de infección demostrable del aparato urinario.
- Hígado: elevación de bilirrubina sérica y TGO.
- Sangre: trombocitopenia.

Diagnóstico diferencial La combinación de fiebre, dolor faríngeo y eritrodermia difusa orientan al diagnóstico de escarlatina, pero la presencia de hipotensión importante y la ausencia de evidencia bacteriológica de infección estreptocócica del grupo A descartan este diagnóstico. Sin embargo, los estreptococos del grupo A pueden producir un síndrome grave que es similar al SCT, excepto por la ausencia de manifestaciones cutáneas [*ver antes*, Síndrome de choque tóxico por estreptococos]. El SSSS también produce fiebre y cambios cutáneos similares; la presencia de lesiones bulosas y del signo de Nikolsky positivo son características del SSSS, y no son evidentes en el SCT estafilocócico. Se produce por una cepa de *S. aureus* productora de exfoliatina.

La presencia de fiebre y erupción escarlatiniforme relacionados con medicamentos es un problema clínico más frecuente que se confunde con el SCT. Sin embargo, el comienzo súbito de la fiebre, diarrea e hipotensión característicos del SCT es poco frecuente en el primero.

La fiebre, el exantema, el dolor faríngeo y la inyección conjuntival en el SCT pueden sugerir el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki, pero esta última casi siempre se presenta en niños menores, acompañada de linfadenopatía manifiesta y tiene una evolución más prolongada. Algunas enfermedades sistémicas como la meningococemia y la fiebre de las Montañas Rocosas se asocian en sus etapas iniciales con erupción maculoeritematosa, confusión e hipotensión, y pueden semejar al SCT en cierto grado. Sin embargo, las consideraciones epidemiológicas como la relación con la menstruación, la ausencia de exposición a la garrapata, la ausencia de lesiones petequiales, la diarrea y el LCR normal orientan más al SCT.

Tratamiento En el tratamiento del SCT se requiere la atención inmediata de la hipotensión y el estado de choque, con administración intensiva de líquidos (y con catecolaminas complementarias si es necesario), atención del sitio de infección o colonización del *S. aureus* (retiro de tampón vaginal y drenaje de cualquier absceso estafilocócico) y uso de antimicrobianos sistémicos con una cefalosporina o penicilina resistente a la β -lactamasa. Un análisis retrospectivo de 45 pacientes indicó que los glucocorticoides pueden ayudar en la recuperación, pero se necesitan más datos antes de

recomendar su uso en todos los pacientes con SCT. La mayoría de los pacientes se recuperan en 1 a 2 semanas; la mortalidad es aproximadamente del 5 por ciento.

CONTROL DE LAS INFECCIONES ESTAFILOCOCCICAS

Además de la paroniquia y el orzuelo, las infecciones estafilocócicas leves de la piel, tales como la foliculitis y la furunculosis, por lo general responden bien a la aplicación tópica de compresas calientes. Infecciones más serias, tales como el ántrax, pueden requerir además incisión y drenaje. Deben agregarse antibióticos cuando exista fiebre aunada a los síntomas generales, ante grandes lesiones que no respondan al manejo local, cuando los pacientes tengan problemas subyacentes de carácter médico (tales como una valvulopatía o una prótesis cardíaca) o cuando se encuentre afectada la nariz o la cara. Generalmente es suficiente con la administración de cloxacilina o dicloxacilina, en dosis oral de 250 a 500 mg, cada seis horas. La cefalexina o la eritromicina, en dosis similares, son alternativas excelentes, al igual que la clindamicina en dosis oral de 150 a 300 mg cada 6 horas.

En las infecciones estafilocócicas graves, tales como la celulitis, sepsis de heridas profundas, neumonía, artritis séptica, osteomielitis, bacteremia, endocarditis o meningitis, es obligada la administración de antibióticos por vía parenteral. La oxacilina o la nafcilina, en dosis de 1 g cada 4 horas, puede ser suficiente para el tratamiento de la neumonía o la celulitis, pero habrá de utilizarse una dosis de 2 g cada 4 horas en el tratamiento de la osteomielitis, endocarditis e infecciones del SNC en un adulto de peso medio y función renal normal. Las cefalosporinas parenterales son alternativas excelentes, a menos que exista infección del SNC. Si bien la eritromicina, la lincomicina y la clindamicina han producido buenos resultados en los pacientes alérgicos a la penicilina con celulitis, neumonía u osteomielitis, se prefiere utilizar la vancomicina en los casos de endocarditis, ya que es un antibiótico bactericida.

Aunque solo el 10 por ciento de todas las cepas de estafilococos son sensibles a la penicilina, la penicilina G sigue siendo el antibiótico de elección para los microorganismos sensibles. Sin embargo, deben considerarse con cuidado las pruebas de sensibilidad, ya que la penicilinasa es una enzima inducible. Es mejor reservar la penicilina G para los estafilococos en que se ha demostrado carencia de penicilinasa o para las cepas que, en las pruebas de sensibilidad de Kirby-Bauer, muestran zonas de inhibición muy grandes con la penicilina. A veces también la resistencia a la meticilina puede pasar inadvertida en la prueba rutinaria de sensibilidad, ya que se le observa con mayor facilidad a temperaturas más bajas (30°C), mayores concentraciones de sal, o después de 48 horas de incubación.

El sinergismo entre las penicilinas y los aminoglucósidos contra *S. aureus*, puede observarse in vitro y en infecciones estafilocócicas experimentales. Hasta ahora, el uso de antibióticos combinados para el tratamiento de la endocarditis por *S. aureus* debe considerarse como experimental. La mayor parte de los estafilococos son muy sensibles a la rifampicina, la que puede ser de utilidad en combinación con otros antibióticos antiestafilocócicos en el tratamiento de ciertos estados clínicos de difícil resolución. Sin embargo, los estafilococos desarrollan con rapidez resistencia a la rifampicina cuando se le usa como único fármaco, y ésta puede incluso surgir durante el tratamiento combinado. La utilidad de la ciprofloxacina es limitada por el desarrollo de resistencia. Solo el tiempo dirá si las nuevas fluoroquinolonas, como la levofloxacina y la trovafloxacina, serán más útiles.

Desde su aparición en 1970, las cepas de *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) han constituido un problema creciente.⁸⁹ Estos organismos producen una proteína de la pared celular que fija penicilina con baja afinidad para los antibióticos beta-lactámicos.⁹⁰ En un principio los SARM aparecieron como patógenos de los hospitales universitarios, aunque esto sigue siendo más frecuente, estos microorganismos pueden adquirirse cada vez más fuera de los hospitales.⁹¹ Los SARM se han convertido en un problema serio en los centros de cuidado crónico. Una vez que se ha establecido en un hospital, el SARM puede constituirse rápidamente en un patógeno importante, produciendo hasta el 30 por ciento de las infecciones nosocomiales por *S. aureus*. Se ha demostrado que es difícil el control del SARM; los pacientes afectados deben someterse a aislamiento estricto. Incluso ha sido necesario cerrar las unidades en donde este microorganismo es endémico

para lograr su control.⁹¹ Tanto los pacientes como el personal del hospital pueden volverse portadores asintomáticos. El estado de portador típicamente es prolongado, excediendo 3 años.⁹² Los antibióticos suelen ser ineficaces. El ungüento de mupirocina (ver adelante) puede reducir el estado de portador de SARM, pero debido a que la recolonización es frecuente, no se recomienda para el uso a largo plazo en los centros de cuidado crónico.⁹³

La virulencia y las manifestaciones clínicas del SARM no son diferentes a las de otras cepas de *S. aureus* sensibles a la meticilina. La mayoría de los SARM son también resistentes a la penicilina, las cefalosporinas, la eritromicina y el cloranfenicol. Aun cuando los microorganismos parezcan sensibles a las cefalosporinas en la prueba de difusión de disco, no debe confiarse en ellas para el tratamiento. La vancomicina es el fármaco de elección; los resultados obtenidos con ella son similares a los que se consiguen con los beta lactámicos en las infecciones por cepas sensibles a la meticilina. Los pacientes con endocarditis causada por SARM suelen responder con lentitud a la vancomicina y a la vancomicina y rifampicina. Sin embargo, a pesar de la persistencia de fiebre durante un promedio de 7 días y de bacteremia durante 9 días, los pacientes responden en forma favorable al tratamiento antibiótico continuo. Aunque es menos eficaz que la vancomicina, el TMT-SMX puede constituir una alternativa en el tratamiento de las infecciones causadas por SARM.

Con el mayor uso de la vancomicina han comenzado a aparecer cepas de *S. aureus* con menor sensibilidad a este antibiótico.⁹⁴ Aunque estos organismos son aún muy poco frecuentes en los Estados Unidos, se requieren medidas vigorosas de control para prevenir que se sumen a los ERV como patógenos nosocomiales importantes (ver antes).⁹⁵

Además de un tratamiento intensivo con antibióticos, en general se requieren otras acciones para el tratamiento de las infecciones por estafilococos. Concretamente, es importante retirar los catéteres intravenosos u otros cuerpos extraños que pudieran ser la puerta de entrada para una bacteremia estafilocócica, o constituir un albergue para la infección persistente. Debe buscarse intencionalmente la presencia de abscesos estafilocócicos, los cuales a menudo requieren drenaje quirúrgico. Finalmente, habrá que estar atentos a una endocarditis o infección metastásica en todos los pacientes con bacteremia por estafilococos.

El control epidemiológico de las infecciones por estafilococos demanda su búsqueda continua y el informe de los que se encuentren. Los pacientes con infección activa en la piel o en heridas deberán tratarse con precaución para evitar la transmisión por contacto; las precauciones respiratorias podrán ser de utilidad para los pacientes con neumonía estafilocócica, aunque la diseminación aérea es mucho menos importante que la transmisión por contacto directo. Puede ser frustrante el tratamiento de los portadores nasales y rectales, en especial si éstos son personal hospitalario o individuos con furunculosis recurrente. Se ha sugerido el tratamiento tópico con jabones germicidas, yoduro de povidona o ungüentos antibióticos, pero los resultados a largo plazo han sido desalentadores. Los antibióticos administrados por vía oral, incluyendo rifampicina, TMT-SMX y ciprofloxacina, no han dado los resultados promisorios que se esperaban en un principio. La interferencia bacteriana, que intenta el desplazamiento de las cepas de estafilococos epidemiológicamente virulentos, por la colonización deliberada de otras menos virulentas, ha sido prácticamente abandonada, en parte por haberse provocado infecciones por estas cepas que se suponían menos virulentas. Han sido infructuosos los intentos de crear vacunas contra estafilococos.

El tratamiento intranasal con el ungüento de mupirocina cálcica ayuda a controlar el estado de portador de estafilococos. La mupirocina es un antibiótico producido en condiciones naturales por *P. fluorescens* que inhibe a *S. aureus* (incluyendo las cepas resistentes a penicilina y meticilina) y otros cocos gram positivos aerobios al unirse reversiblemente a la enzima bacteriana sintetasa del ARN de transferencia de isoleucil; no se ha observado resistencia cruzada entre la mupirocina y otros antibióticos. Un estudio con grupo control y placebo realizado en 34 pacientes portadores de *S. aureus* encontró que el tratamiento mensual con mupirocina nasal redujo la incidencia de colonización nasal y las infecciones cutáneas por lo menos durante 1 año.⁷⁷ La mupirocina fue administrada por vía intranasal 2 veces al día durante 5 días y los efectos colaterales fueron mínimos. Son necesarios más estudios para confirmar los beneficios de la mupirocina.⁹⁶ Sin embargo, debido a que puede ocurrir resistencia a la mupirocina⁹⁷ y a la recolonización después del tratamiento,⁹³ debe evitarse su

uso indiscriminado. Este medicamento ha sido autorizado por la *Food and Drug Administration* de los EUA para el tratamiento tópico del impétigo.

ESTAFILOCOCOS COAGULASA NEGATIVA

S. epidermidis y otros estafilococos coagulasa negativa son microorganismos de bajo potencial patogénico que se presentan universalmente como parte de la flora cutánea normal. Debido a su ubicuidad, a menudo se les aísla de las muestras obtenidas para cultivo, pero son con mayor frecuencia un contaminante y no un patógeno verdadero. Sin embargo, bajo ciertas circunstancias estos microorganismos pueden ser productores de una enfermedad importante.⁹⁸ En la gran mayoría de los casos *S. epidermidis* es un germen oportunista que produce infecciones sólo en los pacientes con enfermedades graves. Principalmente, *S. epidermidis* produce infecciones en pacientes con catéteres intravenosos o prótesis. Muchas cepas producen un exopolisacárido que funciona como cápsula. Esta cepa mucosa es una adhesina que une el microorganismo a las prótesis y también inhibe la acción de los antibióticos, lo que contribuye a la patogenicidad.

En la actualidad, *S. epidermidis* es la causa principal de bacteremia nosocomial que resulta sobre todo del uso de catéteres intravenosos, principalmente de los catéteres colocados en las venas centrales. Los pacientes con este tipo de infecciones pueden tener signos de flebitis en el sitio de la colocación del catéter y pueden presentar fiebre discreta o elevaciones térmicas en agujas. Deberá retirarse la aguja o catéter intravenoso y administrarse un ciclo de antibióticos parenterales. La infección metastásica es rara, pero puede ser grave. *S. epidermidis* puede ser una causa importante de bacteremia en los pacientes inmunosuprimidos.⁹⁹ También es la causa principal de bacteremia en las unidades pediátricas de cuidados intensivos, en donde las infecciones son resultado sobre todo de la administración intravenosa de emulsiones de lípidos.¹⁰⁰ La mortalidad de los pacientes con infecciones por *S. epidermidis* es de cerca del 40 por ciento, en parte porque los pacientes tienen enfermedades subyacentes graves; la mortalidad atribuible únicamente a la infección es cercana al 13 por ciento.

Un problema más grave se presenta cuando *S. epidermidis* y otros estafilococos coagulasa negativa infectan las derivaciones aurículo-ventriculares. En los pacientes con esta condición pueden aparecer bacteremia, meningitis, o ambas. Además del tratamiento con dosis elevadas de antibióticos, con frecuencia el tratamiento requiere la revisión o el retiro de la derivación. También pueden infectarse las prótesis vasculares y articulares. Habitualmente estas infecciones son insidiosas y podrán manifestarse más por dolor y disfunción articular que por fiebre y signos de inflamación local. El diagnóstico puede ser difícil, ya que *S. epidermidis* puede obtenerse del aspirado articular como un patógeno o como un contaminante. *S. epidermidis* también puede dar origen a infecciones insidiosas de heridas y huesos; en este caso también resulta difícil el diagnóstico, pero la observación de estos microorganismos en la muestra teñida con técnica de Gram, su aislamiento persistente en los cultivos y la ausencia de otros patógenos deberán sugerir su participación en la etiología.

El problema terapéutico más grave que puede causar *S. epidermidis* es la endocarditis en una válvula protésica. Típicamente la enfermedad tiene una evolución subaguda, pero la erradicación de los microorganismos suele ser muy difícil a causa de la resistencia a los antibióticos. Debe intentarse el tratamiento médico con altas dosis de antibióticos, pero el recambio vascular es necesario si la infección persiste o si aparece insuficiencia importante de la prótesis. La mortalidad es elevada, aproximadamente del 50 por ciento, con o sin tratamiento quirúrgico. Con menos frecuencia *S. epidermidis* y otras especies de estafilococos coagulasa negativa producen endocarditis en válvulas naturales.¹⁰¹

Para la infección establecida por *S. epidermidis* es difícil establecer un tratamiento adecuado con antibióticos. La mayor parte de las cepas son resistentes a la meticilina y a otras penicilinas semisintéticas; aunque gran número de cepas son sensibles a las cefalosporinas en la prueba de difusión de discos, estos resultados se correlacionan mal con la actividad bactericida real. La vancomicina, gentamicina y rifampicina son bactericidas contra la mayor parte de las cepas de *S. epidermidis*. La resistencia a la vancomicina o la rifampicina es rara, pero puede aparecer durante el tratamiento. Por lo general la vancomicina es el fármaco de elección, pero en infecciones graves debe considerarse la adición de rifampicina o

gentamicina. Puede ser necesario enviar a los pacientes de difícil tratamiento a un centro médico donde se investiguen nuevos métodos terapéuticos.

S. saprophyticus es un miembro coagulasa negativa de la flora cutánea normal que puede distinguirse del *S. epidermidis* basándose en su resistencia al antibiótico novobiocina. Anteriormente considerado como no patógeno, ahora está claro que *S. saprophyticus* es causa importante de infecciones del aparato urinario. Sigue a *Escherichia coli* como causa de cistitis en mujeres jóvenes con vida sexual activa, contribuyendo al 11 por ciento de todas las infecciones vesicales encontradas en el servicio médico de una universidad. Es mucho menos probable que *S. saprophyticus* produzca infecciones en los varones; sin embargo, *S. saprophyticus* con frecuencia infecta a hombres de edad avanzada sometidos a instrumentación de las vías urinarias. Las manifestaciones clínicas de las infecciones por este microorganismo son semejantes a otras infecciones del aparato urinario, la bacteremia y la toxicidad sistémicas son raras incluso cuando existe infección de las vías urinarias superiores. *S. saprophyticus* es sensible a la mayor parte de los antimicrobianos que se utilizan en el tratamiento de las infecciones de las vías urinarias.

Bibliografía

1. Tuomanen EI, Austrian R, Masure HR: Pathogenesis of pneumococcal infection. N Engl J Med 332:1280, 1995 [PMID 7708073]
2. Obaro SK, Monteil MA, Henderson DC: The pneumococcal problem. BMJ 312: 1521, 1996 [PMID 8646147]
3. Kim PE, Musher DM, Glezen WP, et al: Association of invasive pneumococcal disease with season, atmospheric conditions, air pollution, and the isolation of respiratory viruses. Clin Infect Dis 22:100, 1996 [PMID 8824973]
4. Plouffe JF, Breiman RF, Facklam RR, et al: Bacteremia with *Streptococcus pneumoniae*: implications for therapy and prevention. Streptococcus pneumoniae JAMA 275:194, 1996
5. Cherian T, Steinhoff MC, Harrison LH, et al: A cluster of invasive pneumococcal disease in young children in child care. JAMA 271:695, 1994 [PMID 8309033]
6. Osler W: The Principles and Practice of Medicine: Designed for the Use of Practitioners and Students of Medicine. D Appleton & Co, New York, 1892, p 517
7. Lippmann ML, Goldberg SK, Walkenstein MD, et al: Bacteremic pneumococcal pneumonia: a community hospital experience. Chest 108:1608, 1995 [PMID 7497769]
8. Afessa B, Greaves WL, Frederick WR: Pneumococcal bacteremia in adults: a 14-year experience in an inner-city university hospital. Clin Infect Dis 21:345, 1995 [PMID 8562743]
9. Janoff EN, O'Brien J, Thompson P, et al: *Streptococcus pneumoniae* colonization, bacteremia, and immune response among persons with human immunodeficiency virus infection, Infect Dis 167:149, 1996
10. Frankel RE, Virata M, Hardalo C, et al: Invasive pneumococcal disease: clinical features, serotypes, and antimicrobial resistance patterns in cases involving patients with and without human immunodeficiency virus infection. Clin Infect Dis 23:577, 1996 [PMID 8879783]

11. Collazos J, Fernandez A, Mayo J, et al: Pulmonary gangrene secondary to pneumococcal pneumonia in a patient with AIDS. Clin Infect Dis 24:268, 1997 [PMID 9114161]
12. Rodriguez-Cr  ixems M, Munoz P, Miranda E, et al: Recurrent pneumococcal bacteremia: a warning of immunodeficiency. Arch Intern Med 156:1429, 1996
13. Rose DN, Schechter CB, Sacks HS: Influenza and pneumococcal vaccination of HIV-infected patients: a policy analysis. Am J Med 92:160, 1993
14. Davies HD, McGeer A, Schwartz B, et al: Invasive group A streptococcal infections in Ontario, Canada. N Engl J Med 335:547, 1996
15. Patel M, Ahrens JC, Moyer DV, et al: Pneumococcal soft-tissue infections: a problem deserving more recognition. Clin Infect Dis 19:149, 1994 [PMID 7948518]
16. Murph RC, Matulis WS, Hernandez JE: Rapidly fatal pneumococcal sepsis in a healthy adult. Clin Infect Dis 22:375, 1996 [PMID 8838203]
17. Spataro V, Marone C: Rhabdomyolysis associated with bacteremia due to *Streptococcus pneumoniae*: case report and review. Clin Infect Dis 17:1063, 1993 [PMID 8110933]
18. Myers KA, Marrie TJ: Thrombotic microangiopathy associated with *Streptococcus pneumoniae* bacteremia: case report and review. Clin Infect Dis 17:1037, 1993 [PMID 8110927]
19. Carratala J, Alcaide F, Fernandez-Sevilla A, et al: Bacteremia due to viridans streptococci that are highly resistant to penicillin: increase among neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 20:1169, 1995 [PMID 7619995]
20. Jacoby GA: Prevalence and resistance mechanisms of common bacterial respiratory pathogens. Clin Infect Dis 18:951, 1994
21. Breiman RF, Butler JC, Tenover FC, et al: Emergence of drug-resistant pneumococcal infections in the United States. JAMA 271:1831, 1994 [PMID 8196139]
22. Hofmann J, Cetron MS, Farley MM, et al: The prevalence of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Atlanta. N Engl J Med 333:481, 1995 [PMID 7623880]
23. Jernigan DB, Cetron MS, Breiman RF: Minimizing the impact of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* (DRSP): a strategy from the DRSP Working Group. JAMA 275:206, 1996 [PMID 8604173]
24. Friedland IR, McCracken GH Jr: Management of infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. N Engl J Med 331:377, 1994 [PMID 8028618]
25. Pacheco TR, Cooper CK, Hardy DJ, et al: Failure of cefotaxime treatment in an adult with *Streptococcus pneumoniae* meningitis. Am J Med 102:303, 1997 [PMID 9217602]
26. Butler JC, Hofmann J, Cetron MS, et al: The continued emergence of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States: an update from the Centers for Disease Control and Prevention's Pneumococcal Sentinel Surveillance System. J Infect Dis 174:986, 1996

27. Sankilampi U, Honkanen PO, Bloigu A, et al: Antibody response to pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in the elderly. J Infect Dis 173:387, 1996 [PMID 8568300]
28. Prevention of pneumococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 46:1, 1997
29. Pneumococcal and influenza vaccination levels among adults aged ³ 65 years-United States, 1995. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 46:913, 1997
30. Musher DM, Groover JE, Rowland JM, et al: Antibody to capsular polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae*: prevalence, persistence, and response to revaccination. Clin Infect Dis 17:66, 1993 [PMID 8353248]
31. Fletcher TJ, Tunnicliffe WS, Hammond K, et al: Simultaneous immunisation with influenza vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with chronic respiratory disease. BMJ 314:1663, 1997 [PMID 919329]
32. Schlievert PM: Role of superantigens in human disease. J Infect Dis 167:997, 1993
33. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM, et al: Diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: a practice guideline. Clin Infect Dis 25:574, 1997 [PMID 9314443]
34. Navarro VJ, Axelrod PI, Pinover W, et al: A comparison of *Streptococcus pyogenes* (group A streptococcal) bacteremia at an urban and suburban hospital: the importance of intravenous drug use. Arch Intern Med 153:2679, 1993 [PMID 8250663]
35. Moses AE, Mevorach D, Rahav G, et al: Group A streptococcus bacteremia at the Hadassah Medical Center in Jerusalem. Clin Infect Dis 20:1393, 1995 [PMID 7620031]
36. De Quiros JCLB, Moreno S, Cercenado E, et al: Group A streptococcal bacteremia: a 10-year prospective study. Medicine (Baltimore) 76:238, 1997
37. Baddour LM: Infective endocarditis caused by b-hemolytic streptococci. The Infectious Diseases Society of America's Emerging Infections Network. Clin Infect Dis 26:66, 1998
38. Bisno AL, Stevens DL: Streptococcal infections of skin and soft tissues. N Engl J Med 334:240, 1996 [PMID 8532002]
39. Eriksson B, Jorup-Ronstrom C, Karkkonen K, et al: Erysipelas: clinical bacteriologic spectrum and serological aspects. Clin Infect Dis 23:1091, 1996 [PMID 8922808]
40. Invasive group A streptococcal infections-United Kingdom, 1994. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 43:401, 1994
41. Chaussee MS, Liu J, Stevens DL, et al: Genetic and phenotypic diversity among isolates of *Streptococcus pyogenes* from invasive infections. J Infect Dis 173:901, 1996 [PMID 8603969]
42. Kaul R, McGeer A, Low DE, et al: Population-based surveillance for group A streptococcal necrotizing fasciitis: clinical features, prognostic indicators, and microbiologic analysis of seventy-seven cases. Am J Med 103:18, 1997 [PMID 9236481]
43. Wilson GJ, Talkington DF, Gruber W, et al: Group A streptococcal necrotizing fasciitis following varicella in children: case reports and review. Clin Infect Dis 20:1333, 1995

44. Perez CM, Kubak BM, Cryer HG, et al: Adjunctive treatment of streptococcal toxic shock syndrome using intravenous immunoglobulin: case report and review. *Am J Med* 102:111, 1997 [PMID 9209207]
45. Stollerman GH: Rheumatic fever. *Lancet* 349:935, 1997
46. Fujikawa J, Struewing JP, Hyams KC, et al: Oral erythromycin prophylaxis against *Streptococcus pyogenes* infection in penicillin-allergic military recruits: a randomized clinical trial. *J Infect Dis* 166:162, 1992 [PMID 1607691]
47. Berrios X, del Campo E, Guzman B, et al: Discontinuing rheumatic fever prophylaxis in selected adolescents and young adults: a prospective study. *Ann Intern Med* 118: 401, 1993 [PMID 8439112]
48. Seppala H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, et al: The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. *N Engl J Med* 337:441, 1997
49. Wagner JG, Schlievert PM, Assimakopoulos AP, et al: Acute group G streptococcal myositis associated with streptococcal toxic shock syndrome: case report and review. *Clin Infect Dis* 23:1159, 1996 [PMID 8922817]
50. Hirose Y, Yagi K, Honda H, et al: Toxic shock-like syndrome caused by non-group A β -hemolytic streptococci. *Arch Intern Med* 157:1891, 1997 [PMID 9290550]
51. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 45:1, 1996
52. Decreasing incidence of perinatal group B streptococcal disease—United States, 1993–1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 46:473, 1997
53. Jackson LA, Hilsdon R, Farley MM, et al: Risk factors for group B streptococcal disease in adults. *Ann Intern Med* 123:415, 1995 [PMID 7639440]
54. Farley MM, Harvey RC, Stull T, et al: A population-based assessment of invasive disease due to group B *Streptococcus* in nonpregnant adults. *N Engl J Med* 328:1807, 1993 [PMID 8502269]
55. Munoz P, Llanaqueo A, Rodriguez-Créixems M, et al: Group B streptococcus bacteremia in nonpregnant adults. *Arch Intern Med* 157:213, 1997 [PMID 9009979]
56. Domingo P, Barquet N, Alvarez M, et al: Group B streptococcal meningitis in adults: report of twelve cases and review. *Clin Infect Dis* 25:1180, 1997 [PMID 9402379]
57. Schlievert PM, Gocke JE, Deringer JR: Group B streptococcal toxic shock-like syndrome: report of a case and purification of an associated pyrogenic toxin. *Clin Infect Dis* 17:26, 1993
58. Cohen LF, Dunbar SH, Sirbasku DM, et al: *Streptococcus bovis* infection of the central nervous system: report of two cases and review. *Clin Infect Dis* 25:819, 1997 [PMID 9356795]
59. Bochud P-Y, Calandra T, Francioli P, et al: Bacteremia due to viridans streptococci in neutropenic patients: a review. *Am J Med* 97:256, 1994
60. Shinzato T, Saito A: The *Streptococcus milleri* group as a cause of pulmonary infections. *Clin Infect Dis* 21(suppl 3):S238, 1995

61. Enting RH, de Gans J, Blankevoort JP, et al: Meningitis due to viridans streptococci in adults. *J Neurol* 244:435, 1996
62. Wilson WR, Karchmer AW, Dajani AS, et al: Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci, and HACEK microorganisms. *JAMA* 274:1706, 1995 [PMID 7474277]
63. Patterson JE, Sweeney AH, Simms M, et al: An analysis of 110 serious enterococcal infections: epidemiology, antibiotic susceptibility, and outcome. *Medicine (Baltimore)* 74:191, 1995
64. Pallares R, Pujol M, Pena C, et al: Cephalosporins as risk factor for nosocomial *Enterococcus faecalis* bacteremia: a matched case-control study. *Arch Intern Med* 153:1581, 1993
65. Stevenson KB, Murray EW, Sarubbi FA: Enterococcal meningitis: report of four cases and review. *Clin Infect Dis* 18:233, 1994 [PMID 8161632]
66. Losonsky GA, Wolf A, Schwalbe RS, et al: Successful treatment of meningitis due to multiply resistant *Enterococcus faecium* with a combination of intrathecal teicoplanin and intravenous antimicrobial agents. *Clin Infect Dis* 19:163, 1994 [PMID 7948523]
67. Watanakunakorn C, Patel R: Comparison of patients with enterococcal bacteremia due to strains with and without high-level resistance to gentamicin. *Clin Infect Dis* 17:74, 1993
68. Murray BE: Vancomycin-resistant enterococci. *Am J Med* 101:284, 1997
69. Edmond MB, Ober JF, Dawson JD, et al: Vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: natural history and attributable mortality. *Clin Infect Dis* 23:1234, 1996 [PMID 8953064]
70. Norris AH, Reilly JP, Edelstein PH, et al: Chloramphenicol for the treatment of vancomycin-resistant enterococcal infections. *Clin Infect Dis* 20:1137, 1995 [PMID 7619989]
71. Linden PK, Pascule AW, McDevitt D, et al: Effect of quinupristin/dalfopristin on the outcome of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteraemia: comparison with a control cohort. *J Antimicrob Chemother* 39:145, 1997 [PMID 9511079]
72. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. Recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 44:1, 1995
73. Quale J, Landman D, Saurina G, et al: Manipulation of a hospital antimicrobial formulary to control an outbreak of vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis* 23:1020, 1996
74. Kluytmans JAJW, Mouton JW, Ijzerman EPF, et al: Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* as a major risk factor for wound infections after cardiac surgery. *J Clin Infect Dis* 171:216, 1995
75. Pujol M, Pena C, Pallares R, et al: Nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteremia among nasal carriers of methicillin-resistant and methicillin-susceptible strains. *Am J Med* 100:509, 1996
76. Sheretz RJ, Reagan DR, Hampton KD, et al: A cloud adult: the *Staphylococcus aureus*-virus interaction revisited. *Ann Intern Med* 124:539, 1996 [PMID 8597316]
77. Raz R, Miron D, Colodner R, et al: A 1-year trial of nasal mupirocin in the prevention of recurrent staphylococcal nasal colonization and skin infection. *Arch Intern Med* 156:1109, 1996

78. Tabaqchali S: Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: Apocalypse now? Lancet 350:1644, 1997
79. Jensen AG, Espersen F, Skinhøj P, et al: Bacteremic *Staphylococcus aureus* spondylitis. Arch Intern Med 158:509, 1998 [PMID 9508229]
80. Launtenschlager S, Herzog C, Zimmerli W: Course and outcome of bacteremia due to *Staphylococcus aureus*: evaluation of different clinical case definitions. Clin Infect Dis 16:567, 1993
81. Wilson R, Hamburger M: Fifteen years' experience with staphylococcus septicemia in a large city hospital: analysis of fifty-five cases in the Cincinnati General Hospital, 1940 to 1954. Am J Med 22:437, 1957
82. Nolan CM, Beaty HN: *Staphylococcus aureus* bacteremia: current clinical patterns. Am J Med 60:495, 1976 [PMID 1274983]
83. Jernigan JA, Farr BM: Short-course therapy of catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. Ann Intern Med 119:304, 1993 [PMID 8328740]
84. Malanoski GJ, Samore MH, Pefanis A, et al: *Staphylococcus aureus* catheter-associated bacteremia: minimal effective therapy and unusual infectious complications associated with arterial sheath catheters. Arch Intern Med 155:1161, 1995 [PMID 7763121]
85. Ribera E, Gomez-Jimenez J, Cortes E, et al: Effectiveness of cloxacillin with and without gentamicin in short-term therapy for right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med 125:969, 1996 [PMID 8967707]
86. Heldman AW, Hartert TV, Ray SC, et al: Oral antibiotic treatment of right-sided staphylococcal endocarditis in injection drug users: prospective randomized comparison with parenteral therapy. Am J Med 101:68, 1996 [PMID 8686718]
87. Kain KC, Schulzer M, Chow AW: Clinical spectrum of nonmenstrual toxic shock syndrome (TSS): comparison with menstrual TSS by multivariate discriminant analyses. Clin Infect Dis 16:100, 1993 [PMID 8448283]
88. Graham DR, O'Brien M, Hayes JM, et al: Postoperative toxic shock syndrome. Clin Infect Dis 20:895, 1995 [PMID 7795091]
89. Mulligan ME, Murray-Leisure KA, Standiford HC, et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a consensus review of the microbiology, pathogenesis, and epidemiology with implications for prevention and management. Am J Med 94:313, 1993
90. Michel M, Gutmann L: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci: therapeutic realities and possibilities. Lancet 349:1901, 1997
91. Boyce JM: Are the epidemiology and microbiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* changing? JAMA 279:623, 1998
92. Sanford MD, Widmer AF, Bale MJ, et al: Efficient detection and long-term persistence of the carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 19:1123, 1994
93. Watanakunakorn C: Treatment of infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Ann Intern Med 97: 376, 1982
94. Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, et al: Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. Lancet 350:1 670, 1997

95. Edmond MB, Wenzel RP, Pasculle AW: Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: perspectives on measures needed for control. *Ann Intern Med* 124:329, 1996 [PMID 8554229]
96. Doebbeling BN, Breneman DL, Neu HC, et al: Elimination of *Staphylococcus aureus* nasal carriage in health care workers: analysis of six clinical trials with calcium mupirocin ointment. *Clin Infect Dis* 17:466, 1993 [PMID 8218691]
97. Janssen DA, Zarins LT, Schaberg DR, et al: Detection and characterization of mupirocin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 37:2003, 1993
98. Rupp ME, Archer GL: Coagulase-negative staphylococci: pathogens associated with medical progress. *Clin Infect Dis* 19:231, 1994 [PMID 7986894]
99. Dahmash NS, Chowdhury MNH, Fayed DF: Coagulase-negative staphylococcal bacteraemia with special reference to septic shock: experience in an intensive care unit. *J Infect* 29:295, 1994 [PMID 7884223]
100. Shiro H, Muller E, Takeda S, et al: Protentiation of *Staphylococcus epidermidis* catheter-related bacteremia by lipid infusions. *J Infect Dis* 171:220, 1995 [PMID 7798668]
101. Vandenesch F, Etienne J, Reverdy ME, et al: Endocarditis due to *Staphylococcus lugdunensis* report of 11 cases and review. *Clin Infect Dis* 17:871, 1993 [PMID 8286628]

II INFECCIONES POR BACILOS GRAM NEGATIVOS

DR. ROBERT H. RUBIN

Salmonelosis

Existen más de 2 000 serotipos de *Salmonella* antigénicamente distintos que se agrupan en tres divisiones ecológicas: (1) los que están muy adaptados a los humanos (2) los que están muy adaptados a huéspedes no humanos y (3) los que no están adaptados a huéspedes específicos. En la primera división se encuentran cepas de *S. typhi* y paratifoidea. La segunda incluye organismos que rara vez son patógenos para los humanos con la excepción ocasional de *S. dublin* (un patógeno equino) y de *S. cholerae-suis* (un patógeno porcino). La tercera categoría contiene más de 1,800 serotipos que están ampliamente distribuidos en la naturaleza y que causan más del 80 por ciento de las infecciones por *Salmonella* en los Estados Unidos y Europa.¹

Las salmonellas se distinguen con base en las pruebas serológicas que definen al antígeno O (somático o de la pared celular) y al H (flagelar). El antígeno O define el serogrupo al que pertenece una cepa determinada: todos los miembros de un serogrupo comparten un antígeno O común. Se han definido nueve serogrupos del A al I; los grupos A el E son responsables de más del 90 por ciento de las enfermedades en humanos. Los antígenos H determinan los serotipos individuales dentro del grupo. Las pruebas serológicas son de gran importancia clínica y epidemiológica: ciertos serotipos tienden a asociarse con algunos síndromes clínicos en particular y los serotipos pueden servir para el control y rastreo durante epidemias en gran escala.¹

EPIDEMIOLOGIA

Se calcula que en los Estados Unidos se presentan dos millones de infecciones por *Salmonella* cada año. La incidencia máxima ocurre en el verano y otoño y se relaciona con brotes de intoxicación alimentaria. No hay predominio de sexo, siendo su frecuencia más alta en personas menores de 20 y mayores de 70 años; el promedio más elevado se encuentra en los niños (cerca de 130 casos por 100,000 habitantes). Una vez que un miembro de una familia es infectado por salmonelas la probabilidad de que cuando menos otro miembro desarrolle la enfermedad es de cerca del 60 por ciento.¹

En los humanos la infección no tifoídica por *Salmonella* ocurre por la ingesta de alimentos (v.gr. aves, derivados de huevo, leche cruda y carne) que han sido contaminados con salmonelas que son endémicas en la población de aves y ganado. Además, la enfermedad puede diseminarse por la transmisión de persona a persona. *S. enteritidis* es responsable en la actualidad del 25 por ciento de los casos de salmonelosis en los Estados Unidos, y más del 80 por ciento de estas infecciones se han debido a huevos mal cocinados. Este organismo infecta los ovarios de las gallinas ponedoras, causando la contaminación del contenido interno de los huevos con cascarón intacto, con transmisión vertical de las poblaciones de crianza a las gallinas ponedoras de huevo. La infección se mantiene por contaminación del ambiente, distribución de los cascarones de huevos y la práctica de cocinar combinando varios huevos. Se requieren medidas de control agresivo en el ganado y la industria del huevo para manejar esta epidemia creciente, que ha tenido mayor impacto en hospitales, guarderías e instituciones psiquiátricas. En estos sitios, la tasa de casos fatales es de 2.3 por ciento, que es 10 veces mayor que en la población general, afectando especialmente a los ancianos y neonatos.²⁻⁵

Otras fuentes no alimentarias de infección por *Salmonella* no tifoídica de importancia son las mascotas exóticas (en

especial tortugas, iguanas y otros reptiles⁶⁾) y el fumar marihuana contaminada.

S. typhi se encuentra solo en los humanos. En un punto en el ciclo epidemiológico de la fiebre tifoidea un portador humano disemina la enfermedad por contacto directo o en forma indirecta a través de la contaminación fecal del agua o alimentos. Más de la mitad de los casos en los Estados Unidos ocurren en viajeros que regresan de áreas endémicas como México y la India.^{1,7}

PATOGENIA Y PATOLOGIA

La infección por *Salmonella* requiere de un número suficiente de organismos para colonizar el intestino delgado, para *S. typhi*, la dosis infecciosa media (DI₅₀) varía del 10⁶ a 10⁹ organismos. Debido a que el ambiente ácido del estómago protege contra la infección, la posibilidad de infección aumenta por el uso de antiácidos o si existe aclorhidria de cualquier causa. Los opiáceos, que disminuyen la motilidad gastrointestinal, pueden permitir la proliferación bacteriana y empeorar la infección.

Las salmonelas usan proyecciones de sus superficies denominadas fimbrias para adherirse a células epiteliales especializadas del intestino denominadas células M. Las células M son especialmente numerosas en las placas de Peyer del íleon. Después de su adherencia las bacterias se internalizan por endocitosis y después inducen las enzimas responsables de la producción de prostaglandinas. La inflamación generada por las bacterias invasoras y por la producción de prostaglandina E₂ causa secreción de cloro y diarrea. Las cepas no invasoras son incapaces de invadir las células M del íleon. En el caso especial de *S. typhi*, su polisacárido capsular Vi tiene un papel patogénico importante al conferir resistencia a la fagocitosis mediada por anticuerpos, la activación del complemento por la vía alterna y la lisis mediada por complemento.^{1,8-10}

Después de que las salmonelas penetran la pared intestinal se multiplican dentro de los folículos linfoides intestinales. Si no son contenidas por las defensas locales se extienden hacia el drenaje de los ganglios linfáticos mesentéricos. En la mayoría de las infecciones por *Salmonella*, los nódulos linfáticos o la pared intestinal marcan el límite de la invasión. Sin embargo *S. typhi*, y en menos grado otras salmonelas, pueden pasar hacia el conducto linfático torácico y de ahí alcanzar la circulación general. Con la infección por *S. typhi*, los pacientes que al inicio tenían coprocultivos positivos eliminarán después la infección intestinal; sin embargo, debido a que la bacteremia persiste ocurre infección hepática y del árbol biliar. La bilis infectada recontamina el intestino alrededor de dos semanas después de la ingestión inicial.¹ Existen variaciones a este patrón.

S. anatum, *S. derby* y *S. newport* generalmente solo tienen fase intestinal. *S. typhimurium* parece tener una virulencia intermedia. *S. cholerae-suis* pasa con rapidez hacia la circulación sanguínea, por lo que apenas llega a tener repercusión sobre el intestino y ganglios linfáticos.¹

Se entiende de manera muy incompleta el papel de las defensas específicas del huésped en la salmonelosis. La importancia de la actividad fagocítica y bactericida se demuestra con claridad por la mayor incidencia y severidad de las infecciones en pacientes con anemia de células falciformes o lupus eritematoso generalizado y en los que han sufrido una esplenectomía. La inmunidad mediada por células tal vez también sea importante, como se pone de manifiesto en los informes de bacteremia severa por *Salmonella* en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Aunque la inmunidad humoral parece tener una función protectora importante, aún no se ha definido por completo el antígeno específico contra el que deben dirigirse los anticuerpos.¹

Las características patológicas de la infección por *Salmonella* son la hiperplasia e hipertrofia reticuloendotelial, en particular de los ganglios linfoides intestinales y abdominales, aunque también del bazo, hígado y médula ósea. La lesión típica revela fagocitosis intensa de las bacterias por macrófagos activados. Cuando la infección está limitada al intestino

(gastroenteritis por *Salmonella*) existe inflamación ileal relativamente superficial que afecta la mucosa y la lámina propia. Los ganglios de drenaje linfático mesentérico están edematizados y pueden tener pequeños sitios de necrosis focal. Si no se resuelve la hiperplasia de los folículos linfoides del intestino, la mucosa suprayacente puede necrosarse 1 a 2 semanas después del inicio de los síntomas clínicos. Ocurre hemorragia o perforación si la necrosis es extensa.¹

MANIFESTACIONES CLINICAS

Las manifestaciones clínicas de la salmonelosis pueden dividirse en gastroenteritis, fiebre entérica (enfermedad parecida a la tifoidea), bacteremia con o sin infección diseminada y estado de portador asintomático. Cada serotipo de *Salmonella* puede producir cualquiera de los síndromes clínicos. Sin embargo, ciertos serotipos tienden a asociarse en forma constante con manifestaciones específicas: *S. newport*, *S. enteritidis*, *S. anatum* y muchos otros serotipos se asocian con gastroenteritis; *S. typhi* y las bacterias de la paratifoidea se asocian con la fiebre entérica, mientras que *S. cholerae-suis* se relaciona con bacteremia. El estado de portador puede ser producido por todas las salmonelas. *S. typhimurium* es de particular interés ya que es la causa más frecuente de gastroenteritis, bacteremia y estado de portador.¹

Gastroenteritis Las salmonelas no tifoídicas son responsables de cerca del 10 al 15 por ciento de todos los síndromes de intoxicación alimentaria que ocurren en los Estados Unidos cada año. El periodo de incubación suele ser de 8 a 48 horas. Los síntomas iniciales son náusea y vomito seguido a las pocas horas por cólico abdominal y diarrea. El dolor es típicamente periumbical o localizado en el cuadrante inferior derecho del abdomen. La diarrea persiste de 3 a 4 días, pero en raras ocasiones dura más de una semana. La gastroenteritis varía en severidad desde un síndrome leve a un cuadro muy severo con evacuaciones sanguinolentas, mucosas y con tenesmo importante. Las formas más graves tienden a ocurrir en pacientes con aclorhidria. Tanto la incidencia como la severidad de la gastroenteritis por *Salmonella* parecen estar aumentadas en los pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria.

La temperatura está moderadamente elevada (> 102°F [38.9°C]) en casi la mitad de los casos, y por lo común retorna a la normalidad después de 1 a 2 días. Una curva de temperatura en agujas sugiere la presencia de bacteremia y/o infección metastásica. Se considera que ocurre bacteremia transitoria en el 1 a 4 por ciento de los casos. Otros hallazgos físicos importantes se localizan en el abdomen e incluyen dolor leve o signos que semejan una apendicitis aguda, colecistitis o ruptura visceral.¹

Fiebres entéricas El periodo de incubación de la infección por *Salmonella* es inversamente proporcional al tamaño de inóculo infectante, siendo en general de 1 a 2 semanas.¹ Cerca del 10 por ciento de los pacientes tienen diarrea al principio. La fiebre aparece una semana después de la exposición y aumenta lentamente en un periodo de varios días. Pronto le siguen malestar general, anorexia, mialgias, artralgias, tos, dolor de garganta y cefalea [ver tabla 1].¹

Tabla 1 Datos clínicos y de laboratorio en la fiebre tifoidea no tratada

Periodo después de la ingestión (semanas)	Manifestaciones de la enfermedad	Hemocultivos	Coprocultivos/ urocultivos	Prueba de Widal
Periodo de incubación (0-1)	Diarrea en el 10 a 20% de los pacientes	Negativo	Positivo en forma temporal/negativo	Negativa
Fase de invasión activa (1-2)	Cefalea, malestar, mialgias, anorexia, náusea, tos, ardor, faríngeo, constipación y quizá diarrea	80-90% positivo	Negativo/negativo	20% positiva
Enfermedad establecida (2-4)	Toxemia, molestia abdominal, síndromes neuropsiquiátricos, ulceración intestinal, síndromes genitorurinarios, bronquitis, bradicardia relativa, esplenomegalia, hepatomegalia, manchas rosas, anemia, leucopenia y quizá perforación y hemorra intestinal	80-90% positivo	80% positivo/ 25% positivo	50% positiva
Periodo de convalecencia (4-5)	Posibles recaídas intercurrentes	Negativo a menos que la enfermedad continúe u ocurra una recaída	50% positivo/ 10% positivo	80% positiva
Periodo de complicaciones focales tardías (después de 5)	Colecistitis, osteomielitis y abscesos de tejidos blandos	Negativo a menos que la enfermedad continúe u ocurra una recaída	Ambos disminuyen en cultivos positivos con el tiempo	

Hacia el final de la primera semana de síntomas (2 a 3 semanas después de la exposición) los pacientes no tratados suelen tener fiebre persistente, confusión mental, coriza, tos, dolor de garganta, dolor torácico, anorexia, dolor abdominal, náusea y vomito, así como un supuesto olor corporal fétido y rancio. La constipación es más común en la diarrea. El examen físico revela bradicardia relativa para el grado de fiebre, esplenomegalia y hepatomegalia. Aparecen manchas de color rosa en forma típica en la cara anterior del tórax, siendo máculas irregulares elevadas, de 2 a 4 mm de diámetro, que desaparecen a la presión, aparecen en racimos de 5 a 15, duran de 3 a 4 días y después desaparecen sin dejar cicatriz. Los cultivos de estas máculas a menudo son positivos para *S. typhi*.¹

Aún sin tratamiento, los pacientes con fiebre tifoidea pueden comenzar a mejorar después de 2 a 4 semanas. La

recuperación es gradual y la fiebre desaparece en forma lenta. Sin embargo, pueden ocurrir varias complicaciones no metastásicas durante este periodo: perforación intestinal (en 2 a 3 por ciento de los pacientes), hemorragia intestinal (en 3 a 20 por ciento), colecistitis aguda (2 por ciento), neumonía (5 por ciento) y miocarditis (1 a 2 por ciento). Alrededor del 25 por ciento de los pacientes excretan *S. typhi* en la orina, una pequeña fracción tiene pielonefritis, prostatitis o epididimitis (con o sin orquitis) clínica. La glomerulonefritis por complejos inmunes, el aborto espontáneo y el parto prematuro son otras complicaciones importantes.¹

Bacteremia e infección focal Una bacteremia transitoria insignificante puede acompañar a una gastroenteritis que cursa sin más complicaciones. La bacteremia sostenida que produce una incidencia relativamente alta (de 8 a 10 por ciento) de infección metastásica se desarrolla en pacientes con trastornos linfoproliferativos, cardiopatías valvulares y aneurismas ateroscleróticos de la aorta. *S. cholerae-suis* es la causa más frecuente del síndrome de bacteremia sostenida,¹ *S. typhimurium* y *S. heidelberg* también son organismos causales comunes.

Cuando la bacteremia es muy importante sugiere la presencia de una infección local intravascular, y los organismos infectantes más comunes son *S. cholerae-suis* y *S. typhimurium*; los principales sitios de infección son el endotelio de grandes arterias (en especial la aorta abdominal y los vasos íleo-femorales) y el endocardio. Virtualmente todas las infecciones intravasculares por *Salmonella* ocurren en individuos mayores de 50 años.^{11,12}

La endocarditis por *Salmonella* tiende a afectar sitios atípicos, como la pared de aneurismas ventriculares, los trombos murales auriculares o la pared de las aurículas reumáticas. Estas infecciones responden poco al tratamiento médico. Suelen requerirse antibióticos más cirugía.^{11,12}

La meningitis por *Salmonella* puede presentarse a cualquier edad, pero es seis veces más frecuente en niños que en adultos; tres cuartas partes de los pacientes son menores de 2 años (la mayoría recién nacidos).

La osteomielitis por *Salmonella* puede afectar cualquier hueso, pero principalmente los huesos largos, las uniones costoesternales y la columna vertebral, en especial en pacientes con enfermedad de células falciformes o prótesis esqueléticas.¹ Puede ocurrir una artritis supurativa por diseminación contigua desde el hueso infectado. La artritis reactiva que recuerda al síndrome de Reiter ocurre en alrededor del 2 por ciento de las personas con gastroenteritis por *Salmonella*. Pueden desarrollarse eritema nodoso e iritis como una complicación posinfecciosa. El fenotipo HLA-B27 contribuye no solo a la severidad de la enfermedad aguda pos-*Salmonella* sino también a su pronóstico a largo plazo. La incidencia de estos síndromes reactivos es mayor en individuos que portan el antígeno de histocompatibilidad HLA-B27; en forma semejante, la artritis recurrente o crónica, la iritis o la sacroilitis aparecen solo en pacientes con este antígeno de histocompatibilidad.^{13,14}

Estado de portador El estado de portador puede seguir a una enfermedad sintomática o ser la única manifestación de la ingestión de *Salmonella*. En especial, la exposición a un inóculo pequeño conduce al desarrollo del estado de portador. La incidencia de coprocultivos positivos posterior a una infección sintomática por salmonelas no tifoídicas es de 92.5 por ciento después de dos semanas, 41 por ciento a las cuatro semanas, 17.2 por ciento a las nueve semanas, 11.6 por ciento a las 10 semanas y de 4.6 por ciento después de 20 semanas. El verdadero estado de portador de *Salmonella* ocurre si el organismo persiste en las heces fecales por 1 año o más. Esta condición se presenta del 0.2 al 0.6 por ciento de las personas infectadas con salmonellas no tifoídicas.¹ Las cifras comparables para *S. typhi* son las siguientes: 50 por ciento de cultivos positivos al mes, 20 por ciento después de 2 meses y 10 por ciento después de 3 meses, con un promedio de 3 por ciento de portadores crónicos.¹ Las dificultades para erradicar el estado de portador se relacionan con la presencia de litiasis y cicatrices en el árbol biliar, el sitio de la infección crónica. El estado de portador crónico también ocurre en pacientes con infección secundaria de las vías urinarias. La uropatía obstructiva, causada por litiasis, estenosis, tumores, hidronefrosis, tuberculosis o esquistosomiasis, predispone al estado de portador crónico de *Salmonella*.¹

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de infección *por Salmonella* se basa en el aislamiento con éxito del organismo infectante de un sitio tisular apropiado. En el caso de la fiebre tifoidea, la probabilidad de hacer un diagnóstico certero en el laboratorio se relaciona con el estadio de la enfermedad [ver tabla 1]. Los cultivos de médula ósea y de las máculas rosadas llegan a ser positivos aún cuando los cultivos de sangre, excremento y orina sean negativos, en particular en los pacientes que ya han recibido antibióticos orales.

Los resultados de los análisis hematológicos y químicos de rutina se alteran en forma no específica en la fiebre tifoidea. La anemia es común y se relaciona tanto con inflamación como con pérdida sanguínea, el número de leucocitos es normal o bajo. La leucocitosis sugiere la presencia de una complicación, como perforación intestinal o infección metastásica.

Desde su introducción en 1896, la prueba de Widal, que mide los títulos de aglutininas dirigidas contra los antígenos O y H de la *Salmonella*, ha sido utilizada para el diagnóstico de diversas infecciones por *Salmonella*. Sin embargo, la gastroenteritis y el estado de portador por *Salmonella* no inducen una respuesta de anticuerpos contra estos antígenos; por lo tanto, la utilidad clínica de la prueba se limita a las fiebres entéricas e infecciones invasivas crónicas como la osteomielitis. Aún en estas situaciones, hay algunas variables que pueden dar lugar a confusión. La administración de la vacuna llega a elevar los títulos de aglutininas; los títulos de anti-O pueden persistir elevados por meses, mientras que los anti-H por años. Estos títulos se comportan como reactantes de fase aguda, por lo que también aumentan con cualquier inflamación significativa (v.gr., hepatitis crónica activa). Además, algunos pacientes, en particular los que son tratados en forma temprana con antibióticos, quizá nunca induzcan una respuesta de anticuerpos. Por último, puede haber reacciones cruzadas entre salmonelas diferentes. Por consiguiente, la prueba de Widal es mucho menos útil que los hemocultivos cuidadosos.

TRATAMIENTO

Solo ciertos síndromes de *Salmonella* justifican un tratamiento antibiótico; en ciertos casos los antibióticos pueden incluso ser dañinos. El tratamiento antimicrobiano de las infecciones por *Salmonella* se complica por varios factores. Las salmonelas muestran una elevada frecuencia de resistencia antibiótica mediada por plásmidos; cuando los antibióticos están indicados es esencial la demostración de sensibilidad in vitro. Sin embargo, la sensibilidad in vitro no asegura la eficacia.

Gastroenteritis El tratamiento de la gastroenteritis por *Salmonella* requiere la corrección de la deficiencia de líquidos y electrolitos, el control de síntomas como dolor, náusea y vómito, y la profilaxis con antibióticos contra las consecuencias de las bacteremias aún transitorias en ciertas poblaciones de riesgo alto. La mayor parte de los antibióticos parecen aumentar la incidencia y duración del estado de portador intestinal, por lo que se emplean sólo para proteger contra la bacteremia en pacientes con riesgo alto de bacteremia e infección metastásica. Sin embargo, las fluoroquinolonas pueden disminuir la duración de los síntomas gastrointestinales y la presencia de *Salmonella* en las heces. A pesar de ello, no son raras las recaídas, por lo que en la actualidad no se recomienda el uso rutinario de estos fármacos para tratar la gastroenteritis por *Salmonella*.¹⁵⁻¹⁷

Los pacientes candidatos para la profilaxis con antibióticos incluyen: (1) recién nacidos y ancianos, los primeros por el riesgo de meningitis y los últimos por el riesgo de invasión de placas ateroscleróticas o de un aneurisma, (2) pacientes con trastornos linfoproliferativos o con inmunosupresión, incluyendo los pacientes con SIDA, (3) pacientes con alteraciones cardiovasculares conocidas o probables, (4) pacientes que presentan padecimientos de huesos y articulaciones, incluyendo la presencia de cuerpos extraños, y (5) pacientes con enfermedad de células falciformes u otras formas de hemólisis crónica.

Fiebre entérica Durante mucho tiempo el cloranfenicol ha sido la piedra angular en la terapia de la fiebre entérica. Con el

advenimiento de infecciones por *S. typhi* resistente a múltiples fármacos en Latinoamérica, África y el Sureste de Asia, el cloranfenicol y las alternativas como ampicilina y trimetoprim-sulfametoxazol han dejado lugar a otros tratamientos. En la actualidad las fluoroquinolonas (v.gr., ciprofloxacina en dosis de 500 mg dos veces al día por vía oral o intravenosa por 10 a 14 días) son los medicamentos de elección en el tratamiento de la fiebre entérica por varios motivos: la incidencia de resistencia aún es baja (pero requiere de vigilancia constante), las fluoroquinolonas alcanzan concentraciones altas en los macrófagos, en los que tienen un efecto bactericida, y logran una concentración especialmente alta en la bilis, intestino y vías urinarias. Otras alternativas eficaces de tratamiento incluyen los beta-lactámicos de espectro avanzado como ceftriaxona (1 a 2 g IV dos veces al día) y el imipenem (750 a 1,000 mg IV cada 8 horas).^{1,17,18} Aunque no se requiere en la mayoría de los pacientes con fiebre entérica, la dexametasona (administrada en una dosis inicial de 3 mg/kg, seguida de 1 mg/kg cada 6 horas por 8 dosis) en combinación con terapia antimicrobiana adecuada, parece aumentar en forma significativa la supervivencia en los pacientes que llegan a presentar delirio, obnubilación, estupor, coma o estado de choque como consecuencia de la fiebre entérica.¹⁸ Además del tratamiento médico, los pacientes con fiebre entérica que desarrollan perforación intestinal deben ser sometidos a intervención quirúrgica temprana.¹

Bacteremia e infección focal En el tratamiento de pacientes con bacteremia es necesario demostrar la gravedad de ésta. Los pacientes que no tienen defectos en las defensas del huésped y que sufren bacteremia sostenida, deben someterse a evaluación cuidadosa del sistema cardiovascular en busca de datos de enfermedad localizada. En las personas mayores de 50 años está indicada la angiografía para descartar la presencia de aneurismas infectados, en particular de los vasos aortoiliacos. Si se demuestra una aneurisma, resulta obligado el remplazo quirúrgico con administración de dosis elevadas de antibióticos. Una superficie cardíaca infectada, en especial una válvula, por lo general requiere un tratamiento similar, aunque resulta razonable un tratamiento médico inicial de prueba. En pacientes que no son candidatos para cirugía, el tratamiento crónico con antibióticos por vía oral, como el trimetoprim con sulfametoxazol o la ciprofloxacina, también pueden suprimir la infección y prolongar la vida.

Los antibióticos beta-lactámicos (v.gr., ceftriaxona) o las fluoroquinolonas (v.gr., ciprofloxacina) en dosis máximas son el tratamiento preferido para la infección bacterémica.¹ Si estos agentes están contraindicados, pueden usarse tabletas de trimetoprim-sulfametoxazol de dosis doble, dos a cuatro tres veces al día o la dosis intravenosa equivalente. Para la bacteremia sostenida el antibiótico se administra durante 4 a 6 semanas si se usa solo manejo médico o durante por lo menos 4 semanas después de cirugía. En las bacteremias recurrentes por *Salmonella* en pacientes con SIDA el tratamiento prolongado con ciprofloxacina ha demostrado ser benéfico. La zidovudina (también conocida como AZT) es sinergista con el tratamiento anti-salmonela específico en pacientes con SIDA.¹ En la bacteremia no sostenida y en la infección extraintestinal no vascular se requiere un esquema de antibióticos similar durante 2 o 4 semanas; el drenaje quirúrgico deberá llevarse a cabo cuando esté indicado.¹

Estado de portador crónico Los intentos no invasivos para eliminar el estado de portador crónico probablemente están indicados en todos los casos que tienen coprocultivos positivos durante más de un año. La administración de ampicilina o amoxicilina (2 a 4 g/día), durante 4 a 6 semanas, es eficaz en más del 80 por ciento de los pacientes que tienen infección sensible a la ampicilina sin enfermedad del árbol biliar. En pacientes alérgicos a la ampicilina o con infecciones resistentes a la misma, es igual de eficaz el trimetoprim con sulfametoxazol o la ciprofloxacina, administrados dos veces al día, durante un periodo similar. La combinación de cirugía y tratamiento con antibióticos en los pacientes con enfermedad vesicular está indicada solo en las personas que tienen mala higiene personal, una ocupación que obliga a eliminar el estado de portador crónico en la vesícula (v.gr., personas que manipulan alimentos, personal médico) o cuando existen otros motivos de salud pública. La colecistectomía, aunada a tratamiento durante 10 a 14 días con alguno de los esquemas usados para tratar una bacteremia, da muy buenos resultados.¹

VACUNACION

El gran número de serotipos de *Salmonella* impide el desarrollo una vacuna polivalente. La vacuna parenteral o la nueva

vacuna oral ofrecen un 70 por ciento de protección contra la infección adquirida en forma natural, sobre todo cuando esta es causada por un inóculo pequeño [ver Aspectos clínicos esenciales, Subsección VII].

Shigelosis

La shigelosis es una enfermedad inflamatoria aguda del aparato digestivo humano causada por bacterias del género *Shigella*. Las shigelas son bacilos gram negativos aeróbicos facultativos que pertenecen a la familia *Enterobacteriaceae* agrupados antigénicamente en cuatro serogrupos diferentes: el grupo A consiste en *S. dysenteriae*, el grupo B en *S. flexneri*, el grupo C en *S. boydii* y el grupo D en *S. sonnei*. *S. dysenteriae* tipo 1, el bacilo Shiga, sigue siendo la especie de *Shigella* más virulenta. En los Estados Unidos *S. sonnei* causa las dos terceras partes de todos los casos clínicos cada año mientras que los serotipos de *S. flexneri* producen el resto de todas las infecciones. *S. boydii* y *dysenteriae* son poco frecuentes en los Estados Unidos y por lo general se obtienen de viajeros que retornan de regiones en vías de desarrollo.

EPIDEMIOLOGIA

La shigelosis ha sido reconocida desde la antigüedad. Ocurre siempre que hay guerras y en las calamidades naturales como terremotos e inundaciones o cualquier otra situación que propicie pobres condiciones higiene. Tres características de la infección por *Shigella* ayudan a explicar el patrón epidemiológico típico:

1. En la naturaleza las shigelas se aíslan solamente del hombre; así difieren de las salmonelas no tifoídicas en el sentido de que no tienen huésped intermediario natural.
2. Las shigelas son patógenos extremadamente eficientes; sólo se requieren 200 microorganismos para producir enfermedad en un adulto normal (se necesitan alrededor de 10^6 a 10^9 organismos para causar otras infecciones bacterianas entéricas).
3. Las shigelas pueden persistir por semanas en alimentos y por horas en dedos contaminados y otros objetos inanimados como tuberías, aunque esto es raro.

Por lo tanto, las shigelas están muy adaptadas para una rápida diseminación de la enfermedad de persona a persona por la vía fecal-oral y en la forma epidémica siempre que ocurra la contaminación fecal de los alimentos o el agua. En los trópicos la mosca común puede transmitir los organismos desde una fuente fecal a los alimentos. En los Estados Unidos se identifican de 15,000 a 20,000 casos de shigelosis cada año, de los cuales del 50 al 65 por ciento afecta a niños menores de 10 años, presentándose la incidencia máxima entre 1 y los 4 años de edad. Alrededor de 20 por ciento de los contactos intradomiciliarios adquirirán la infección cuando ocurre un caso índice, aunque la mayoría de estas infecciones secundarias son asintomáticas. En los Estados Unidos las poblaciones con mayor riesgo incluyen a quienes habitan en reservaciones Indias, residen en instituciones de custodia, presidiarios, los niños que asisten a guarderías y los varones homosexuales.¹⁹⁻²¹ El nadar en aguas contaminadas con materia fecal también se asocia con epidemias por *Shigella*. Los viajeros que adquieren la infección en el extranjero tienen mayor probabilidad de infectarse con una cepa resistente a antibióticos.¹⁹

PATOGENIA Y PATOLOGÍA

Desde un punto de vista patológico y clínico existen dos estadios en la shigelosis. El primero abarca el periodo en el que los organismos atraviesan el estómago y establecen una colonización en el intestino delgado proximal. Durante este tiempo no ocurre invasión tisular ni reacción inflamatoria y es probable que una enterotoxina específica sea la responsable de las manifestaciones clínicas iniciales. Estos síntomas, que consisten en náusea, vómito, cólicos abdominales en mesogastrio y diarrea acuosa, se asemejan a los producidos por una enfermedad inducida por toxinas y se llegan a observar en muchos pacientes antes de que se inicie la verdadera disentería.²² La disfunción del colon que ocasiona la falta de absorción de agua a través de la mucosa gastrointestinal desempeña una función importante en el desarrollo de la diarrea acuosa. En el

segundo estadio de la enfermedad los microorganismos viajan hacia el colon e inician la invasión de la mucosa; la región rectosigmoidea es la más afectada.

La disentería es causada por invasión de las células epiteliales de la mucosa colónica, lo que causa destrucción celular e inflamación. La diseminación continua a los enterocitos adyacentes amplifica el proceso, con infección intracelular de los enterocitos y macrófagos, ocurriendo tanto citotoxicidad como apoptosis de estas células. Estos eventos provocan inflamación marcada, aumento en el recambio de células en la lámina propia y el epitelio colónico y mayor concentración de sintetasa inducible de óxido nítrico en los sitios de afección. La información genética que codifica estas etapas es transportada en grandes plásmidos de virulencia que expresan con precisión algunas proteínas claves sobre la superficie de los microorganismos virulentos. Estas proteínas interactúan con los microfilamentos de las células del huésped, sobre todo la actina F, para facilitar la diseminación intracelular e intercelular de las bacterias.²³⁻²⁵ La respuesta patológica incluye una reacción inflamatoria difusa que se concentra en el colon distal y recto, produciendo un infiltrado abundante de leucocitos polimorfonucleares, ulceración epitelial superficial y la formación de microabscesos.

Un grupo de citotoxinas producidas por *Shigella* y algunas cepas de *Escherichia coli* parecen desempeñar una función importante en la patogenia de la shigelosis. La toxina prototipo es la toxina Shiga, aislada por primera vez en 1903 de *S. dysenteriae* tipo 1, y posee propiedades neurotóxicas, citotóxicas y enterotóxicas.. Más del 99 por ciento de las citotoxinas producidas por *S. dysenteriae* tipo 1 corresponden a la toxina Shiga. La mayoría de los otros serogrupos de *Shigella* elaboran aproximadamente solo una milésima parte de esta citotoxina, y la mayor parte de la actividad citotóxica se debe a toxinas que son inmunológicamente diferentes a la toxina Shiga, aunque muy relacionadas a ésta. Algunas especies de *Shigella* producen citotoxinas Shiga y no Shiga. Aunque las funciones patogénicas de estas toxinas aún se están identificando, se ha propuesto que están muy relacionadas con la patogenia de los dos estadios de la shigelosis clínica; en el intestino delgado proximal actúan como enterotoxinas y en el colon son mediadores de daño vascular, agravando de esta forma la disentería.^{23,26,27}

MANIFESTACIONES CLINICAS

El periodo de incubación usual es de 36 a 72 horas. Síntomas no específicos, como fiebre, dolor en el mesogastrio y diarrea acuosa, indican el principio de las manifestaciones clínicas. En muchos pacientes el síndrome se limita a estos síntomas, por lo que no puede distinguirse clínicamente de otras diarreas agudas y febriles. En algunos casos, en las siguientes 24 a 72 horas las manifestaciones clínicas se localizan en el colon distal; aparece la disentería clínica caracterizada por evacuaciones intestinales frecuentes que contienen sangre, moco y pus, acompañadas de tenesmo y urgencia rectal. Los ruidos intestinales están hiperactivos, y se aprecia dolor a la palpación abdominal localizado en el cuadrante inferior izquierdo. Rara vez se desarrolla prolapso rectal, y cuando se presenta es sobre todo en ancianos y desnutridos. En los adultos con buen estado de salud los síntomas por lo general duran menos de una semana y la fiebre desaparece varios días antes de que ceda la disentería. La morbilidad es particularmente alta en los niños pequeños, debido a deshidratación y desarrollo de alteraciones electrolíticas que requieren atención urgente. La desnutrición exacerbada y prolonga los síntomas. Las shigelas pueden aislarse hasta tres meses después de que los síntomas desaparecen en personas normales, y el estado de portador crónico o la enfermedad recurrente es rara, excepto en niños desnutridos y en pacientes con SIDA.

En los Estados Unidos la obstrucción intestinal y el megacolon tóxico son complicaciones poco frecuentes de la shigelosis; en países desarrollados estas complicaciones ocurren en forma regular y pueden asociarse con perforación intestinal. La desnutrición y la infección con *S. dysenteriae* tipo 1 parece especialmente relacionada con estas complicaciones, lo mismo que la ocurrencia de enteropatía perdedora de proteínas como consecuencia de la shigelosis.²³⁻²⁸

La shigelosis también puede producir manifestaciones extraintestinales Aunque la septicemia por *Shigella* es muy rara en individuos sanos, es común en pacientes con SIDA y personas desnutridas.²² Por otra parte, el daño a la mucosa producida por las shigelas puede ser la vía de entrada para otros microorganismos, presentes normalmente en la materia fecal, sobre

todo *E. coli* y *Klebsiella*. Esta complicación es más común en niños pequeños, desarrollándose bacteremias por gram negativos hasta en el 10 por ciento de los niños con disenteria bacilar. Las complicaciones neurológicas son menos comunes, aunque en ocasiones se observan convulsiones en los niños. A veces aparece neuritis periférica después de infecciones por *S. dysenteriae*.²²

En los pacientes con shigelosis rara vez se presentan manchas rosadas similares a las que se observan clásicamente en los casos de fiebre tifoidea. La colitis por *Shigella* asociada con endotoxemia puede dar lugar al síndrome urémico hemolítico (SUH). Algunas veces, en los adultos la infección por *Shigella* origina el desarrollo de síndrome de Reiter. Este evento está muy relacionado con el antígeno de histocompatibilidad HLA-B27; la severidad y cronicidad del síndrome de Reiter son notablemente mayores en pacientes que tienen este antígeno. Se ha demostrado que los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el antígeno HLA-B27 tienen reacción cruzada con los antígenos de superficie de *Shigella*. Por otra parte, se ha descubierto un plásmido característico en cepas de *Shigella* artritogénicas que codifica un epitope idéntico a una proteína particular del HLA-B27. Por consiguiente, cada vez es más evidente que la semejanza molecular desempeña una función importante en la patogenia de este proceso.²⁹

DIAGNOSTICO

La infección por *Shigella* puede causar virtualmente cualquier síndrome diarreico febril, pero se sospecha sobre todo en los pacientes con diarrea mucosa y sanguinolenta acompañada de tenesmo y urgencia rectal. En estos pacientes el examen proctoscópico revela una mucosa friable, intensamente hiperémica, con múltiples sitios sangrantes muy pequeños; áreas dispersas de exudado fibrinoso que cubren la mucosa y pérdida de los pliegues mucosos transversos usuales. Deberán hacerse intentos para cultivar el exudado, ya que produce un mayor número de organismos que los exámenes de materia fecal de rutina. El examen proctoscópico deberá hacerse con mucho cuidado para evitar la perforación. Si sólo se dispone de muestras de materia fecal, debe cultivarse sobre todo el material que contenga moco sanguinolento. Todas las muestras para cultivo deben colocarse en agar sangre, agar de xilosa-lisina desoxicolato y agar de *Salmonella-Shigella*. Con excepción de *S. dysenteria* tipo 1, todos los serotipos se desarrollan en forma adecuada en medios de *Salmonella-Shigella*.²²

El examen de un frotis con una pequeña porción de materia fecal líquida que contenga sangre y moco teñida con azul de metileno mostrará muchos leucocitos polimorfonucleares. Aunque este hallazgo no es específico (también se observa en pacientes con gastroenteritis por *Salmonella*, enteritis por *Campylobacter*, colitis ulcerosa o disentería amibiana), en la situación clínica y epidemiológica apropiada, la demostración de grandes cantidades de leucocitos fecales puede ser una clave importante.²⁸

TRATAMIENTO

La mayoría de los pacientes, sobre todo los adultos en buen estado de salud, se recuperan en forma espontánea sin antibióticos. En los niños y adultos con síntomas más severos los antibióticos acortan tanto la duración de los síntomas como el transporte de organismos en las heces fecales. La prevalencia de resistencia a los antibióticos mediada por plásmidos ha complicado el tratamiento. En los Estados Unidos, el 32 por ciento de los cultivos de *Shigella* son resistentes a ampicilina, el 7 por ciento a trimetoprim-sulfametoxazol y menos del 1 por ciento es resistente a fluoroquinolonas. La incidencia de resistencia a trimetoprim-sulfametoxazol es de 20 por ciento entre los cultivos obtenidos de pacientes infectados en el extranjero (comparado con 4 por ciento de las infecciones locales). Las fluoroquinolonas deben considerarse como los medicamentos de elección para los adultos que requieran tratamiento, sobre todo para los que adquirieron la infección fuera de los Estados Unidos. Una dosis grande y única de ciprofoxacina, ofloxacina o norfloxacina puede ser suficiente para erradicar la infección, aunque el esquema habitual consiste en 3 a 5 días de tratamiento dos veces al día.^{22,30} La azitromicina oral (500 mg el primer día seguido de 250 mg al día por 4 días) ha demostrado ser una alternativa eficaz a las fluoroquinolonas en el tratamiento de la shigelosis.³¹

Los agentes antidiarreicos como el Lomotil (hidrocloruro de difenoxilato con sulfato de atropina), están contraindicados porque prolongan los síntomas y la duración de la eliminación fecal de los organismos. Estos agentes deben utilizarse sólo en los pacientes con riesgo de prolapso rectal o que tienen dolor abdominal muy intenso. Es de gran importancia, en especial en los pacientes muy jóvenes o débiles, la reposición de las pérdidas de líquidos y electrolitos secundarias a la diarrea. No existe una vacuna eficaz contra la shigelosis.²²

Enfermedades entéricas causadas por *Escherichia coli*

Ciertas cepas de *E. coli* que no forman parte de la flora normal son capaces de producir enfermedad diarreaica cuando se introducen en números adecuados en el tubo digestivo. Las diferentes cepas producen diarrea por varios mecanismos:^{32,35} (1) enterotóxico (parecido al cólera) (2) enteroinvasor (parecido a *Shigella*), (3) enteropatógeno (adhesión a la mucosa GI con un efecto destructivo) (4) enteroagregación y adhesión difusa a la mucosa GI y (5) enterohemorrágico (compuesto principalmente por el serotipo de *E. coli* O157:H7, que produce citotoxinas parecidas a la *Shigella*). Existen otras cepas de *E. coli* productoras de diarrea y la transmisión genética que codifica para varias propiedades tales como la elaboración de diferentes toxinas y adhesinas de superficie se está diseminando cada vez más entre las cepas de *E. coli* y en menor grado entre otras enterobacterias que residen en el tubo digestivo.³²⁻³⁸

EPIDEMIOLOGIA

El factor más importante que afecta la diseminación de la infección por *E. coli* enterotóxica es el gran tamaño del inóculo que se requiere para producir enfermedad, que es cerca de 10^6 a 10^8 organismos. Por consiguiente la diseminación de persona a persona es rara. En los países desarrollados las epidemias son poco comunes y se asocian con prácticas de salud pública deficientes que afectan el suministro de agua o los alimentos de los restaurantes.

Por el contrario, las cepas enterotóxicas de *E. coli* son muy frecuentes en regiones menos desarrolladas y constituyen una causa importante de diarrea en esos lugares, sobre todo en niños pequeños y en los casos de diarrea del viajero. En vista de que estos microorganismos enteropatógenos son resistentes a temperaturas muy bajas (4°C) y muy altas (55°C), en las regiones subdesarrolladas todos los alimentos deben someterse a temperaturas de ebullición antes de su ingestión.

La epidemiología de la infección por *E. coli* enteroinvasora es menos clara. Ciertas cepas producen una enfermedad semejante a la disentería por *Shigella*. Se han documentado casos ocasionales de diarrea del viajero y diarrea infantil epidémica debido a *E. coli* enteroinvasora en áreas menos desarrolladas, y en los Estados Unidos se desarrolló una epidemia por queso francés contaminado. Sin embargo, las cepas enteroinvasoras parecen ser responsables de menos del 5 por ciento de las enfermedades diarreaicas causadas por *E. coli*.

Al principio de la década de los 60 se habían definido algunos serotipos de *E. coli* que producían enfermedad diarreaica epidémica denominándose enteropatógenos a los organismos que tenían estos serotipos. Después se demostró que estas cepas enteropatógenas explicaban virtualmente todas las diarreas infantiles asociadas a *E. coli* en los países desarrollados y que no eran enterotóxicas ni enteroinvasoras. Es raro que estas cepas causen enfermedad en los adultos, ya que la mayoría de los individuos adquieren inmunidad a la infección producida por estos microorganismos durante la infancia. Se diseminan de persona a persona por vía fecal-oral.

En la actualidad se sabe que *E. coli* serotipo O157:H7 es una causa importante de casos esporádicos y epidémicos de diarrea sanguinolenta, con frecuencia seguida de síndrome urémico-hemolítico en los niños.⁷⁸ La infección hemorrágica inducida por *E. coli*, que originalmente se atribuyó a la ingestión de hamburguesas mal cocinadas (aún la fuente más común de infección) es causada también por nadar en lagos de agua dulce contaminados y por la ingestión de leche bronca y carne de venado. Se han observado casos tanto esporádicos como epidémicos y alrededor de las dos terceras partes ocurren en los meses de verano. Es importante que otros serotipos de *E. coli* que portan los mismos genes que *E. coli* O157:H7 han sido

identificados como causa de casos ocasionales de diarrea sanguinolenta y síndrome urémico hemolítico. Es probable que la infección enterohemorrágica por *E. coli* causada por la cepa O157:H7 y otras sea mucho más común de lo que se reconoce en la actualidad.^{35,39,40}

PATOGENIA Y PATOLOGÍA

El primer paso en la patogenia de la enfermedad diarreica es la adherencia de *E. coli* enterotóxica a la superficie mucosa del intestino delgado proximal. Este paso es mediado por varias clases de adhesinas bacterianas de superficie denominadas antígenos de colonización. Estos se adhieren a receptores específicos en el enterocito, asegurando que las toxinas que median la enfermedad lleguen al sitio apropiado.

Se han identificado dos tipos de enterotoxinas de *E. coli*: la enterotoxina termolábil (TL) y la enterotoxina termoestable (TE). La TL está relacionada estrechamente con la toxina del cólera, pero es mucho menos potente. Actúa al estimular la adenil ciclasa, lo que causa secreción del ion cloro y bloqueo de la absorción del ion sodio. La TE actúa principalmente por activación de la guanilato ciclasa, de nuevo causando secreción de cloro. El resultado es una diarrea acuosa (secretora). *E. coli* enterotoxigénica y las toxinas que produce no causan daño a las células epiteliales, inflamación o reacciones sistémicas. Los plásmidos que interfieren en la producción de TL y/o TE están ocasionalmente presentes en otras especies de enterobacterias, habiéndose descrito cepas de *Aeromonas*, *Enterobacter* y *Klebsiella* productoras de toxina.³⁷

Los organismos *E. coli* enteroinvasoras producen enfermedad que se parece mucho a la shigelosis; tiene la misma patología y probablemente se produce por un mecanismo similar.

Las cepas de *E. coli* enteropatógena producen diarrea al adherirse a la mucosa del intestino delgado, penetrando el glicocáliz de las células epiteliales y rompiendo las microvellosidades del borde en cepillo. La adhesión parece ser bloqueada por las inmunoglobulinas y la fracción oligosacárida del calostro humano y la leche materna.^{41,42} Los estudios patológicos muestran acortamiento de las vellosidades, hipertrofia de las criptas, infiltración histiocítica de la lámina propia, disminución de las enzimas del borde en cepillo, activación de la proteína cinasa C de la célula huésped (que por se causa diarrea secretora) y fosforilación de la cadena ligera de la miosina (que aumenta la permeabilidad epitelial).^{43,44}

Los organismos *E. coli* enterohemorrágicos (incluyendo la cepa O157:H7) producen una colitis hemorrágica al elaborar una o más de una familia de citotoxinas que están muy relacionadas con la toxina de la *Shigella*. Estas toxinas, denominadas toxina Shiga (ver antes) o citotoxina Vero (por la línea celular usada para probar la presencia de estas toxinas), son la causa de la colitis hemorrágica asociada con los organismos *E. coli* enterohemorrágicos. Es probable que la absorción sistémica de las citotoxinas sea también responsable del desarrollo del SUH. Los organismos enterohemorrágicos tienen genes específicos de virulencia para la producción de toxinas y la capacidad de causar fijación y lesiones destructivas en las células epiteliales. La localización extracromosómica de estos genes clave explica la diseminación gradual del fenotipo enterohemorrágico en las cepas no-O157:H7.^{45,46}

Los organismos *E. coli* enteroagregantes causan inflamación intestinal y trastornos del crecimiento, quizá relacionados en parte con la liberación de interleucina-8 (IL-8) de las células epiteliales del intestino, que puede aumentar la respuesta inflamatoria local.⁴⁷

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad clínica causada por *E. coli* enterotóxica y enteroinvasora suele iniciarse unas semanas después de que un viajero llega a un medio ambiente en el que estos mecanismos son endémicos. La enfermedad se caracteriza por dolor mesogástrico de aparición súbita y diarrea acuosa. No hay fiebre, escalofríos, ni signos o síntomas sistémicos, ya que no existe inflamación o invasión tisular. El cuadro clínico es muy variable, desde unas cuantas evacuaciones intestinales hasta

un franco síndrome colérico que produce pérdidas importantes de líquidos y electrolitos. La enfermedad es más grave en los ancianos y en los niños pequeños. El promedio de duración de los síntomas es de alrededor de una semana entre los viajeros; una enfermedad más corta es característica de los individuos que residen en áreas endémicas. En la mayoría de las personas el estado de portador fecal persiste menos de una semana después de que cede la diarrea.

La enfermedad por *E. coli* enteropatógena suele estar limitada a los niños pequeños.

Las principales manifestaciones son fiebre, diarrea acuosa y deshidratación y trastornos electrolíticos secundarios, con duración de 3 a 7 días y en ocasiones por más tiempo.

Con las infecciones enterohemorrágicas los cólicos abdominales y la diarrea sanguinolenta son las principales manifestaciones. Aunque la náusea y el vómito no son raros, no suele observarse fiebre. Desde el punto de vista clínico, radiográfico y endoscópico, esta entidad es indistinguible de una enfermedad inflamatoria del intestino en algunas personas.⁴⁸

DIAGNOSTICO

La enfermedad diarreaica a por *E. coli* se diagnostica principalmente con base en los datos clínicos y epidemiológicos. El diagnóstico por laboratorio es difícil, ya que las cepas productoras de diarrea difieren poco morfológicamente y bioquímicamente de las cepas que están presentes en las condiciones normales. Los frotis de materia fecal con cepas enterotóxicas y enteropatógenas son normales, pero cuando la enfermedad es causada por cepas enteroinvasoras suelen presentar grandes cantidades de leucocitos polimorfonucleares. La colitis hemorrágica inducida por *E. coli* se asocia con la presencia de glóbulos rojos, y no de leucocitos, en las heces. En la actualidad, las pruebas para identificar cepas productoras de diarrea por medio de sondas específicas de ADN, están disponibles sólo para estudios de investigación.

TRATAMIENTO

La piedra angular del tratamiento es la reposición de líquidos y electrolitos. Es preferible la administración oral de una solución de electrolitos que contenga glucosa (ver adelante), pero deben darse soluciones intravenosas cuando no es posible la rehidratación por vía oral. La doxiciclina en dosis de 100 mg diarios previene la diarrea del viajero por más de 3 semanas. Sin embargo, si la doxiciclina se suspende mientras el viajero permanece en el área endémica se pierden todas las ventajas del tratamiento. El trimetoprim (200 mg) o una tableta con doble concentración de trimetoprim con sulfametoxazol (160 mg y 800 mg) administrados dos veces al día durante 5 días, acorta en forma eficaz la duración de la enfermedad. Las fluoroquinolonas, como la ciprofloxacina, ofloxacina y norfloxacina, parecen ser eficaces en la prevención y el tratamiento de la diarrea del viajero.³⁴ Los tratamientos menos específicos se prestan a discusión. El subsalicilato de bismuto (Pepto-Bismol) puede proporcionar profilaxis significativa durante el tiempo que se administra.³⁴ Los medicamentos antiperistálticos no son benéficos en el tratamiento de la infección por *E. coli* toxigénica y aumentan el riesgo de SUH en las infecciones asociadas con toxinas Shiga.⁴⁹ El papel de los antibióticos en el tratamiento del SUH es motivo de controversia.

Infecciones por *Campylobacter*

Los organismos *Campylobacter* son bacilos gram negativos cortos, en forma de coma, muy móviles, microaerófilos y coprófilos. Se ha reconocido a *C. fetus* como causa ocasional de infección sistémica en huéspedes debilitados. Después de que se desarrollaron técnicas adecuadas para el cultivo de *C. jejuni* este organismo fue identificado como fuente importante de enteritis bacteriana.⁴⁸⁻⁵²

Otras especies *Campylobacter* son causa importante de diarrea en los pacientes con SIDA.^{50,51}

EPIDEMIOLOGIA

La epidemiología de la infección por *Campylobacter* es quizá similar a la de la infección por *Salmonella* no tifoídica. Los organismos *Campylobacter* no forman parte de la flora normal pero se ingieren por vía oral. Se han asociado casos con contacto con aves de corral infectadas, perros enfermos, leche no pasteurizada, niños infectados y agua contaminada.

Cerca de las dos terceras partes de los casos de infección por *C. fetus*, el principal causante de campilobacteriosis sistémica, ocurre en hombres, a menudo a mitad de los 50 años. La mayoría de los pacientes tienen una enfermedad subyacente de importancia, como alcoholismo, cirrosis, diabetes mellitus, cardiopatía valvular o aterosclerótica o enfermedad linfoproliferativa, o están recibiendo tratamiento inmunosupresor. Al menos una cuarta parte de los pacientes son granjeros, carniceros y trabajadores de rastro, lo cual refleja la distribución endémica de la infección por *Campylobacter* en los animales.

En la actualidad, *C. jejuni* es considerado como la causa más común de diarrea bacteriana, con una incidencia mayor que la atribuida a *Salmonella* o *Shigella*. La gastroenteritis por *Campylobacter* afecta a todos los grupos de edad pero parece ser más común en niños pequeños. Ocurren infecciones secundarias, la mayoría asintomáticas, hasta en dos terceras partes de los contactos familiares. Los hijos de madres que tienen enteritis aguda por *Campylobacter* en el momento del parto tienen un riesgo muy alto de sufrir una infección grave por este organismo.

PATOGENIA Y PATOLOGIA

La patogenia de la campilobacteriosis sigue siendo poco clara. Los organismos pueden ser ingeridos por vía oral y después penetran el aparato gastrointestinal de manera análoga a la observada con *S. cholerae-suis*, pueden participar varios tipos de defectos en las defensas del huésped.

La enteritis es causada por la ingestión de un inóculo adecuado (que puede ser tan pequeño como de 500 organismos) y tiene un periodo de incubación de 2 a 4 días.⁵² Desde el punto de vista endoscópico y microscópico, las lesiones simulan una colitis ulcerativa granulomatosa o idiopática. La presencia de sangre y leucocitos en las heces de los pacientes que tienen enteritis por *Campylobacter* sugiere en forma extensa que puede ocurrir invasión a la mucosa, necrosis e inflamación en el intestino delgado. La diarrea acuosa, con frecuencia profusa y asociada con dolor periumbilical aumenta la posibilidad de enfermedad secretora del intestino delgado.

C. jejuni es sensible a las defensas inespecíficas del huésped como el pH gástrico, la motilidad intestinal normal y el complemento sérico. Además, las respuestas de anticuerpos específicos (probablemente tanto de IgA intestinal como sistémicas de IgG e IgM) parecen ser importantes para limitar la magnitud y recurrencia de estas infecciones. Han ocurrido infecciones intestinales y extraintestinales severas, recurrentes y prolongadas en pacientes con hipogamaglobulinemia.⁵¹ Además, la mayor incidencia de infecciones severas en los pacientes con SIDA sugiere que la inmunidad celular también puede ser importante.⁵³

MANIFESTACIONES CLINICAS

Infección sistémica La manifestación clínica más común de campilobacteriosis es la bacteremia sin infección localizada. Los pacientes presentan fiebre, malestar general, cefalea, calosfríos, diaforesis nocturna, anorexia y dolor abdominal. Con frecuencia ocurre somnolencia y confusión sin datos de alteraciones neurológicas focales, además de tos no productiva sin datos pulmonares objetivos. La diarrea sólo se observa en la tercera parte de los pacientes.

Se ha informado de una gama de síndrome bacterémicos, que varían desde la bacteremia asintomática transitoria que desaparece sin tratamiento antimicrobiano, hasta una sepsis aguda fulminante o una bacteremia crónica acompañada de

fiebre, que persiste de semanas a meses.⁵⁴ Cerca de un 10 por ciento de los pacientes muestran datos de endocarditis y se ha publicado un número similar de casos con meningitis. Los recién nacidos tienen un riesgo particularmente alto de meningitis.

Enteritis La enteritis por *Campylobacter* se inicia con un ataque súbito de fiebre y dolor periumbilical de tipo cólico, seguido de diarrea profusa de olor desagradable. En ocasiones es posible aislar a *C. jejuni* de los hemocultivos. Las características clínicas de la enteritis por *Campylobacter* son muy parecidas a las observadas en la gastroenteritis por *Salmonella*. Puede presentarse un dolor muy agudo que sugiera apendicitis aguda, perforación intestinal o invaginación; por el contrario, en otras ocasiones el dolor abdominal llega a ser muy leve.

Se observan evacuaciones sanguinolentas o melénicas hasta en el 30 por ciento de los pacientes, mientras que un 30 por ciento adicional presenta hemorragia en cantidad suficiente para dar una prueba positiva para sangre oculta en heces. La duración usual de la enfermedad es de 3 a 5 días (del 60 al 80 por ciento se recuperan al final de la primera semana). Se han informado diarreas recurrentes por periodos hasta de 9 meses.⁵² Pueden observarse infecciones graves y persistentes por *C. jejuni*, a menudo asociadas a bacteremia, en pacientes con SIDA.^{50,51,55} Las infecciones fatales suelen ocurrir sólo en lactantes o individuos debilitados.⁵²

Tres enfermedades posdiarreicas se han observado después de la enteritis por *C. jejuni*: el SUH,⁵⁶ la artritis posinfecciosa⁵⁷ y el síndrome de Guillain-Barré.^{58,59} La artritis posinfecciosa es sobre todo común y se presenta como una poliarteritis migratoria o una monoartritis que comienza algunos días o semanas después del episodio de enteritis. Cerca del 60 por ciento de los casos ocurre en individuos con el haplotipo HLA-B27.⁵⁷

Otros microorganismos parecidos a *Campylobacter* han sido aislados de homosexuales con proctitis que no tiene otras causas aparentes.^{50,51}

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de enteritis por *Campylobacter* debe sospecharse en cualquier paciente que curse con un cuadro agudo de diarrea acuosa (particularmente si tiene sangre), fiebre y dolor periumbilical. El examen microscópico de las heces muestra leucocitos polimorfonucleares en el 80 por ciento de los casos. El examen de una muestra de materia fecal fresca mediante microscopía de contraste de fase, demuestra por lo general los organismos característicos móviles en forma de coma. La tinción de Gram puede revelar vibrios típicos como alas de gaviota hasta en los dos tercios de los casos. La cuenta de leucocitos en sangre está elevada en la mayoría de los pacientes.

El diagnóstico definitivo depende de la demostración del organismo en el cultivo. Los medios selectivos utilizados para aislar otras bacterias patógenas entéricas no son adecuados para *Campylobacter*. De hecho, el descubrimiento de la enteritis por *Campylobacter* coincidió con el desarrollo de nuevos medios selectivos. El diagnóstico de infección sistémica por *Campylobacter* se facilita por el hecho de que el organismo crece en especímenes que normalmente son estériles (v.gr., sangre, orina y líquido cefalorraquídeo), sobre agar- sangre, agar de Mueller-Hinton, agar *Brucella* o en medios de hemocultivo de rutina, siempre y cuándo los cultivos sean incubados en condiciones atmosféricas adecuadas. Los microorganismos del grupo *Campylobacter* crecen con lentitud en los hemocultivos, lo que requiere su incubación durante 2 o más semanas antes de que puedan demostrarse.

TRATAMIENTO

El tratamiento antimicrobiano ideal para la infección por *Campylobacter* aún no se ha establecido. Informes clínicos anecdóticos y estudios in vitro sugieren que el cloranfenicol, los aminoglucósidos y las tetraciclinas son eficaces contra la infección sistémica. La mayor parte de las cepas de *Campylobacter* son resistentes a las penicilinas, cefalosporinas,

colistina, polimixina B, lincomicina, rifampicina y vancomicina. Menos del 1 por ciento de las cepas de *Campylobacter* son resistentes a imipenem o gentamicina y estos medicamentos, usados solos o en combinación, son la base del tratamiento para la infección sistémica. Además, el cloranfenicol ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de las meningitis causadas por *Campylobacter*.

La enteritis por *Campylobacter* suele ser autolimitada; por consiguiente, a menudo no es necesario el tratamiento antimicrobiano específico en el huésped normal. La administración de eritromicina, en dosis de 50 mg/kg/día por vía oral en cuatro dosis divididas al día durante 7 días, erradicará los microorganismos del tubo digestivo. Los pacientes que están muy enfermos por la infección y los pacientes con inmunosupresión requieren tratamiento, lo mismo que las mujeres embarazadas porque la infección puede tener efectos nocivos sobre el feto o el infante durante el periodo neonatal.⁵³

La reposición de líquidos y las medidas de sostén dependerán del estado clínico del paciente. En la mayoría de los casos la deshidratación es leve. A pesar de que no se dispone de datos directos, las observaciones clínicas de casos de gastroenteritis por *Salmonella* o *Shigella* sugieren que deben evitarse los agentes antidiarreicos como el Lomotil.

Infección por *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori es un bacilo gram negativo microaerófilo pequeño, muy móvil, en forma de curva, que está especialmente adaptado para sobrevivir en el medio gástrico ácido. La infección del estómago por *H. pylori* se ha relacionado en forma evidente con la patogenia de la gastritis crónica activa, la enfermedad ulcerosa péptica, el cáncer gástrico y quizá algunas formas de linfoma gástrico.⁶⁰⁻⁶⁴

EPIDEMIOLOGIA

H. pylori causa infección crónica en todo el mundo, con mayor prevalencia con la edad. En los países desarrollados la tasa de adquisición es de alrededor de 1 por ciento por año, de modo que alrededor del 50 por ciento de la población está infectada para la sexta década de la vida. La prevalencia de la infección en individuos de países subdesarrollados es incluso mayor, con un cálculo de 60 por ciento de la población infectada para los 20 años de edad. En los Estados Unidos la tasa de infección es 7 veces mayor entre población hispana y afroamericana que entre la población caucásica, una diferencia que parece reflejar las condiciones socioeconómicas y de hacinamiento, más que predisposición genética.⁶⁰⁻⁶⁷

La diseminación de *H. pylori* ocurre de persona a persona por vía fecal-oral, oral-oral (siendo la diseminación por endoscopios contaminados una variante de este tipo) o ambas, causando brotes de casos intrafamiliares e institucionales. En los países desarrollados el agua contaminada y las frutas y vegetales no lavados se han asociado con la adquisición de la infección. Una vez adquirida, la infección persiste y la erradicación espontánea del organismo es muy rara. Con el tiempo existe una evolución de los efectos de la infección que va de asintomática a sintomática, desde una gastritis trivial hasta una úlcera franca y de una enfermedad benigna a una maligna. La edad en el momento de la adquisición, la virulencia de la cepa infectante, las características genéticas del huésped y cofactores exógenos como consumo de alcohol, tabaquismo y la dieta, tienen un papel significativo para modular los efectos de esta infección crónica.⁶¹⁻⁶⁷

PATOGENIA Y PATOLOGÍA

La consecuencia más común de la infección por *H. pylori* es la gastritis superficial crónica, que se caracteriza por un infiltrado inflamatorio mixto del epitelio gástrico. Este puede variar en magnitud desde infiltración inflamatoria mínima de la lámina propia a inflamación densa y severa con formación de microabscesos, atipia epitelial reactiva, neutrófilos intraepiteliales e infiltración con células B y T. Los cambios asociados incluyen degeneración del epitelio, depleción de mucina, vacuolización citoplásmica y desorganización glandular. Con el tiempo este proceso se extiende a los niveles más profundos de la mucosa, con sustitución progresiva de las células normales con metaplasia intestinal. Al parecer existe

asociación entre el número de organismos *H. pylori* presentes y la severidad de la inflamación que se induce. Con frecuencia se observa hiperplasia linfóide con desarrollo de numerosos folículos linfoides en la mucosa gástrica, y se postula que este es un paso en el desarrollo del linfoma gástrico. Después del tratamiento eficaz para la infección la normalización de la histología mucosa puede tardar meses a años, y la recaída o reinfección se asocia con exacerbación significativa de la condición patológica.⁶⁰⁻⁶⁷

Los organismos *H. pylori* residen en el estómago, debajo de la capa mucosa, solo algunos organismos se adhieren en forma directa al epitelio gástrico, mientras que la mayoría flota libre en el moco. La ureasa producida por los organismos parece protegerlos al generar amoníaco, que ofrece protección del ácido gástrico y ayuda a dañar la mucosa, proporcionando así nutrientes y facilitando la fijación. Una citotoxina vacuolante producida por el microorganismo parece ser un factor esencial en la virulencia. Una proteína particular, CagA, es un marcador fácilmente demostrable que distingue entre las cepas virulentas y no virulentas. Se liberan citocinas proinflamatorias, en especial IL-8, en respuesta a la citotoxina, la ureasa y otras proteínas producidas por *H. pylori*. Existe una correlación excelente entre la cantidad de citotoxina producida y el grado de inflamación que se genera. El resultado neto es infección e inflamación crónicas, que son progresivas, y la posibilidad de convertir la enfermedad benigna a una neoplasia gástrica, como adenocarcinoma o linfoma.⁶⁰⁻⁶⁷

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hasta el 60 por ciento de los individuos con infección aguda por *H. pylori* pueden sufrir un síndrome de gastroenteritis caracterizado por náusea, vómito, dolor epigástrico y fiebre de 3 a 14 días de duración. Algunas semanas después puede demostrarse un periodo de hipoclorhidria temporal (2 a 8 meses) que se asocia con gastritis histológica y establecimiento de inflamación gástrica crónica y que causa la mayoría del complejo sintomático por el que se solicita atención médica.^{60,61,68}

La infección crónica puede ser asintomática, pero se asocia cada vez más con úlceras gástrica y duodenal que no se relaciona con antiinflamatorios no esteroideos (50 a 80 por ciento de estos pacientes con úlcera gástrica y 95 por ciento de los que tienen úlcera duodenal están infectados con *H. pylori*). En los pacientes con úlcera que no toman AINE el tratamiento para la infección por *H. pylori* disminuye en forma importante la tasa de recaídas que se observan con el tratamiento convencional. Es menos claro cuál es el papel del *H. pylori* en la patogenia de la dispepsia no ulcerosa, en especial en los pacientes que usan AINE.^{60,61,68} En un estudio reciente, la erradicación de *H. pylori* en personas que usaban AINE en forma crónica no mejoró la dispepsia y causó menor cicatrización de las úlceras gástricas.⁶⁹

Está bien establecido que la gastritis por *H. pylori* puede progresar a gastritis atrófica crónica, que se piensa es un precursor del adenocarcinoma gástrico. Tres puntos merecen énfasis a este respecto: (1) el cáncer gástrico se desarrollará en solo una minoría de los pacientes con gastritis atrófica crónica inducida por *H. pylori*, (2) el tratamiento eficaz para la infección por *H. pylori* puede causar cicatrización de la gastritis, y (3) puede ocurrir cáncer gástrico en pacientes sin infección por *H. pylori* debido a otros factores patogénicos, incluyendo exposición nutricional y predisposición genética.^{60-62,68}

Los organismos *H. pylori* participan en el desarrollo del linfoma en el tejido linfóide asociado a mucosas, y más del 90 por ciento de los pacientes con este padecimiento tienen evidencia de infección por *H. pylori*. De hecho, en una etapa temprana de la enfermedad (la fase premaligna), la erradicación de la infección causará que el proceso linfomatoso desaparezca.^{63,64,68,70}

DIAGNOSTICO

Las pruebas disponibles para el diagnóstico de infección por *H. pylori* pueden dividirse en dos categorías: directas e indirectas. Una prueba diagnóstica directa es la biopsia realizada con un endoscopio, que tiene una sensibilidad y

especificidad mayor del 95 por ciento en manos experimentadas, siempre y cuando se tomen por lo menos dos biopsias del antro gástrico y dos del cuerpo. El cultivo de los organismos añade poca información en términos de diagnóstico, pero puede facilitar la elección del tratamiento al permitir realizar pruebas de sensibilidad a antibióticos.⁶⁸

Entre las pruebas indirectas, la detección de anticuerpos contra *H. pylori* por ensayo inmunsorbente ligado a enzimas (ELISA) tiene una sensibilidad y especificidad mayor del 90 por ciento para el diagnóstico inicial, pero por lo menos el 50 por ciento de los pacientes siguen siendo seropositivos después del tratamiento eficaz. La prueba del aliento después de la administración de urea marcada con carbono 13 o carbono 14, que es metabolizada por la ureasa del *H. pylori*, tiene una sensibilidad y especificidad mayor del 95 por ciento y es especialmente adecuada para la realización de estudios en serie para evaluar la eficacia del tratamiento.⁶⁸ Debido a que los inhibidores de la bomba de protones como el lansoprazol y el omeprazol pueden suprimir a *H. pylori* sin erradicarlo, su uso debe evitarse durante 2 semanas antes de realizar la prueba de urea en el aliento.

TRATAMIENTO

El tratamiento dirigido a erradicar a *H. pylori* está indicado en los pacientes con síntomas clínicos relacionados con esta infección, en especial en los que tienen enfermedad ulcerosa no relacionada al uso de AINE. Los dos esquemas de tratamiento más empleados, cada uno con una tasa de éxito inicial de alrededor del 80 por ciento, son los siguientes: (1) La combinación de subsalicilato de bismuto (dos tabletas cuatro veces al día) o subcitrato de bismuto (dos tabletas dos veces al día) más metronidazol (250 a 500 mg tres veces al día) y tetraciclina (500 mg cuatro veces al día) o amoxicilina (500 mg cuatro veces por día), por 2 semanas, tomando el bismuto antes de las comidas y por lo menos 30 minutos antes o después de los antibióticos (este es el esquema menos costoso disponible), y (2) la combinación de omeprazol (20 mg dos veces al día por 2 semanas) y amoxicilina (1 g dos veces al día por 2 semanas), que es más costoso que el primer esquema pero más fácil de usar. (Como se mencionó antes, el omeprazol debe evitarse por 2 semanas si va a realizarse una prueba del aliento.) Si no se erradica la infección debe considerarse el retratamiento con el primer esquema durante 4 semanas o el tratamiento con una combinación de omeprazol y claritromicina por 2 semanas. El tratamiento óptimo de los fracasos terapéuticos no se ha definido aún y es en estos casos en los que puede ser más útil la determinación de la sensibilidad antibiótica. Debe realizarse prueba de la curación por medio de evaluación endoscópica en todos los pacientes con enfermedad ulcerosa asociada con *H. pylori* y gastritis crónica significativa.^{68,72}

Cólera

El cólera es una enfermedad diarreica aguda producida por una enterotoxina secretada por microorganismos *Vibrio cholerae* que se establecen en el intestino delgado proximal. Estos bacilos gram negativos cortos, en forma de coma, se observan con facilidad en frotis con tinción de Gram de las heces fecales de pacientes con cólera clínico. *V. cholerae* crece con rapidez sobre diversos medios selectivos, de los cuales el agar de tiosulfato-citrato bilis salsucrosa (TCBS) es el más fácil de utilizar.

Existen 139 serotipos de *V. cholerae* según se definen por el antígeno O en la superficie de la pared celular de los organismos. Hasta 1992 prácticamente todos los casos epidémicos de enfermedad por *V. cholerae* eran causados por el serotipo 01. Después ocurrió una epidemia de cólera en la India y Bangladesh que se supo fue causada por un nuevo serogrupo, el 0139-Bengal, que se diseminó con rapidez en Asia. Los estudios de epidemiología molecular han demostrado que el *V. cholerae* 0139-Bengal está muy relacionado con el 01 biotipo El Tor, pero el cambio que ocurrió en el antígeno O ha hecho que los adultos previamente inmunes sean nuevamente susceptibles al cólera.⁷³⁻⁷⁵

EPIDEMIOLOGIA

Por décadas, el cólera parecía confinado a la India, sureste de Asia y China. En 1961, en la primera de las pandemias

causadas por el biotipo El Tor, el cólera comenzó a dispersarse desde Indonesia hasta Africa y Europa. En 1991 el cólera llegó al hemisferio occidental, apareciendo primero en Perú y diseminándose a Latinoamérica. Desde entonces, más de un millón de casos de cólera y 9,000 muertes relacionadas han ocurrido en Latinoamérica, con casos en Estados Unidos de personas que viajaron de las áreas epidémicas o tomaron alimentos provenientes de estos sitios.⁷⁵⁻⁷⁷

Varios factores son importantes al considerar la epidemiología del cólera:

1. Los humanos son los únicos huéspedes naturales conocidos del *V. cholerae*; aunque los organismos sobreviven muy bien en agua salobre y estuarios, en donde el plancton y los mariscos pueden servir como reservorios, siendo los mariscos crudos o mal cocinados una fuente potencial de infección humana. Sin embargo, el cólera se disemina principalmente por agua y alimentos contaminados con heces, y ocurre diseminación de persona a persona por vía fecal-oral.
2. Los microorganismos *V. cholerae* son sumamente sensibles al ácido gástrico, por lo que en personas normales se requieren inóculos extremadamente grandes (10^{10} organismos o más) para producir la enfermedad. Sin embargo si una persona tiene aclorhidria por cualquier causa, está tomando antiácidos o ingiere los microorganismos en un medio que los protege del ácido gástrico, con sólo 10^6 o menos organismos se puede producir la enfermedad. Debido a que el agua pasa con más rapidez a través del estómago que los alimentos sólidos, el inóculo necesario para causar enfermedad es menos cuando se ingiere agua contaminada. La mayoría de las epidemias de cólera y una gran proporción de las enfermedades endémicas rurales se propagan por el agua.
3. Son bien reconocidos en el cólera un estado crónico de portador vesicular y una frecuencia elevada de infecciones subclínicas (que pasan desapercibidas). Durante la pandemia más reciente se demostró que hasta un 5 por ciento de los pacientes adultos eran portadores vesiculares crónicos (este fenómeno no ha sido demostrado en niños). La proporción entre infecciones no evidentes e infecciones clínicas ha variado desde 4:1 hasta 100:1 en los diferentes brotes. El biotipo El Tor se asocia a estas infecciones subclínicas en una frecuencia mucho más elevada que el biotipo clásico.
4. La inmunidad natural para el cólera parece ser prolongada. En áreas endémicas, tales como Bangladesh y la India, el cólera es una enfermedad que predomina en niños entre 1 y 5 años de edad. En las áreas epidémicas la frecuencia de ataques es similar entre todos los grupos de edad.

Por ejemplo, en la infección epidémica por *V. cholerae* 0139-Bengal, la tasa de ataque fue mayor entre varones adultos, lo que enfatiza el significado del cambio en la especificidad antigénica entre la cepa endémica *V. cholerae* 01 y esta nueva cepa epidémica.^{73-75,77}

PATOGENIA Y PATOLOGIA

El primer paso esencial en la patogenia del cólera consiste en la colonización del intestino delgado proximal; la adherencia a las microvellosidades de las células epiteliales del intestino delgado asegura que la enterotoxina colérica sea liberada en estrecha proximidad con un receptor de membrana específico, el gangliosido GM₁ sobre la membrana de la célula epitelial. La interacción toxina-receptor activa la adenilciclase asociada a la membrana, produciendo acumulación de monofosfato cíclico de adenosina (AMPc). El AMPc estimula la secreción activa de iones cloro e inhibe la absorción del sodio. El agua sigue pasivamente a estos iones, lo que da como resultado la excreción de un líquido isotónico libre de proteínas que es rico en sodio, potasio, cloro y bicarbonato. La toxina del cólera induce también producción de ácido nítrico, que aumenta el flujo sanguíneo del área del intestino afectada y la peristalsis. Además, existen algunos datos que la toxina del cólera produce la secreción de 5-hidroxitriptamina. Este compuesto estimula las síntesis de prostaglandina E₂, que contribuye al flujo de líquidos del intestino delgado.

La toxina del cólera tiene un peso molecular de 84 kd y consiste en dos subunidades: la A, la cual es responsable de su

toxicidad, y la B, que se une al receptor de la membrana. Aparecen anticuerpos antitoxina y contra los vibrios en el suero de los pacientes que se recuperan del cólera clínico, pero su importancia no se ha esclarecido. Las vacunas del cólera administradas por vía parenteral también inducen la aparición de dichos anticuerpos. La protección incompleta que ofrecen estas vacunas sugiere que los coproanticuerpos locales u otros factores que operan a nivel de la célula epitelial poseen mayor importancia en la protección del individuo contra la reinfección.⁷⁹

V. cholerae no invade los tejidos ni da lugar a una reacción inflamatoria tisular. Las manifestaciones clínicas son secundarias a la pérdida de líquidos y electrolitos. Debido que el epitelio intestinal no se daña, los procesos de absorción que no son afectados por el AMPc continúan funcionando en forma normal. El cólera no impide la llamada absorción facilitada por glucosa de sal y agua, que proporciona las bases para el tratamiento del cólera con soluciones orales de glucosa y electrolitos.⁷⁸

MANIFESTACIONES CLINICAS

El cólera clínico se inicia súbitamente a los pocos días de la exposición a los organismos con un ataque de diarrea acuosa masiva no dolorosa. Poco tiempo después se agregan vómitos copiosos sin náuseas. Las evacuaciones pierden rápidamente su carácter fecal, pasando a ser un líquido café-gris tenue acompañado de moco (las llamadas evacuaciones en agua de arroz). Cantidades extraordinarias de líquidos se pierden en el cólera grave, alcanzando un promedio hasta de 1 L de líquido isotónico por hora en su producción máxima en el adulto. En ocasiones se desarrollan calambres musculares intensos sobre todo en las pantorrillas y los muslos en los pacientes que presentan mayor grado de trastornos hidroelectrolíticos. Las manifestaciones clínicas son secundarias a la pérdida importante de volumen y de bicarbonato y se manifiestan como hipotensión, taquicardia, pérdida de la turgencia de la piel, hipotermia, necrosis tubular aguda y acidosis metabólica. En los niños la hipoglucemia e hipernatremia en combinación con un remplazo de líquidos muy vigoroso pueden dar lugar a convulsiones. A pesar de que en adultos son poco usuales las pérdidas de potasio suficientes para producir arritmias cardíacas, son muy comunes en los niños. Si no se trata, la enfermedad prosigue de un día a una semana y produce una mortalidad hasta del 50 por ciento en los pacientes con pérdidas graves de volumen.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico debe sospecharse en cualquier persona con antecedente de exposición geográfica y que presente diarrea acuosa, aguda y afebril, en particular si se acompaña de pérdida de volumen e hipotensión arterial graves.⁸⁰

El examen microscópico de las heces no muestra leucocitos y puede demostrar bacilos gram negativos en forma de coma. Es posible hacer un diagnóstico probable rápido por observación en el microscopio en campo oscuro de la movilidad característica de los bacilos en forma de coma en muestras de material fecal fresca. Existen técnicas para buscar anticuerpos por fluorescencia y establecer un diagnóstico rápido. Sin embargo, el diagnóstico definitivo depende del crecimiento de las colonias amarillo opacas sobre el agar y de su identificación formal mediante reacciones bioquímicas e inmunológicas.

TRATAMIENTO

La reposición rápida de las pérdidas gastrointestinales de líquidos y electrolitos es el elemento base del tratamiento. Si se dispone de la vía parenteral deberá administrarse rápidamente (hasta 50 a 100 ml/min) una solución intravenosa que contengan 5g de NaCl, 4 g de NaHCO₃ y 1g de KCl por litro de agua estéril, hasta que logre percibirse un pulso enérgico. A partir de ese momento los líquidos pueden reponerse con mayor cuidado con base en las mediciones hemodinámicas del paciente, el estado electrolítico, el volumen urinario y el promedio de las pérdidas gastrointestinales constantes. La mayoría de los pacientes adultos requieren más de 10 litros durante las primeras 24 horas. Debido a que está intacta la absorción de agua y sodio facilitada por glucosa es posible la reposición de agua y electrolitos por vía oral. Una solución oral de glucosa y

electrolitos compuesta de un litro de agua más 20 g de glucosa, 3.5 g de NaCl, 2.5 g de NaHCO₃ y 1.5 g de KCl es ideal para este propósito, y es particularmente útil en zonas rurales donde no se dispone de tratamiento parenteral. La rehidratación por vía oral puede servir como el único tratamiento en el cólera leve y puede utilizarse en los casos más severos después de la corrección parenteral del choque hipovolémico. Se ha demostrado que la adición de L-alanina a la solución de glucosa y electrolitos mejora de manera notable su eficacia en pacientes con diarrea ocasionada por cólera o por infección por *E coli* enterotóxica. La administración de líquidos en los niños requiere de precauciones especiales para evitar la hipernatremia, hipoglucemia y edema cerebral.

No obstante que la corrección adecuada de las pérdidas de líquidos y electrolitos es todo lo que se necesita para asegurar la recuperación, la duración de los síntomas y de la infección, así como la cantidad de soluciones electrolíticas administradas, pueden reducirse en gran medida con la administración de antibióticos. Se obtienen muy buenos resultados en la erradicación de los microorganismos con tetraciclinas en dosis de 40 a 50 mg/kg/día, dividido en cuatro dosis por vía oral durante dos días. Una sola dosis de 1g de tetraciclina oral también controlará los síntomas, aunque pueden ocurrir recaídas bacteriológicas asintomáticas. En algunas áreas del mundo, principalmente en zonas de Latinoamérica, Bangladesh y Tanzania se ha demostrado infección resistente a las tetraciclinas. La ciprofloxacina (una sola dosis de 1 g), la eritromicina (250 mg cuatro veces al día por 3 días) o el trimetoprim-sulfametoxazol (una tableta de doble concentración dos veces al día por 3 días) son alternativas útiles en estas circunstancias.⁸¹⁻⁸⁴

La vacuna del cólera, dos inyecciones de 0.5 ml aplicadas con un intervalo mayor de una semana, confiere una protección el 50 por ciento durante 3 a 6 meses a los adultos que viajan a las zonas endémicas. Debido a que la protección es incompleta, los viajeros deben tener mucho cuidado al beber agua.⁸¹

INFECCION POR OTRAS ESPECIES *VIBRIO*

Estos microorganismos incluyen a *V. cholerae* no-01, que puede proliferar en un medio sin cloruro de sodio, y las especies halofílicas, de las cuales las más importantes son *V. vulnificus* y *V. parahaemolyticus*, que requieren concentraciones mayores de cloruro de sodio para su crecimiento y supervivencia. Estos microorganismos pueden aislarse de sitios normalmente estériles utilizando un medio de cultivo con sangre o en placas con agar-sangre; sin embargo, se requieran medios que contengan TCBS o agar MacConkey para su aislamiento de la materia fecal.

***Vibrio cholerae* No-01** Estos microorganismos pueden ser aislados de bahías, estuarios, lagos salados, pescados y crustáceos de todo el mundo. No producen la toxina del cólera pero pueden ocasionar gastroenteritis febril en personas que han ingerido mariscos crudos, sobre todo ostras. En algunos casos puede aparecer celulitis localizada. La septicemia es rara, excepto en personas inmunosuprimidas y tal vez en lactantes, que posteriormente tienen el riesgo de desarrollar meningitis. La enfermedad gastrointestinal parece responder a la administración de tetraciclina; el tratamiento de la enfermedad extraintestinal debe ser una combinación de antibióticos beta-lactámicos y aminoglucósidos, basado en pruebas de sensibilidad in vitro.⁸⁵

Vibrio vulnificus *V. vulnificus* puede ser aislado de rutina del mar, el plancton animal y los mariscos del Golfo de México y a lo largo de la costa Este (hacia el norte, hasta el Cabo Cod)) y Oeste de los Estados Unidos, en especial durante los meses de verano. Entre los vibrios no cólera, es la causa más importante de enfermedades graves. *V. vulnificus* es muy invasor y puede producir vasculitis necrosante, gangrena y choque. No obstante, suele estar más relacionado con dos padecimientos: la infección de las heridas acompañada de celulitis progresiva, fascitis o miositis después de la exposición al agua del mar o después de limpiar mariscos y la septicemia primaria, que puede presentarse después de ingerir mariscos crudos, sobre todo ostras. Una clave importante para pensar en infección por *V. vulnificus* es el desarrollo de lesiones bulosas en la piel. Cerca de tres cuartas partes de los pacientes infectados por *V. vulnificus* que desarrollan septicemia primaria u otra enfermedad crónica padecen hepatopatía subyacente.⁸⁷ El tratamiento consiste en la debridación adecuada de las lesiones y la administración parenteral de antibióticos; tal vez la tetraciclina es el antibiótico de elección.⁸⁵⁻⁸⁸

Vibrio parahemolyticus *V. parahemolyticus* es un microorganismo halófilico que puede ser aislado del mar, el plancton animal, los pescados y los mariscos. Estas cepas, que producen una hemolisina, son patógenas y ocasionan un síndrome diarreico febril (a menudo diarrea sanguinolenta), por lo general después de la ingestión de mariscos crudos. Por lo tanto, no es sorprendente que *V. parahaemolyticus* sea una causa importante de gastroenteritis en Japón y una causa no tan rara de intoxicación alimentaria en los Estados Unidos, sobre todo en el área de la Bahía de Chesapeake, a lo largo de la costa del Golfo, y en la región noroeste del Pacífico. En general la diarrea es autolimitada y dura menos de una semana. No se sabe con precisión si el tratamiento con antibióticos es eficaz en este padecimiento. No obstante, la tetraciclina es la mejor opción para el tratamiento.⁸⁹

Infecciones por *Yersinia enterocolitica* y *Yersinia pseudotuberculosis*

El género *Yersinia* consiste en tres especies: *Y. pestis*, que causa la peste bubónica [ver adelante, Peste bubónica], *Y. enterocolitica*, que es una fuente cada vez más importante de enteritis bacteriana; y *Y. pseudotuberculosis*, que produce en forma ocasional adenitis mesentérica purulenta.

Estos organismos son bacilos gram negativos grandes, aerobios facultativos, lactosa negativos que pueden distinguirse de otras enterobacterias con base en pruebas serológicas y pruebas bioquímicas específicas. Aunque se han descrito 34 serotipos de *Y. enterocolitica*, los que producen enfermedad humana con más frecuencia son el o3, o8 y o9. Se han reconocido 5 serotipos de *Y. pseudotuberculosis*, siendo el tipo 1 el que produce casi todas las infecciones en humanos. Se requieren métodos bacteriológicos elaborados para aislar estos organismos de las muestras de materia fecal. La apreciación de su importancia como agentes infecciosos apenas está surgiendo.⁹⁰

EPIDEMIOLOGIA

Y. enterocolitica está ampliamente distribuida en la naturaleza. La infección gastrointestinal es consecuencia de la ingestión de un inóculo relativamente grande (cerca de 10^9 organismos). *Y. enterocolitica* es mucho muy resistente; el bacilo puede multiplicarse a la temperatura de una habitación y sobrevive durante muchos meses a 4°C en muy diversas situaciones ambientales. Aunque el microorganismo se aísla a menudo en agua dulce, sólo algunos casos en humanos se han asociado a esta fuente. Son mucho más comunes los brotes causados por alimentos contaminados como carnes, leche y otros productos lácteos, almejas, melcocha y ostiones.⁹⁰⁻⁹⁴ Se ha demostrado que las transfusiones de eritrocitos contaminados con *Y. enterocolitica* causan reacciones transfusionales graves.^{90,94}

La diseminación de persona a persona está bien documentada en familias y en hospitales. De hecho, un estudio demostró la diseminación al 47 por ciento de los miembros de una familia de un caso índice.⁹³ Se calcula que *Y. enterocolitica* es responsable el 2 al 5 por ciento de los casos de enterocolitis aguda, porcentaje comparable al observado por shigelas y salmonelas. La mayoría de las infecciones clínicas ocurren en los niños menores de 10 años de edad.^{90,91,93}

En forma similar *Y. pseudotuberculosis* se encuentra en un gran número de especies animales; los reservorios más importantes para la enfermedad humana son las aves de corral y los perros y gatos domésticos. La mayoría de los casos en humanos son esporádicos, siendo el sexo masculino el más afectado. *Y. pseudotuberculosis* se ha aislado con mucho mayor frecuencia en Europa, sobre todo en Escandinavia, que en Norteamérica.⁹³

PATOGENIA Y PATOLOGÍA

Tanto *Y. enterocolitica* como *Y. pseudotuberculosis* comparten varias características relacionadas con la producción de enfermedad humana. El íleon terminal es el sitio exacto de invasión; después de la misma, los organismos se relacionan en forma notable con el tejido linfoide asociado al intestino, causando tanto hipertrofia linfoide local como estimulación

inmunológica sistémica, los microorganismos suelen tener supervivencia prolongada dentro de las células fagocíticas. El principal efecto clínico de la infección por *Y. enterocolitica* es la enteritis, mientras que *Y. pseudotuberculosis* produce adenitis mesentérica purulenta, quizá por estímulo en la secreción de IL-8, con muy poca diarrea.⁹⁵

Y. enterocolitica elabora una enterotoxina similar a la producida por *E. coli*. Sin embargo, *Y. enterocolitica* sólo elabora esta enterotoxina en cantidades importantes a 25°C, por lo que es dudoso qué tan importante sea el papel que tenga esta enterotoxina como causa de enfermedad humana.⁹¹ El factor crítico en la patogenia parece ser la invasión de la mucosa ileal, ya que las cepas no invasoras son eliminadas con rapidez del tubo digestivo y no causan enfermedad clínica.⁹¹

Debido a que la infección por *Y. enterocolitica* produce inflamación intensa del íleon terminal, muchos pacientes son sometidos a laparatomía por sospecha de apendicitis, aunque durante esta infección el apéndice se llega a inflamar sólo en forma mínima. Durante la cirugía, por lo común sólo se encuentra adenopatía mesentérica. El íleon terminal puede estar tan inflamado que su aspecto general sea muy parecido al de la ileítis de la enfermedad de Crohn. El diagnóstico puede sospecharse también por el estudio radiológico con bario. Por consiguiente; está indicado un examen bacteriológico cuidadoso en busca de *Y. enterocolitica* en los pacientes en quienes se sospeche un nuevo ataque de la enfermedad de Crohn.

La estimulación intensa del tejido linfóide que se observa en la infección por *Y. enterocolitica* o *Y. pseudotuberculosis* se asocia con diversos trastornos autoinmunes: artritis no supurativa y síndrome de Reiter (sobre todo en individuos con el haplotipo HLA-B27), eritema nodoso, uveítis, oftalmítis, anemia hemolítica, glomerulonefritis y otras condiciones.^{91,96} La infección por *Yersinia* también se asocia con sarcoidosis de inicio reciente, enfermedad tiroidea, y una carditis aguda muy parecida a la de la fiebre reumática.

En algunas ocasiones los organismos *Y. enterocolitica* o *Y. pseudotuberculosis* escapan a la respuesta inflamatoria local aguda y a las células fagocíticas del tejido linfóide intestinal, logrando entrar a la circulación. Una vez que ocurre la bacteremia, la infección diseminada se dispersa hacia una gran variedad de órganos. La bacteremia y la infección diseminada se asocian en especial con cirrosis o hemocromatosis primarias.^{90,91}

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de la infección por *Y. enterocolitica* varían mucho en los diferentes grupos de edad. Los niños menores de 5 años presentan con mayor frecuencia una enterocolitis que dura de 1 a 3 semanas. Las manifestaciones más frecuentes de la infección son diarrea, fiebre y dolor abdominal tipo cólico; muy a menudo se observan vómitos y diarrea sanguinolenta. El examen microscópico del excremento revelará leucocitos fecales. El organismo está presente en las heces hasta un mes después de la resolución de los síntomas. En los niños menores los síndromes de hipersensibilidad posinfecciosos se observan sólo en muy raras ocasiones.^{90,91,93}

En los niños de mayor edad y en los adultos la diarrea es menos severa. El síntoma más prominente es el dolor abdominal cólico, que se localiza con frecuencia en el cuadrante inferior derecho, lo que indica la patología principal, que consiste en ileítis terminal y adenitis mesentérica. Por lo tanto, el cuadro clínico puede parecerse mucho a la apendicitis aguda. En los adultos que tienen enfermedad aguda, la sigmoidoscopia muestra colitis.^{90,91}

En los adultos las secuelas posinfecciosas, en particular la artritis y el eritema nodoso, tienen mayor importancia clínica que los síntomas abdominales.^{90,91} Una oligoartritis que afecta las rodillas, tobillos, muñecas, dedos de las manos y pies aparece de dos días a un mes después del inicio de los síntomas gastrointestinales. Los síntomas articulares persisten por más de un mes en dos tercios de los casos y por más de 4 meses en una tercera parte. Los estudios del líquido sinovial por lo general muestran un recuento de leucocitos menor de 25,000/mm³, con predominio de polimorfonucleares; los cultivos son negativos. En Escandinavia, hasta un 10 a 30 por ciento de los adultos con infección por *Y. enterocolitica* desarrollan

alteraciones articulares y un porcentaje similar desarrolla eritema nodoso.^{90,91} En los Estados Unidos la incidencia de tales complicaciones no supurativas es de alrededor de 1 a 5 por ciento.¹⁷⁴ Las complicaciones articulares son particularmente severas en los pacientes que tienen el tipo de histocompatibilidad HLA-B27; estos pacientes pueden desarrollar espondilitis anquilosante o síndrome de Reiter. En los adultos, los trastornos autoinmunes posinfecciosos discutidos previamente pueden ser las principales manifestaciones clínicas de presentación, mientras que los problemas gastrointestinales son leves o están ausentes. Por consiguiente, los pacientes que cursen con tales alteraciones autoinmunes, deben evaluarse con estudios serológicos y cultivos para *Yersinia*.

La principal manifestación clínica de la infección por *Y. pseudotuberculosis* es la adenitis mesentérica, que se presenta como un síndrome parecido a la apendicitis, caracterizado por fiebre y dolor en el cuadrante inferior derecho. En las infecciones por este microorganismo también pueden ocurrir artritis y eritema nodoso posinfecciosos.

Es poco común la septicemia debida a cualquiera de estas especies de *Yersinia*, excepto en los pacientes muy debilitados. Sin embargo, cuando ocurre, es muy común la formación de abscesos metastásicos.^{90,97,98}

DIAGNOSTICO

La importancia clínica de las infecciones por *Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis* ha sido subestimada en gran medida debido a que estos organismos son difíciles de aislar. Cuando estos organismos están presentes en tejidos o secreciones estériles, como la sangre o el líquido cefalorraquídeo, se desarrollan bien en los medios de cultivo de rutina, pero su aislamiento de las heces sigue siendo difícil. Las especies *Yersinia* crecen más lentamente que otras enterobacterias a 37°C, que se desarrollan con excesiva rapidez sobre las placas de cultivo. También es difícil distinguir las colonias de *Yersinia* de otras enterobacterias debido a que comparten una morfología muy similar. El reconocimiento del impacto de la infección por *Yersinia* debe esperar el desarrollo de métodos más simples, al igual que el conocimiento completo de la importancia de la infección por *Campylobacter* requirió del desarrollo de medios selectivos especiales.^{90,91}

Existen pruebas serológicas que permiten confirmar el diagnóstico de la infección por *Yersinia*. La elevación máxima de los títulos de anticuerpos se presenta de 1 a 2 semanas después del inicio de la enfermedad clínica.^{90,91} Estas pruebas son más útiles en la evaluación de pacientes que cursan con alguno de los síndromes autoinmunes, a pesar de que pueden ocurrir algunas reacciones cruzadas con otros organismos gran negativos, en particular con *Brucella*.

TRATAMIENTO

En la mayoría de los pacientes, sobre todo en los niños, la infección es autolimitada y sólo se necesita tratamiento sintomático. Aunque no se dispone de datos directos, los agentes antiperistálticos no deben utilizarse para el tratamiento de la enfermedad por *Y. enterocolitica* o *Y. pseudotuberculosis*. La eficacia de los antibióticos en el tratamiento de los pacientes con enterocolitis o adenitis mesentérica no está bien establecida.⁹⁹ La septicemia definitivamente debe tratarse. La gentamicina, la doxiciclina, el trimetoprim-sulfametoxazol o una fluoroquinolona, solos o en combinación, constituyen el tratamiento preferido para la septicemia por *Y. enterocolitica* (una beta-lactamasa producida por estos microorganismos los vuelve resistentes a las penicilinas y cefalosporinas). Para la septicemia por *Y. pseudotuberculosis* se recomienda la ampicilina, estreptomycin o tetraciclina. Para los pacientes que excretan cualquiera de estas especies de *Yersinia*, están indicadas precauciones entéricas estrictas.^{90,91,93}

Infecciones por *Hemophilus influenzae*

Los organismos *H. influenzae* son bacilos gram negativos, pleomórficos y pequeños. En ocasiones, si los frotis no se decoloran en forma adecuada, pueden confundirse con diplococos gram positivos. El crecimiento de *H. influenzae* requiere tanto de factor X (hematina) como de factor V (nucleósido de nicotinamida), que existen en los eritrocitos. Crecen por lo

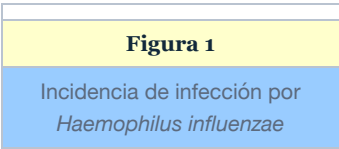
tanto en agar chocolate, en agar que contenga sangre de caballo (el agar de sangre de oveja no es adecuado) y en agar enriquecido (de Levinthal).

Las cepas de *H. influenzae* se dividen en dos categorías principales: encapsuladas y no encapsuladas. Las encapsuladas, o cepas tipificables, consisten en seis serotipos diferentes que van desde el tipo a al f, los cuales se distinguen con base en las pruebas serológicas y por los antígenos presentes en sus cápsulas polisacáridas. La presencia de la cápsula polisacárida permite a la bacteria de *H. influenzae* evitar la fagocitosis por polimorfonucleares. La capacidad para evadir las respuestas normales del huésped le permite diseminarse y causar por lo tanto bacteremia y otras infecciones invasoras (v.gr., meningitis). Los organismos *H. influenzae* con una cápsula compuesta de polirribosa ribosil fosfato (PRRP) se clasifican como cepas tipo b y son responsables de la mayoría de los episodios de infecciones invasoras, independientemente de la edad del paciente. Las cepas no tipificables son causa frecuente de infecciones localizadas en las vías respiratorias y pueden asociarse en ocasiones con bacteremia.

Las cepas encapsuladas pueden identificarse por métodos que emplean anticuerpos específicos dirigidos contra sus antígenos capsulares. Estos métodos de laboratorio (v.gr., aglutinación, inmunofluorescencia y contrainmunolectroforesis o CIE) distinguen los antígenos capsulares de estas cepas. Existe también una prueba diagnóstica rápida que se emplea con frecuencia para determinar la presencia de meningitis por *H. influenzae* tipo b. Gotas de látex unidas a un anticuerpo específico tipo b se mezclan con el líquido cefalorraquídeo o la orina del paciente afectado. Si ocurre aglutinación es razonable concluir que la infección es causada por *H. influenzae* en vista de la alta especificidad y el valor predictivo positivo de este ensayo.

EPIDEMIOLOGIA

Antes de la disponibilidad de una vacuna eficaz, las infecciones por *H. influenzae* tipo b eran muy prevalentes entre los niños menores de 5 años, con un cálculo de 19,500 casos y 1,000 muertes por año en los Estados Unidos en este grupo de edad. El 50 por ciento de estas muertes correspondía a casos de meningitis. En los Estados Unidos, los niños afroamericanos, nativos americanos y esquimales tenían mayor incidencia de meningitis que los niños de otros grupos raciales. La inmunización ha reducido mucho este riesgo: desde la introducción de las vacunas conjugadas para *H. influenzae* tipo b en 1988, la infección invasora por este organismo en niños menores de 5 años ha disminuido con rapidez, alcanzándose casi su eliminación en 1996 [ver figura 1].^{100,101}



H. influenzae se encuentra todavía en la clínica, y es probable que siga siendo un patógeno común en el futuro próximo.¹⁰² En niños mayores y adultos la hipogamaglobulinemia, la anemia de células falciformes, la infección por VIH y las infecciones pulmonares crónicas siguen siendo factores predisponentes importantes para la infección por *Haemophilus*.

En contraste con *Neisseria meningitidis*, *H. influenzae* tipo b no es responsable de extensos brotes comunitarios de la enfermedad. Sin embargo en el mes siguiente a la detección de un caso índice, el organismo causa aumento en la incidencia de casos secundarios de infección entre contactos familiares, en especial en niños pequeños. Los adultos que conviven en su domicilio o en guarderías con niños que portan *H. influenzae* rara vez se colonizan. Además de los riesgos impuestos por la colonización bacteriana, parece que el antecedente de infección respiratoria viral (v.gr., adenovirus, virus de influenza A, virus sincicial respiratorio y virus parainfluenza tipos 1, 2 y 3) también predispone al desarrollo de enfermedad primaria y secundaria por *H. influenzae* tipo b.

PATOGENIA

La patogenicidad de las cepas de *H. influenzae* tipo b es resultado principalmente de la actividad antifagocítica de su cápsula PRRP.¹⁰³ Este factor de virulencia es importante porque la eliminación vascular del organismo en humanos ocurre principalmente a través del sistema reticuloendotelial. El sistema del complemento tiene también un papel importante en las defensas del huésped contra organismos encapsulados y no encapsulados.¹⁰⁴

Hace más de 60 años Fothergill y Wright demostraron por primera vez que la susceptibilidad a la meningitis por *H. influenzae* se relacionaba inversamente con el nivel de actividad bactericida en el suero.¹⁰⁵ Antes de la era de la inmunización, alrededor del 50 por ciento de los niños se exponían en forma natural a la edad de 4 o 5 años, y alrededor del 35 por ciento de los niños adquirirían en forma natural cierto grado de anticuerpos protectores.

Diversas bacterias que muestran reacción cruzada con el antígeno de superficie, incluyendo *E coli* 075:K100:H5, también provocan una respuesta de anticuerpos anti-PRRP.

MANIFESTACIONES CLINICAS Y DIAGNOSTICO

En los niños la presencia de infecciones graves, como meningitis, epiglotitis y celulitis facial deben sugerir a *H. influenzae* como posible agente. Ocurre bacteremia hasta en el 80 por ciento de los pacientes con meningitis, epiglotitis o celulitis por *H. influenzae* tipo b.

Aunque las infecciones invasivas por *H. influenzae* afectan predominantemente a los niños, las evidencias sugieren que dichas infecciones están siendo cada vez más comunes en los adultos, en especial en los mayores de 60 años [ver figura 1].^{102,106,107} Las investigaciones en niños mayores y adultos con enfermedad por *H. influenzae* tipo b demuestran presentaciones que son diferentes y más variadas que las observadas en lactantes y niños pequeños. En un estudio, la neumonía (50 por ciento), la septicemia (25) y la meningitis (8 por ciento) fueron los cuadros más comunes en pacientes bacterémicos mayores de 9 años, mientras que los abscesos de tejidos blandos (45 por ciento), los abscesos pulmonares (19), la peritonitis (13) y la meningitis (8 por ciento) fueron las más comunes entre pacientes no bacterémicos de la misma edad.¹⁰⁸ La mortalidad global asociada con enfermedad por *H. influenzae* tipo b fue de 35 por ciento y correlacionó con enfermedad neurológica subyacente, bacteremia polimicrobiana y enfermedad avanzada.¹⁰² Parece ser que la mortalidad asociada con *H. influenzae* tipo b suele ser mucho mayor en niños mayores y adultos que en niños pequeños, en quienes es del 5 por ciento independientemente de los factores de riesgo.

Meningitis Las características clínicas de la meningitis causada por *H. influenzae* se parecen a las observadas en otras meningitis bacterianas y que ocurren en los primeros tres años de la vida. Aunque el inicio de la enfermedad es en general agudo, ocurriendo en un lapso de 1 a 2 días, en ocasiones en los niños el ataque puede ser subagudo, durando desde unos pocos días hasta una semana o más. Se supone que la vía de entrada de *H. influenzae* en la meningitis es la nasofaringe, aunque puede ser el oído medio, manifestándose al inicio como una otitis media.

En un estudio de 119 adultos con meningitis por *H. influenzae*, se pudo identificar un factor predisponente en el 55 por ciento de los pacientes.¹⁰⁷ El 20 por ciento tenía antecedente de lesión en la cabeza reciente o antigua, con salida demostrable de líquido cefalorraquídeo o episodios recurrentes de meningitis. Otra tercera parte tenía otitis media, neumonitis o epiglotitis. El resto de los factores predisponentes incluyeron deficiencias de inmunoglobulinas, estados asplénicos, alcoholismo y diabetes mellitus.

El hallazgo de cocobacilos pleomórficos gram negativos en los frotis con tinción de Gram del líquido cefalorraquídeo es altamente sugestivo de meningitis por *H. influenzae*; sin embargo, otras bacterias, como *Pasteurella multocida* y

Acinetobacter calcoaceticus, las cuales sólo rara vez causan meningitis, pueden producir un hallazgo similar. Métodos rápidos y sensibles para la identificación de la PRRF, incluyendo la aglutinación de partículas de látex (APL), CIE y ELISA, detectan el antígeno del *H. influenzae* tipo b de las muestras iniciales del líquido cefalorraquídeo en el 70 a 90 por ciento de los pacientes con esta forma de meningitis. La reacción en cadena de la polimerasa también ha demostrado ser un método eficaz y rápido para el diagnóstico de meningitis y otras infecciones invasoras por *H. influenzae*.^{109,110}

Epiglotitis La epiglotitis es principalmente un problema pediátrico que por lo común ocurre en niños de 3 a 5 años de edad, aunque también puede ocurrir en adultos. La epiglotitis representa una urgencia otolaringológica; la progresión es rápida, y necesita a menudo hospitalización e intubación dentro de las primeras 12 horas.

Neumonía La mayoría de los casos de neumonía por *H. influenzae* en los niños está producida por organismos del tipo b, demostrándose bacteremia en el 80 por ciento de los pacientes. La afección lobar es más común que la bronconeumonía, y existen derrames pleurales o empiema en la mayoría de los casos.

En los adultos la neumonía por *H. influenzae* ocurre más comúnmente en pacientes con enfermedad pulmonar crónica, neoplasias pulmonares, alcoholismo, deficiencia inmunológica o una infección viral previa de las vías respiratorias (principalmente infección por influenza). No obstante, también pueden afectarse individuos en buen estado de salud. Las manifestaciones clínicas son similares a las que ocurren en otros tipos de neumonía bacteriana. En las radiografías es más probable que se presente un patrón bronconeumónico que uno lobar. Los derrames paraneumónicos estériles son comunes, aunque también ocurren empiemas.

El diagnóstico de la neumonía por *H. influenzae* no es difícil cuando el organismo se aísla de la sangre o del líquido pleural. El aislamiento de las bacterias del esputo no necesariamente determina su papel etiológico en la neumonía, sobre todo en pacientes con bronquitis crónica, por la posibilidad de colonización. Sin embargo, el diagnóstico puede sospecharse razonablemente cuando pequeños bacilos pleomórficos gram negativos son los organismos predominantes en los frotis del esputo purulento, o cuando *H. influenzae* es el único organismo aislado a partir de muestras obtenidas mediante aspiración transtraqueal.

Otras infecciones de las vías respiratorias Existen cepas de *H. influenzae* no tipificables en el esputo del 60 por ciento de los pacientes con bronquitis crónica.¹⁰⁶ Debido a que los organismos a menudo se encuentran en el esputo purulento, se han relacionado con la exacerbación de la bronquitis crónica. Sin embargo, su papel etiológico continúa siendo difícil de establecer por el hecho de que de 20 a 80 por ciento de los adultos asintomáticos son portadores de cepas no tipificables en la nasofaringe.

H. influenzae es la segunda causa, después de *Streptococcus pneumoniae*, de otitis media aguda en niños pequeños y también es responsable de casos de otitis media en niños mayores y en adultos.

La sinusitis por *H. influenzae* en adultos suele ser secundaria a una infección viral. En el 25 por ciento de los casos se aíslan *H. influenzae* no tipificables por punción de los senos paranasales. *H. influenzae* no parece ser un patógeno importante de la sinusitis crónica.

Algunas veces *H. influenzae* es responsable de casos de faringitis primaria. Sin embargo, es importante reconocer que su presencia en la faringe puede representar solo colonización por el microorganismo en pacientes con faringitis viral.

Celulitis *H. influenzae* tipo b rara vez causa celulitis y cuando lo hace afecta principalmente a niños pequeños. Los sitios más comúnmente afectados son las mejillas, el área periorbitaria, la cabeza y el cuello. La infección inicial a menudo es una otitis media o a una infección de las vías respiratorias superiores. Destaca la descripción común de una lesión cutánea azul púrpura característica. La mayoría de los casos tienen coloración indistinguible de otros tipos de celulitis, sobre todo en los

estadios iniciales de la enfermedad.

Infecciones de huesos y articulaciones La afección articular por *H. influenzae* casi siempre es secundaria a la diseminación bacterémica a partir de una enfermedad de las vías respiratorias superiores o de una otitis media. En alrededor del 10 por ciento de los niños con artritis séptica, la diseminación ocurre a partir de un foco de osteomielitis adyacente. En los adultos es poco usual la artritis séptica por *H. influenza* y este organismo también es una causa poco común de osteomielitis en los niños.¹¹¹

Pericarditis Del 10 al 15 por ciento de los casos de pericarditis purulenta en los niños se debe a *H. influenzae* tipo b. Se han informado muy contados casos en adultos. Si bien una neumonía concomitante está presente hasta en el 40 por ciento de los casos, la pericarditis generalmente es resultado de una siembra bacterémica y no de la extensión por contigüidad a partir del pulmón o pleura infectados.

Bacteremia criptogénica Alrededor del 20 por ciento de las bacteremias ocultas detectadas en niños febriles con enfermedad no específica que son tratados en forma ambulatoria son causadas por *H. influenzae* tipo b. Estos niños están en riesgo considerable de adquirir una infección grave subsecuente, incluyendo meningitis, epiglotitis y neumonía. Llega a ocurrir bacteremia criptogénica por *H. influenzae* en pacientes sometidos a quimioterapia para una enfermedad neoplásica. En pacientes esplenectomizados puede desarrollarse una bacteremia fulminante por *H. influenzae* tipo b, con coagulación intravascular diseminada y choque séptico.

Otras infecciones La conjuntivitis también puede ser causada por especies *Haemophilus*, la mayoría de las cepas son no tipificables. Estas cepas, antes conocidas como *H. aegyptiu*, o bacilo de Koch-Weeks, en la actualidad se consideran como *H. influenzae*.

Se han descrito casos raros de infecciones genitales (salpingitis, endometritis, sepsis, puerperal), infecciones de las vías urinarias, orquiepididimitis, peritonitis bacteriana primaria e infecciones de las vías biliares causadas por *H. influenzae*.¹⁰⁶

TRATAMIENTO

Debido a la aparición de cepas de *H. influenzae*, tanto del tipo b como no tipificables, resistentes a la ampicilina, la mayoría de los clínicos está a favor de usar una cefalosporina de tercera generación (v.gr., ceftriaxona o cefotaxima) para el tratamiento empírico inicial de la meningitis por *H. influenzae* u otras infecciones invasoras graves (v.gr., epiglotitis).

La mayoría de las cepas de *H. influenzae* tipo b resistentes a la ampicilina producen una beta-lactamasa, que es codificada por un transposón que se inserta ya sea dentro de un plásmido o en el cromosoma bacteriano. Se ha calculado que para el año 2,000 hasta la mitad de todas las cepas aisladas en Norteamérica serán productoras de beta-lactamasa.¹⁰²

Existe suficiente experiencia y éxito en el tratamiento de las infecciones por *H. influenzae* con cloranfenicol; sin embargo, debido a las reacciones adversas serias potenciales, en especial anemia aplásica, el cloranfenicol suele reservarse para pacientes graves que no toleran beta-lactámicos u otros antibióticos de segunda línea (v.gr., trimetoprim-sulfametoxazol, ciprofloxacina, ofloxacina y claritromicina).

De especial preocupación es el aislamiento de *H. influenza* (de cepas tanto tipificables como no) en los Estados Unidos, Europa y Asia, que poseen mecanismos de resistencia a antimicrobianos múltiple. Debido al aumento general en la resistencia antibiótica en estas bacterias, son importantes las pruebas de sensibilidad en cualquier paciente con infecciones graves.

El trimetoprim-sulfametoxazol, la amoxicilina-ácido clavulánico, la ciprofloxacina, la ofloxacina y la claritromicina son

medicamentos eficaces para el tratamiento de infecciones leves a moderadas por *H. influenzae* en las vías respiratorias superiores o cuando se prefieran los esquemas por vía oral.

PREVENCIÓN

Desde su introducción en 1985, las vacunas contra *H. influenzae* tipo b han demostrado ser muy eficaces y prácticamente no tener efectos adversos serios.¹⁰¹ Los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades (CDC) de los EUA y la Organización Mundial de la Salud recomiendan que se administre la inmunización con *H. influenzae* tipo b en la infancia temprana (dosis a los 2, 4 y 6 meses) con dosis de refuerzo a los 12 a 18 meses en países desarrollados.^{112,113}

Un beneficio adicional de la inmunización pediátrica universal es la reducción de los portadores nasofaríngeos del organismo.¹¹⁴ La inmunización para los adultos es tema de controversia. Algunos clínicos recomiendan que las personas infectadas por VIH reciban la vacuna por su mayor riesgo de infección por cepas de *H. influenzae*; sin embargo, los lineamientos actuales del Servicio de Salud Pública y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de los EUA no recomiendan el uso generalizado de la vacuna en adultos con VIH.¹¹⁵

La inmunización pasiva con inmunoglobulina humana contra polisacárido bacteriano (IGPB) se ha promovido como otra medida para proteger contra infecciones secundarias en personas de 18 meses de edad o menores que han estado en contacto cercano con pacientes con enfermedad invasora por *H. influenzae* tipo b.¹¹⁶ También se ha sugerido para evitar la enfermedad en otras personas con riesgo alto y en personas de cualquier edad con deficiencias de células B o T. Esta inmunoglobulina se prepara con plasma acumulado de donadores adultos de sangre que fueron inmunizados con vacunas de polisacárido capsular de *Haemophilus*, neumococo y meningococo. Diversos estudios han demostrado que la administración de IGPB protege a los individuos de infecciones sistémicas subsecuentes por *H. influenzae* durante 3 a 4 meses.

Bordetella pertussis

La tosferina fue común en otro tiempo en los Estados Unidos y aún constituye un problema de salud en el mundo. En Estados Unidos ha vuelto a aparecer en los últimos años, desde un mínimo histórico de 1,010 casos reportados en 1976 a 6,467 casos reportados en 1996.¹¹⁷⁻¹¹⁹ El aumento en los casos reportados ha sido mayor entre personas de 5 años y más; sin embargo, el riesgo de tosferina y sus complicaciones más severas sigue siendo alto en lactantes y niños pequeños.¹¹⁸

Los humanos son el único reservorio conocido para el agente causal de la tosferina, *Bordetella pertussis*. El bacilo puede ser cultivado en medio de Bordet-Gengou sobre placas o identificado por una prueba directa de anticuerpos fluorescentes (DAF). Sin embargo, los estudios de RCP han revelado pruebas DAF falsas positivas en muestras con cultivo negativo.¹²⁰ Estos datos proporcionan el entusiasmo para desarrollar una DAF con reactantes más específicos para *B. pertussis*. Debido a que la gran mayoría de los adultos con tosferina tienen una prueba DAF negativa, ésta no es confiable para el diagnóstico.¹²¹ Los CDC y el Consejo de Epidemiólogos Estatal y Territorial de los EUA han adoptado criterios clínicos y de laboratorio formales para definir los casos de tosferina. Estos criterios incluyen tos que dura 2 semanas o más, con paroxismos, sibilancias inspiratorias o vómito por la tos y aislamiento de *B. pertussis* de una muestra clínica o una reacción de RCP positiva para el patógeno.¹³² Debido a que los cultivos son negativos en los adultos con tosferina, la RCP parece ser la herramienta diagnóstica estándar tanto para niños como para adultos.¹²¹

Alrededor de la mitad de los casos de tosferina ocurren en niños menores de 4 años; sin embargo, una persona puede desarrollar la enfermedad a cualquier edad. En especial por el descenso de la inmunidad inducida por la vacuna, la tosferina se diagnostica cada vez más en adultos.^{121,123} Muchos casos de tosferina en niños son resultado de contacto con adultos que tienen síntomas menos severos y atípicos. Entre los contactos cercanos las tasas de transmisión alcanzan el 100 por ciento.¹¹⁸

Las variantes clínicas de la enfermedad parecen ser causadas por el descenso en la inmunidad. La enfermedad comienza después de un periodo de incubación de 12 a 20 días. Las manifestaciones iniciales, que incluyen coriza, conjuntivitis leve y febrícula, duran 2 semanas. La naturaleza inespecífica de estos síntomas dificulta mucho el diagnóstico de tosferina en su etapa inicial, excepto durante una epidemia o después una exposición comprobada. Estos síntomas son seguidos por paroxismos de tos y quejido inspiratorio que persisten durante 6 semanas o más. Los esfuerzos para expulsar esputo espeso terminan en vómitos, que son comunes en el padecimiento. Los adolescentes y adultos con tosferina sufren episodios de diaforesis y estornudos, disfonía, presión o dolor en los senos paranasales o cefalea. El esfuerzo inspiratorio típico y el vómito por la tos son menos comunes en ancianos.¹¹⁸ Las infecciones por adenovirus, *Chlamydia* y *Haemophilus* pueden ocasionar una enfermedad similar. Una característica sobresaliente es la linfocitosis notable en niños y adolescentes, pero no en adultos; la cuenta de leucocitos por lo común varía de 15,000 a 30,000/mm³.

La tosferina puede ser grave, sobre todo en los niños muy pequeños, y a menudo llega a requerir hospitalización. En los niños menores de 1 año se presentan periodos de apnea en el 40 por ciento de los casos. La neumonía es común en los niños pequeños, pero disminuye con la edad, cayendo al 12 por ciento en niños entre 1 y 4 años de edad. Las crisis convulsivas y la encefalopatía son raras. La tasa de mortalidad global por tosferina es del 0.5 por ciento y la mayoría de las defunciones ocurren en pacientes menores de 6 meses.

A pesar de que se han utilizado trimetoprim con sulfametoxazol, tetraciclinas y eritromicina en el tratamiento de las infecciones agudas, su eficacia es difícil de demostrar. La eritromicina se utiliza como quimioprofilaxis en los contactos estrechos menores de 18 meses de edad y en los contactos estrechos menores de 7 años que están inmunizados de manera incompleta.¹²⁴ Sin embargo, la eritromicina no confiere profilaxis completa a los individuos expuestos.¹²⁵ Por lo tanto, la inmunización debe ser el principal método de tratamiento de la tosferina. La inmunización activa contra la tosferina se logra por medio del tratamiento con la vacuna de difteria, tosferina y tétanos (DPT).

La vacuna pertussis actual, preparada con células completas muertas por calor, evita la infección en el 63 al 95 por ciento de las personas inmunizadas y reduce la gravedad y la duración de la enfermedad en el porcentaje restante. La vacuna DPT a menudo produce reacciones leves o moderadas, locales y sistémicas. Debido a la preocupación de que las vacunas con células completas causen muchos efectos adversos, incluyendo mayor riesgo de crisis convulsivas en pacientes seleccionados,¹²⁶ se han desarrollado nuevas generaciones de vacunas contra la tosferina que están compuestas de uno o más componentes purificados de *B. pertussis* y que se denominan vacunas acelulares. En Estados Unidos se han autorizado ya varias vacunas acelulares. Por lo general se combinan con toxoides de difteria y tétanos y se denominan DTPa. La vacuna celular DPT es aún una alternativa aceptable; sin embargo, las menores tasas de reacciones adversas han hecho que la DTPa se convierta en habitual para todas las dosis de series de vacunación.^{112,126} Un beneficio importante de salud pública de las vacunas DTPa es que la historia familiar de crisis convulsivas u otros trastornos del sistema nervioso central no contraindica ya la vacunación contra la tosferina.¹²⁶ Por supuesto, cualquier reacción de anafilaxia o encefalopatía después de la administración de la vacuna contraindica la vacunación posterior con DTPa o con DPT y debe reportarse de inmediato.¹²⁶

El Comité de Orientación sobre Prácticas de Inmunización de los CDC de los EUA, la Academia Americana de Pediatría y la Academia Americana de Médicos Familiares recomiendan que se administre una serie de cinco vacunas contra tosferina a los niños en intervalos específicos entre los 2 meses y los 6 años de edad.¹¹² Este esquema es a los 2, 4, 6 meses, 15 a 18 meses y 4 a 6 años. Se supone que se requiere un refuerzo adicional para los adolescentes (15 a 17 años) y los adultos jóvenes (25 a 30 años) para eliminar a las personas mayores que pueden ser un reservorio del organismo e infectar niños pequeños. Sin embargo, las vacunas DTPa y DPT actuales deben modificarse en forma significativa para usarse en mayores de 7 años.¹²⁶ En la actualidad se realizan estudios para evaluar este aspecto de salud pública.

Melioidosis

Burkholderia pseudomallei (antes llamada *Pseudomonas pseudomallei*), es un pequeño bacilo gram negativo, pleomórfico. El organismo es un aerobio estricto que crece sobre agar sangre y de MacConkey. En los laboratorios de bacteriología clínica algunas veces se llega a confundir con una especie más familiar, *B. cepacia*, pero *B. pseudomallei* puede identificarse por la producción de dihidrolasa de arginina.

La melioidosis es causada por *B. pseudomallei* [ver tabla 2]. La enfermedad es endémica en ciertas regiones tropicales, en especial áreas del sureste de Asia.^{127,128} Ocurre rara vez en Estados Unidos, casi exclusivamente en personas que han viajado a zonas endémicas.

Tabla 2 Infecciones muy raras por gram negativos en los Estados Unidos

Enfermedad	Patógeno	Características epidemiológicas	Síndromes clínicos conocidos	Tratamiento
Melioidosis	<i>Burkholderia pseudomallei</i>	Endémica en el sureste de Asia, se asocia con contacto con agua y suelo contaminado	Asintomático (lo más común) Localizada aguda (piel y ganglios linfáticos) Neumonía (forma de enfermedad más común) Septicemia Supuración crónica (abscesos pulmonares, osteomielitis)	La ceftazidima parece razonable, más intervención quirúrgica si está indicada
Muermo	<i>Burkholderia mallei</i>	Se asocia con contacto con caballos, mulas y burros	Localizada aguda (piel y ganglios linfáticos) Neumonía Septicemia Supuración crónica	Estreptomicina con tetraciclina o cloranfenicol, más intervención quirúrgica si está indicada
Brucelosis	<i>Brucella melitensis</i> , <i>B. suis</i> , <i>B. abortus</i>	Se asocia con ingestión de productos lácteos no pasteurizados, ocurre en empleados de rastros y en quienes tienen contacto con ganado no inmunizado	Abortos espontáneos Infección supurativa crónica multiorgánica Osteomielitis	Tetraciclina, más intervención quirúrgica si está indicada
Peste bubónica	<i>Yersinia pestis</i>	Lesiones por pulga o roedores infectados en el oeste de los Estados Unidos, en especial en los estados del soroeste y costa del Pacífico	Linfadenitis regional que puede diseminarse para causar neumonitis o septicemia fatal	Estreptomicina o tetraciclina

EPIDEMIOLOGIA

P. pseudomallei es un organismo libre que está ampliamente distribuido en charcos, corrientes estancadas, campos de arroz y en el suelo de las áreas endémicas, que se extienden en una banda estrecha entre los 20 grados al norte y 20 grados al sur del Ecuador. En Estados Unidos se han observado casos esporádicos de melioidosis primaria o recidivante en individuos que han retornado recientemente de regiones endémicas.¹²⁸ La infección humana es causada sobre todo por contacto de abrasiones en la piel con el suelo o agua contaminados y quizá por diseminación en el aire e ingestión oral. La presencia de infección entre los tripulantes de helicópteros en Vietnam sugiere que también ocurre la diseminación de la infección por vía aérea, por la inhalación de polvos contaminados, removidos por las hélices de las naves. *B. pseudomallei* está presente en la expectoración de pacientes con melioidosis pulmonar activa, lo que justifica su aislamiento adecuado. Muy rara vez los trabajadores de laboratorios han adquirido la infección.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la melioidosis incluyen infección subclínica, infección aguda localizada, neumonía aguda, septicemia aguda, infección supurativa crónica e infección recidivante años después de salir de un área endémica.

Cuando se desarrollan bacteremia y choque sépticos la mortalidad es alta (20 a 72 por ciento), independientemente del tratamiento. Pueden desarrollarse lesiones cavitarias crónicas en los lóbulos superiores de los pulmones meses o años después de una infección aguda o que pasó desapercibida, sugiriendo una tuberculosis pulmonar o un absceso pulmonar crónico.¹²⁹ Otras manifestaciones incluyen abscesos hepáticos, osteomielitis, abscesos subcutáneos, linfadenitis supurativa y una enfermedad extenuante prolongada.

Se ha descrito melioidosis recidivante con periodos de latencia de varias semanas a varios años (v.gr., 5 a 18) después de haber salido de una zona endémica.^{130,131} La recidiva a menudo se asocia con eventos precipitantes como cetoacidosis diabética, cirrosis hepática inmusupresión, infección de las vías respiratorias bajas traumatismos severos o quemaduras extensas.^{312, 315}

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección consiste en ceftazidima (120 mg/kg) por lo menos por 2 semanas más drenaje quirúrgico.^{132,133} La amoxicilina-ácido clavulánico y el trimetoprim-sulfametoxazol son alternativas que parecen ser menos eficaces según estudios aleatorios.^{133,134} Puede requerirse tratamiento por 2 meses o más.¹²⁸

Brucelosis

Brucella es un pequeño bacilo gram negativo, inmóvil, aerobio, que crece con lentitud en un medio especial a 37°C, pH de 6.7 a 6.8 y bajo una atmósfera con 10 por ciento de CO₂. Se pueden diferenciar varias especies comunes, *B. melitensis* *B. suis*, *B. abortus* y *B. canis*, por sus características metabólicas, serológicas y de cultivo.¹³⁵ La infección por *B. mellitensis* se adquiere de cabras, *B. suis* de cerdos (rara vez por ganado vacuno), *B. abortus* del ganado vacuno (excepcionalmente de los cerdos) y *B. canis* de perros.

EPIDEMIOLOGIA

La brucelosis pasa de los animales a los humanos, más que de humanos a humanos, y puede ocurrir en empleados de rastros, trabajadores de empacadoras de carne, inspectores gubernamentales de carne, veterinarios, granjeros, y ocasionalmente en personal de laboratorio. Del pequeño porcentaje de casos atribuible a productos lácteos, solo la tercera parte se atribuye a productos domésticos, otros productos implicados son principalmente mexicanos e italianos. En los

países en vías de desarrollo la brucelosis es más común en los niños pequeños que beben leche cruda o consumen productos lácteos no pasteurizados.¹³⁶

Los organismos penetran las membranas mucosas de la orofaringe o a través de pequeñas abrasiones en la piel, llegan a los linfáticos y atraviesan las barreras de los mismos para luego invadir el torrente sanguíneo. Por consiguiente, cualquier tejido puede ser afectado. Las lesiones son más comunes en el bazo, hígado, ganglios linfáticos y médula ósea. También se presenta afección del corazón (incluyendo las válvulas), articulaciones, testículos, ovarios, próstata pulmones y otros órganos. La reacción inflamatoria produce granulomas inespecíficos.

MANIFESTACIONES CLINICAS

Es difícil definir el periodo de incubación, variando desde poco días a varios meses. Los síntomas incluyen fiebre intermitente, calosfríos, debilidad, malestar general, mialgias, cefalea, pérdida de peso y anorexia. Ocasionalmente hay molestias localizadas o signos físicos, como dolor o hipersensibilidad sobre las vértebras o en la distribución de una raíz nerviosa, artritis aguda, esplenomegalia y soplos cardiacos. El embarazo puede terminar en aborto espontáneo.

Existen algunas diferencias en la presentación de la brucelosis dependiendo de la edad del paciente. Los síntomas abdominales son más comunes en adultos, mientras que en niños ocurre linfadenopatía, hepatomegalia, erupción cutánea y faringitis.¹³⁷

La endocarditis por *Brucella*, aunque rara, es la principal causa de muerte relacionada con brucelosis.^{138,139} Una complicación frecuente es la osteomielitis, en especial la espondilitis supurativa.¹⁴⁰⁻¹⁴² Complicaciones menos comunes son la afección del sistema nervioso central, la nefritis localizada o difusa y diversas formas de infección intraocular.¹⁴³ Pueden ocurrir recidivas y reinfección; sin embargo, es poco probable que los síndromes prolongados de debilidad, depresión, artralgias y mialgias puedan atribuirse a la llamada brucelosis crónica.

DATOS DE LABORATORIO

El diagnóstico depende de la confirmación bacteriológica y se establece mediante la recuperación de los organismos en el cultivo. Debe usarse una prueba serológica para brucelosis, como una prueba de aglutinación en placa, ELISA o CIE, para apoyar el diagnóstico antes de que estén disponibles los cultivos.¹⁴⁴ Virtualmente todos los casos muestran aumento en los títulos de aglutininas de 1:160 o mayor hacia la tercera semana de evolución. Los títulos también se elevan después de la infección por *Salmonella* o *Yersinia*, después de la realización de pruebas cutáneas con antígenos de *Brucella* y después de la inmunización contra el cólera o la tularemia. Se ha desarrollado una prueba de RCP para *Brucella* que puede constituir una herramienta adicional para el diagnóstico rápido.¹³⁵

TRATAMIENTO

El tratamiento inicial estándar para la brucelosis consiste en doxiciclina (100 mg por vía oral dos veces al día) más gentamicina (1.0 a 1.7 mg/kg IV cada 8 horas o 4 a 7 mg/kg por día en una sola dosis). La doxiciclina suele darse durante 45 días y la gentamicina por 7 días.¹³⁵ Son alternativas a la gentamicina la estreptomina (1 g al día por 14 días) o la rifampicina (600 mg por día por vía oral por 45 días). Otros aminoglucósidos pueden sustituir a la gentamicina o la estreptomina. Los esquemas que contienen aminoglucósidos son más eficaces que los que combinan doxiciclina y rifampicina.^{135,145,146} El trimetoprim-sulfametoxazol es una alternativa adecuada a la doxiciclina. Las quinolonas (v.gr., ciprofloxacina) y tetraciclinas (v.gr., doxiciclina) usadas como agentes aislados causan tasas de recaída significativamente mayores y no suelen recomendarse.¹⁴⁷ No se han estudiado en forma adecuada las combinaciones de quinolonas con otros agentes para poder hacer una recomendación al respecto. La rifampicina más trimetoprim-sulfametoxazol es el tratamiento preferido para las pacientes embarazadas. La endocarditis por *Brucella* suele requerir tratamiento antibiótico prolongado y

cirugía para la curación.¹³⁹ La osteomielitis por *Brucella* también requiere manejo antibiótico agresivo, pero puede curarse.^{148,149}

Tularemia

La tularemia es causada por *Francisella tularensis*, un bacilo gram negativo pleomórfico pequeño. La diversidad de las manifestaciones clínicas de la tularemia, lo mismo que su amplia distribución geográfica, se explican por el hecho de que el organismo se alberga en ardillas, marmotas, visones, ratones, ratas, zorros, coyotes, ratas almizcleras, mofetas, varias aves de corral, mosquitos, moscas, piojos e incluso en serpientes y peces. Los gatos pueden adquirir la tularemia al cazar y alimentarse de animales infectados, transmitiendo la enfermedad a los humanos a través de los dientes y garras contaminados.^{150,151} Los perros no transmiten la enfermedad en forma directa, pero pueden diseminar la infección a través de vectores como las garrapatas. Por último, una proporción significativa (25 por ciento) de los pacientes con tularemia demostrada no tienen antecedentes que sugieran la vía de exposición a la enfermedad.

MANIFESTACIONES CLINICAS

La tularemia úlceroglandular, que corresponde a más 60 por ciento de todas las formas clínicas de tularemia, es consecuencia del paso de organismos a través de la piel, que puede parecer intacta. Dos días después de la inoculación aparece una mácula eritematosa que evoluciona hacia una pápula dura y pruriginosa que llega a ser fluctuante y luego se ulcera, por lo general hacia el cuarto día. Se desarrolla fiebre elevada (de 40 a 41°C) y linfadenopatía regional, siendo típicas de la enfermedad aguda la cefalea severa y la hepatoesplenomegalia. Algunos pacientes sólo experimentan malestar leve, mientras que otros sufren de postración severa. Los nódulos linfáticos llegan a supurar. Debe hacerse diagnóstico diferencial con la peste bubónica, enfermedad por rasguño de gato, esporotricosis, mononucleosis infecciosa y ectima. Una variante rara de la tularemia úlceroglandular es la infección óculoglandular, caracterizada por inflamación conjuntival intensa y crecimiento de ganglios linfáticos preauriculares, submandibulares y cervicales anteriores.

La tularemia pulmonar produce traqueítis, bronquitis, neumonía, derrames pleurales y en raras ocasiones abscesos pulmonares.¹⁵² El cuadro clínico se caracteriza por tos, disnea, hemoptisis e infiltrados difusos o lobares en la radiografía de tórax. Puede presentarse adenopatía hilar.

La infección enteral por lo común causa faringitis exudativa severa asociada con una membrana gris. En forma excepcional puede haber lesión primaria en el tubo digestivo, acompañada de dolor abdominal, náusea, vómitos y diarrea.

Llega a ocurrir diseminación hematógena, dando lugar a complicaciones como insuficiencia renal aguda que requiere diálisis, insuficiencia respiratoria y rabdomiolisis.

En muchos casos de infección sistémica no se identifica la vía de entrada. La contaminación del agua es responsable de algunos de estos casos.

DIAGNOSTICO

La identificación de *F. tularensis* es difícil en los materiales teñidos con Gram. El organismo puede aislarse con dificultad por cultivos en medios que contienen cisteína y por inoculación en animales. Existe peligro de infección adquirida en el laboratorio y todos los materiales deben ser manejados por personal experimentado que trabaje con técnicas de aislamiento adecuadas.

Existe una prueba de aglutinación y microaglutinación seguras, lo mismo que una prueba de ELISA. Los anticuerpos generalmente aparecen entre los días 10 y 14 y aumentan con rapidez. El diagnóstico puede hacerse por RCP, una prueba

más oportuna que las pruebas serológicas y que evita los riesgos de los métodos de cultivo.¹⁵³

TRATAMIENTO

La estreptomycin es el agente antimicrobiano de elección, pues es muy eficaz.¹⁵⁴ La dosis usual para el adulto es de 0.5 g administrados por vía intramuscular 2 veces al día durante 1 semana. Otros aminoglucósidos, como la gentamicina y tobramicina, quizá también sean efectivos, pero se carece de datos clínicos acerca de su utilidad. Otros agentes contra la tularemia incluyen doxiciclina, cloranfenicol, ciprofloxacina y tetraciclina. El tratamiento con tetraciclina por menos de 2 semanas se relaciona con un riesgo elevado de recaídas en comparación con los esquemas más prolongados de tetraciclina (3 o 4 semanas).¹⁵⁵ La vacuna con cepas vivas es eficaz en la prevención de la infección adquirida en el laboratorio.¹⁵⁶

Muermo

El muermo es principalmente una enfermedad de caballos, mulas y asnos que se trasmite en muy raras ocasiones al hombre [ver tabla 2]. El agente causal, *Burkholderia mallei* (antes *Pseudomonas mallei*) es un bacilo gram negativo aerobio obligado que se distingue mediante pruebas bioquímicas específicas y por la ausencia de motilidad. Lo más probable es que la infección se adquiera de los caballos por la contaminación de una abrasión en la piel o tal vez mediante inhalación. Puede ocurrir la transmisión de hombre a hombre; por consiguiente, son necesarias las precauciones de aislamiento en el tratamiento. También llegan a presentarse infecciones en el laboratorio, por lo que debe tenerse gran cuidado al manejar el organismo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Como en la melioidosis, hay varios patrones de enfermedad en el hombre: infección piógena aguda localizada, neumonía aguda, septicemia aguda e infección supurativa crónica. El periodo de incubación es de 1 a 5 días después de una lesión cutánea. Se desarrolla un nódulo en el sitio de la inoculación y se agrega una linfangitis aguda.

La inhalación causa neumonía o abscesos pulmonares agudos múltiples. La septicemia fatal aguda puede complicar la infección introducida por la piel, las mucosas o las vías respiratorias inferiores. En la forma supurativa crónica de muermo existen abscesos subcutáneos e intramusculares múltiples, lo mismo que linfadenitis prominente.

TRATAMIENTO

Existen pocos datos recientes sobre la eficacia de los agentes antimicrobianos en el tratamiento de esta entidad. El tratamiento combinado estándar ha incluido estreptomycin con tetraciclina y estreptomycin con cloranfenicol. La administración de sulfadiazina en dosis de 100 mg/kg/día ha sido eficaz en algunos casos. La similitud entre *B. mallei* y *B. pseudomallei* sugiere que los tratamientos para la melioidosis pueden también ser útiles para el muermo. En los pacientes con abscesos la base del tratamiento consiste en drenar todo el material purulento.

Peste bubónica

Y. pestis es un bacilo gram negativo, inmóvil, ancho, que al teñirse con Giemsa o con la tinción de Wayson tiene un aspecto bipolar característico como "alfiler de seguridad". Los organismos se transmiten de los huéspedes animales a los humanos por la mordedura de la pulga.

Casos esporádicos y brotes locales de peste ocurren en los Estados Unidos como consecuencia de la amplia diseminación de la infección por *Y. pestis* en roedores silvestres [ver tabla 2] en la región oeste que se extiende desde el Pacífico hasta Kansas, especialmente en el norte de Nuevo México, noreste de Arizona, sur de California, Colorado, y el sureste de Utah.

De 1970 a 1995 se reportaron 341 casos de todos los tipos de peste humana en los Estados Unidos.¹⁵⁷ Los reportes sugieren que otros animales como los conejos, los gatos domésticos y los perros, liebres y coyotes pueden portar el organismo y transmitirlo a los humanos. Los veterinarios tienen especial riesgo de adquirir la enfermedad. El contacto directo con un mamífero enfermo también parece ser un modo de transmisión.

MANIFESTACIONES CLINICAS

La peste bubónica se caracteriza por una linfadenitis regional que evoluciona hacia el bubón característico. El sitio de entrada puede quedar marcado por una pústula trivial o no detectarse. El periodo de incubación parece extenderse desde 2 hasta 10 días. La aparición de los bubones suele asociarse con fiebre y síntomas generales menores. Después de alrededor de 3 días se desarrolla bacteremia con fiebre elevada, calosfríos, postración y choque séptico. La neumonía progresa a una velocidad extraordinaria y a las pocas horas puede causar la muerte por insuficiencia respiratoria. La meningitis parece ser más común con los bubones axilares que con la adenopatía inguinal. En los pacientes sépticos es común la coagulación intravascular diseminada, que con frecuencia es severa.

DIAGNOSTICO

La tinción con anticuerpos fluorescentes confirma el diagnóstico. Si no se dispone de esta tinción para *Y. pestis*, debe sospecharse peste cuando se encuentran bacilos gram negativos con los rasgos morfológicos bipolares característicos en los aspiradores de ganglios linfáticos o en muestras de esputo. Los cultivos deben realizarse solo en laboratorios especialmente equipados para evitar riesgos al personal. Los frotis de los aspirados del bubón y las muestras del esputo pueden examinarse con la tinción de Giemsa o Wayson.

Los anticuerpos aglutinantes específicos aparecen durante la segunda semana. Un cambio en los títulos proporciona evidencia retrospectiva de la enfermedad.

TRATAMIENTO

En vista de que la enfermedad puede ocasionar la muerte en forma rápida, debe iniciarse el tratamiento antes de que se confirme el diagnóstico. En pacientes en que se sospecha afección pulmonar o diseminación sistémica deben llevarse a cabo de inmediato medidas de aislamiento. El tratamiento de elección para adultos consiste en gentamicina (2 mg/kg IV la primera dosis y después 1.7 mg/kg cada 8 horas por 10 días) o estreptomicina (1 g intramuscular dos veces al día por 10 días). La dosis debe modificarse si existe estado de choque o insuficiencia renal. La doxiciclina y el cloranfenicol son otras alternativas, y se ha usado el tratamiento combinado con trimetoprim-sulfametoxazol para erradicar la infección, pero es menos eficaz que otros agentes.

Existe una vacuna con cepas muertas para inmunización de personas que están en riesgo elevado. Sin embargo, es difícil demostrar su eficacia.¹⁵⁷

Reconocimientos

Figura 1 Marcia Kammerer. Datos de los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades, Resumen de enfermedades notificables, Estados Unidos, 1996. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 45:10, 1996.

Bibliografía

1. Pegues DA, Hohmann EL, Miller SI: *Salmonella* including *S. typhi*. Infections of the Gastrointestinal Tract. Blaser MJ, Smith PD, Ravdin JI, et al, Eds. Raven Press, New York, 1995, p 785
2. Torok TJ, Tauxe RV, Wise RP, et al: A large community outbreak of salmonellosis caused by intentional contamination of restaurant salad bars. JAMA 278:389, 1997 [PMID 9244330]
3. Mishu B, Griffin PM, Tauxe RV, et al: *Salmonella* enteritidis gastroenteritis transmitted by intact chicken eggs. Ann Intern Med 115:190, 1991 [PMID 2058873]
4. Slutsker L, Altekruze SF, Swerdlow DL: Foodborne diseases: emerging pathogens and trends. Infect Dis Clin North Am 12:199, 1998 [PMID 9494839]
5. Levine WC, Smart JF, Archer DL, et al: Foodborne disease outbreaks in nursing homes, 1975 through 1987. JAMA 266:2105, 1991 [PMID 1656108]
6. Mermin J, Hoar B, Angulo FJ: Iguanas and *Salmonellamarina* infection in children: a reflection of the increasing incidence of reptile-associated salmonellosis in the United States. Pediatrics 99:399, 1997
7. Misra S, Diaz PS, Rowley AH: Characteristics of typhoid fever in children and adolescents in a major metropolitan area in the United States. Clin Infect Dis 24:998, 1997 [PMID 9142811]
8. Baumler AJ, Tsois RM, Heffron F: Fimbrial adhesins of *Salmonella typhimurium*: role in bacterial interactions with epithelial cells. Adv Exp Med Biol 412:149, 1997 [PMID 9192007]
9. Eckmann L, Stenson WF, Savidge TC, et al: Role of intestinal epithelial cells in the host secretory response to infection by invasive bacteria: bacterial entry induces epithelial prostaglandin h synthase-2 expression and prostaglandin E2 and F2 alpha production. J Clin Invest 100:296, 1997 [PMID 9218506]
10. Penheiter KL, Mathur N, Giles D, et al: Non-invasive *Salmonella typhimurium* mutants are avirulent because of an inability to enter and destroy M cells of ileal Peyer's patches. Mol Microbiol 24:697, 1997 [PMID 9194698]
11. Amyot R, Girouard Y, Baillot R, Sauve C: *Salmonella* endocarditis of a ventricular aneurysm: a case report and review of the literature. Can J Cardiol 13:299, 1997 [PMID 9117919]
12. Klontz KC: Frequency of infected aneurysms among patients in Department of Veterans Affairs hospitals, 1986-1990: the role of *Salmonella*. Mil Med 162:766, 1997
13. Maki-Ikola O, Leirisalo-Repo M, Kantele A, et al: *Salmonella*-specific antibodies in reactive arthritis. J Infect Dis 164:1141, 1991 [PMID 1955713]
14. Leirisalo-Repo M, Helenius P, Hannu T, et al: Long-term prognosis of reactive salmonella arthritis. Ann Rheum Dis 56:516, 1997 [PMID 9370874]
15. Asperilla MO, Smego RA Jr, Scott LK: Quinolone antibiotics in the treatment of *Salmonella* infections. Rev Infect Dis 12:873, 1990 [PMID 2237130]

16. Reid TMS: The treatment of non-typhic salmonellosis. *J Antimicrob Chemother* 29:4, 1992
17. Neill MA, Opal SM, Heelan J, et al: Failure of ciprofloxacin to eradicate convalescent fecal excretion after acute salmonellosis: experience during an outbreak in health care workers. *Ann Intern Med* 114:195, 1991 [PMID 1898630]
18. Rowe B, Ward LR, Threlfall EJ: Multidrug-resistant *Salmonellatyphi*: a worldwide epidemic. *Clin Infect Dis* 24(suppl 1):S106, 1997
19. Tauxe RV, Puhf ND, Wells JG, et al: Antimicrobial resistance of *Shigella* isolates in the USA: the importance of international travelers. *J Infect Dis* 162:1107, 1990 [PMID 2230237]
20. Rosenberg T, Kendall O, Blanchard J, et al: Shigellosis on Indian reserves in Manitoba, Canada: its relationship to crowded housing, lack of running water, and inadequate sewage disposal. *Am J Public Health* 87:1547, 1997 [PMID 9314814]
21. Gaudio PA, Sethabutr O, Echeverria P, et al: Utility of a polymerase chain reaction diagnostic system in a study of the epidemiology of shigellosis among dysentery patients, family contacts, and well controls living in a shigellosis-endemic area. *J Infect Dis* 176:1013, 1997 [PMID 9333160]
22. Acheson DWK, Keusch GT: *Shigella* and enteroinvasive *Escherichia coli*. *Infections of the Gastrointestinal Tract*. Blaser MJ, Smith PD, Ravdin JI, et al, Eds. Raven Press, New York, 1995, p 763
23. Islam D, Veress B, Bardhan PK, et al: In situ characterization of inflammatory responses in the rectal mucosae of patients with shigellosis. *Infect Immun* 65:739, 1997 [PMID 9009337]
24. Guichon A, Zychlinsky A: Clinical isolates of *Shigella* species induce apoptosis in macrophages. *J Infect Dis* 175:470, 1997 [PMID 9203676]
25. Sansonetti PJ: Genetic and molecular basis of epithelial cell invasion by *Shigella* species. *Rev Infect Dis* 13(suppl 4):S285, 1991
26. Donohue-Rolfe A, Acheson DWK, Keusch GT: Shiga toxin: purification, structure and function. *Rev Infect Dis* 13(suppl 4):S293, 1991
27. Keusch GT, Jacewicz M, Mobassaleh M, et al: Shiga toxin: intestinal cell receptors and pathophysiology of enterotoxic effects. *Rev Infect Dis* 13(suppl 4):S304, 1991
28. Bennish ML, Azad AK, Yousefzadeh D: Intestinal obstruction during shigellosis: incidence, clinical features, risk factors, and outcome. *Gastroenterology* 101:626, 1991 [PMID 1860627]
29. Kapasi K, Chui B, Inman RD: HLA-B27/microbial mimicry: an in vivo analysis. *Immunology* 77:456, 1992 [PMID 1478690]
30. Bennish ML, Salam MA, Khan WA, et al: Treatment of shigellosis: III. Comparison of one- or two-dose ciprofloxacin with standard 5-day therapy: a randomized, blinded trial. *Ann Intern Med* 117:727, 1992
31. Khan WA, Seas C, Dhar U, et al: Treatment of shigellosis: V. Comparison of azithromycin and ciprofloxacin: a double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 126: 697, 1997
32. Nataro JP, Kaper JB: Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev* 11:142, 1998 [PMID 9457432]
33. Watanabe H, Guerrant RL: Nagasaki enterohemorrhagic *Escherichia coli* meeting and workshop. *J Infect Dis* 176:247, 1997 [PMID 9207374]

34. Guerrant RL, Thielman NM: Types of *Escherichia coli* enteropathogens. Infections of the Gastrointestinal Tract. Blaser MJ, Smith PD, Ravdin JI, et al, Eds. Raven Press, New York, 1995, p. 687
35. Slutsker L, Ries AA, Greene KD, et al: *Escherichia coli* O157:H7 diarrhea in the United States: clinical and epidemiologic features. Ann Intern Med 126:505, 1997 [PMID 9092315]
36. Hedberg CW, Savarino SJ, Besser JM, et al: An outbreak of foodborne illness caused by *Escherichia coli* O39:NM, an agent not fitting into the existing scheme for classifying diarrheogenic *E. coli*. J Infect Dis 176:1625, 1997
37. Wolf MK: Occurrence, distribution, and associations of O and H serogroups, colonization factor antigens, and toxins of enterotoxigenic *Escherichia coli*. Clin Microbiol Rev 10:569, 1997
38. Itoh Y, Negano I, Kunishima M, et al: Laboratory investigation of enteroaggregative *Escherichia coli* O untypeable:H10 associated with a massive outbreak of gastrointestinal illness. J Clin Microbiol 35:2546, 1997 [PMID 9316905]
39. Bell BP, Goldoft M, Griffin PM, et al: A multistate outbreak of *Escherichia coli* O157:H7-associated bloody diarrhea and hemolytic uremic syndrome from hamburgers: the Washington experience. JAMA 272:1349, 1994 [PMID 7933395]
40. Keene WE, Hedberg K, Herriott DE, et al: A prolonged outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections caused by commercially distributed raw milk. J Infect Dis 176:815, 1997 [PMID 9291342]
41. Cravioto A, Tello A, Villafan H, et al: Inhibition of localized adhesion of enteropathogenic *Escherichia coli* to HEP-2 cells by immunoglobulin and oligosaccharide fractions of human colostrum and breast milk. J Infect Dis 163:1247, 1991 [PMID 1903799]
42. Freedman DJ, Tacket CO, Delehanty A, et al: Milk immunoglobulin with specific activity against purified colonization factor antigens can protect against oral challenge with enterotoxigenic *Escherichia coli*. J Infect Dis 177:662, 1998 [PMID 9498445]
43. Crane JK, Oh JS: Activation of host cell protein kinase C by enteropathogenic *Escherichia coli*. Infect Immun 65:3277, 1997 [PMID 9234787]
44. Yuhan R, Koutsouris A, Savkovic SD, et al: Enteropathogenic *Escherichia coli*-induced myosin light chain phosphorylation alters intestinal epithelial permeability. Gastroenterology 113:1873, 1997 [PMID 9394726]
45. Yamazaki M, Saito M, Inuzuka K, et al: eaeA genes in *Escherichia coli* derived from Japanese patients with sporadic diarrhea. Kansenshogaku Zasshi 71:1059, 1997 [PMID 9394559]
46. Acheson DW: Nomenclature of enterotoxins. Lancet 351:1003, 1998
47. Steiner TS, Lima AA, Nataro JP, et al: Enteroaggregative *Escherichia coli* produce intestinal inflammation and growth impairment and cause interleukin-8 release from intestinal epithelial cells. J Infect Dis 177:88, 1998 [PMID 9419174]
48. Illnyskj A, Greenberg H, Bernstein CN: *Escherichia coli* O157:H7 infection mimicking Crohn's disease. Gastroenterology 112:995, 1997
49. Bell BP, Griffin PM, Lozano P, et al: Predictors of hemolytic uremic syndrome in children during a large outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections. Pediatrics 100:E12, 1997

50. Snijders F, Kuijper EJ, de Wever B, et al: Prevalence of *Campylobacter*-associated diarrhea among patients infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 24: 1107, 1997 [PMID 9195065]
51. Quinn TC: Diversity of *Campylobacter* species and its impact on patients infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 24:1114, 1997
52. Morrison VA, Lloyd BK, Chia JKS, et al: Cardiovascular and bacteremic manifestations of *Campylobacter* fetus infection: case report and review. Rev Infect Dis 12:387, 1990 [PMID 2193344]
53. Allos BM, Blaser MJ: *Campylobacter jejuni* and the expanding spectrum of related infections. Clin Infect Dis 20:1092, 1995 [PMID 7619982]
54. Pigrau C, Bartolome R, Almirante B, et al: Bacteremia due to *Campylobacter* species: clinical findings and antimicrobial susceptibility patterns. Clin Infect Dis 25:1414, 1997 [PMID 9431389]
55. Tee W, Mijch A: *Campylobacter jejuni* bacteremia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected patients: comparison of clinical features and review. Clin Infect Dis 26:91, 1998 [PMID 9455515]
56. Delans RJ, Biuso JD, Saba SR, et al: Hemolytic uremic syndrome after *Campylobacter*-induced diarrhea in an adult. Arch Intern Med 144:1074, 1984 [PMID 6712399]
57. Schaad UB: Reactive arthritis associated with *Campylobacter* enteritis. Pediatr Infect Dis 1:328, 1982
58. Allos BM: *Campylobacter jejuni* infection as a cause of the Guillain-Barre syndrome. Infect Dis Clin North Am 12:173, 1998
59. Lang DR, Allos BM, Blaser MJ: Workshop summary and recommendations regarding the development of Guillain-Barre syndrome following *Campylobacter* infection. J Infect Dis 176(suppl 2):S198, 1997
60. Blaser MJ: *Helicobacter pylori* and the pathogenesis of gastroduodenal inflammation. J Infect Dis 161:626, 1990
61. Parsonnet J: *Helicobacter pylori*. Infect Dis Clin North Am 12:185, 1998
62. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al: *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. N Engl J Med 325:1127, 1991 [PMID 1891020]
63. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, et al: Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. Lancet 342:575, 1993 [PMID 8102719]
64. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al: *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. N Engl J Med 330:1267, 1994 [PMID 8145781]
65. Jung HC, Kim JM, Song IS, et al: *Helicobacter pylori* induces an array of pro-inflammatory cytokines in human gastric epithelial cells: quantification of mRNA for interleukin-8, -1 alpha/beta, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor monocyte chemoattractant protein- and tumour necrosis factor-alpha. J Gastroenterol Hepatol 12:473, 1997 [PMID 9257236]
66. Bamford KB, Fan X, Crowe SE, et al: Lymphocytes in the human gastric mucosa during *Helicobacter pylori* have a T helper cell 1 phenotype. Gastroenterology 114:482, 1998 [PMID 9496938]

67. Sharma SA, Tummuru MK, Blaser MJ, et al: Activation of IL-8 gene expression by *Helicobacter pylori* is regulated by transcription factor nuclear factor-kappa B in gastric epithelial cells. J Immunol 160:2401, 1998 [PMID 9498783]
68. Holtmann G, Talley NJ: Clinical approach to the *Helicobacter*-infected patient. Infections of the Gastrointestinal Tract. Blaser MJ, Smith PD, Ravdin JI, et al, Eds. Raven Press, New York, 1995, p 565
69. Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepanski L, et al: Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELPNsAIDs study. Lancet 352:1016, 1998 [PMID 9759744]
70. Enrico R, Zucca E, Pinotti G, et al: Eradication of *Helicobacter pylori* infection in primary low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. Ann Intern Med 122:767, 1995
71. Laine L, Estrada R, Trujillo M, et al: Effect of proton-pump inhibitor therapy on diagnostic testing for *Helicobacter pylori*. Ann Intern Med 129:547, 1998 [PMID 9758575]
72. Graham DY, Lew GM, Evans DG, et al: Effect of triple therapy (antibiotics plus bismuth) on duodenal ulcer healing. Ann Intern Med 115:266, 1991 [PMID 1854110]
73. Morris JG Jr, Losonsky GE, Johnson JA, et al: Clinical and immunologic characteristics of *Vibrio cholerae* O139 Bengal infection in North American volunteers. J Infect Dis 171:903, 1995 [PMID 7706818]
74. Popovic T, Fields PI, Olsvik O, et al: Molecular subtyping of toxigenic *Vibrio cholerae* O139 causing epidemic cholera in India and Bangladesh, 1992-1993. J Infect Dis 171:122, 1995 [PMID 7528249]
75. Lang DR, Guerrant RL: Summary of the 29th United States-Japan Joint Conference on Cholera and Related Diarrheal Diseases. J Infect Dis 171:8, 1995 [PMID 7798685]
76. Cholera associated with food transported from El Salvador-Indiana, 1994. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 44:385, 1995
77. Tauxe RV, Blake PA: Epidemic cholera in Latin America. JAMA 267:1388, 1992 [PMID 1740864]
78. Janoff EN, Hayakawa H, Taylor DN, et al: Nitric oxide production during *Vibrio cholerae* infection. Am J Physiol 273:G1160, 1997 [PMID 9374715]
79. Field M, Rao MC, Chang EB: Intestinal electrolyte transport and diarrheal disease. N Engl J Med 321:879, 1989 [PMID 2671741]
80. Besser RE, Reikin DR, Eberhart-Philips JE, et al: Diagnosis and treatment of cholera in the United States. Are we prepared? JAMA 272:1417, 1995
81. Butters J, Calderwood SB: *Vibrio cholerae* O1. Infections of the Gastrointestinal Tract. Blaser MJ, Smith PD, Ravdin JI, et al, Eds. Raven Press, New York, 1995, p 649
82. Grados P, Bravo N, Battiana C: Comparative effectiveness of co-trimoxazole and tetracycline in the treatment of cholera. Bull Pan Am Health Organ 30:36, 1996 [PMID 8919724]
83. Usubutun S, Agalar C, Diri C, et al: Single dose ciprofloxacin in cholera. Eur J Emerg Med 4:145, 1997 [PMID 9426995]

84. Gotuzzo E, Seas C, Echevarria J, et al: Oral ciprofloxacin in the treatment of cholera. *Drugs* 49:451, 1995 [PMID 854939]
85. Morris JG Jr, Wilson R, Davis BR, et al: Non-O group 1 *Vibrio cholerae* gastroenteritis in the United States: clinical, epidemiologic, and laboratory characteristics of sporadic cases. *Ann Intern Med* 94:656, 1981 [PMID 7235397]
86. Mouzin E, Mascola L, Tormey MP, et al: Prevention of *Vibrio vulnificus* infections: assessment of regulatory educational strategies. *JAMA* 278:576, 1997 [PMID 9268279]
87. Vollberg CM, Herrera JL: *Vibrio vulnificus* infection: an important cause of septicemia in patients with cirrhosis. *South Med J* 90:1040, 1997 [PMID 9347818]
88. Klontz KC, Lieb S, Schreiber M, et al: Syndromes of *Vibrio vulnificus* infections: clinical and epidemiologic features in Florida cases, 1981-1987. *Ann Intern Med* 109:318, 1988 [PMID 3260760]
89. Kumamoto KS, Vukich DJ: Clinical infections of *Vibrio vulnificus*: a case report and review of the literature. *J Emerg Med* 16:61, 1998 [PMID 9472762]
90. Bottone EJ: *Yersinia enterocolitica*: the charisma continues. *Clin Microbiol Rev* 10:257, 1997
91. Cover TL, Aber RC: *Yersinia enterocolitica*. *N Engl J Med* 321:16, 1989 [PMID 2659991]
92. Lee LA, Gerber AR, Lonsway DR, et al: *Yersinia enterocolitica* O:3 infections in infants and children associated with the household preparation of chitterlings. *N Engl J Med* 322: 984, 1990 [PMID 2314448]
93. Lee LA, Taylor J, Carter GP, et al: *Yersinia enterocolitica* O:3: an emerging cause of pediatric gastroenteritis in the United States. *J Infect Dis* 163:660, 1991 [PMID 1995741]
94. 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 Morb Mortal Wkly Rep* 46:553, 1997
95. Schulte R, Autenrieth IB: *Yersinia enterocolitica*-induced interleukin-8 secretion by human intestinal epithelial cells depends on cell differentiation. *Infect Immun* 66:1216, 1998 [PMID 9488416]
96. van der Heijden IM, Res PC, Wilbrink B, et al: *Yersinia enterocolitica*: a cause of chronic polyarthritis. *Clin Infect Dis* 25:831, 1997 [PMID 9356797]
97. Gayraud M, Scavizzi MR, Mollaret HH, et al: Antibiotic treatment of *Yersinia enterocolitica* septicemia: a retrospective review of 43 cases. *Clin Infect Dis* 17:405, 1993 [PMID 8218681]
98. Crowe M, Ashford K, Ispahani P: Clinical features and antibiotic treatment of septic arthritis and osteomyelitis due to *Yersinia enterocolitica*. *J Med Microbiol* 45:302, 1996 [PMID 8849705]
99. Preston MA, Brown S, Borczyk AA, et al: Antimicrobial susceptibility of pathogenic *Yersinia enterocolitica* isolated in Canada from 1972 to 1990. *Antimicrob Agents Chemother* 38:2121, 1994 [PMID 7811030]
100. Status report on the Childhood Immunization Initiative: reported cases of selected vaccine-preventable diseases--United States, 1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 46:665, 1997

101. Bisgard KM, Kao A, Leake J, et al: *Haemophilus influenzae* invasive disease in the United States, 1994-1995: near disappearance of a vaccine-preventable childhood disease. *Emerg Infect Dis* 4:229, 1998 [PMID 9621193]
102. Strausbaugh LJ: *Haemophilus influenzae* infections in adults: a pathogen in search of respect. *Postgrad Med* 101:191, 1997
103. Moxon ER: Molecular basis of invasive *Haemophilus influenzae* type b disease. *J Infect Dis* 165(suppl 1):S77, 1992
104. Winkelstein JA, Moxon ER: The role of complement in the host's defense against *Haemophilus influenzae*. *J Infect Dis* 165(suppl 1):S62, 1992
105. Fothergill LD, Wright J: Influenzal meningitis: the relation of age incidence to the bactericidal power of blood against the causal organism. *J Immunol* 24:273, 1933
106. Hirschmann JV, Everett ED: *Haemophilus influenzae* infections in adults: report of nine cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 58:80, 1979 [PMID 310943]
107. Spagnuolo PJ, Ellner JJ, Lerner PI, et al: *Haemophilus influenzae* meningitis: the spectrum of disease in adults. *Medicine (Baltimore)* 61:74, 1982 [PMID 7038375]
108. Kostman J, Sherry BL, Fligner C, et al: Invasive *Haemophilus influenzae* infections in older children and adults in Seattle. *Clin Infect Dis* 17:389, 1993 [PMID 8218679]
109. Saruta K, Matsunaga T, Kono M, et al: Simultaneous detection of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* by nested PCR amplification from cerebrospinal fluid samples. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1997 19:151, 1997
110. Hassan-King M, Adegbola R, Baldeh I, et al: A polymerase chain reaction for the diagnosis of *Haemophilus influenzae* type b disease in children and its evaluation during a vaccine trial. *Pediatr Infect Dis J* 17:309, 1998 [PMID 9576385]
111. Sonnen GM, Henry NK: Pediatric bone and joint infections. Diagnosis and antimicrobial management. *Pediatr Clin North Am* 43:933, 1996
112. Recommended childhood immunization schedule--United States, 1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 47:8, 1997 [see [Web Link](#)]
113. Global Programme for Vaccines and Immunization. The WHO position paper on *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 73:64, 1998
114. Mohle-Boetani JC, Ajello G, Breneman E, et al: Carriage of *Haemophilus influenzae* b in children after widespread vaccination with conjugate *Haemophilus influenzae* type b vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 12:589, 1993 [PMID 8346003]
115. U.S. Public Health Service-Infectious Diseases Society of America Prevention of Opportunistic Infections Working Group: 1997 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 46(RR-12):14, 1997 [see [Web Link](#)]
116. Siber GR, Thompson C, Reid GR, et al: Evaluation of bacterial polysaccharide immune globulin for the treatment or prevention of *Haemophilus influenzae* type b and pneumococcal disease. *J Infect Dis* 165(suppl 1):S129, 1992
117. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention: Preventing emerging infectious diseases: a strategy for the 21st century. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, October 1998

118. Scott PT, Clark JB, Miser WF: Pertussis: an update on primary prevention and outbreak control. *Am Fam Physician* 56:1121, 1997 [PMID 9310064]
119. Centers for Disease Control and Prevention: Summary of notifiable diseases, United States, 1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 44:74, 1996
120. Ewanowich CA, Chui L, Paranchych M, et al: Major outbreak of pertussis in Northern Alberta, Canada: analysis of discrepant direct fluorescent-antibody and culture results by using polymerase chain reaction methodology. *J Clin Microbiol* 31:1715, 1993 [PMID 8349747]
121. Wright SW: Pertussis infection in adults. *South Med J* 91:702, 1998
122. Centers for Disease Control and Prevention: Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 46(RR-10):25, 1997
123. Cherry JD: Pertussis in adults (editorial). *Ann Intern Med* 128:64, 1998
124. Sprauer M, Cochi SL, Zell E, et al: Prevention of secondary transmission of pertussis in households with early use of erythromycin. *Am J Dis Child* 146:177, 1992 [PMID 1733147]
125. Weiss AA, Hewlett EL: Virulence factors of *Bordetella pertussis*. *Annu Rev Microbiol* 40:661, 1986 [PMID 2877614]
126. Pertussis vaccination: use of acellular pertussis vaccines among infants and young children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 46(RR-7):1, 1997
127. Dance D: Melioidosis: the tip of the iceberg? *Clin Microbiol Rev* 4:52, 1991
128. Ip M, Osterberg LG, Chau PY, et al: Pulmonary melioidosis. *Chest* 108:1420, 1995 [PMID 7587451]
129. Everett ED, Nelson RA: Pulmonary melioidosis: observations in thirty-nine cases. *Ann Rev Respir Dis* 112:331, 1975
130. Chaowagul W, Suputtamongkol T, Dance DAB, et al: Relapse in melioidosis: incidence and risk factors. *J Infect Dis* 168:1181, 1993 [PMID 8228352]
131. Koponen M, Zlock D, Palmer D, et al: Melioidosis: forgotten, but not gone! *Arch Intern Med* 151:605, 1991
132. Chaowagul W: Melioidosis: a treatment challenge. *Scand J Infect Dis Suppl* 101:14, 1996
133. Sookpranee M, Boonma P, Sussaengrat W, et al: Multicenter prospective randomized trial comparing ceftazidime plus co-trimoxazole with chloramphenicol plus doxycycline and co-trimoxazole for treatment of severe melioidosis. *Antimicrob Agents Chemother* 36:158, 1992 [PMID 1590682]
134. Suputtamongkol Y, Rajchanuwong A, Chaowagul W, et al: Ceftazidime vs. amoxicillin/clavulanate in the treatment of severe melioidosis. *Clin Infect Dis* 19:846, 1994
135. Solera J, Martinez-Alfaro E, Espinosa A: Recognition and optimum treatment of brucellosis. *Drugs* 53:245, 1997 [PMID 9028744]

136. al-Eissa Y, Kamval AM, al-Nasser MN, et al: Childhood brucellosis: a study of 102 cases. *Pediatr Infect Dis J* 9:74, 1990 [PMID 2314956]
137. Yinnon A, Morali G, Goren A, et al: Effect of age and duration of disease on the clinical manifestations of brucellosis: a study of 73 consecutive patients in Israel. *Isr J Med Sci* 29:11, 1993 [PMID 8454438]
138. Jacobs F, Abramowicz D, Vereerstraeten P, et al: *Brucella* endocarditis: the role of combined medical and surgical treatment. *Rev Infect Dis* 12:740, 1990 [PMID 2237111]
139. Cohen N, Golik A, Alon I, et al: Conservative treatment for *Brucella* endocarditis. *Clin Cardiol* 20:291, 1997 [PMID 9068918]
140. Radolf J: Brucellosis: don't let it get your goat! *Am J Med Sci* 307:64, 1994
141. Colmenero J, Cisneros JM, Orjuela D, et al: Clinical course and prognosis of *Brucella* spondylitis. *Infection* 20:38, 1992 [PMID 1563811]
142. Mousa ARM, Muhtaseb SA, Almudallal DS, et al: Osteoarticular complications of brucellosis: a study of 169 cases. *Rev Infect Dis* 9:531, 1987
143. Bouza E, de la Torre MG, Parras F: *Brucellar* meningitis. *Rev Infect Dis* 9:810, 1987 [PMID 3326128]
144. Gotuzzo E, Carrillo C, Guerra J, et al: An evaluation of diagnostic methods for brucellosis: the value of bone marrow culture. *J Infect Dis* 153:122, 1986 [PMID 3941276]
145. Solera J, Rodriguez-Zapata M, Geijo P, et al: Doxycycline-rifampin versus doxycycline- streptomycin in treatment of human brucellosis due to *Brucella melitensis*: the GECMEI Group. *Antimicrob Agents Chemother* 39:2061, 1995 [PMID 8540716]
146. Solera J, Espinosa A, Martinez-Alfaro E, et al: Treatment of human brucellosis with doxycycline and gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother* 41:80, 1997 [PMID 8980759]
147. Akova M, Uzun O, Akalin HE, et al: Quinolones in treatment of human brucellosis: comparative trial of ofloxacin-rifampin versus doxycycline-rifampin. *Antimicrob Agents Chemother* 37:1831, 1993 [PMID 8239591]
148. Tekkok IH, Berker M, Ozcan OE, et al: Brucellosis of the spine. *Neurosurgery* 33:838, 1993 [PMID 8264880]
149. Colmenero JD, Jimenez-Mejias ME, Sanchez-Lora FJ, et al: Pyogenic, tuberculous, and brucellar vertebral osteomyelitis: a descriptive and comparative study of 219 cases. *Ann Rheum Dis* 56:709, 1997 [PMID 9496149]
150. Liles W, Burger R: Tularemia from domestic cats. *West J Med* 158:619, 1993 [PMID 8337864]
151. Capellan J, Fong I: Tularemia from a cat bite: case report and review of feline-associated tularemia. *Clin Infect Dis* 16:472, 1993 [PMID 8513049]
152. Gill V, Cunha BA: Tularemia pneumonia. *Semin Respir Infect* 12:61, 1997 [PMID 9097380]
153. Fulop M, Leslie D, Titball R: A rapid, highly sensitive method for the detection of *Francisella tularensis* in clinical samples using the polymerase chain reaction. *Am J Trop Med Hyg* 54:364, 1996 [PMID 8615448]

154. Spach D, Liles W, Campbell G, et al: Tick-borne diseases in the United States. N Engl J Med 329:936, 1993 [PMID 8361509]
155. Penn R, Kinasewitz G: Factors associated with a poor outcome in tularemia. Arch Intern Med 147:265, 1987 [PMID 3813743]
156. Waag DM, Sandstrom G, England MJ, et al: Immunogenicity of a new lot of *Francisella tularensis* live vaccine strain in human volunteers. FEMS Immunol Med Microbiol 13:205, 1996 [PMID 8861030]
157. Prevention of plague: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 45(RR-14):1, 1996 [see [Web Link](#)]

Figuras

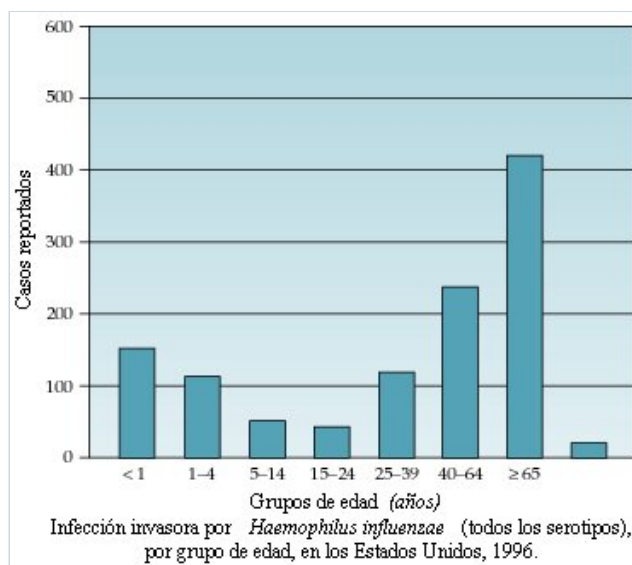


Figura 1 Incidencia de infección por *Haemophilus influenzae* A pesar de la reducción marcada de infección invasora por *Haemophilus influenzae* entre lactantes y niños pequeños de los Estados Unidos, la ocurrencia entre personas ancianas indica cierto grado de circulación persistente. En 1996 se reportaron 273 casos de infección invasora por *Haemophilus influenzae* (de todos los serotipos) en niños menores de 5 años en los Estados Unidos, comparado con 875 casos en personas mayores de 5 años. Casi la mitad de estos últimos casos ocurrieron en personas de 65 o más años de edad.

III INFECCIONES POR NEISERIAS

DR. MATTHEW H. SAMORE

DR. ADOLF W. KARCHMER

El género *Neisseria* incluye dos especies que con frecuencia son patógenas para el hombre: el meningococo (*N. meningitidis*) y el gonococo (*N. gonorrhoeae*). Varias especies, característicamente no patógenas, se encuentran como saprófitas en las vías aéreas superiores: las no cromógenas *N. lactamica*, *N. mucosa* y *N. sicca*, y las cromógenas *N. flavescens* y *N. subflava*. *Moraxella catarrhalis*, antes clasificada como *N. catarrhalis* y *Branhamella catarrhalis*, se conoce en la actualidad como causa de enfermedad en ciertos pacientes [ver adelante, Otras especies de Neiserias].

La enfermedad por meningococo, que ocurre en forma endémica o epidémica, es consecuencia de la diseminación hematógena del microorganismo a partir de la nasofaringe posterior; sus principales manifestaciones son la septicemia aguda y la meningitis purulenta. Otras formas de enfermedad causadas por *N. meningitidis* son la pericarditis, endocarditis, artritis séptica, neumonitis, sinusitis, endoftalmítis, conjuntivitis y un síndrome poco común de septicemia intermitente crónica.

Neisseria meningitidis

DEFINICION

N. meningitidis es un diplococo aeróbico gram negativo con requerimientos complejos de crecimiento. El método de aglutinación por medio de anticuerpos contra los antígenos capsulares separa los meningococos en por lo menos 13 serogrupos, siendo los principales A, B, C, D, X, Y, Z, W-135 y 29E (también conocido como Z'). Los serogrupos se dividen a su vez en serotipos y subtipos por medio de anticuerpos monoclonales dirigidos contra diferentes clases de proteínas subcapsulares de membrana. Las grandes epidemias se asocian con el serogrupo A, y las epidemias menores, la enfermedad endémica y la esporádica se asocian con los grupos A, B, C, Y y W-135.

INCIDENCIA

Un estudio realizado en 1995 encontró que la tasa de enfermedad meningocócica invasiva en Estados Unidos era de 1.3 por 100,000 habitantes, y que no había cambiado desde 1986.¹ Los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades de los EUA (CDC) han reportado que la frecuencia de brotes en la comunidad de enfermedad meningocócica por el serogrupo C en los Estados Unidos aumentó en los años 90, lo que causó un mayor uso de vacuna meningocócica para controlar estas epidemias.²

EPIDEMIOLOGIA

El reservorio natural del meningococo es la nasofaringe posterior humana. El estado de portador asintomático del organismo en la nasofaringe es de gran importancia para la transmisión entre los individuos. La mayoría de los pacientes con enfermedad meningocócica no tienen antecedente de contacto con otros individuos sintomáticos. El microorganismo se disemina por vía aérea, transportado en gotas relativamente grandes de secreciones contaminadas de las vías respiratorias superiores. El contacto físico estrecho y el hacinamiento en poblaciones cerradas, como los grupos de militares y reclutas, se relacionan con diseminación más eficaz del microorganismo. Los meningococos pueden cultivarse de la nasofaringe del 2

al 15 por ciento de los individuos sanos durante periodos no epidémicos, estos casos de portadores sanos pueden aumentar hasta un rango de 20 a 40 por ciento entre los contactos cercanos de personas con enfermedad meningocócica. En poblaciones cerradas los índices de portadores pueden llegar al 75 por ciento o más. La incidencia de enfermedad meningocócica es mayor en las etapas tardías del invierno y la primavera, que corresponden al pico estacional de la influenza y de otras infecciones de las vías respiratorias superiores. Respecto a la edad, la incidencia específica es mayor para los lactantes menores de un año, seguidos por los niños de 1 a 4 años. La menor incidencia ocurre entre los individuos de 20 años en adelante. Durante las epidemias meningocócicas con frecuencia se observa un cambio en la incidencia hacia niños mayores de 5 años y adultos jóvenes.¹ Los centros militares crean un ambiente que alberga e incrementa la incidencia de la enfermedad meningocócica.

Se piensa que son los adultos los que introducen el meningococo en el núcleo familiar, desencadenando la transmisión intrafamiliar. Por lo general, los niños pequeños y recién nacidos son los últimos en ser colonizados. En los casos tanto endémicos como epidémicos, tanto la frecuencia de portador en la nasofaringe como el riesgo de enfermedad meningocócica son mayores para los contactos intradomiciliarios de un paciente que para la población en general.³⁻⁶ Sin profilaxis la prevalencia de enfermedad meningocócica secundaria en los contactos intradomiciliarios varía de 4 a 7 casos por 1,000 contactos.^{5,7} El riesgo de enfermedad secundaria en contactos domiciliarios puede ser mayor si el caso índice corresponde a un niño y no a un adulto.³ El riesgo de enfermedad secundaria es mayor durante la primera semana después del diagnóstico del caso índice. Sin embargo, en un estudio se identificaron casos de enfermedad meningocócica secundaria hasta 9 meses después del caso primario.⁸

Existen cada vez más evidencias de que los patógenos de las vías respiratorias superiores actúan como cofactores para el desarrollo de enfermedad meningocócica. Por ejemplo, esta asociación es apoyada por el hecho de que el pico estacional de la enfermedad meningocócica corresponde al de la influenza y de otras infecciones de las vías respiratorias superiores. Además, se ha observado una relación temporal entre las epidemias de influenza y los incrementos en la enfermedad meningocócica.⁹ En varios estudios controlados, la infección por virus de la influenza u otros patógenos de las vías respiratorias superiores se asoció en forma significativa con la enfermedad meningocócica.¹⁰⁻¹² Entre los niños la exposición pasiva a humo del tabaco en el hogar se ha identificado también como un factor de riesgo para enfermedad meningocócica.¹³

PATOGENIA

Para que *N. meningitidis* cause infección sistémica debe unirse al epitelio de la mucosa, evitar los mecanismos locales de defensa, penetrar en la barrera mucosa y sobrevivir en el espacio intravascular. Las proyecciones digitales de superficie llamados pili permiten a los meningococos unirse a las células epiteliales no ciliadas.¹⁴ Al igual que otras bacterias patógenas, los meningococos secretan proteasas que rompen la IgA, destruyendo así uno de los principales mecanismos de defensa de la mucosa.¹⁵ La endocitosis y el transporte intracelular de las vacuolas que contienen a los meningococos permiten el paso de estos organismos a la submucosa.¹⁴ Para sobrevivir y multiplicarse en el espacio intravascular los meningococos deben evitar los mecanismos inmunológicos de defensa inespecíficos y específicos, humorales y mediados por complemento.

La inmunidad correlaciona con la presencia de anticuerpos bactericidas en el suero, y el porcentaje de ataque específico para la edad de la enfermedad meningocócica se relaciona con la presencia de anticuerpos específicos contra grupos. Entre los grupos militares el riesgo de enfermedad meningocócica es mayor si no existe actividad bactericida contra la cepa patógena prevalente.¹⁶ La inmunidad natural se inicia y aumenta por la colonización de la nasofaringe con meningococo. Entre los niños susceptibles, la colonización de los meningococos avirulentos y de otras especies de *Neisseria* causa una respuesta inmunológica que tiene reacción cruzada con las cepas virulentas.¹⁷ Entre los adolescentes y adultos, la presencia de anticuerpos bactericidas contra meningococos patógenos se reforza y aumenta por la presencia esporádica en la nasofaringe de cepas agrupables y no agrupables avirulentas.^{11,18}

La actividad bactericida del sistema del complemento es importante para prevenir las infecciones primarias y recurrentes por *Neisseria* invasivas. Los individuos con deficiencias hereditarias de las fracciones terminales del complemento (i.e., deficiencia de C5, C6, C7, C8 o C9) desarrollan anticuerpos contra los meningococos, pero no tienen actividad bactericida dependiente del complemento. Aunque parecen sanos, estas personas son especialmente susceptibles a la enfermedad invasiva por *Neisseria*, con porcentajes de infección meningocócica que son entre 1,400 y 10,000 veces más frecuentes que en la población general.¹⁹ Alrededor del 50 por ciento de los individuos con deficiencia en las fracciones terminales del complemento tienen por lo menos un episodio de infección meningocócica, y 20 a 25 por ciento tienen más de un episodio. Las deficiencias de las fracciones tempranas del complemento (i.e., C1, C2, C3 o C4) se asocian en forma menos específica con la infección meningocócica, aunque también son más frecuentes otras infecciones causadas por bacterias encapsuladas. Además, estos pacientes tienen una mayor frecuencia de trastornos reumatológicos, como lupus eritematoso generalizado. La deficiencia heredada ligada al X de la properdina (un componente de la vía alterna del complemento) se ha asociado con mayor riesgo de infección meningocócica. Los pacientes adolescentes o adultos con infección meningocócica deben ser estudiados en busca de deficiencias del complemento, también deberá investigarse esta posibilidad en los enfermos con infección por serotipos poco habituales (como X, Y, Z o 29 E). El procedimiento estándar incluye el estudio de la actividad hemolítica total del complemento en el suero del individuo.^{19,20} Si se sospecha una deficiencia hereditaria también deberá estudiarse a los familiares.

CUADRO CLINICO

Meningococemia

La infección meningocócica de la nasofaringe posterior tiene un curso asintomático o, cuando mucho, se manifiesta por un cuadro muy leve de inflamación de las vías respiratorias altas. Cuando a partir de la nasofaringe los meningococos invaden el torrente circulatorio, causan bacteremia, septicemia e infección localizada en uno o más órganos o sistemas, sobre todo en las meninges.

La severidad de la meningococemia va desde una enfermedad febril moderada y transitoria, hasta una enfermedad fulminante aguda, mortal en pocas horas. En ocasiones puede comportarse como una enfermedad crónica indolente que persiste de una semana a varios meses. Sin embargo, los síndromes meningocócicos no son entidades definidas, sino que constituyen un espectro continuo con considerable superposición de signos y síntomas.

La meningococemia se presenta con mayor frecuencia como una enfermedad febril aguda, relativamente leve. Se inicia con la aparición súbita de fiebre, calosfríos que pueden ser intensos, náusea, malestar, mialgias y artralgias. Sólo en raras ocasiones la enfermedad no progresa más allá de este punto; los síntomas se resuelven de manera espontánea y los hemocultivos tomados al inicio de la enfermedad habrán ya aislado el meningococo, indicando retrospectivamente una bacteremia transitoria. Lo más usual es que los pacientes experimenten una enfermedad progresiva con fiebre "en agujas", taquicardia, taquipnea, hipotensión moderada, toxemia y postración intensas. El exantema, que ocurre en el 75 por ciento de los pacientes, es la alteración que más destaca en el examen físico [ver figura 1]. Sin embargo, este exantema puede ser sutil y debe buscársele intencionada y repetidamente en la fase temprana de la enfermedad. En un principio se observan lesiones maculares, eritematosas, no pruriginosas, que desaparecen con la presión y miden de 2 a 15 mm de diámetro, en el tronco y las extremidades. Después aparece una erupción petenquial y pruriginosa, las petequias se localizan más a menudo en el tronco y las extremidades inferiores, pero pueden encontrarse en otras zonas, incluyendo las superficies mucosas. Pueden fundirse para formar hemorragias intracutáneas mayores, de color rojo-purpúreo que ocasionalmente se ulceran. Con la excepción de la recurrencia esporádica de esplenomegalia, el resto de las alteraciones que surgen en el examen físico tienen relación con sitios metastáticos de infección.

Figura 1
Erupción meningocócica

Meningococemia fulminante La meningococemia fulminante aguda (síndrome de Waterhouse-Friedericksen) ocurre en el 10 por ciento de los casos; es una enfermedad rápidamente progresiva y generalizada que produce colapso vasomotor y choque. Son graves las manifestaciones de toxemia. Las lesiones purpúricas de piel y mucosas crecen con rapidez y pueden aparecer extensas hemorragias intracutáneas. El choque puede acompañarse de insuficiencia cardíaca congestiva y deterioro del gasto cardíaco causado por miocarditis, que se ha encontrado en el examen histopatológico del 70 por ciento de los pacientes con meningococemia mortal.²¹ Con frecuencia ocurre coagulación intravascular diseminada, con diátesis hemorrágica subsecuente. En otros casos se produce la formación de trombos arteriales, que pueden causar gangrena de las extremidades y, finalmente, requerir amputación de alguna porción de la extremidad.

También puede desarrollarse insuficiencia renal oligúrica aguda y hemorragia suprarrenal, aunque la hemorragia suprarrenal bilateral no es la principal causa de estado de choque en los pacientes con meningococemia fulminante.

Meningococemia crónica La meningococemia crónica es la menos común de las infecciones bacterémicas por meningococos. Se caracteriza por fiebre, cefalea, exantema y dolores articulares que aparecen esporádicamente o persisten por varios días o semanas.²² En contraste con la septicemia meningocócica aguda, este síndrome induce una relación peculiar entre el huésped y el parásito que permite al primero tolerar la septicemia recurrente e intermitente. Los microorganismos aislados de estos pacientes son los mismos que los cultivados de pacientes con otras infecciones meningocócicas. Este dato sugiere que la meningococemia crónica es el resultado de una modificación de la susceptibilidad o la respuesta del huésped para el meningococo. La fiebre y los calosfríos se inician súbitamente, pero remiten y siguen un curso intermitente en el 60 por ciento de los casos. Los pacientes se sienten bien durante los periodos afebriles, pero después de los episodios febriles recurrentes, la fiebre puede volverse continua, y la enfermedad más tóxica. En el 90 por ciento de los casos aparecen gran cantidad de lesiones cutáneas durante los episodios febriles; las más frecuentes son las lesiones eritematosas maculopapulares, de 2 a 15 mm de diámetro (47 por ciento), pero se han descrito petequias (12 por ciento) y lesiones nodulares eritematosas, dolorosas y con un centro postular gris-azul (13 por ciento). Las lesiones nodulares eritematosas son muy similares a las que acompañan a la gonococcemia. En dos tercios de los casos ocurren artralgias migratorias con episodios aislados de artritis. Si el diagnóstico no se ha establecido y el tratamiento no se ha iniciado, pueden ocurrir, como complicaciones finales de la bacteremia, infecciones localizadas, tales como meningitis, endocarditis o artritis. La fase temprana de la bacteremia meningocócica responde muy bien a los antibióticos; por ello, es deseable establecer este diagnóstico antes de que ocurran infecciones localizadas que compliquen el cuadro.

Meningitis

La meningitis meningocócica es la más frecuente de las infecciones localizadas por meningococos, y ocurre más frecuentemente en niños menores de 5 años de edad. Debido a la reducción dramática en la incidencia de *Hemophilus influenzae* tipo b atribuible a la inmunización con vacunas conjugadas contra este organismo, *N. meningitidis* es ahora más común que *H. influenzae* tipo b como causa de meningitis bacteriana tanto en niños como en adultos. Por lo tanto, el meningococo ocupa el segundo lugar (sólo después del neumococo) entre los agentes causales de meningitis purulenta aguda.¹ En los Estados Unidos, en 1995, la tasa de mortalidad global asociada con meningitis por meningococo fue del 3 por ciento. En el 20 a 40 por ciento de las infecciones meningocócicas la presentación clínica es como un cuadro único de meningitis purulenta aguda; no obstante, lo más frecuente es que la infección meníngea coexista con meningococemia. En este último caso los síntomas iniciales pueden ser los de la meningococemia, seguidos por rigidez de nuca, dolor dorsal, cefalea intensa, confusión, letargo y otros síntomas y signos de inflamación meníngea.

En algunos pacientes predominan los signos clínicos de infección, mientras que en otros la meningococemia es fulminante

y la meningitis es menos franca. En raros casos el paciente tiene fiebre, calosfríos, cefalea y síntomas de bacteremia que gradualmente evolucionan, en varios días, hasta la meningitis clínica. En tales pacientes, el líquido cefalorraquídeo obtenido el primer día de los síntomas inespecíficos, contiene evidencia escasa o nula de inflamación; sin embargo, el cultivo revelará meningococos. En ocasiones se ha observado irritación meníngea acompañada de exantema petequial y purpúrico en casos de endocarditis aguda por *Staphylococcus aureus*; sólo en raros casos se le encuentra acompañando a la meningitis por neumococos o estreptococos. Si bien la asociación de estas lesiones cutáneas con un cuadro de meningitis aguda sugiere el diagnóstico clínico de infección meningocócica, tal asociación puede también ocurrir, como se mencionó antes, en los casos de infección severa por *H. influenzae* en niños pequeños.²³ Así, en los niños pequeños deberá iniciarse el tratamiento antes de confirmar el diagnóstico, con un esquema de antimicrobianos eficaz tanto contra meningococos como contra *H. influenzae*.

Otros síndromes

Algunas veces se observa un cuadro de meningoencefalitis, caracterizado por coma, convulsiones y alteración de los reflejos profundos y de otros tipos. Los pacientes con meningitis y meningococemia, particularmente los adultos, tienen episodios más frecuentes y severos de miocarditis que los pacientes con meningitis aislada. La disfunción cardíaca, en especial la insuficiencia congestiva, contribuye en forma importante a la mortalidad en estos pacientes.

Otras infecciones meningocócicas supurativas incluyen endocarditis, pleuritis, endoftalmitis, peritonitis, artritis y pericarditis. La pericarditis purulenta aguda aparece como una infección primaria, o existe en relación con meningococemia, en el 2 por ciento de los pacientes con enfermedad meningocócica. La pericarditis purulenta se desarrolla en etapas tempranas de la evolución de una enfermedad meningocócica y frecuentemente produce taponamiento. Algunos pocos pacientes han desarrollado pericarditis constrictiva subaguda que requirió pericardiectomía. Se han informado casos raros de pericarditis meningocócica primaria, en los que una pleuritis simultánea dio lugar a que se hiciera un diagnóstico inicial erróneo de pleuropericarditis viral.^{24,25} Los hallazgos clínicos que orientan a pensar en una etiología bacteriana incluyen curso febril hético, descompensación cardíaca progresiva y cuenta elevada de leucocitos polimorfonucleares en sangre periférica y en los derrames pleural y pericárdico.

La endocarditis meningocócica subaguda es difícil de distinguir de la meningococemia crónica; de hecho, se ha encontrado endocarditis en la necropsia de casos mortales de meningococemia crónica.²² La endocarditis meningocócica aguda pudiera ser sugerida por el desarrollo de disfunción valvular acompañando a la meningococemia aguda. Por fortuna, tanto la endocarditis meningocócica aguda como la subaguda son enfermedades muy raras.

La infección articular de la enfermedad meningocócica incluye a la artritis piógena aguda primaria y a la artritis mono o poliarticular relacionada con meningococemia. El líquido sinovial de las articulaciones infectadas es el característico de una artritis piógena.

La neumonía meningocócica se contrae por inhalación. Los síntomas son principalmente respiratorios, evolucionan de manera gradual, y no son característicos.^{26,27} En el 20 por ciento de los pacientes ocurre dolor pleurítico y discreto derrame pleural, es muy raro que exista empiema franco. Radiológicamente, se demuestra un infiltrado bronconeumónico alveolar en parches en el 80 por ciento de los pacientes; el resto tiene consolidación lobar. La bacteremia es poco común, ocurriendo en el 15 por ciento de los pacientes; además, el síndrome meningocócico rara vez se observa en este grupo. El examen del esputo, teñido con tinción de Gram, podrá revelar los leucocitos polimorfonucleares conteniendo los meningococos característicos; sin embargo, es difícil la confirmación bacteriológica por cultivo del esputo, dada la competencia ejercida por la flora de las vías aéreas superiores. Es más probable que se obtenga el diagnóstico si se realiza cultivo de las secreciones obtenidas por aspiración transtraqueal.

Aunque la infección anogenital por *N. meningitidis* es poco frecuente, parece ser que su incidencia está aumentando tanto

en homosexuales como en heterosexuales. Se cree que estas infecciones se adquieren por actividad sexual oral-genital y oral-anal y su frecuencia es mayor en homosexuales masculinos, habiéndose identificado meningococos en el canal anal en el 2 por ciento de este grupo de individuos.^{28,29} Los meningococos que infectan las vías urogenitales y el canal anal causan un espectro clínico similar al que producen los gonococos: uretritis, epididimitis, cervicitis y enfermedad inflamatoria pélvica. La infección anal puede dar origen a proctitis, pero es habitual que no se acompañe de síntomas definidos. No se conoce la historia natural de la infección anogenital por meningococos, pero esta enfermedad deberá ser tratada con un régimen similar al de la infección gonocócica análoga.²⁸ Cuando ocurre una infección anogenital meningocócica en una pareja, ello no necesariamente implica el contacto sexual con un tercer individuo.

N. meningitidis es una causa poco frecuente de conjuntivitis purulenta, con un cuadro clínico semejante al de la conjuntivitis gonocócica. Los pacientes deben ser tratados con antibióticos tópicos y sistémicos porque existe riesgo significativo de enfermedad meningocócica invasiva.³⁰

Reacciones inflamatorias

Poliartritis y pericarditis Durante la convalecencia de una infección meningocócica puede desarrollarse poliserositis inflamatoria, vasculitis cutánea y epiescleritis. Las más comunes de estas condiciones no supurativas son la artritis poliarticular y la pericarditis. Estas reacciones pueden hacerse clínicamente evidentes después de 5 o 6 días de tratamiento con antibióticos, una vez que se ha controlado la infección,^{31,32} y se asocian a menudo con una exacerbadón moderada de la fiebre y dolor local. El líquido obtenido de la zona de inflamación suele ser sanguinolento, pero puede ser purulento; invariablemente será estéril y con la tinción de Gram no se encontrarán microorganismos. La inflamación pericárdica pleural o sinovial ocurre como fenómeno aislado, aunque en ocasiones coexisten; pueden acompañarse de lesiones cutáneas de vasculitis, bulosas y nodulares. Estas complicaciones no responden a la antibioticoterapia, pero se resuelven después de iniciar el tratamiento con salicilatos, indometacina o esteroides. Deben evacuarse los derrames articulares persistentes o los derrames pericárdicos con repercusión hemodinámica. Sólo en raras ocasiones ocurre un daño importante y persistente de la articulación o del pericardio. Estas reacciones inflamatorias se han atribuido a respuestas inmunes del huésped.

DIAGNOSTICO

El recuento de leucocitos periféricos suele encontrarse elevado, llegando en ocasiones hasta 40,000/mm³; además, existe un incremento de las formas en banda. En la meningitis las alteraciones del líquido cefalorraquídeo son típicas de las que acompañan a las meningitis piógenas, aumento de la presión y concentración de proteínas, disminución de la concentración de glucosa, frecuentemente por debajo de 35 mg/dl y pleocitosis de 100 a varios miles de células por mm³, que son, casi en su totalidad, leucocitos polimorfonucleares. Algunas veces el líquido cefalorraquídeo obtenido en las primeras etapas de la meningitis mostrará poca evidencia de inflamación, aunque se podrá identificar al meningococo cuando se le someta a cultivo. Los líquidos de derrame, tales como el sinovial y pericárdico, son característicamente muy purulentos, con más de 50,000 neutrófilos/mm³. La concentración de glucosa se encontrará reducida y las proteínas aumentadas.

En la meningococemia los estudios de coagulación (i.e., disminución de plaquetas y aumento en los tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina) reflejan grados variables de coagulación intravascular diseminada. Al empeorar la coagulopatía, en especial si existe sangrado activo, se presentará hipofibrinogenemia, fragmentación de eritrocitos, tiempo de trombina prolongado y títulos elevados de productos de degradación de la fibrina.

En ausencia de tratamiento antibiótico previo los meningococos pueden identificarse con facilidad de los cultivos de sangre o líquido cefalorraquídeo y, con frecuencia, de los líquidos purulentos de un derrame sinovial o pericárdico. Además, las lesiones cutáneas recientes de la meningococemia pueden contener al microorganismo. La tinción de Gram de cepillado de

piel en el caso de erupción meningocócica muestra diplococos gram negativos hasta en el 80 por ciento de los casos.³³ La identificación de los meningococos a partir de muestras que contienen grandes cantidades de flora bacteriana normal se facilita con el uso del medio de Thayer-Martin, que contiene vacomicina, polimixina y nistatina. Este medio puede inhibir patógenos diferentes a *Neisseria*, por lo que no debe emplearse para cultivar productos que de ordinario son estériles (v.gr., líquido cefalorraquídeo, pericárdico o sinovial). En el 50 a 70 por ciento de los pacientes con meningitis meningocócica el examen inmediato del líquido cefalorraquídeo revelará los microorganismos. De manera semejante, pueden observarse los diplococos gram negativos en los frotis de los líquidos sinovial y pericárdico, de aspirados de lesiones cutáneas y de la sangre de pacientes con meningococemia. Puede realizarse el diagnóstico etiológico usando inmunoelectroforesis de contracorriente o aglutinación por latex para detectar antígenos meningocócicos específicos en el líquido o suero infectado.²⁴ La reacción en cadena de la polimerasa (RCP) ha resultado un método sensible para detectar a los meningococos en el líquido cefalorraquídeo y la sangre^{34,35} y ha mostrado ser útil para establecer el diagnóstico en pacientes sometidos a tratamiento antibiótico y con cultivos negativos.³⁶

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Entre las enfermedades por considerar en el diagnóstico diferencial se encuentran los exantemas virales, particularmente la infección por ecovirus tipo 9, las enfermedades por rickettsias, tales como la fiebre manchada de las Montañas Rocosas, el tifo epidémico y la enfermedad de Brill-Zinsser, infecciones por *Streptobacillus moniliformis* y *Spirillum minus*, gonococemia, septicemia por *H. influenzae* del tipo b, fiebre tifoidea, endocarditis aguda por *S. aureus*, los síndromes vasculíticos, tales como la poliarteritis nodosa, el síndrome de Churg-Strauss y la púrpura anafilactoide (Henoch-Schönlein) y el síndrome del choque tóxico por exotoxina de *S. aureus*. En sus manifestaciones iniciales el síndrome de choque tóxico no puede diferenciarse fácilmente de la meningococemia. Por lo anterior, podrá requerirse un tratamiento antimicrobiano que sea eficaz tanto para el *S. aureus* como para los meningococos, mientras se establece el diagnóstico.

Las consideraciones epidemiológicas, como un viaje y la exposición a insectos vectores, los hallazgos clínicos y los datos de laboratorio, permitirán finalmente diferenciar entre la infección meningocócica y las enfermedades ya mencionadas. Si no se encuentran los datos característicos de la septicemia meningocócica, la meningitis o cualquier otra infección localizada por meningococos no podrán diferenciarse, sin la ayuda del laboratorio, de las infecciones por otras bacterias. El aislamiento del meningococo en la nasofaringe no indica, por sí mismo, enfermedad meningocócica.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la infección meningocócica debe iniciarse en cuanto se sospeche la enfermedad. El esquema estándar para adultos con meningococemia o meningitis consiste en penicilina G en dosis altas, 24 millones de unidades/día, administradas por vía intravenosa cada 2 horas. El tratamiento para los niños es el mismo que el de los adultos, pero la dosis es de 250,000 unidades/kg/día. También es eficaz la ampicilina intravenosa en dosis de 200 a 400 mg/día.

Hasta hace poco los meningococos tenían una sensibilidad uniforme a la penicilina, con concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) de 0.06 µg o menos. Por desgracia, parecen estar aumentando en frecuencia las cepas de meningococos menos sensibles a penicilina, y se han reportado meningococos con cierta resistencia en Inglaterra, España, Sudáfrica, Canadá, Grecia, Argentina y los Estados Unidos.³⁷ La CIM de penicilina para estas cepas varía de 0.1 a 1.0 µg/ml. Una investigación de los CDC de 100 cepas de meningococo aisladas en Estados Unidos en 1991 encontró que tres eran relativamente resistentes a la penicilina (CIM = 0.125 µg/ml).³⁸ Un estudio posterior de cepas recolectadas entre 1992 y 1995 demostró una prevalencia de CIM de penicilina aumentada de 7.6 por ciento. En 1995 el 23 por ciento de las cepas de meningococos aisladas en España era relativamente resistente a la penicilina.³⁹

El mecanismo de resistencia a la penicilina parece explicarse por una proteína fijadora de penicilina (PFP-2) alterada, que es codificada por el material genético transferido de cepas no patógenas de *Neisseria*.³⁷ La concentración máxima de

penicilina en el líquido cefalorraquídeo es de 0.8 µg/ml, que es cercana a la CIM de las cepas resistentes. Sin embargo, se ha usado penicilina con éxito en pacientes con meningitis causada por meningococos relativamente resistentes, excepto en un caso en el que se emplearon dosis subóptimas del antibiótico.⁴⁰ Se reportó otro caso de un niño que desarrolló meningitis por meningococos a los 4 días de tratamiento con penicilina para una meningocemia y cuya cepa demostró ser relativamente resistente a la penicilina.⁴¹ Debido a los datos recientes sobre la prevalencia de la resistencia relativa a la penicilina, debe evaluarse de rutina la sensibilidad del meningococo en sangre y LCR. Esto puede lograrse enviando el meningococo aislado a un laboratorio de referencia.

Los antibióticos alternativos preferidos son el cloranfenicol y las cefalosporinas de tercera generación por su actividad confiable contra los meningococos, incluyendo cepas relativamente resistentes a la penicilina, y por su capacidad para penetrar en el líquido cefalorraquídeo. La mayoría de los especialistas consideran que la combinación de ceftriaxona o cefotaxima y vancomicina es el esquema antibiótico empírico de elección para pacientes con meningitis bacteriana para los que el tratamiento debe ser eficaz también contra *H. influenzae* y *Streptococcus pneumoniae* sensible y resistente a penicilina.⁴² El cloranfenicol es eficaz para la infección meningocócica, pero su toxicidad hematológica es una limitante. Este agente debe usarse sobre todo en pacientes con hipersensibilidad anafiláctica a la penicilina. La dosis eficaz de ceftriaxona es de 100 mg/kg/día en niños y 4 g/día en adultos; el medicamento se administra por vía intravenosa en dosis divididas cada 12 horas. El cloranfenicol se administra por vía intravenosa en dosis de 100 mg/kg/día (adultos y niños) en dosis divididas cada 6 horas, con un máximo de 4 g/día. Siempre que sea posible, el cloranfenicol debe evitarse en neonatos por su mayor toxicidad y metabolismo errático en este grupo de pacientes. Otra alternativa, recién estudiada, es el uso de una fluoroquinolona. Un estudio sobre meningitis meningocócica realizado en Nigeria encontró que la trovafloxacin tuvo eficacia equivalente a la ceftriaxona, con una tasa de curación del 90 por ciento.⁴³ Sin embargo, el uso de fluoroquinolonas para el tratamiento de la enfermedad meningocócica invasiva debe considerarse aún en fase de investigación.

La pericarditis purulenta, la artritis y otras infecciones localizadas pueden ser tratadas con los esquemas empleados para la meningitis, aunque pueden ser suficientes dosis más bajas cuando la concentración dentro del líquido cefalorraquídeo no constituye una preocupación (penicilina G, 10 millones de unidades/día, ceftriaxona, 2 g/día, y cloranfenicol, 2 g/día). La neumonía meningocócica primaria sin bacteremia puede tratarse con penicilina G procainica en dosis de 600,000 unidades por vía intramuscular cada 8 a 12 horas. Debido a la frecuencia de la resistencia a sulfonamidas entre los meningococos, estos medicamentos no deben emplearse a menos de que se demuestre que la cepa aislada es sensible. Las cefalosporinas de primera y segunda generación tienen poca penetración en el líquido cefalorraquídeo, por lo que no son agentes óptimos para tratar la enfermedad meningocócica por la alta frecuencia de infección meníngea.

El antibiótico seleccionado debe continuarse por un periodo de 5 a 7 días después de que ha cedido la fiebre. El curso mínimo del tratamiento es de 7 días. En las infecciones muy complicadas es conveniente dar esquemas de tratamiento más prolongados; sin embargo, la persistencia de la fiebre no justifica la prolongación del tratamiento cuando existe el síndrome de poliserositis por mecanismo inmunológico.

Además de los antibióticos se requieren medidas de sostén. El estado de coma y la insuficiencia respiratoria requieren intubación endotraqueal y asistencia ventilatoria, además de manejo de las secreciones. Es frecuente que exista deshidratación e hipovolemia. En los pacientes con meningitis el tratamiento de los líquidos demanda la atención no sólo de la presión venosa central (PVC) y de la presión arterial, sino que además exige cuidado del edema cerebral. Cuando existe edema cerebral e hipertensión intracraneal, es adecuado restringir los líquidos (especialmente el agua libre) de 1,200 a 1,500 ml/día para los adultos. El edema cerebral también requiere tratamiento con manitol, dexametasona, o ambos.⁴⁴

La coagulación intravascular diseminada que se manifieste sólo por alteraciones de laboratorio no requiere tratamiento específico. La coagulopatía moderada puede revertirse si se trata la infección y se mantiene la presión arterial. El tratamiento de la coagulación intravascular diseminada se analiza en otra parte de la obra.

No está indicado administrar dosis de remplazo de esteroides a menos de que exista evidencia de hipoadrenalismo. Las dosis farmacológicas masivas de esteroides no tiene valor en el choque séptico, pero la administración pronta de dexametasona puede reducir la incidencia de secuelas neurológicas o audiológicas por la meningitis bacteriana.^{45,46} El efecto benéfico de los esteroides se ha demostrado en forma más concluyente en la meningitis secundaria a infección por *H. influenzae*, y no es claro si este beneficio también existe en la meningitis meningocócica. Se ha sugerido el uso de plasmaféresis para los pacientes con septicemia meningocócica fulminante con base en la reducción observada en la mortalidad en pacientes tratados al comparar con la mortalidad histórica en sujetos controles.⁴⁷ Sin embargo, los datos sobre el uso de este procedimiento son limitados y no es claro el mecanismo por el que se provoca beneficio. Los tratamientos diseñados para neutralizar la endotoxina, para bloquear los mediadores inflamatorios del huésped o para revertir la coagulopatía⁴⁸ son motivo actual de intensas investigaciones, pero los beneficios de estos agentes no se han demostrado.

Los antibióticos aunados a las medidas intensivas de sostén producen una tasa de supervivencia de 85 a 95 por ciento. La supervivencia es menor en los niños menores de 2 años de edad, entre los adultos mayores de 40 años y entre los pacientes con meningococemia, sobre todo cuando ésta se acompaña de choque y leucopenia. Si la infección aguda se trata con éxito y no surgen problemas intercurrentes graves, son raras las secuelas de la enfermedad por meningococo, incluyendo a la meningitis. Aunque se observan crisis convulsivas, parálisis de nervios craneales y otras deficiencias neurológicas focales durante las fases tempranas de la meningitis, éstas generalmente se resuelven. Algunas veces persiste el daño a los nervios craneales, más comúnmente a la porción auditiva del octavo par. Las complicaciones tardías, tales como la hidrocefalia comunicante, la tromboflebitis de los senos duros y los derrames subdurales son raras, pero deben sospecharse cuando persistan la obnubilación y el coma, o cuando estos datos aparezcan después de iniciar el tratamiento. Es muy poco usual la aparición de insuficiencia suprarrenal crónica secundaria a hemorragia suprarrenal bilateral.

PREVENCIÓN

La prevención de la diseminación es uno de los principales objetivos del tratamiento de la infección meningocócica. Debe restringirse la exposición a los pacientes infectados y administrar quimioprofilaxis a los contactos cercanos. Se ha informado de infecciones nosocomiales transmitidas de pacientes con neumonía meningocócica, por contacto directo o por vía aérea.⁴⁹ En consecuencia, debe aislarse a los pacientes con estas infecciones y observar precauciones respiratorias hasta que se haya administrado tratamiento antimicrobiano eficaz durante 24 horas. Se aconseja la administración rápida de quimioprofilaxis para los contactos caseros, personal y compañeros de guardería, y otros contactos estrechos del paciente con enfermedad meningocócica.⁵⁰ Se encuentra un mayor índice de portadores entre los miembros de la familia que entre otros contactos. Además, el riesgo de sufrir la infección es 500 a 1,000 veces mayor para estos individuos que para la población en general. El personal médico no necesita recibir profilaxis de rutina a menos de que haya realizado procedimientos en un paciente infectado que requieran de contacto estrecho, como intubación, aspiración o reanimación boca a boca. La infección meningocócica adquirida en el laboratorio es muy rara (sólo se han notificado 7 casos).⁵¹ El personal del laboratorio debe seguir las prácticas estándar de control de infecciones en forma cuidadosa al manejar las muestras clínicas. Son poco frecuentes los brotes de enfermedad meningocócica en las escuelas y prisiones.^{11,12,52} Estos pueden facilitarse por el contacto estrecho entre los estudiantes, como en los salones hacinados o autobuses escolares, o por epidemias concomitantes de infecciones virales respiratorias. Debido a que la diseminación del meningococo en las escuelas no es frecuente, no se recomienda la profilaxis de rutina a menos que exista una epidemia. Los CDC publicaron recientemente normas para evaluar y tratar las posibles epidemias causadas por el serogrupo C.⁵³

No se requiere efectuar cultivos de reconocimiento, ya que es necesario administrar quimioprofilaxis a todos los contactos cercanos. El tratamiento con antibióticos para la enfermedad meningocócica elimina rápidamente a *N. meningitidis* de las vías respiratorias superiores; sin embargo, con frecuencia pueden encontrarse meningococos similares a los de la infección original en la faringe poco después de completar el tratamiento.⁵⁴ Por lo tanto, el paciente que sufrió la enfermedad debe también recibir quimioprofilaxis antes de ingresarse del hospital, reduciendo así el peligro de introducir el microorganismo

en la población susceptible. Este enfoque no es necesario si el paciente es tratado con cefalosporinas de tercera generación porque estos antibióticos eliminan también el estado de portador faríngeo.

Los antibióticos que erradican a los meningococos susceptibles que colonizan la faringe incluyen sulfadiazina, rifampicina, minociclina, ceftriaxona y ciprofloxacina. En la actualidad se recomienda para la profilaxis el uso de rifampicina, que es 80 a 90 por ciento eficaz para eliminar el estado de portador faríngeo. No debe usarse rifampicina si el organismo que causó el caso índice es resistente a este antibiótico. La prevalencia estimada actual de estas cepas es de alrededor del 2 por ciento. La ciprofloxacina, la ofloxacina y la ceftriaxona son buenas alternativas a la rifampicina.^{55,56} La ceftriaxona tiene la ventaja de no estar contraindicada durante el embarazo. La ciprofloxacina no ha sido autorizada para emplearse en niños. La sulfadiazina no se acepta ya para profilaxis de rutina porque la prevalencia de resistencia a las sulfonamidas es de alrededor del 60 por ciento. La minociclina causa toxicidad vestibular importante durante la quimioprofilaxis y, como otras tetraciclinas, puede ser tóxica para los niños y el tejido fetal.

Los esquemas de quimioprofilaxis para la enfermedad meningocócica son los siguientes: Rifampicina, por vía oral en 4 dosis cada 12 horas. Para los adultos, cada dosis es de 600 mg y para los niños de 10 mg/kg para los de 1 a 12 años y de 5 mg/kg para los menores de 1 año. La ciprofloxacina es eficaz cuando se administra por tiempo breve (500 mg por vía oral cada 12 horas durante 5 días)⁵⁷ o como una sola dosis oral (500 a 750 mg). La ceftriaxona se administra como una inyección intramuscular, 250 mg para los adultos y 125 mg para los niños menores de 12 años.

Se han desarrollado vacunas de polisacáridos para la prevención de enfermedades meningocócicas causadas por las cepas de los grupos A, C, Y y W-135. En general, estas vacunas no son adecuadamente inmunogénicas o protectoras para los niños menores de 18 meses de edad; sin embargo, son eficaces en niños mayores y adultos, y pueden utilizarse para el control de epidemias.⁵⁸ En forma semejante a las vacunas de conjugados de *H. influenzae* tipo b, se han construido vacunas de conjugados polisacárido-proteico de meningococo que en la actualidad se prueban en estudios de eficacia.⁵⁹

No se recomienda la vacunación universal contra la enfermedad meningocócica.⁵⁸ Sin embargo, la vacuna meningocócica se administra de rutina a los reclutas militares y se recomienda para las personas que viajan a la región sub-Sahara del África u otras áreas con alta incidencia de enfermedad meningocócica. Se han instituido campañas de vacunación en respuesta a epidemias de enfermedad meningocócica por serogrupo C. Los pacientes sometidos a esplenectomía por traumatismo o tumores no linfoides o los que tienen asplenia funcional tienen respuestas aceptables de anticuerpos contra meningococos al ser vacunados, y deben ser inmunizados por su alto riesgo de septicemia meningocócica grave.⁶⁰ Los individuos con deficiencias del complemento deben vacunarse también, aunque la eficacia de los anticuerpos específicos inducidos por la vacuna en estos pacientes no se ha establecido aún.¹⁹ El *American College of Health Association* ha emitido la recomendación de que las preparatorias y universidades ofrezcan en forma rutinaria la vacuna antimeningocócica a los estudiantes, incluso en ausencia de una epidemia. Los CDC no apoyan esta estrategia por la baja incidencia de enfermedad meningocócica entre los estudiantes de preparatoria (< 1.3 por 100,000).⁶¹ La resolución definitiva de esta controversia puede requerir de estudios epidemiológicos adicionales y de la disponibilidad de vacunas de conjugados de polisacáridos.

El serogrupo polisacárido B es mal inmunógeno, por lo que la vacuna con éste será ineficaz. Se han desarrollado vacunas para el grupo B de meningococos que emplean proteínas externas de la membrana como los componentes antigénicos. Los estudios clínicos realizados en Brasil y Noruega sugieren que estas vacunas tienen una eficacia moderada para prevenir la infección en niños mayores.^{62,63} Sin embargo, ninguna de las vacunas del grupo B ha sido autorizada aún. Una limitación de las vacunas compuestas por proteínas de la membrana exterior es la falta de respuesta inmune cruzada a los diferentes serotipos o subtipos de los meningococos del grupo B. Se intenta la elaboración de nuevas vacunas con mejor inmunogenicidad incorporando variantes de las proteínas de la membrana exterior o modificando el polisacárido del grupo B.⁶⁴

Otras especies de *Neisseria*

Las así llamadas cepas "no patógenas" de *Neisseria* (*N. lactamica*, *N. mucosa*, *N. flavescens* y *N. subflava*) son comensales comunes de las vías respiratorias altas, pero en ocasiones causan infecciones potencialmente mortales.^{65,66} Se han informado cuadros de meningitis, clínicamente indistinguibles de los secundarios a *N. meningitidis*, por todas estas especies, en particular *N. subflava* y *N. mucosa*. También se han atribuido cuadros de endocarditis a las especies no patógenas, sobre todo a *N. sicca*, *N. mucosa* y *N. subflava*. La endocarditis suele tomar la forma de una enfermedad subaguda en pacientes con enfermedad valvular o cardiopatía congénita previa; no obstante, algunas veces la presentación es más aguda. Los hallazgos clínicos no pueden diferenciar esta enfermedad de la endocarditis causada por otras bacterias. También se ha informado que las cepas no patógenas de *Neisseria* pueden dar origen a septicemias sin infección focal productora. Se han observado exantemas cutáneos petequiales o purpúricos, y varios pacientes han sufrido síndromes sépticos fulminantes.

M. catarrhalis también ha sido causa de infecciones que ponen en peligro la vida, incluyendo meningitis, endocarditis y septicemia. Sin embargo, este microorganismo infecta con mayor frecuencia los senos paranasales, el oído medio y las vías respiratorias inferiores. *M. catarrhalis* es la tercera causa en importancia de otitis media en niños (aislada en 8 a 19 por ciento de los casos).⁶⁷ También se le ha encontrado como causa de bronconeumonía y bronquitis en adultos con enfermedad pulmonar crónica.⁶⁸

Por lo general, las infecciones por especies no patógenas de *Neisseria* pueden tratarse eficazmente con penicilina, si bien algunas cepas son resistentes a ella. Al menos 40 por ciento de las cepas de *M. catarrhalis* producen β -lactamasa, siendo así resistentes a la penicilina y ampicilina.⁶⁷⁻⁷⁰ Por ello, cuando se sospeche una infección por *M. catarrhalis*, o cuando se haya demostrado resistencia a la penicilina, deberá considerarse el empleo de cefalosporinas de segunda o tercera generación, trimetoprim con sulfametoxazol, eritromicina, tetraciclina, o una combinación de amoxicilina y ácido clavulánico.^{69,70} Debe considerarse la sensibilidad a los antibióticos de la cepa productora de la infección para establecer el tratamiento.

Bibliografía

1. Robinson K, Wenger JD, et al: Bacterial meningitis in the United States in 1995. N Engl J Med 337:970, 1997
2. Jackson LA, Schuchat A, Reeves MW, et al: Serogroup C meningococcal outbreaks in the United States: an emerging threat. JAMA 273:383, 1995 [PMID 7823383]
3. Munford RS, Taunay A de E, de Morais JS, et al: Spread of meningococcal infection within households. Lancet 1:1275, 1974 [PMID 4134961]
4. Analysis of endemic meningococcal disease by serogroup and evaluation of chemoprophylaxis. Meningococcal Disease Surveillance Group. J Infect Dis 134:201, 1976
5. Meningococcal disease: secondary attack rate and chemoprophylaxis in the United States, 1974. Meningococcal Disease Surveillance Group. JAMA 235:261, 1976
6. Greenfield S, Feldman HA: Familial carriers and meningococcal meningitis. N Engl J Med 277:497, 1967

7. DeWals P, Hertoghe L, Borlee-Grimee I, et al: Meningococcal disease in Belgium: secondary attack rate among household, day-care nursery, and pre-elementary school contacts. *J Infect* 3(suppl 1):53, 1981
8. Cooke RPD, Riordan T, Jones DM, et al: Secondary cases of meningococcal infection among close family and household contacts in England and Wales, 1984-7. *BMJ* 298:555, 1989
9. Hubert B, Watier L, Garnerin P, et al: Meningococcal disease and influenza-like syndrome: a new approach to an old question. *J Infect Dis* 166:542, 1992 [PMID 1500737]
10. Moore PS, Hierholzer J, DeWitt W, et al: Respiratory viruses and *Mycoplasma* as cofactors for epidemic group A meningococcal meningitis. *JAMA* 264:1271, 1990 [PMID 2117679]
11. Morrow HW, Slaten DD, Reingold AL, et al: Risk factors associated with a school-related outbreak of serogroup C meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 9:394, 1990 [PMID 2114607]
12. Harrison LH, Armstrong CW, Jenkins SR, et al: A cluster of meningococcal disease on a school bus following epidemic influenza. *Arch Intern Med* 151:1005, 1991 [PMID 2025124]
13. Fischer M, Hedberg K, Cardosi P, et al: Tobacco smoke as a risk factor for meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 16:979, 1997 [PMID 9380476]
14. Stephens DS, Farley MM: Pathogenic events during infection of the human nasopharynx with *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae*. *Rev Infect Dis* 13:22, 1991
15. Lomholt H, Poulsen K, Caugant DA, et al: Molecular polymorphism and epidemiology of *Neisseria meningitidis* immunoglobulin A1 proteases. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:2120, 1992
16. Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS: Human immunity to the meningococcus: I. The role of humoral antibodies. *J Exp Med* 129:1307, 1969
17. Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS: Human immunity to the meningococcus: II. Development of natural immunity. *J Exp Med* 129:1327, 1969
18. Reller LB, MacGregor RR, Beaty HN: Bactericidal antibody after colonization with *Neisseria meningitidis*. *J Infect Dis* 127:56, 1973 [PMID 4630238]
19. Figueroa JE, Densen P: Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clin Microbiol Rev* 4:359, 1991 [PMID 1889047]
20. Ellison RT III, Kohler PF, Curd JG, et al: Prevalence of congenital or acquired complement deficiency in patients with sporadic meningococcal disease. *N Engl J Med* 308:913, 1983
21. Hardman JM, Earle KM: Myocarditis in 200 fatal meningococcal infections. *Arch Pathol* 87:318, 1969 [PMID 4974826]
22. Benoit FL: Chronic meningococcemia: case report and review of the literature. *Am J Med* 35:103, 1963
23. Jacobs RF, Hsi S, Wilson CB, et al: Apparent meningococcemia: clinical features of disease due to *Haemophilus influenzae* and *Neisseria meningitidis*. *Pediatrics* 72:469, 1983

24. Simon HB, Tarr PI, Hutter AM Jr, et al: Primary meningococcal pericarditis: diagnosis by countercurrent immunoelectrophoresis. JAMA 235:278, 1976 [PMID 811823]
25. Chow AW, Culver B, Yoshikawa TT, et al: Primary meningococcal pericarditis presenting with tamponade. Chest 67:611, 1975 [PMID 805035]
26. Irwin RS, Woelk WK, Coudon WL III: Primary meningococcal pneumonia. Ann Intern Med 82:493, 1975 [PMID 164144]
27. Koppes GM, Ellenbogen C, Gebhart RJ: Group Y meningococcal disease in United States Air Force recruits. Am J Med 62:661, 1977 [PMID 404877]
28. Judson FN, Ehret JM, Eickhoff TC: Anogenital infection with *Neisseria meningitidis* in homosexual men. meningitidis J Infect Dis 137:458, 1978
29. Janda WM, Bohnhoff M, Morello JA, et al: Prevalence and site-pathogen studies of *Neisseria meningitidis* and *N. gonorrhoeae* in homosexual men. JAMA 244:2060, 1980
30. Barquet N, Gasser I, Domingo P, et al: Primary meningococcal conjunctivitis: report of 21 patients and review. Rev Infect Dis 12:838, 1990 [PMID 2237127]
31. Whittle HC, Abdullahi MT, Fakunle FA, et al: Allergic complications of meningococcal disease: I. Clinical aspects. Br Med J 2:733, 1973
32. Morse JR, Oretsky MI, Hudson JA: Pericarditis as a complication of meningococcal meningitis. Ann Intern Med 74:212, 1971 [PMID 4993503]
33. Taylor MR, Keane CT, Periappuram M: Skin scraping is a useful investigation in meningococcal disease. BMJ 314:831, 1997
34. Ni H, Knight AI, Cartwright K, et al: Polymerase chain reaction for diagnosis of meningococcal disease. J. Clin Microbiol 340:1432, 1992
35. Newcombe J, Cartwright K, Palmer WH, et al: PCR of peripheral blood for diagnosis of meningococcal disease. J. Clin Microbiol 34:1637, 1996
36. Radstrom P, Backman A, Qian N, et al: Detection of bacterial DNA in cerebrospinal fluid by an assay for simultaneous detection of *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, and streptococci using a seminested PRC strategy. J. Clin Microbiol 32:2738, 1994 [PMID 7852565]
37. Saez-Nieto JA, Lujan R, Berron S, et al: Epidemiology and molecular basis of penicillin-resistant *Neisseria meningitidis* in Spain: a 5-year history (1985-1989). Clin Infect Dis 14:394, 1992 [PMID 1554823]
38. Jackson LA, Tenover FC, Baker C, et al: Prevalence of *Neisseria meningitidis* relatively resistant to penicillin in the United States, 1991. J Infect Dis 169:438, 1994
39. Nieto JAS, Vazquez JA: Moderate resistance to penicillin in *Neisseria meningitidis* Microbiologia SEM 13:337, 1997
40. Turner PC, Southern KW, Spencer NJB, et al: Treatment failure in meningococcal meningitis (letter). Lancet 335:732, 1990 [PMID 1969093]

41. Casado-Flores J, Osona B, Domingo P, et al: Meningococcal meningitis during penicillin therapy for meningococemia. Clin Infect Dis 25:1479, 1997 [PMID 9431405]
42. Therapy for children with invasive pneumococcal infections. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Pediatrics 99:289, 1997
43. Hopkins S, Williams D, Dunne M, et al: A randomized controlled trial of oral or intravenous trovafloxacin versus ceftriaxone in the treatment of epidemic meningococcal meningitis. Programs and Abstracts of the 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, September 15-18, 1996 (abstract No. LB21), American Society for Microbiology, Washington, DC
44. Wilson FE, Morse SR: Therapy of acute meningococcal infections: early volume expansion and prophylactic low dose heparin. Am J Med Sci 264:445, 1972 [PMID 4631175]
45. Odio CM, Faingezicht I, Paris M, et al: The beneficial effects of early dexamethasone administration in infants and children with bacterial meningitis. N Engl J Med 324:1525, 1991
46. Schaad UB, Lips U, Gnehm HE, et al: Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in children. Lancet 342:457, 1993 [PMID 8102428]
47. Van Deuren M, Santman FW, van Dalen R, et al: Plasma and whole blood exchange in meningococcal sepsis. Clin Infect Dis 15:424, 1992 [PMID 1520788]
48. Smith OP, White B, Vaughan D, et al: Use of protein-C concentrate, heparin, and haemodiafiltration in meningococcus-induced purpura fulminans. Lancet 350:1590, 1997 [PMID 9393338]
49. Rose HD, Lenz IE, Sheth NK: Meningococcal pneumonia: a source of nosocomial infection. Arch Intern Med 141:575, 1981 [PMID 6784686]
50. McCormick JB, Bennett JV: Public health considerations in the management of meningococcal disease. Ann Intern Med 83:883, 1975 [PMID 1106287]
51. Laboratory acquired meningococemia-California and Massachusetts. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 40:46, 1991
52. Feigin RD, Baker CJ, Herwaldt LA, et al: Epidemic meningococcal disease in an elementary-school classroom. N Engl J Med 307:1255, 1982 [PMID 6813733]
53. Control and prevention of serogroup C meningococcal disease: evaluation and management of suspected outbreaks. Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 46(RR-5):13, 1997
54. Abramson JS, Spika JS: Persistence of *Neisseria meningitidis* in the upper respiratory tract after intravenous antibiotic therapy for systemic meningococcal disease. J Infect Dis 151:370, 1985 [PMID 3918127]
55. Cuevas LE, Kazembe P, Mughogho GK, et al: Eradication of nasopharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis* in children and adults in rural Africa: a comparison of ciprofloxacin and rifampicin. J Infect Dis 171:728, 1995 [PMID 7876629]

56. Gilja OH, Halstensen A, Digranes A, et al: Use of single-dose ofloxacin to eradicate tonsillopharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis*. *Antimicrob Agents Chemother* 37:2024, 1993
57. Pugsley MP, Dworzack DL, Horowitz EA, et al: Efficacy of ciprofloxacin in the treatment of nasopharyngeal carriers of *Neisseria meningitidis*. *J Infect Dis* 156:211, 1987
58. Recommendation of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP): Meningococcal vaccines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 34:255, 1985
59. Lieberman JM, Chiu SS, Wong VK, et al: Safety and immunogenicity of a serogroups A/C *Neisseria meningitidis* oligosaccharide-protein conjugate vaccine in young children: a randomized controlled trial. *JAMA* 275:1499, 1996 [PMID 8622225]
60. Ruben FL, Hankins WA, Zeigler Z, et al: Antibody responses to meningococcal polysaccharide vaccine in adults without a spleen. *Am J Med* 76:115, 1984 [PMID 6419602]
61. Jackson LA, Schuchat A, Gorsky RD, et al: Should college students be vaccinated against meningococcal disease? A cost-benefit analysis. *Am J Public Health* 85:843, 1995
62. Bjune G, Hoiby EA, Gronnesby JK, et al: Effect of outer membrane vesicle vaccine against group B meningococcal disease in Norway. *Lancet* 338:1093, 1991 [PMID 1682541]
63. De Moraes JC, Perkins BA, Camargo MC, et al: Protective efficacy of a serogroup B meningococcal vaccine in Sio Paulo, Brazil. *Lancet* 340:1074, 1992 [PMID 1357461]
64. Romero JD, Outschoorn IM: Current status of meningococcal group B vaccine candidates: capsular or noncapsular? *Clin Microbiol Rev* 7:559, 1994
65. Johnson AP: The pathogenic potential of commensal species of *Neisseria*. *J Clin Pathol* 36:213, 1983
66. Feder HM Jr, Garibaldi RA: The significance of nongonococcal nonmeningococcal *Neisseria* isolated from blood cultures. *Rev Infect Dis* 6:181, 1984 [PMID 6374834]
67. Kovatch AL, Wald ER, Michaels RH: b-Lactamase-producing *Branhamella catarrhalis* causing otitis media in children. *J Pediatr* 102:261, 1983 [PMID 6600498]
68. Hager H, Verghese A, Alvarez S, et al: *Branhamella catarrhalis* respiratory infections. *Rev Infect Dis* 9:1140, 1987 [PMID 3122301]
69. Stobberingh EE, Davies BI, van Boven CPA: *Branhamella catarrhalis*: antibiotic sensitivities and b-lactamases. *J Antimicrob Chemother* 13:55, 1984 [PMID 6607919]
70. Doern GV, Siebers KG, Hallick LM, et al: Antibiotic susceptibility of beta-lactamase-producing strains of *Branhamella (Neisseria) catarrhalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 17:24, 1980 [PMID 6766292]

Figuras



Figura 1 Erupción meningocócica El brazo de un paciente con meningococemia y meningitis muestra petequias abundantes, algunas de las cuales coalescen para formar lesiones purpúricas y hemorrágicas intracutáneas.

IV INFECCIONES POR BACILOS GRAM POSITIVOS

DR. HARVEY B. SIMON

DR. MORTON N. SWARTZ

Anthrax

Gracias a los estudios de Koch en 1877, *Bacillus anthracis* fue uno de los primeros microbios identificados como causa de una enfermedad específica. En 1881 Pasteur demostró que los bacilos atenuados podían usarse como una vacuna eficaz contra el ántrax en el ganado. El ántrax es sobre todo una enfermedad de animales, pero se presenta infección en humanos por contacto con animales o sus productos, manifestándose con más frecuencia como una lesión cutánea conocida como pústula maligna.

ETIOLOGIA Y PATOGENIA

B. anthracis es un bacilo gram positivo grande, que forma esporas en el medio externo y en cultivo, pero no en tejidos animales. Las esporas persisten en el suelo y en productos animales durante años, y son el medio de diseminación de la enfermedad. *B. anthracis* crece bien en el medio de agar-sangre y no es hemolítico. La ausencia de actividad hemolítica, su carencia de movilidad y su patogenicidad en ratones lo distingue de las especies saprofíticas de *Bacillus*.

La patogenicidad de *B. anthracis* se debe a la naturaleza de su cápsula y a la producción de toxina *in vivo*. La cápsula tiene propiedades antifagocíticas y es importante en el establecimiento de la infección. La toxina contribuye al edema característico alrededor de la lesión del ántrax y a la toxemia de la infección diseminada. La infección cutánea suele aparecer después de la introducción de las esporas a través de una abrasión, la lesión característica el ántrax, aparece entonces en este sitio y se produce necrosis no supurativa. En los casos severos la infección no permanece localizada, los bacilos se diseminan a los ganglios linfáticos regionales y entran a la circulación. La diseminación bacterémica de la infección puede inducir meningitis y neumonía, ambas se caracterizan por edema hemorrágico.

EPIDEMIOLOGIA

El ántrax en animales es un problema importante en Asia, Africa y Sudamérica. En los Estados Unidos los programas de control y vacunación han eliminado en forma eficaz los reservorios de la infección. La infección humana en los Estados Unidos es poco frecuente, un caso cada uno a dos años, y se limita a individuos que trabajan en industrias procesadoras de productos animales, en especial lana, cerdas y piel importadas.¹ Se han estudiado casos esporádicos de infección hasta encontrar contaminación en cepillos de rasurar elaborados con cerdas, tambores de bongo fabricados con piel de cabra y teclas de piano elaboradas con marfil.

CUADRO CLINICO

Anthrax cutáneo

La lesión cutánea se inicia con una pápula pruriginosa por lo general localizada en la cara, el cuello o las extremidades superiores, en el sitio de una abrasión, ya que el microorganismo no penetra en la piel intacta. La pápula crece, se convierte en vesícula, y es rodeada por edema prominente y gelatinoso. La vesícula se vuelve hemorrágica y necrótica, y

posteriormente sufre ulceración. La úlcera se cubre con una escara de color negro; el área de edema liso se extiende y se hace más eritematosa.²

La lesión es indolora y si ocurre fiebre, ésta es leve. No existen signos generales, o son mínimos. Puede ocurrir linfadenopatía regional, pero no linfangitis franca. Es muy rara la diseminación de una infección cutánea, y cuando ocurre, se manifiesta por fiebre, taquicardia, cefalea e hipotensión. Puede desarrollarse meningitis con rapidez.

Enfermedad de los clasificadores de lana

La inhalación de las esporas de *B. anthracis* puede provocar una rara infección pulmonar: la enfermedad de los clasificadores de lana. Esta enfermedad inicia con fiebre, malestar y tos no productiva; seguido de inmediato por disnea, cianosis, hemoptisis y dolor torácico. Un hallazgo característico es la mediastinitis hemorrágica extensa. Es frecuente que se presente derrame pleural, pero no suele ocurrir un cuadro franco de neumonía, excepto en pacientes con enfermedad pulmonar previa; así pues, es mejor referirse a esta enfermedad como carbunco por inhalación, que como neumonía del carbunco. A menudo ocurren complicaciones, tales como bacteremia, diseminación de la infección y meningitis. La bacteremia es tan intensa que los microorganismos pueden observarse en los frotis teñidos de sangre periférica.⁴

Antrax intestinal

En raras ocasiones la ingestión de carne mal cocinada contaminada con *B. anthracis* causa ántrax intestinal. Este se manifiesta por dolor y distensión abdominal, vómito, fiebre y diarrea con sangre.⁵ También ocurren adenopatía mesentérica, peritonitis y bacteremia.

DATOS DE LABORATORIO

La cuenta de leucocitos es por lo general normal en pacientes con formas cutáneas moderadas de ántrax, pero las formas más severas de la enfermedad se acompañan de leucocitosis. Puede encontrarse a *B. anthracis* en el frotis teñido con la técnica de Gram y en el cultivo del exudado de las lesiones cutáneas. En pacientes con bacteremia, el microorganismo puede identificarse con facilidad en la sangre; en quienes sufren meningitis, el líquido cefalorraquídeo es hemorrágico y contiene múltiples bacilos. Si por la técnica de microhemaglutinación indirecta se producen títulos con un incremento de cuatro veces o más, se obtiene la confirmación serológica del diagnóstico.

DIAGNOSTICO

La lesión cutánea característica, que aparece en una persona que se ha expuesto a lana o pieles importadas y no procesadas o productos similares, debe sugerir el diagnóstico. Es esencial realizar una historia epidemiológica cuidadosa. Por ejemplo, ocurrió un caso de enfermedad de los clasificadores de lana en un californiano que operaba un taller casero de tejido con hilado de pelo de camello y cabra importados de Pakistán.⁴

La celulitis estafilocócica aguda con una lesión pustular central, o una lesión de carbunco con una úlcera necrótica, puede confundirse con la pústula maligna del ántrax. Las lesiones estafilocócicas suelen ser muy dolorosas, en contraste con las lesiones del ántrax. En el diagnóstico diferencial deben considerarse otras infecciones que causan lesión ulcerativa en el sitio de entrada, como la tularemia, la peste, la enfermedad por rasguño de gato, la fiebre por mordedura de rata y la esporotricosis.

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección para el ántrax cutáneo consiste en penicilina G por vía parenteral, dos a seis millones de

unidades por día en varias dosis durante siete días. La tetraciclina, en dosis de 0.5 g cada seis horas por vía oral, es una buena alternativa para los pacientes alérgicos a la penicilina. La lesión no debe incidirse para su drenaje, ya que no suele existir pus y la infección podría diseminarse por el procedimiento. Para los pacientes con enfermedad de los clasificadores de lana o con meningitis por ántrax se utiliza una dosis diaria de 12 a 24 millones de unidades de penicilina G por vía intravenosa. Los pacientes hospitalizados con ántrax deben mantenerse en aislamiento.

Existe una vacuna acelular contra el ántrax para proteger a las personas empleadas en industrias de alto riesgo de transmisión.

PRONOSTICO

Antes de la aparición de los antibióticos la mortalidad por ántrax cutáneo llegaba hasta el 20 por ciento. En la actualidad es de esperarse la recuperación de todos los enfermos con ántrax cutáneo si se administra rápidamente el tratamiento con antibióticos. Cuando no se trata, la meningitis del ántrax por inhalación tiene una mortalidad cercana al 100 por ciento.

Infecciones causadas por especies de *Bacillus* no ántrax

INFECCIONES INVASORAS

Por lo general se ha considerado que *B. subtilis* y *B. cereus* son saprófitos. Sin embargo, estas especies causan en ocasiones infecciones en humanos, como meningitis secundaria a bacteremia, traumatismos o derivación ventrículo-venosa,⁶⁻⁸ meningitis neonatal,⁹ panoftalmítis después de un traumatismo, cirugía o abuso de drogas,¹⁰ infecciones de heridas en traumatismo,¹¹ por cirugía¹² o en implantes de prótesis, neumonía necrozante o empiema,¹³ peritonitis por diálisis,¹⁴ e infecciones bacterémicas en huéspedes inmunosuprimidos.¹⁵ *B. cereus* actúa como un invasor oportunista con más frecuencia que otras especies *Bacillus*. El encontrar muchos bacilos gram positivos de gran tamaño y con un extremo romo en el frotis de expectoración, o el aislar especies *Bacillus* de la sangre y expectoración de un paciente con leucemia y neumonía necrozante, no debe considerarse como contaminación porque *B. cereus* puede ser el principal patógeno responsable.

Las especies *Bacillus* son los contaminantes bacterianos más frecuentes en los vehículos de las drogas. Aunque poco frecuente, puede ocurrir endocarditis por *B. cereus* en los adictos a drogas I.V., este organismo ha provocado también varios casos de endocarditis en válvulas protésicas en no adictos a drogas.¹⁶ En un adicto a drogas I.V., *B. pumilis*, una especie relacionada a *B. cereus*, causó un síndrome semejante a la listeriosis del embarazo [ver adelante, Listeriosis].¹⁷

El tratamiento de las infecciones por *B. cereus* se complica por el hecho de que este organismo, a diferencia de *B. anthracis* y *B. subtilis*, suele ser resistente a la penicilina y a las cefalosporinas. La mayoría de las especies *Bacillus* son susceptibles in vitro a vancomicina, imipenem y aminoglucósidos. También se ha demostrado que la clindamicina, la eritromicina, el cloranfenicol y la tetraciclina son activos contra *B. cereus*. Se requieren pruebas de sensibilidad antimicrobiana para guiar el tratamiento de las infecciones por especies de *Bacillus* no ántrax.

GASTROENTERITIS

B. cereus puede causar brotes de gastroenteritis. Los síntomas son causados por ingestión de alimentos contaminados, como arroz frito, salsas y carnes que han sido dejadas un tiempo a temperatura ambiente. Se han detectado dos síndromes.¹⁸ El primero se caracteriza por náusea y vómito, que suele ocurrir menos de seis horas después de la ingestión de alimentos contaminados por una enterotoxina producida por *B. cereus*. Esta enterotoxina tiene un peso molecular de menos de 10,000 y es estable al calor, al ácido y a la tripsina. El segundo síndrome se caracteriza por dolor abdominal y diarrea, y suele ocurrir seis a 24 horas después de la ingestión de una enterotoxina lábil al calor con un peso molecular de

48,000. Ni la fiebre ni la leucocitosis son frecuentes en ninguno de los dos síndromes. La mayoría de los pacientes se recuperan con rapidez sin tratamiento.

Difteria

La difteria es una infección aguda causada por *Corynebacterium diphtheriae*. En un principio se caracteriza por una lesión inflamatoria, generalmente una faringitis membranosa, después se agregan efectos neurológicos y cardíacos producidos por una potente exotoxina que elabora el microorganismo.

ETIOLOGIA

Los microorganismos *C. diphtheriae* son pequeños bacilos gram positivos que muestran en cada uno de sus polos protuberancias en forma de mazo. Se tiñen irregularmente con azul de metileno y muestran gránulos metacromáticos, los cuales sugieren la presencia del microorganismo al examinar los frotis de una membrana faríngea.

C. diphtheriae produce una exotoxina proteica que es responsable de muchas de las manifestaciones de la difteria. La producción de toxina ocurre sólo en las cepas lisogénicas para el profago beta.¹⁹ La toxina es una citotoxina con acción no sólo local, sino general, que produce inhibición de la síntesis de proteínas.

PATOGENIA Y PATOLOGIA

Por lo general, el sitio primario de la infección diftérica se localiza en las vías respiratorias superiores, en especial en la faringe, aunque puede presentarse en la laringe, la tráquea, la nariz o el oído medio. En ocasiones el sitio primario de infección es extrarrespiratorio, como en las conjuntivas o en la piel. La exotoxina se produce solo en el sitio de la lesión local; excepto en casos muy raros de endocarditis por difteria,²⁰ no es común que los microorganismos invadan el torrente sanguíneo. La toxina que se produce en la faringe contribuye a la formación de la membrana diftérica característica de la enfermedad; además, entra a la circulación y es transportada a otras partes del organismo. La magnitud de los efectos tóxicos depende tanto de la localización como de la extensión de la membrana, y son más graves cuando ocurre afección faríngea que cuando se afecta la piel o la nariz.

La membrana diftérica es grisácea, firme y adherente, y está constituida por detritos celulares necróticos, fibrina leucocitos y bacterias. Puede invadir todas las vías aéreas superiores cuando se extiende hacia la faringe.

Los efectos de la toxina diftérica son generalizados, produciendo miocarditis, degeneración de mielina y necrosis tubular. El principal impacto de la toxina diftérica se produce en el corazón y en los nervios periféricos. Las funciones nerviosas motoras se afectan más que las sensoriales.

EPIDEMIOLOGIA

La difteria era común y con frecuencia fatal en los Estados Unidos antes de la introducción del toxoide diftérico: se registraron hasta 125,000 casos y 10,000 defunciones en un solo año.²¹ La incidencia de difteria en ese país ha disminuido en forma constante desde los años 40, cuando se inició la inmunización generalizada. Sin embargo, entre 1972 y 1982 ocurrieron un total de 1,100 casos durante tres epidemias en Seattle. El 86 por ciento de las infecciones fueron cutáneas.²² Las infecciones son más frecuentes durante el invierno y la primavera. Además del alcoholismo, entre los factores predisponentes se incluyen el pioderma estreptococo y otros trastornos subyacentes de la piel, la higiene deficiente y el hacinamiento.

La difteria de las vías respiratorias se ha vuelto extremadamente rara en los Estados Unidos: no se han reportado a los

Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades (CDC) más de cinco casos por año desde principios de los años 80. La infección suele diseminarse por vía respiratoria por portadores respiratorios o por pacientes que están incubando la enfermedad. Puede producirse colonización e infección respiratoria por contacto con pacientes con difteria cutánea. De hecho, entre los niños en edad escolar la difteria cutánea puede ser más contagiosa que la infección respiratoria.

La mayor incidencia de difteria ocurrió en niños menores de 10 años. En la actualidad, cerca del 25 por ciento de los casos ocurren en individuos de 15 o más años de edad. En las grandes ciudades, alrededor del 70 a 80 por ciento de los niños en edad preescolar y escolar deben ser inmunizados para prevenir las epidemias comunitarias.²³ Sin embargo, en la actualidad entre el 20 y el 50 por ciento de los adolescentes y adultos no está inmunizado; los ancianos presentan niveles especialmente bajos de anticuerpos contra la toxina de la difteria.²¹

La resistencia a la difteria clínica y sus complicaciones depende del nivel de anticuerpos antitoxina circulantes, que se encuentran presentes principalmente como resultado de la inmunización en la infancia. Puede no existir inmunidad en adultos que no fueron inmunizados durante la infancia y en niños de familias de pocos recursos que no reciben asistencia médica adecuada o, cuando menos, atenúa en forma importante las manifestaciones; sin embargo, no evita la aparición del estado de portador nasofaríngeo o cutáneo. La aplicación de la combinación de toxoides tetánicos y diftérico (toxoides tetánico para adulto), con revacunación cada 10 años, sirve para evaluar el nivel de anticuerpos contra la toxina de la difteria en los niños mayores y en los adultos.

CUADRO CLINICO

El periodo de incubación de la difteria es, por lo común, de dos a cuatro días, aunque puede ser de sólo un día o hasta de siete días. Usualmente la fiebre es moderada (37.8 a 38.3°C) y no hay ataque importante al estado general en la difteria no complicada. Las manifestaciones clínicas dependen de la localización de la lesión primaria y de los efectos de la toxina en órganos distantes.

Difteria faríngea

La difteria faríngea es la forma más común de la enfermedad.^{24, 25} Inicia como un cuadro de faringitis moderada y después se desarrollan placas de exudados foliculares suaves, semejantes a los que ocurren en la faringitis estreptocócica o en algunas faringitis virales; estas placas de exudado pueden desprenderse con facilidad. Posteriormente las placas de exudado constituyen una membrana delgada que se disemina sobre las amígdalas y puede cubrir la pared posterior de la faringe, la úvula y el paladar blando. A continuación la membrana se hace más gruesa y se fusiona con los tejidos subyacentes, de manera que los intentos por desprenderla pueden causar hemorragia. La membrana puede ser de color grisáceo o negruzco, dependiendo de la intensidad de la hemorragia local.

En los pacientes cuyas membranas se limitan a las amígdalas las manifestaciones tóxicas pueden ser mínimas. Si ha ocurrido extensión importante hacia la región nasofaríngea tiene lugar una forma grave de difteria, conocida como difteria maligna, caracterizada por edema y linfadenopatía cervical y submandibular severos, que hacen que el cuello del paciente tenga una apariencia de cuello de toro y exista toxicidad generalizada severa. La respiración es difícil y el habla gruesa, existe debilidad e inquietud, y el pulso es rápido. En esta etapa de la enfermedad puede aparecer púrpura diseminada, el estado de choque suele desarrollarse en etapas terminales.

Difteria laríngea

La difteria laríngea ocurre sobre todo en niños pequeños y se inicia con disfonía y tos de garrotillo. Después de uno o dos días súbitamente el niño empeora y aparecen la disnea y el estridor. Por lo común la difteria laríngea ocurre cuando la membrana se extiende a la laringe a partir de la pared posterior de la faringe. La membrana puede extenderse aún más a

invadir la tráquea, e incluso el árbol bronquial, dando origen a insuficiencia respiratoria progresiva con inquietud, cianosis, retracción intercostal y finalmente, coma; ello exige el reconocimiento temprano para efectuar traqueostomía o intubación.

Difteria nasal

La difteria puede localizarse exclusivamente en las narinas y tener un curso benigno. Puede estar presente una membrana o puede haber ulceraciones cubiertas por exudados.

Difteria cutánea

La difteria cutánea ocurre en zonas tropicales (úlceras de la selva) en relación con traumatismos (difteria de las heridas) y con higiene deficiente. Recientemente, en Estados Unidos ha habido brotes de difteria cutánea en las regiones sur y noroeste del Pacífico. Se han descrito tres tipos de lesiones cutáneas.^{26, 27}

1. Infección secundaria de una herida previa en regiones templadas y tropicales. Se encuentra exudado purulento; la lesión está parcialmente cubierta por una membrana y rodeada por una zona eritematosa.

2. Difteria cutánea primaria, lesión poco frecuente que inicia como una pústula blanda, generalmente localizada en una de las extremidades inferiores. La pústula se necrosa y evoluciona hacia una úlcera cuya base está cubierta por una membrana pardo-grisácea. La difteria cutánea primaria ocurre más frecuentemente en los trópicos.

3. Pueden ocurrir infecciones agregadas por *C. diphtheriae* en varias lesiones cutáneas previas como el impétigo, las picaduras de insecto infectadas por estreptococos y estafilococos, el ectima o el eccema.

Este último tipo de lesiones tiene una mayor incidencia de agosto a octubre en el sur de los Estados Unidos, lo que contrasta con la ocurrencia, durante el invierno tardío, de infecciones respiratorias por *C. diphtheriae* en el norte. No está claro si estas lesiones representan infecciones verdaderas por *C. diphtheriae* o si son la manifestación de un estado de portador cutáneo.

C. diphtheriae puede identificarse de las vías respiratorias en cerca del 40 por ciento de los pacientes con difteria cutánea. Las secuelas cardíacas o neurológicas son menos comunes (< 5 por ciento después de la difteria cutánea que después de la enfermedad de las vías aéreas).

COMPLICACIONES

Complicaciones locales

La extensión de la membrana diftérica desde la faringe hasta la laringe y tráquea puede causar obstrucción ventilatoria, que es una complicación frecuentemente mortal; su presencia requiere la administración de antitoxinas y la atención inmediata para mantener las vías aéreas permeables.

Complicaciones atribuibles a la extotoxina

Miocarditis La miocarditis ocurre en el 10 al 25 por ciento de los pacientes con difteria y es la causa principal de muerte. Las alteraciones del segmento S-T y de la onda T del electrocardiograma son las evidencias más tempranas de miocarditis, ocurren durante la segunda semana de la enfermedad, y con frecuencia están seguidas de un bloqueo de rama. Los ruidos cardíacos se vuelven suaves, aparece taquicardia y se hace audible un S₃. Más tarde aparece fibrilación auricular o extrasístoles ventriculares, puede ocurrir bloqueo cardíaco completo, insuficiencia congestiva y choque cardiogénico.

Después de la recuperación de una miocarditis diftérica las alteraciones de la conducción AV pueden persistir durante meses o años, pero serán la única indicación de enfermedad cardíaca residual. Se encontró fibrosis miocárdica en un paciente que murió varias semanas después de una miocarditis diftérica leve.

Neuritis periférica Dos a seis semanas después del inicio de la difteria ocurre neuritis periférica en alrededor del 10 por ciento de los pacientes. Suelen estar afectados los pares craneales III, VI, VII, IX y X.²⁸ También pueden lesionarse los nervios periféricos, sobre todo los motores, de manera que pueden comprometerse los músculos de la respiración. En los casos muy graves de difteria faríngea, puede aparecer parálisis del paladar y disfagia durante la primera semana de la enfermedad puede ocurrir una alteración semejante a la polineuritis infecciosa (síndrome de Guillain-Barré); la recuperación es lenta, pero sucede en casi todos los casos.

DIAGNOSTICO

La membrana de la difteria es tan característica que sugiere el diagnóstico, particularmente en individuos no inmunizados. En los Estados Unidos existen algunas otras enfermedades que pueden producir una faringitis membranosa y aparecen con mayor frecuencia que la difteria: faringitis por estreptococo del grupo A, mononucleosis infecciosa, faringitis viral, amigdalitis por fusospiroquetas y candidiasis. La membrana que producen estas enfermedades difiere de la membrana diftérica en que su adherencia a la mucosa subyacente suele ser menos firme; además, su desprendimiento no se acompaña tan frecuentemente de hemorragia.

El diagnóstico de difteria se sospecha al observar, en una porción de membrana, numerosos microorganismos teñidos con azul de metileno,¹⁹ pero ni los frotis con tinción directa o los teñidos con anticuerpos fluorescentes son suficientemente confiables para establecer el diagnóstico. El diagnóstico de certeza depende de aislar el organismo y de la demostración en el laboratorio de la producción de toxina. El medio de Löffler permite una identificación más rápida de *C. diphtheriae* que el agar en sangre habitual. La administración previa de penicilina o eritromicina puede impedir o retrasar el aislamiento del germen.

TRATAMIENTO

El único tratamiento específico para la difteria es el antisuero de caballo. La decisión en cuanto a la administración del antisuero debe ser pronta, basándose sobre todo en los hallazgos clínicos (aspecto de la membrana, antecedente de inmunización). El aislamiento e identificación del microorganismo tarda varios días, y un retraso en la administración de antitoxina por más de 48 horas después de iniciada la enfermedad puede provocar ineficacia de la antitoxina para prevenir las complicaciones. El antisuero no habrá de administrarse hasta que se haya estudiado la sensibilidad del paciente al suero de caballo.

La dosis de antitoxina depende de la severidad y extensión de la enfermedad; a continuación se mencionan algunos esquemas de dosificación que se han determinado empíricamente. Para los cuadros leves o moderados con afección de las amígdalas y la faringe se aplican de 20,000 a 50,000 unidades. Cuando hay compromiso laríngeo o enfermedad grave, se administran de 50,000 a 100,000 unidades. La mitad de la dosis se administra por vía intramuscular; si no hay reacción, el resto se aplica una hora después por infusión intravenosa lenta. Si la prueba cutánea u ocular muestra sensibilidad al suero de caballo, deberá intentarse la desensibilización.

Todos los pacientes con difteria deben mantenerse aislados y en reposo en cama. El aislamiento debe mantenerse hasta que sean negativos los cultivos del sitio de la infección durante dos días seguidos; el primer cultivo debe tomarse cuando hayan pasado cuando menos 24 horas sin tratamiento con antibióticos. Los pacientes con grandes membranas faríngeas o compromiso laríngeo deben examinarse en busca de evidencias de obstrucción aérea; si éstas existen, debe efectuarse con rapidez intubación o traqueostomía. Debe evitarse el uso de sedantes o hipnóticos, pues pueden enmascarar la aparición de

trastornos respiratorios.

El paciente con miocarditis debe permanecer en cama mientras persistan las alteraciones electrocardiográficas características de carditis activa, o si ocurre taquicardia desproporcionada después del ejercicio moderado. El uso de digoxina en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva, deberá ser cauteloso, pues ocurre bloqueo cardíaco completo. La experiencia que existe con el uso de marcapasos intravenosos temporales para el tratamiento de las arritmias secundarias o miocarditis diftérica es aún limitada, pero prometedora. Los antibióticos no alteran el curso clínico ni las complicaciones de la difteria, pero se les utiliza para la erradicación rápida en el estado de portador agudo.

Tratamiento de los portadores

Alrededor de seis semanas después de la infección *C. diphtheriae* desaparece de la faringe de los pacientes que se recuperan de la enfermedad. Sin embargo, a pesar de que exista un estado de inmunidad por la infección clínica o por inmunización, los pacientes pueden volverse portadores crónicos. En ocasiones se presenta estado de portador crónico, que además persiste, en ausencia de enfermedad evidente. La eritromicina, en dosis de 0.5 g cuatro veces al día durante 14 días para adultos) es el medicamento de elección tanto para la enfermedad aguda como para el estado de portador. Durante el padecimiento agudo el medicamento se administra por vía intramuscular hasta que el paciente puede deglutir, después se administra por vía oral. La penicilina es el mejor tratamiento alterno, en los adultos puede administrarse 600,000 unidades de penicilina G procaínica por vía intramuscular cada 12 horas hasta que el paciente pueda deglutir, y después se cambia a penicilina V en dosis de 250 mg cuatro veces al día por vía oral hasta el día 14 de tratamiento. Los portadores que no toleran la eritromicina o que pueden no cumplir con el tratamiento por vía oral, deben recibir una dosis única intramuscular de penicilina G benzatínica (1.2 millones de unidades para mayores de seis años). Si el tratamiento inicial no erradica el estado de portador, está indicado repetir el esquema.

EVOLUCION Y PRONOSTICO

Antes del empleo de la antitoxina específica la mortalidad por difteria era de 30 a 40 por ciento; en la actualidad es de 6 a 14 por ciento. Las muertes ocurren principalmente en niños menores de 10 años de edad y en adultos mayores de 50. La miocarditis es 10 veces menos frecuente en los pacientes inmunizados que en los no inmunizados.

PREVENCION

La inmunización activa es eficaz para prevenir la difteria, y lo ideal es administrar la vacuna combinada para difteria-tosferina-tétanos (DPT). Los niños deben inmunizarse a los tres, cuatro y cinco meses de edad, con un refuerzo a los 15 meses y otro a los cuatro a seis años. La protección se mantiene en la adolescencia y edad adulta con revacunaciones de toxoides tetánicos y diftérico (Td) cada 10 años. Esta preparación contiene una pequeña cantidad de toxoide diftérico altamente purificado, que es bien tolerado. El toxoide diftérico convencional no debe emplearse en adultos, pues a menudo ocurren reacciones adversas.

En cualquier brote de difteria lo más importante para el control es la inmunización de todos los individuos que la requieran (principalmente los niños) con toxoide diftérico purificado.²⁹ Existe controversia en cuanto al tratamiento de las personas no inmunizadas que han estado expuestas a un caso esporádico de difteria. Algunos sugieren que se efectúen cultivos de la faringe para buscar *C. diphtheriae* y que se inicie la inmunización activa, vigilando cuidadosamente al individuo por si hay signos sospechosos de difteria; si aparecen síntomas sugestivos, deberá administrarse inmediatamente la antitoxina. Otro método consiste en administrar antitoxina diftérica, 3,000 unidades I.M., a los contactos cercanos de pacientes con difteria activa, habiendo efectuado previamente la prueba de sensibilidad al suero de caballo. Los individuos que han recibido un curso primario de inmunización y que se han expuesto a un paciente con difteria deben recibir un refuerzo con toxoide.

Infecciones por corinebacterias no diftéricas

El género *Corynebacterium* incluye diversos organismos no diftéricos que, como *C. diphtheria*, son bacilos gram positivos no móviles y no esporulados. Estos organismos están diseminados en el ambiente y en los animales, y muchas especies son parte de la flora bacteriana normal de la piel humana. Debido a que con frecuencia están presentes como contaminantes de muestras clínicas, en algunas ocasiones pasan desapercibidos como no patógenos. Sin embargo, en la actualidad es claro que pueden causar enfermedad importante en los humanos, en especial en los pacientes inmunosuprimidos o en los que tienen prótesis.

Aunque antes fueron clasificados como difteroides o (en forma más apropiada) como corineiformes, en la actualidad se han definido muchas especies individuales de *Corynebacterium*, relacionándose con la enfermedad humana.³⁰ Las cepas de *C. ulcerans* y *C. pseudotuberculosis* pueden producir toxinas semejantes a las de la difteria cuando son lisogenizadas. *C. ulcerans* produce faringitis, *C. pseudotuberculosis* y *C. ovis* pueden provocar linfadenitis, y otras especies causan infecciones cutáneas. *C. pseudodiphthericum* es agente causal de traqueítis necrozante³¹ y endocarditis,³² y *C. urealyticum* (antes llamado *Corynebacterium* grupo D2) puede ocasionar infecciones de las vías urinarias³¹ y de las heridas.³⁴ *C. hemolyticum* causa faringitis con una erupción escarlatiniforme, en especial en adolescentes y adultos jóvenes.³⁵ Aunque las infecciones ocasionadas por *C. hemolyticum* suelen responder pronto al tratamiento médico con penicilina o eritromicina, se ha demostrado bacteremia mortal.³⁶

Es típico que las infecciones causadas por especies no diftéricas tengan transmisión zoonótica y ocurran en huéspedes con función inmunológica intacta. Sin embargo, *C. equi* puede causar infecciones pulmonar y diseminada en pacientes inmunosuprimidos³⁷ y ha producido un absceso pulmonar en un paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).³⁸

Las infecciones ocasionadas por los organismos no diftéricos suelen ser muy poco frecuentes, excepto las ocasionadas por *Corynebacterium JK*, que son más comunes, en especial de tipo nosocomial en pacientes con prótesis.³⁹ Los organismos *C. JK* pueden causar también infecciones de piel y tejidos blandos en pacientes inmunosuprimidos.⁴⁰ Estos agentes son idénticos a los difteroides aeróbicos (también llamados difteroides lipofílicos) que se encuentran en forma universal en la piel humana.⁴¹

La endocarditis bacteriana, en especial después de cirugía cardíaca, es la infección más frecuente causada por corinebacterias no diftéricas.⁴² La mayoría de las cepas aisladas de pacientes con endocarditis son aeróbicas. Otras infecciones corineiformes incluyen osteomielitis, meningitis, absceso cerebral, bacteremia, linfadenitis supurativa, hepatitis bacteriana, infección de heridas y neumonía.⁴³ Estas infecciones tienden a ocurrir en casos de cirugía o traumatismos recientes, neoplasias subyacentes y en especial de inmunosupresión.⁴⁴ La introducción de material extraño, como el empleado en cirugía reconstructiva de cadera o en una derivación ventriculovenosa, parece predisponer al paciente a infecciones con este grupo de organismos que en general no son invasores.⁴⁵ A diferencia de la endocarditis, la mayoría de estas infecciones son causadas por difteroides microaerofílicos o anaeróbicos (v.gr., *Propionibacterium acnes*).

Con excepción de la endocarditis, el pronóstico para las infecciones por difteroides es generalmente bueno si se administra un tratamiento adecuado con antibióticos. Sin embargo, en los casos de endocarditis la mortalidad es de cerca del 35 por ciento, a pesar del tratamiento con antibióticos.

La sensibilidad antibiótica de los corineiformes es variable. Casi todas las cepas son sensibles a vancomicina, que parece ser el tratamiento de elección para la endocarditis. Alrededor de dos terceras partes de los organismos son sensibles a penicilina y cefalosporinas, y la mayoría son sensibles a aminoglucósidos. La combinación de penicilina y gentamicina es adecuada para el tratamiento de la mayoría de las infecciones graves causadas por corineiformes. Varias cepas son sensibles a eritromicina y algunas a tetraciclina.

Listeriosis

La listeriosis es una enfermedad del hombre y de los animales, causada por *Listeria monocytogenes*. La infección humana tiene diferentes manifestaciones, siendo la meningitis y la sepsis neonatal las más frecuentes.

ETIOLOGIA Y EPIDEMIOLOGIA

L. monocytogenes es un pequeño bacilo gram positivo que crece con facilidad en condiciones aerobias, en los medios comúnmente usados en el laboratorio. Las colonias son débilmente beta-hemolíticas, por lo que pueden semejar colonias de estreptococos. En el frotis del exudado o del líquido cefalorraquídeo teñido con la técnica de Gram, las listerias pueden confundirse con difteroides e incluso con neumococos o estreptococos, ya que existen listerias con morfología cocoide. Existen siete serotipos, de los cuales los tipos 1b y 4b son los más comunes como causa de infección en humanos; la serotipificación puede tener valor en los estudios epidemiológicos de brotes de la enfermedad.

L. monocytogenes es un saprófito que se encuentra muy difundido en el suelo y las plantas, también se aloja en el tubo digestivo de muchas especies de animales y aves.⁴⁶ Ambos reservorios son fuentes potenciales de contagio para el hombre, aunque el primero parece ser el más importante, ya que la mayoría de los pacientes con listeriosis no tiene antecedente de contacto con animales. Las listerias son más resistentes al calor que muchos otros microbios no esporulados y pueden sobrevivir en temperaturas frías. En un estudio, se aislaron listerias de alimentos en los refrigeradores de las casas de 64 pacientes con listeriosis.⁴⁷ Varios brotes sugieren que la listeriosis puede transmitirse por los alimentos hacia el hombre, y son especialmente sospechosos los alimentos de consumo diario contaminados. Un brote que afectó a más de 140 personas en California en 1985 se relacionó con el consumo de queso estilo mexicano contaminado con *L. monocytogenes* tipo 4b, durante el mismo ocurrieron 48 muertes y mortinatos.^{48,49} Otras epidemias importantes de listeriosis se han relacionado con la ingestión de col⁵⁰ o leche pasteurizada⁵¹ contaminados con este organismo. Al parecer la transmisión por alimentos también es responsable de una gran proporción de los casos esporádicos, y en ellos se han implicado quesos frescos, pollo mal cocinado y alimentos comprados en tiendas de ultramarinos.⁵² Es posible cultivar *Listeria* de alrededor del cinco por ciento de las muestras de leche no pasteurizadas y del dos por ciento de las pasteurizadas.⁵³ La disminución del ácido gástrico puede facilitar la infección por listerias ingeridas.⁵⁴

En ocasiones ocurre transmisión directa a partir de secreciones de animales infectados. Por ejemplo, existe el informe de un veterinario que sufrió listeriosis después de atender el parto de una vaca lechera.⁵⁵ La incidencia de estos portadores es del uno por ciento en la población general, pero llega hasta el 26 por ciento entre los contactos caseros de los pacientes con listeriosis, lo que sugiere que las heces no son una fuente importante de contagio del organismo.⁵⁶ Algunas veces puede existir coinfección con *Shigella* en casos de listeriosis clínica originada del tubo digestivo.⁵⁷

PATOGENIA

A pesar de la ubicuidad de los organismos *Listeria* en el ambiente, la enfermedad en el humano es poco frecuente. Se calcula que ocurren alrededor de 1,850 casos por año en los Estados Unidos, con una mortalidad global del 23 por ciento.⁵² Los factores del huésped tienen gran importancia para determinar la propensión a estas infecciones. Existen dos picos de edad para las infecciones por *Listeria*: los niños durante el primer mes de vida y las personas mayores de 70 años. Puede ocurrir transmisión de la infección de la madre al feto durante la segunda mitad del embarazo por vía bacterémica o quizá por ingestión o aspiración de líquido amniótico infectado. Con frecuencia existe el antecedente de una enfermedad febril inespecífica en la madre antes del trabajo de parto. Las consecuencias de la infección son aborto, muerte al nacer o una enfermedad neonatal aguda con neumonía o infección diseminada durante los primeros días de vida. La listeriosis puede adquirirse también durante el parto, y en estos casos se manifiesta en los recién nacidos entre el día tres y 15 de vida.

La listeriosis puede ocurrir después de la infancia en individuos por lo general sanos, aunque en el 50 a 75 por ciento de los pacientes adultos existe un factor predisponente. Estos factores incluyen neoplasias, sobre todo leucemia o linfoma, antecedente de trasplante renal, una enfermedad tratada con esteroides o citotóxicos, un trastorno de la inmunidad mediada por células, como la sarcoidosis, y cirrosis hepática.^{58,59} La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) aumenta el riesgo de listeriosis 280 veces,⁵² la meningitis y la bacteremia son las formas más frecuentes de listeriosis en los pacientes con SIDA.⁶⁰⁻⁶²

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Listeriosis durante el embarazo

El 27 por ciento de todos los casos de listeriosis que se presentan en los Estados Unidos ocurren durante el embarazo,⁶³ sobre todo durante el tercer trimestre. La listeriosis puede producir un síndrome de tipo catarral caracterizado por fiebre, mialgias y cefalea, por lo general asociado a cólicos abdominales y diarrea. Las mujeres embarazadas suelen recuperarse por completo sin tratamiento. Sin embargo, puede presentarse amnioitis, partos prematuros y abortos como consecuencia de la infección bacterémica de la placenta y del feto. Se calcula que la listeriosis es responsable, en los Estados Unidos, de alrededor de 100 mortinatos por año,⁶⁴ pero la listeriosis no ocasiona pérdidas fetales recurrentes.⁶⁵

Listeriosis neonatal

La listeriosis neonatal constituye un cuarto a una tercera parte de los casos de listeriosis, y afecta a alrededor de uno de cada 20,000 recién nacidos.⁶⁶ El inicio en la etapa neonatal puede ser temprano o tardío. Los niños pueden estar muy enfermos al nacer y morir en un periodo de horas por la listeriosis diseminada, que también se llama granulomatosis infantiséptica. Este trastorno se caracteriza por hepatoesplenomegalia, trombocitopenia, pápulas cutáneas generalizadas, placas faríngeas blanquecinas y neumonía. La muestra teñida de meconio suele revelar bacilos gram positivos, lo que sugiere el diagnóstico. Más frecuente que la listeriosis diseminada es la neumonía intersticial e insuficiencia respiratoria que se presenta el primer día de vida en niños prematuros. Alrededor de la mitad de estos pacientes tienen bacteremia y cultivos endotraqueales positivos. La mortalidad es de alrededor del 50 por ciento.

La listeriosis de inicio tardío se caracteriza por meningitis que ocurre entre los días siete y 28 de la vida. *L. monocytogenes* es la tercera causa en frecuencia de meningitis bacteriana neonatal (después de *E. coli* y estreptococo del grupo B),⁶⁷ ocasionando el cinco a 15 por ciento de los casos.⁶⁸ El LCR muestra cifras variables de leucocitos, de 100 a 9,000/mm³, y suelen predominar los polimorfonucleares, pero en el 30 por ciento se observa linfocitosis relativa.⁶⁹

Listeriosis en niños mayores y en adultos

Lo más frecuente es que la listeriosis en los niños mayores y los adultos sea una infección oportunista, pero también puede aparecer en individuos previamente sanos.

Meningitis La meningitis es la forma más frecuente de infección por listeria, ocurriendo en el 60 a 70 por ciento de los pacientes con listeriosis. Por lo general el cuadro clínico es indistinguible del de otros tipos de meningitis bacteriana; sin embargo, la ataxia y los temblores pueden ser importantes y orientan hacia el diagnóstico.⁷⁰ En los pacientes inmunosuprimidos las manifestaciones de la meningitis pueden ser menos aparentes. Puede no existir rigidez de nuca, y la fiebre, cefalea y obnubilación serán las manifestaciones principales. La presencia de estos síntomas indica la necesidad urgente de estudiar el LCR. En pocos casos el inicio de la meningitis por listeria es subagudo (durando varias semanas), con malestar, fiebre y cefalea. Puede desarrollarse hidrocefalia. En la meningitis adquirida después del primer mes de vida predominan los leucocitos polimorfonucleares en el LCR en casi todos los casos; la excepción se da en los pacientes con evolución subaguda.⁷¹

En pocos pacientes, la listeriosis puede afectar el cerebro sin invadir directamente el espacio subaracnoideo. Esta forma de encefalitis bacteriana tiene tendencia a afectar la protuberancia y el bulbo, con un cuadro clínico que semeja una polioencefalitis. Histológicamente se encuentran áreas extensas de necrosis y supuración en la protuberancia y el bulbo. El líquido cefalorraquídeo muestra unas pocas células, sobre todo linfocitos, y un nivel de glucosa normal. Los cultivos de LCR son positivos en el 41 por ciento de los casos y los hemocultivos en el 61 por ciento. El estudio de resonancia magnética (RM) es el método de imagenología más útil para diagnosticar encefalitis del tallo cerebral por listeria.⁷² Los abscesos por listeria son raros, ocurriendo sobre todo en pacientes inmunosuprimidos; en estos casos los hemocultivos casi siempre son positivos.⁷³

Bacteremia La bacteremia sin meningitis o infección focal evidente ocurre en el 5 al 30 por ciento de los casos de listeriosis en adultos. No existen manifestaciones clínicas específicas para distinguir esta enfermedad de otros padecimientos septicémicos. El diagnóstico se hace con la identificación del microorganismo en la sangre. Pueden ocurrir endocarditis⁷⁴ y miocarditis.⁷⁵

Otras infecciones En ocasiones ocurren artritis séptica,⁷⁶ osteomielitis,⁷⁷ aneurismas micóticos,⁷⁸ empiema pleural,⁷⁹ peritonitis, colecistitis y abscesos localizados causados por *L. monocytogenes*. En veterinarios se han reportado casos de listeriosis cutánea primara caracterizada por lesiones papulares, rojas, dolorosas con centros pustulares. También se ha descrito un cuadro parecido a la mononucleosis infecciosa, pero que es muy raro en los Estados Unidos. Se ha notificado de una enfermedad febril aguda que semeja una hepatitis severa y que consiste en bacteremia por listeria y abscesos miliares del hígado.⁸⁰ *Listeria* puede ser también causa de absceso hepático solitario.⁸¹

DIAGNOSTICO

Como causa de sepsis neonatal, la listeriosis debe diferenciarse de la sífilis, la toxoplasmosis y la infección por citomegalovirus, herpesvirus y estreptococo del grupo B. *L. monocytogenes* debe distinguirse de otras bacterias y hongos que produzcan meningitis en pacientes normales o en inmunosuprimidos. Solo el aislamiento del germen proporciona un diagnóstico etiológico. La presencia de bacilos gram positivos en los frotis de aspirados gástricos o traqueales de recién nacidos o de líquido cefalorraquídeo de pacientes con meningitis es muy sugestiva de este diagnóstico. En estos casos, el encontrar un organismo difteroido en un frotis no debe considerarse un contaminante, sino que se justifica profundizar en el estudio bacteriológico. No existe una prueba diagnóstica serológica confiable para la listeriosis.

PREVENCION

Debido que los alimentos contaminados son los principales responsables de los casos esporádicos y epidémicos de listeriosis, los cuidados con los alimentos pueden ayudar a prevenir la infección.⁸² Las personas deben lavar con cuidado los vegetales crudos y cocinar suficiente la carne antes de ingerirla. No debe consumirse leche sin pasteurizar. Los alimentos no cocinados deben mantenerse separados del resto, y es necesario lavar las manos, cuchillos y tablas de cortar después de que estén en contacto con alimentos crudos.

Las mujeres embarazadas y las personas inmunosuprimidas o con enfermedades crónicas tienen mayor riesgo de sufrir listeriosis. Las precauciones adicionales pueden ayudar a protegerlos: no deben consumir quesos frescos (estilo mexicano, Brie, Camembert y azules), las sobras de alimentos y los alimentos listos para servir deben calentarse hasta hervir antes de consumirse y, aunque el riesgo de adquirir listeriosis por alimentos en tiendas de ultramarinos es baja, puede ser mejor evitarlos.

TRATAMIENTO

La ampicilina es el tratamiento de elección para las infecciones por listeriosis, incluyendo la meningitis.⁸³ Los datos in vitro han demostrado que la ampicilina y los aminoglucósidos tienen un efecto bactericida sinérgico contra *L. monocytogenes*,⁸⁴ pero en la actualidad no existen evidencias de que esta combinación sea superior a la ampicilina sola para el tratamiento de la meningitis por listeria. La ampicilina se administra en adultos en una dosis diaria de 12 g I.V. en dosis divididas cada cuatro horas.

No se ha determinado qué antibióticos son las alternativas preferidas a la ampicilina para el tratamiento de los pacientes con listeriosis alérgicos a la penicilina. Tradicionalmente se ha recomendado que se administre tetraciclina o eritromicina en dosis altas. El trimetoprim-sulfametoxazol es más activo que estos agentes in vitro y es bactericida contra la mayoría de las cepas de *Listeria*.⁸⁵ Ha demostrado ser útil en pacientes alérgicos a la penicilina,⁸⁶ pero la experiencia clínica es aún escasa. En ocasiones la vancomicina ha sido útil para tratar casos de bacteremia por listeria.⁸⁷ Las cefalosporinas son ineficaces.⁸⁸

Debido a la frecuencia de recaídas, en la meningitis por listeria debe continuarse el tratamiento con ampicilina por lo menos durante 10 días después de que el paciente está afebril, lo que constituye un periodo de tratamiento más largo que el empleado en las formas más frecuentes de meningitis bacteriana. El tratamiento debe continuarse aún más en pacientes que han recibido antibióticos alternativos.

Está justificado el tratamiento de la infección activa o latente por listeria durante el embarazo, confirmada por cultivo cervical positivo. La ampicilina es el medicamento de elección, y debe administrarse en cantidades suficientes para lograr niveles adecuados tanto en la madre como en el feto, esto es, 1.0 a 1.5 g cada seis horas durante ocho a 10 días.

PRONOSTICO

La mortalidad en la listeriosis neonatal de inicio temprano es de 40 a 60 por ciento. Cuando se trata a un neonato con meningitis por listeria con ampicilina, el pronóstico es mejor que para los otros tipos de meningitis neonatal bacteriana. En una serie de 25 pacientes, más del 90 por ciento de los pacientes tuvieron curación bacteriológica.⁶⁹ Se ha reportado una frecuencia de casos fatales de alrededor del 30 por ciento para la meningitis bacteriana y la bacteremia del grupo neonatal.⁸³ El pronóstico es mucho mejor para los enfermos que no tienen enfermedades subyacentes y que no están inmunosuprimidos.⁸⁹

Infecciones por *Erysipelothrix*

Las infecciones por bacilos gram positivos de la especie *Erysipelothrix insidiosa* (también llamada *E. rhusiopathie*) consisten en una lesión cutánea característica y, en raros casos, en endocarditis. Morfológicamente, el agente etiológico se parece a *L. monocytogenes* y a los difteroides.

EPIDEMIOLOGIA Y PATOGENIA

E. insidiosa no es miembro de la flora comensal en los humanos. Ocurren infecciones naturales en mamíferos como cerdos, ganado bovino y ovejas, así como en las aves de corral. El microorganismo puede identificarse en peces y mariscos.⁹⁰ En el hombre la infección ocurre entre agricultores, trabajadores de rastros, manejadores de pescado, pescadores, trabajadores de cocinas y veterinarios. La mayoría de las infecciones ocurren durante el verano y el inicio del otoño. La infección se adquiere como resultado de una lesión de la piel mientras se trabaja con animales y otros materiales orgánicos contaminados.

MANIFESTACIONES

El erisipeloide se caracteriza por una lesión en relieve, violácea y dolorosa, que aparece de dos a siete días después de la lesión cutánea. Usualmente ocurre en un dedo o en la mano.⁹² El margen de la lesión es bien definido y tiende a diseminarse con lentitud hacia la periferia, mientras que desaparece en la región central. Puede ocurrir inflamación y rigidez de las articulaciones contiguas. En ocasiones aparecen vesículas llenas de líquido serosanguinolento en la zona de diseminación de la inflamación, y suelen estar ausentes la fiebre y los síntomas de infección generalizada. La linfangitis y la linfadenitis son raras.

Septicemia y endocarditis

La septicemia y la endocarditis son muy raras. Por ejemplo, en un estudio no se observaron estas infecciones entre 500 pacientes con erisipeloide.⁹² La endocarditis ha ocurrido en válvulas cardíacas normales y deformadas, pero la evolución clínica puede ser aguda o subaguda, lo más frecuente es que se afecta la válvula aórtica.⁹³ Alrededor del 40 por ciento de los pacientes con endocarditis por *Erysipelothrix* tienen erisipeloide en la mano. El choque séptico es raro.⁹⁴

DIAGNOSTICO

El cuadro clínico, aunado a un cuadro epidemiológico apropiado, sugiere el diagnóstico. El erisipeloide debe diferenciarse de las erisipelas; éstas suelen ser más eritematosas y progresar con mucha mayor rapidez. Por lo general, en el cultivo de la superficie de las lesiones erisipeloides, o de un sólo aspirado, no se logra identificar a *E. insidiosa*; por el contrario, el cultivo de una pequeña biopsia de piel obtenida en sacabocado del borde activo de la lesión a menudo desarrollará el microorganismo. Entre trabajadores de acuarios se ha descrito una lesión morfológicamente semejante, muy dolorosa y de etiología desconocida, llamada dedo de foca.⁹⁵

TRATAMIENTO

Por lo común, el erisipeloide es autolimitado y se resuelve en aproximadamente tres semanas. En 48 horas habrá mejoría si se administra penicilina G procaínica en dosis diaria de 600,000 unidades I.M. (continuar hasta completar siete días), o una inyección de 1.2 millones de unidades de penicilina G benzatínica I.M. El dedo de foca responde mejor al tratamiento con tetraciclina.⁹⁵ En los pacientes alérgicos a la penicilina, se obtienen resultados satisfactorios con eritromicina en dosis 0.25 a 0.50 g por vía oral cada seis horas por siete días.

El tratamiento de la endocarditis por *Erysipelothrix* con 6 a 20 millones de unidades de penicilina G, I.V. diariamente durante cuatro a seis semanas, ha sido exitoso.

Infecciones por lactobacilos

Los lactobacilos gram positivos son parte de la flora normal de la boca y del tubo digestivo. Estos organismos dominan la microflora de la vagina, y su presencia en este órgano ayuda a mantener el balance ecológico normal.⁹⁶ Los lactobacilos tienen bajo potencial patógeno, por lo que en la clínica suele considerárseles como contaminantes. En algunos pacientes pueden causar infecciones graves, como bacteremia y endocarditis.^{97,98} Puede aparecer lactobacilemia durante el embarazo, o derivarse de un foco primario en el periné, el tubo digestivo o la orofaringe. El tratamiento antibiótico dependerá de pruebas de sensibilidad en tubos de dilución y pruebas bactericidas en suero. La penicilina es el medicamento de elección, pero debe considerarse el uso de tratamiento combinado a base de penicilina y gentamicina para las infecciones sistémicas graves.⁹⁹

Nocardiosis

La nocardiosis es una infección producida por un actinomiceto aerobio. Puede manifestarse en diferentes formas: infección

broncopulmonar localizada, infección pulmonar progresiva con diseminación por siembra hematógene, absceso cerebral primario, infección cutánea supurativa e infección crónica granulomatosa de la piel del pie (micetoma).

ETIOLOGIA

Las nocardias son pequeños bacilos gram positivos que aparecen en los exudados como filamentos arborescentes que se fragmentan con rapidez en estructuras difteroides. Morfológicamente son semejantes a *Actinomyces israelii* pero, a diferencia de éste, no son anaerobios. Las nocardias son débilmente resistentes al ácido (gracias a esto pueden teñirse con el método de Ziehl-Neelsen modificado, utilizando ácido sulfúrico al uno por ciento para la decoloración). De las tres especies patógenas principales, *Nocardia asteroides* es responsable del 80 al 90 por ciento de las cepas identificadas en la práctica clínica. El total de las cepas de *N. brasiliensis* y *N. caviae* constituyen otro 10 por ciento.¹⁰⁰ También otras especies pueden causar infecciones en huéspedes humanos normales o inmunosuprimidos.¹⁰² *N. asteroides* provoca infecciones pulmonares localizadas, infección diseminada y afección cutánea. La mayoría de las infecciones por *N. brasiliensis* y *N. caviae* se localizan en la piel y en los tejidos subcutáneos, pero en pacientes inmunosuprimidos *N. brasiliensis* puede causar infección diseminada.¹⁰³

Las nocardias se encuentran en el suelo y la materia vegetal en descomposición; normalmente no forman parte de la flora de las vías respiratorias.

Las nocardias pueden crecer en varios de los medios de cultivo empleados de rutina en el laboratorio (v.gr agar-sangre con infusión de cerebro y corazón), así como en los medios utilizados para identificar micobacterias (medio de Lowenstein-Jensen) y hongos (agar-dextrosa de Sabouraud). El microorganismo crece con mayor lentitud que los patógenos que usualmente causan las infecciones pulmonares, llegando a requerir hasta una semana o más para producir crecimiento visible. Así pues, es fácil pasar por alto a este microorganismo en el periodo habitual de incubación para cultivo de esputo (24 a 36 horas), porque no se hayan formado aún las colonias características, o bien porque éstas están cubiertas por la abundante flora normal.

PATOGENIA E INCIDENCIA

Al parecer, las infecciones por *Nocardia* se adquieren del medio ambiente por inhalación (la vía más frecuente), o por inoculación directa en la piel. Las vías respiratorias constituyen la puerta de entrada en la mayoría de los casos de nocardiosis diseminada o absceso cerebral, aun cuando el foco pulmonar no parezca importante. Inicialmente el foco pulmonar es supurativo y no bien localizado, lo que faculta a la infección para diseminarse al cerebro, los huesos, la piel y los riñones.

En la mitad de los pacientes con esta enfermedad, *Nocardia* es el invasor primario, en el resto el organismo actúa como un oportunista, volviéndose invasor durante el tratamiento con esteroides o citotóxicos o en pacientes con una neoplasia, trasplantes (sobre todo durante el tratamiento de los episodios de rechazo múltiple o tardío), o enfermedades de los sistemas inmunológico o retículoendotelial.^{104,107} Los pacientes con trasplantes cardíaco o renal tienen un riesgo especial.¹⁰⁸ La nocardiosis puede complicar al SIDA,¹⁰⁹ pero ha sido sorprendentemente poco frecuente en este grupo de pacientes vulnerables, quizá por el uso diseminado de trimetoprim-sulfametoxazol. En ocasiones ocurre nocardiosis en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o tuberculosis pulmonar. Por algún mecanismo desconocido aún, la proteinosis alveolar parece predisponer a la infección por nocardia en el pulmón o en el sistema nervioso central.

CUADRO CLINICO

Nocardiosis pulmonar

Cuando existe enfermedad pulmonar, se manifiesta sobre todo por fiebre, calosfríos, taquipnea y tos productiva con esputo purulento o, en ocasiones, hemoptoico. La extensión de la enfermedad a la superficie pleural se manifiesta por lo general por dolor torácico. En ocasiones la enfermedad tiene un inicio subagudo y un curso fulminante.¹¹⁰ Con mayor frecuencia el inicio es subagudo, pero progresivo. En algunos pacientes la enfermedad puede ser muy prolongada y acompañarse de pérdida de peso y diaforesis, semejando un cuadro de tuberculosis pulmonar crónica.

Los hallazgos radiológicos de la nocardiosis pulmonar pueden ser variados:¹¹¹ infiltrados o consolidación lobar con necrosis y cicatrización, o sin ellos; una cavidad de pared gruesa con un nivel hidroaéreo, sugestiva de absceso pulmonar o tuberculosis; nódulos únicos o múltiples, y un patrón micronodular miliar acompañando a alguno de los anteriores.

Los derrames pleurales son frecuentes y puede existir linfadenopatía.¹¹²

En raros casos se ha aislado *Nocardia* de la expectoración de pacientes con radiografías de tórax normales. Por lo general estos pacientes no han desarrollado después nocardiosis pulmonar.¹⁰⁶ No es claro si este hallazgo refleja colonización o infección subclínica.

Nocardiosis diseminada

Cerca del 40 por ciento de los pacientes con nocardiosis tiene enfermedad diseminada, y ésta se origina en los pulmones. Pueden aparecer abscesos metastáticos en muchos sitios, incluyendo el sistema nervioso central, los huesos, articulaciones y riñones. Las lesiones cutáneas pustulares y los abscesos o nódulos subcutáneos pueden proporcionar material para el diagnóstico bacteriológico. En el 15 a 25 por ciento de los pacientes con nocardiosis ocurre afección secundaria del cerebro, las meninges o la médula espinal. Las lesiones pulmonares iniciales pueden ser tan pequeñas que pasan inadvertidas; en estas circunstancias podría parecer que el paciente sufriera un absceso cerebral primario. Las determinaciones en el líquido cefalorraquídeo serán las de una infección parameningea, excepto en los raros casos en que exista meningitis franca o ruptura del absceso hacia un ventrículo, en cuyo caso aparecerá pleocitosis intensa con hipogluorraquia. En raros casos *Nocardia* produce meningitis subaguda o crónica con o sin un absceso cerebral asociado.¹¹³

Es difícil identificar las nocardias de la sangre en los pacientes con nocardiosis diseminada; ello se ha logrado sólo en unos pocos casos.¹¹⁴

Infecciones cutáneas y subcutáneas

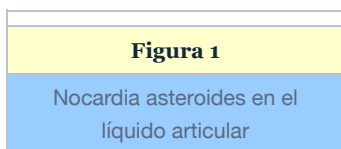
El actinomicetoma (maduromicosis) suele ser la manifestación de una infección por *N. brasiliensis*, más que por *N. asteroides*, y se presenta sobre todo en centro y Sudamérica. Es una lesión que, por lo común, ocurre en la porción distal de la pierna, es localizada, indurada y de características tumorales, pudiendo invadir el hueso subyacente. Con frecuencia existen trayectos fistulosos, que drenan gránulos azurófilos. El actinomicetoma es la única forma de infección nocardica en la que existen gránulos azurófilos. Cuando existen estos gránulos en una lesión pulmonar se asocian con *A. israelii*, más que con organismos *Nocardia*.

Los abscesos cutáneos y subcutáneos pueden ocurrir como el sitio primario de infección por *Nocardia*; sin embargo, lo más frecuente es que representen infecciones metastásicas de una lesión pulmonar primaria no detectada. La nocardiosis cutánea primaria es un padecimiento relativamente benigno,¹¹⁵ aunque puede ocurrir diseminación.¹¹⁶ Las especies *Nocardia* pueden ocasionar linfangitis nodular.¹¹⁷

DIAGNOSTICO

La tinción de Gram de los frotis de expectoración, cepillado bronquial, aspirado transtraqueal, o material de cualquier sitio

extrapulmonar de infección, tales como la piel o el líquido articular [ver figura 1] pueden proporcionar el diagnóstico; éste debe confirmarse por cultivo. En la actualidad no se cuenta con pruebas serológicas confiables. En el paciente sin alteraciones inmunológicas, el diagnóstico diferencial de la nocardiosis pulmonar debe considerar a las neumonías necrosantes piógenas (causadas por *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* o *Klebsiella pneumoniae*), la actinomicosis, los abscesos pulmonares por aspiración, la tuberculosis pulmonar y las micosis profundas. En el enfermo inmunosuprimido habrá de considerarse la posibilidad de que existe alguna de las enfermedades enunciadas, además de aspergilosis y ficomicosis.



Está indicado estudiar intensamente a los pacientes para obtener el diagnóstico específico, sobre todo en el enfermo inmunosuprimido, dada la naturaleza potencialmente tratable de muchas de las posibilidades diagnósticas. Si la lesión pulmonar no puede diagnosticarse con rapidez por examen del esputo, aspirado transtraqueal o líquido pleural, deberá obtenerse material para el diagnóstico bacteriológico por cepillado bronquial, aspiración percutánea directa con aguja de la lesión, o por broncoscopia y biopsia transbronquial. En cada caso el procedimiento diagnóstico por realizar dependerá del tamaño y la localización de la lesión, así como de la experiencia del médico con los diferentes procedimientos.

TRATAMIENTO

A pesar de la falta de estudios comparativos, el trimetoprim-sulfametoxazol ha remplazado al tratamiento solo con sulfonamida como el de primera elección para la nocardiosis. Al inicio debe emplearse tratamiento intravenoso en dosis altas, alcanzando niveles séricos de sulfonamidas de 12 a 15 mg/dl. Una vez que existe mejoría evidente tanto clínica como radiográfica, los pacientes pueden recibir tratamiento de mantenimiento por vía oral. Con frecuencia se emplea el tratamiento intravenoso durante uno a dos meses, y después se administra tratamiento oral por cuatro a 10 meses más.¹¹⁸

Cuando un paciente no tolera las sulfonamidas o si éstas son ineficaces, deben emplearse otros antibióticos. La amikacina, la imipenema, la ceftriaxona, la cefotaxima, la cefuroxima, la ciprofloxacina, la minociclina y la amoxicilina-ácido clavulánico han demostrado buena actividad in vitro contra *Nocardia*, pero existe muy poca experiencia clínica con estos medicamentos. En algunos pacientes se ha administrado con éxito imipenema,¹¹⁹ ampicilina-clavulanato,¹⁰⁸ minociclina,^{120,121} una combinación de ceftriaxona y amikacina,¹²² o una combinación de ampicilina y eritromicina.¹²⁰

El tratamiento de las infecciones por *Nocardia* debe incluir drenaje de los abscesos localizados, empiemas, articulaciones sépticas y otras colecciones purulentas. Los abscesos pulmonares por lo general no requieren tratamiento quirúrgico. Además del empleo de antimicrobianos, los abscesos cerebrales requieren tratamiento quirúrgico.

PRONOSTICO

Cuando no se contaba con sulfonamidas, morían el 75 por ciento de los pacientes con nocardiosis. Actualmente se recuperan el 65 a 75 por ciento de estos pacientes si se tratan en forma adecuada. Se han definido varios factores que afectan de manera adversa el pronóstico: duración de los síntomas menor de tres semanas, tratamiento con esteroides o drogas citotóxicas y presencia de nocardiosis diseminada.

Infecciones por bacilos gram positivos poco usuales

En ocasiones otros bacilos gram positivos, algunos de origen animal, causan infecciones graves en pacientes inmunocompetentes o inmunosuprimidos. En esta categoría se encuentran las bacterias que pertenecen al género *Rhodococcus*,¹²³ *Rothia*,¹²⁴ y *Oerskovia*,¹²⁵ lo mismo que algunos bacilos aún no identificados.¹²⁶ Recientemente se ha identificado a *Tropheryma whippelii*, un actinomiceto gram positivo, como agente causal de la enfermedad de Whipple.

Bibliografía

1. Human cutaneous anthrax-North Carolina, 1987. MMWR 37:413, 1990
2. Brachman Ps: Anthrax. Ann NY Acad sci 174:577,1970
3. Dalldorf FG, Kaufmann AF, Brachman PS: Woolsorters' disease. Arch Pathol 92:418, 1971
4. Epidemiologic notes and reports: anthrax-California. MMWR 25:33,1976
5. Nalin DR, sultana B, sahunja R, et al: survival of a patient with intestinal anthrax. Am J Med 62:130,1977
6. Ihde DC, Armstrong D: Clinical spectrum of infection due to *Bacillus* species. Am J Med 55:839,1973
7. Siegman-Igra Y, Lavochkin J, Schwartz D, et al: Meningitis and bacteremia due to *Bacillus cereus*: a case report and a review of *Bacillus* infections. Isr J Med Sci 19:546,1983
8. Feder HM Jr, Garibaldi RA, Nurse BA, et al: *Bacillus* species isolates from cerebrospinal fluid in patients without shunts. Pediatrics 82:909,1988
9. Patrick CC, Langston C, Baker CJ: *Bacillus* species infections in neonates. Rev Infect Dis 11:612,1989
10. Davey RT, Tauber WB: Posttraumatic endophthalmitis: the emerging role of *Bacillus cereus* infection. Rev Infect Dis 9:110, 1987
11. Wong MT, Dolan MJ: Significant infections due to *Bacillus* species following abrasions associated with motor vehicle-related trauma. Clin Infect Dis 15:855,1992
12. Akesson A, Hedström SA, Ripa T: *Bacillus cereus*: a significant pathogen in postoperative and post-traumatic wounds on orthopaedic wards. scand J Infect Dis 23:71,1991

13. Bekemeyer WB, Zimmerman GA: Ufe-threatening complications associated with *Bacillus cereus* pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 131:466,1985
14. Biasioli S, Chiaramonte S, Fabris A, et al: *Bacillus cereus* as agent of peritonitis during peritoneal dialysis (letter). *Nephron* 37:211, 1984
15. Banerjee C, Bustamante CI, Wharton R, et al: *Bacillus* infections in patients with cancer. *Arch Intern med* 148:1769,1988
16. Steen MK, Bruno-Murtha LA, Chaux G, et al: *Bacillus cereus* endocarditis. report of a case and review. *Clin Infect Dis* 14:945,1992
17. Workowski KA, Flaherty JP: systemic *Bacillus* species infection mimicking listeriosis of pregnancy. *Clin Infect Dis* 14:694,1992
18. Luby S, Jones J, Dowdz H, et al: A large outbreak of gastroenteritis caused by diarrheal toxin-producing *Bacillus cereus*. *J Infect Dis* 167:1452,1993
19. Pappenheimer AM Jr, Gill DM: Diphtheria: recent studies have clarified the molecular mechanisms involved in its pathogenesis *Science* 182:353,1973
20. Tiley SM, Kociuba KR, Heron LG, et al: Infective endocarditis due to nontoxigenic *Corynebacterium diphtheriae*: report of seven cases and review. *Clin Infect Dis* 16:271,1993
21. Farizo KM, Strebel PM, Chen RT, et al: Fatal respiratory disease due to *Corynebacterium diphtheriae*: case report and review of guidelines for management, investigation, and control *Clin Infect Dis* 16:59, 1993
22. Hamisch JP, Tronca E, Nolan CM, et al: Diphtheria among alcoholic urban adults: a decade of experience in Seattle. *Ann Intern Med* 111:71,1989
23. Zalma VM, Older JJ, Brooks GF: The Austin, Texas, diphtheria outbreak. *JAMA* 211:2125,1970
24. Naiditch MJ, Bower AG: Diphtheria: a study of 1,433 cases observed during a ten-year period at the Los Angeles County Hospital. *Am J Med* 17:229,1954
25. Dobie RA, Tobey DN: Clinical features of diphtheria in the respiratory tract. *JAMA* 242:2197,1979

26. Flor-Henry P: Cutaneous diphtheria: brief historical review and discussion of recent literature, with presentation of two cases Medical Services Journal of Canada 17:823,1961
27. Belsey MA, Sinclair M, Roder MR, et al: *Corynebacterium diphtheriae* skin infections in Alabama and Louisiana: a factor in the epidemiology of diphtheria. N Engl J Med 280:135,1969
28. Scheid W: Diphtherial paralysis: an analysis of 2,292 cases of diphtheria in adults, which included 174 cases of polyneuritis. J Nerv Ment Dis 116:1095, 1952
29. McCloskey RV, Eller JJ, Green M, et al: The 1970 epidemic of diphtheria in San Antonio. Ann Intern Med 75:495,1971
30. Lipsky BA, Goldberger AC, Tompkins LS, et al: Infections caused by nondiphtheria corynebacteria- Rev Infect Dis 4:1220,1982
31. Colt HG, Morris JF, Marston BJ, et al: Necrotizing tracheitis caused by *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*: unique case and review Rev Infect Dis 13:73, 1991
32. Morris A, Guild I: Endocarditis due to *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*: five case reports, review, and antibiotic susceptibilities of nine strains Rev Infect Dis 13:887, 1991
33. Soriano F, Aguado JM, Ponte C, et al: Urinary tract infection caused by *Corynebacterium* group D2: report of 82 cases and review Rev Infect Dis 12:1019,1990
34. Soriano F, Ponte C, Ruiz P, et al: Non-urinary tract infections caused by multiply antibiotic-resistant *Corynebacterium urealyticum*. Clin Infect Dis 17:890,1993
35. Miller RA, Brancato F, Holmes KK: *Corynebacterium hemolyticum* as a cause of pharyngitis and scarlatiniform rash in young adults Ann Intern Med 105:867,1986
36. Chandrasekar PH, Molinari JA: *Corynebacterium hemolyticum* bacteremia with fatal neurologic complication in an intravenous drug addict. Am J Med 82:638,1987
37. Van Etta LL, Filice GA, Ferguson RM, et al: *Corynebacterium equi*: a review of 12 cases of human infection. Rev Infect Dis 5:1012,1983

38. Samies JH, Hathaway BN, Echols RM, et al: Lung abscess due to *Corynebacterium equi*: report of the first case in a patient with acquired immune deficiency syndrome. *Am J Med* 80:685,1986
39. Riebel W, Frantz N, Adelstein D, et al: *Corynebacterium JK*: a cause of nosocomial device-related infection. *Rev Infect Dis* 8:42, 1986
40. Dan M, Somer I, Knobel B, et al: Cutaneous manifestations of infection with *Corynebacterium* group JK. *Rev Infect Dis* 10:1204,1988
41. McGinley KJ, Labows JN, Zeckman JM, et al: Pathogenic JK group corynebacteria and their similarity to human cutaneous lipophilic diphtheroids. *J Infect Dis* 152:801, 1985
42. Murray BE, Karchmer AW, Moellering RC Jr: Diphtheroid prosthetic valve endocarditis: a study of clinical features and infecting organisms. *Am J Med* 69:838, 1980
43. Johnson WD, Kaye D: Serious infections caused by diphtheroids. *Ann NY Acad Sci* 174:568, 1970
44. Young VM, Meyers WF, Moody MR, et al: The emergence of coryneform bacteria as a cause of nosocomial infections in compromised hosts. *Am J Med* 70:646, 1981
45. Greene KA, Clark RJ, Zabramski JM: Ventricular CSF shunt infections associated with *Corynebacterium jeikeium*: report of three cases and review. *Clin Infect Dis* 16:139,1993
46. Weis J, Seeliger HPR: Incidence of *Listeria monocytogenes* in nature *Appl Microbiol* 30:29, 1975
47. Pinner RW, Schuchat A, Swaminathan B, et al: Role of foods in sporadic listeriosis; II. Microbiologic and epidemiologic investigation. *JAMA* 267:2046, 1992
48. Linnan MJ, Mascola L, Lou XD, et al: Epidemic listeriosis associate with Mexican-style cheese. *N Engl J Med* 319:823,1988
49. Clavecilla A: California Department of Health Services, July 1985 (personal communication)
50. Schlech WF III, Lavigne PM, Bortolussi RA, et al; Epidemic listeriosis-evidence for transmission by food. *N Engl J Med* 308:203, 1983
51. Aeming DW, Cochi SL, MacDonald KL, et al: Pasteurized milk as a vehicle of infection in an outbreak of listeriosis. *N Engl J Med* 312:404,1985

52. Schuchat A, Deaver KA, Wenger JD, et al: Role of foods in sporadic listeriosis: I. Case-control study of dietary risk factors. JAMA 267:2041, 1992
53. Update-listeriosis and pasteurized milk. MMWR 37:764,1988
54. Ho JL, Shands KN, Friedland G, et al; An outbreak of type 4b *Listeria monocytogenes* infection involving patients from eight Boston hospitals. Arch Intern Med 146:520,1986
55. Owen CR, Meis A, Jackson JW , et al: A case of primary cutaneous listeriosis. N Engl J Med 262:1026,1960
56. Bojsen Moller J: Human listeriosis: diagnostic epidemiological and clinical studies. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand (B) 229(suppl);1,1972
57. Lorber B: Listeriosis following shigellosis. Rev Infect Dis 13:865, 1991
58. Louria DB, Hensle T, Armstrong D, et al: Listeriosis complicating malignant disease: a new association. Ann Intern Med 67:261, 1967
59. Gantz NM, Myerowitz RL, Medeiros AA, et al; Listeriosis in immunosuppressed patients; a cluster of eight cases. Am J Med 58:637, 1975
60. Berenguer J, Solera J, Diaz MD, et al: Listeriosis in patients infected with human immunodeficiency virus. Rev Infect Dis 13:115,1991
61. Decker CF, Simon GL, DiGioia RA, et al: *Listeria monocytogenes* infections in patients with AIDS; report of five cases and review. Rev Infect Dis 13:413,1991
62. Jurado RL, Farley MM, Pereira E, et al: Increased risk of meningitis and bacteremia due to *Listeria monocytogenes* in patients with human immunodeficiency virus infection. Clin Infect Dis 17:224, 1993
63. Gellin BG, Broome CV, Bibb WF, et al: The epidemiology of listeriosis in the United States-1986. Am J Epidemiol 133:392, 1991
64. Gellin BG, Broome CV: Listeriosis. JAMA 261:1313, 1989

65. Manganiello PD, Yearke RR: A 10 year prospective study of women with a history of recurrent fetal losses fails to identify *Listeria monocytogenes* in the genital tract. *Fertil Steril* 56;781, 1991
66. Spencer JAD: Perinatal listeriosis. *Br Med J* 295;349, 1987
67. Mulder CJJ, Zanen HC: *Listeria monocytogenes* neonatal meningitis in the Netherlands. *Eur J Pediatr* 145:60, 1986
68. Ahlfors CE, Goetzman BW, Halsted CC, et al; Neonatal listeriosis. *Am J Dis Child* 131:405, 1977
69. Visintine AM, Oleske JM, Nahmias AJ: *Listeria monocytogenes* infection in infants and children. *Am J Dis Child* 131:393, 1977
70. 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
71. Heck AF, Hameroff SB, Hornick RB: Chronic *Listeria monocytogenes* meningitis and normotensive hydrocephalus: case report and review. *Neurology (Minneapolis)* 21;263, 1971
72. Armstrong RW, Fung PC: Brainstem encephalitis (rhombencephalitis) due to *Listeria monocytogenes*; case report and review. *Clin Infect Dis* 16:689, 1993
73. Dee RR, Lorber B: Brain abscess due to *Listeria monocytogenes*: case report and literature review. *Rev Infect Dis* 8:968, 1986
74. Carvajal A, Frederiksen W: Fatal endocarditis due to *Listeria monocytogenes*. *Rev Infect Dis* 10:616, 1988
75. Stamm AM, Smith SH, Kirklin JK, et al; *Listeria* myocarditis in cardiac transplantation. *Rev Infect Dis* 12;820, 1990
76. Massarotti EM, Dinerman H: Septic arthritis due to *Listeria monocytogenes*: report and review of the literature. *J Rheumatol* 17:111, 1990
77. Louthrenoo W, Schumacher HR Jr: *Listeria monocytogenes* osteomyelitis complicating leukemia: report and literature review of *Listeria* osteoarticular infections. *J Rheumatol* 17:107, 1990
78. Gauto AR, Cone LA, Woodard DR, et al: Arterial infections due to *Listeria monocytogenes*: report of four cases and review of world literature. *Clin Infect Dis* 14:23, 1992

79. Mazzulli T, Salit IE: Pleural fluid infection caused by *Listeria monocytogenes*: case report and review. Rev Infect Dis 13:564,1991
80. Yu VL, Miller WP, Wing EJ, et al: Disseminated listeriosis presenting as acute hepatitis: case reports and review of hepatic involvement in listeriosis. Am J Med 73:773, 1982
81. Braun TI, Travis D, Dee RR, et al: Liver abscess due to *Listeria monocytogenes*: case report and review. Clin Infect Dis 17:267,1993
82. Update: foodborne listeriosis. United States, 1988-1990. MMWR 41:251,1992
83. Hansen PB, Jensen TH, Lykkegaard S, et al: *Listeria monocytogenes* meningitis in adults: sixteen consecutive cases 1973-1982. Scand J Infect Dis 19:55,1987
84. Moellering RC Jr, Medoff G, Leech I, et al: Antibiotic synergism against *Listeria monocytogenes*. Antimicrob Agents Chemother 1:30, 1972
85. Meyer RD, Liu S: Determination of the effect of antimicrobics in combination against *Listeria monocytogenes*. Diagn Microbiol Infect Dis 6:199,1987
86. Spitzer PG, Hammer SM, Karchmer AW: Treatment of *Listeria monocytogenes* infection with trimethoprim-sulfamethoxazole: case report and review of the literature. Rev Infect Dis 8:427, 1986
87. Blatt SP, Zaiac RA: Treatment of *Listeria* bacteremia with vancomycin (letter). Rev Infect Dis 13:181, 1991
88. Cherubin CE, Appleman MD, Heseltine PNR, et al: Epidemiological spectrum and current treatment of listeriosis. Rev Infect Dis 13:1108, 1991
89. Skogberg K, Syrjanen J, Jahkola M, et al: Clinical presentation and outcome of listeriosis in patients with and without immunosuppressive therapy. Clin Infect Dis 14:815,1992
90. Grieco MH, Sheldon C: Erysipelothrix rhusiopathiae. Ann NY Acad Sci 174:523,1970
91. Schuster MG, Brennan PJ, Edelstein P: Persistent bacteremia with Erysipelothrix rhusiopathiae in a hospitalized patient. Clin Infect Dis 17:783,1993

92. Nelson E: Five hundred cases of erysipeloid. Rocky Mt Med J 52:40, 1955
93. Gorby GL, Peacock JE Jr: *Erysipelothrix rhusiopathiae* endocarditis: microbiologic, epidemiologic, and clinical features of an occupational disease. Rev Infect Dis 10:317,1988
94. Ognibene FP, Cunnion RE, Gill V, et al: *Erysipelothrix rhusiopathiae* bacteremia presenting as septic shock. Am J Med 78:861,1985
95. Markham RB, Polk BF: Seal finger. Rev Infect Dis 1:567,1979
96. Redondo Lopez V, Cook RL, Sobel JD: Emerging role of lactobacilli in the control and maintenance of the vaginal bacterial microflora. Rev Infect Dis 12:856, 1990
97. Bayer AS, Chow AW, Betts D, et al: Lactobacillema report of nine cases: important clinical and therapeutic considerations. Am J Med 64:808,1978
98. Sussman JI, Baron EJ, Goldberg SM, et al: Clinical manifestations and therapy of *Lactobacillus* endocarditis: report of a case and review of the literature. Rev Infect Dis 8:771,1986
99. Griffiths JK, Daly JS, Dodge RA: Two cases of endocarditis due to *Lactobacillus* species: antimicrobial susceptibility, review, and discussion of therapy. Clin Infect Dis 15:250,1992
100. Beaman BL, Burnside J, Edwards B, et al: Nocardial infections in the United States, 1972-1974. J Infect Dis 134:286,1976
101. Schiff TA, McNeil MM, Brown JM: Cutaneous *Nocardia farcinica* infection in a nonimmunocompromised patient: case report and review. Clin Infect Dis 16:756,1993
102. McNeil MM, Brown JM, Georgioui PR, et al: Infections due to *Nocardia transvalensis*: clinical spectrum and antimicrobial therapy. Clin Infect Dis 15:453,1992
103. Smego RA Jr, Gallis HA: The clinical spectrum of *Nocardia brasiliensis* infection in the United States. Rev Infect Dis 6:164,1984
104. Palmer DL, Harvey RL, Wheeler JK: Diagnostic and therapeutic considerations in *Nocardia asteroides* infection. Medicine (Baltimore) 53:391, 1974

105. Young LS, Armstrong D, Blevins A, et al: *Nocardia asteroides* infection complicating neoplastic disease. Am J Med 50:356, 1971
106. Frazier AR, Rosenow EC III, Roberts GD: Nocardiosis: a review of 25 cases occurring during 24 months. Mayo Clin Proc 50:657, 1975
107. Simpson GL, Stinson EB, Egger MJ, et al: Nocardial infections in the immunocompromised host: a detailed study in a defined population. Rev Infect Dis 3:492, 1981
108. Arduino RC, Johnson PC, Miranda AG: Nocardiosis in renal transplant recipients undergoing immunosuppression with cyclosporine. Clin Infect Dis 16:505, 1993
109. Javalay K, Horowitz HW, Wormser GP: Nocardiosis in patients with human immunodeficiency virus infection: report of 2 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore) 71:128, 1992
110. Schulman LL, Enson Y: Case report: Nocardia pneumonitis and the adult respiratory distress syndrome. Am J Med Sci 293:315, 1987
111. Grossman CB, Bragg DG, Armstrong D: Roentgen manifestations of pulmonary nocardiosis. Radiology 96:325, 1970
112. Feigin DS: Nocardiosis of the lung: chest radiographic findings in 21 cases. Radiology 159:9, 1986
113. Bross JE, Gordon G: Nocardial meningitis: case reports and review. Rev Infect Dis 13:160, 1991
114. Roberts GD, Brewer NS, Hermans PE: Diagnosis of nocardiosis by blood culture. Mayo Clin. Proc 49:293, 1974
115. Satterwhite TK, Wallace RJ Jr: Primary cutaneous nocardiosis. JAMA 242:333, 1979
116. Kahn FW, Gomick CC, Tofte RW: Primary cutaneous *Nocardia asteroides* infection with dissemination. Am J Med 70:859, 1981
117. Kostman JR, DiNubile MJ: Nodular lymphangitis: a distinctive but often unrecognized syndrome (abstr). Ann Intern Med 118:883, 1993
118. Wallace RJ Jr, Septimus EJ, Williams TW Jr, et al: Use of trimethoprim-sulfamethoxazole for treatment of infections due to *Nocardia*. Rev Infect Dis 4:315, 1982

119. Lo W, Rolston KVI: Use of imipenem in the treatment of pulmonary nocardiosis. Chest 103:951, 1993
120. Bach MC, Monaco AP, Finland M: Pulmonary nocardiosis: therapy with minocycline and with erythromycin plus ampicillin. JAMA 224:1378,1973
121. Petersen EA, Nash ML, Mammana RB, et al: Minocycline treatment of pulmonary nocardiosis. JAMA 250:930, 1983
122. Garlando F, Bodmer T, Lee C, et al: Successful treatment of disseminated nocardiosis complicated by cerebral abscess with ceftriaxone and amikacin: case report. Clin Infect Dis 15:1039,1992
123. Harvey RL, Sunstrum JC: *Rhodococcus equi* infection in patients with and without human immunodeficiency virus infection. Rev Infect Dis 13:139,1991
124. Isaacson JH, Grenko RT: *Rothia dentocariosa* endocarditis complicated by brain abscess. Am J Med 84:352,1988
125. 125. Guss WJ, Ament ME: *Oerskovia* infection caused by contaminated home parenteral nutrition solution. Arch Intern Med 149:1457, 1989
126. Archer GL, Coleman PH, Cole RM, et al: Human infection from an unidentified erythrocyte-associated bacterium. N Engl J Med 301:897,1979
127. Relman DA, Schmidt TM, MacDermott RP, et al: Identification of the uncultured bacillus of Whipple's disease. N Engl J Med 327:293, 1992

Figuras

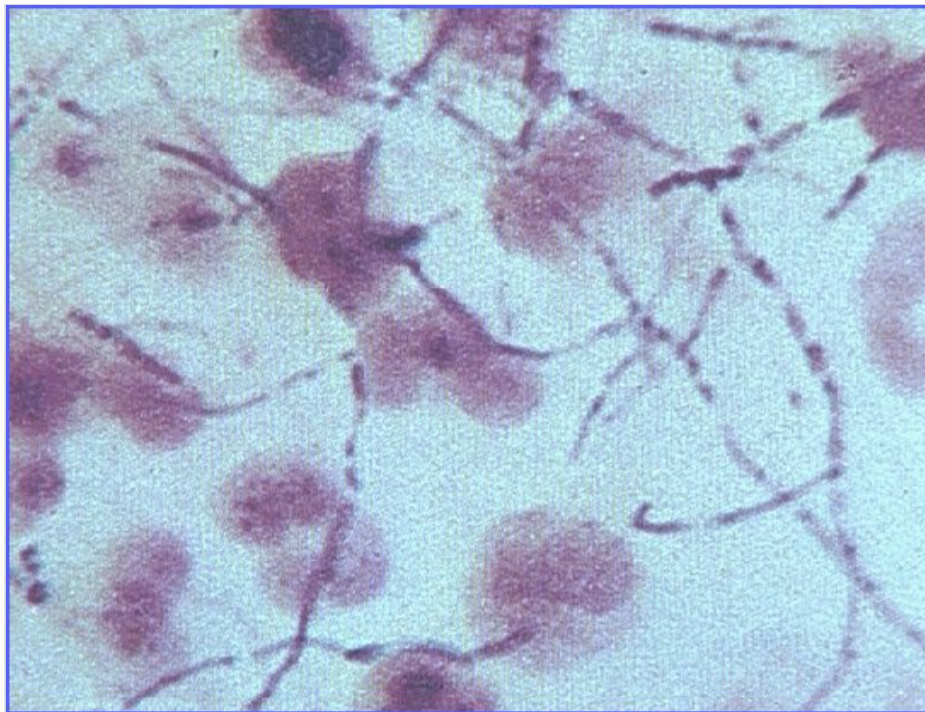


Figura 1 Nocardia asteroides en el líquido articular Puede observarse Nocardia asteroides en este frotis de líquido articular de un paciente con artritis séptica teñido con la técnica de Gram. El paciente padecía un linfoma de evolución prolongada; el sitio primario de la infección por Nocardia fue una pequeña zona de neumonitis.

V INFECCIONES POR ANAEROBIOS

DR. HARVEY B. SIMON

DR. MORTON N. SWARTZ

Consideraciones generales

Las bacterias anaeróbicas dominan la microflora de las personas sanas. En el colon, los anaerobios predominan sobre las bacterias aeróbicas y facultativas en relación de 1,000: 1, y en la cavidad oral y el aparato genital femenino en 10:1. Incluso en la piel, en donde pudiera suponerse que la exposición al oxígeno atmosférico favoreciera a los aerobios, las bacterias anaeróbicas predominan en una relación de 10:1. Aunque actualmente se conocen más de 500 especies de anaerobios, sólo un pequeño número de ellos tienen importancia clínica [*ver tabla 1*].

Tabla 1 Anaerobios de importancia clínica

	<i>Microrganismo</i>	<i>Morfología</i>	<i>Habitat usual</i>
Bacilos gram positivos	Esporegénicos		
	<i>Clostridium perfringens</i>	Grandes bacilos, en forma de"vagón de carga", se encuentran esporas en cultivo, pero no en tejido	GI, GF, (EX)
	<i>C. septicum</i>		GI, GF
	<i>C. histolyticum</i>		GI, GF
	<i>C. difficile</i>		GI?
	<i>C. Tetani</i>		EX, (GI)
	No esporogénicos		
	<i>Actinomyces israelii</i>	Ramificados, filamentos delgados, débilmente, ácidosresistentes	O
	Especies de <i>Eubacterium</i>	Bacilos pleomórficos	GI
	<i>Propionibacterium acnes</i>	Bacilos pequeños	P
Cocos gram positivos	Especies de <i>Peptococcus</i> Especies de <i>Peptostreptococcus</i>	Cocos pequeños que ocurren de manera aislada, en pares, grupos o pequeñas cadenas	O, GF, GI
Bacilos gram negativos	<i>Bacteroides fragilis</i>	Delgados, alargados, pleomórficos	GF, GI
	<i>B. Melaninogenicus</i>	Delgados, alargados, pleomórficos	O, (GF, GI)
	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	Microrganismos grandes y delgados, con extremos en huso	O
Cocos gram negativos	Especies de <i>Veillonella</i>	Cocos que ocurren en pares, cadenas cortas o grupos	O

O--Cavidad oral GF--aparato genital de la mujer GI--colon

P--piel EX--generalmente el suelo u otros medios exógenos al hombre.

Nota: Los paréntesis indican sitios de menor importancia.

La propiedad más característica de todos los anaerobios es la intolerancia al oxígeno. Por definición, los anaerobios son microorganismos incapaces de replicarse en presencia de oxígeno. Aunque Pasteur fue el primero en reconocer, en 1863, que el oxígeno es tóxico para ciertas bacterias, los mecanismos responsables de la intolerancia al oxígeno no son claros. Además, las bacterias anaeróbicas tienen sensibilidades muy variables al oxígeno. Los anaerobios estrictos crecen mejor a una tensión de oxígeno menor de 0.5 por ciento, y algunas se destruyen en cinco minutos al exponerse a concentraciones bajas de este elemento. Esta sensibilidad extrema al oxígeno puede explicarse en parte por el hecho de que muchos de esos organismos no tienen la enzima dismutasa de superóxido, que protege a las bacterias de los efectos letales del radical superóxido. Muchas de las bacterias anaeróbicas que forman la flora normal de los humanos son anaerobias estrictas. Sin embargo, la mayoría de las patógenas son anaerobios moderados, y crecen mejor con tensiones de oxígenos menores a 3 por ciento. La mayor parte de los anaerobios moderados contienen cantidades pequeñas de dismutasa de superóxido y en algunos, como *Bacteroides fragilis*, la enzima puede inducirse ante la exposición a oxígeno. Por último, algunas bacterias no son anaeróbicas estrictas a pesar de crecer mejor en ese medio. Entre estas bacterias microaerofílicas se incluyen varios organismos capaces de provocar enfermedad en humanos, como *Clostridium*, *Streptococcus*, *Actinomyces* y *Campylobacter*.

Considerado de manera aislada, el factor más importante para la virulencia de los anaerobios es un ambiente químicamente reducido. Todos los anaerobios comporten este requerimiento básico, pero su patogenicidad depende de diversos mecanismos.¹ La invasividad es uno de dichos mecanismos. Muchos anaerobios pueden producir enzimas, incluyendo a la hialuronidasa, la colagenasa y la desoxirribonucleasa (ADNasa), que pueden inducir daño tisular. Al parecer las especies *Bacteroides* producen enfermedad principalmente por invasión tisular directa; muchas de ellas sintetizan heparinasa, que las capacita para causar trombosis vasculares. Además, estos bacilos gram negativos contienen endotoxinas. Sin embargo, la endotoxina de *Bacteroides* no tiene la molécula de lípido A y es menos potente que las endotoxinas de las bacterias gram negativas aeróbicas y facultativas.² La virulencia de las especies *Clostridium* depende de la producción de varias exotoxinas; de hecho, estas toxinas son tan potentes que puede producirse una enfermedad mortal por una infección leve o incluso no aparente por tétanos. *C. perfringens* produce toxinas que pueden ocasionar necrosis tisular masiva en periodos de tiempo sorprendentemente breves.

Además de favorecer la replicación de anaerobios, el ambiente reducido altera también los mecanismos de defensa del huésped. Los anaerobios reducen la capacidad bactericida de los leucocitos polimorfonucleares, al parecer por evitar el estallido oxidativo que suele ser responsable de la acción bactericida mediada por oxidantes. La hipoxia deteriora también la proliferación linfocitaria. Algunas bacterias anaeróbicas reducen en modo directo las defensas del huésped al producir sustancias inhibitorias. Por ejemplo, *Bacteroides* produce ácidos grasos de cadena corta que causan disminución global en la actividad microbicida de los neutrófilos. Por último, la mayoría de los antibióticos son menos activos en presencia de tensiones reducidas de oxígeno.

CUADRO CLINICO

A pesar del carácter heterogéneo de los anaerobios, existen varias propiedades que caracterizan a las infecciones inducidas por estos microorganismos. A diferencia de muchos otros procesos infecciosos en los que una especie bacteriana causa por sí misma una enfermedad, las infecciones por anaerobios a menudo involucran a múltiples especies bacterianas. En algunas infecciones existen microorganismos aerobios o facultativos acompañando a los anaerobios; de hecho, estas infecciones son sinérgicas: las bacterias aeróbicas consumen el oxígeno y proporcionan un ambiente reducido en el que pueden desarrollarse los anaerobios. Debido que los anaerobios con frecuencia requieren quimioterapia antimicrobiana especial, es importante que el laboratorio de microbiología no se dedique sólo a la fácil identificación de especies de aerobios, en perjuicio de la detección de los anaerobios. Entre las infecciones que suelen ser polimicrobianas o sinergistas se incluyen neumonías por aspiración, abscesos pulmonares, empiemas, abscesos intrabdominales, infecciones pélvicas y ciertas infecciones necrosantes de la piel y tejidos subcutáneos.

Muchas infecciones anaeróbicas se originan cerca de alguna superficie dañada. Puesto que los anaerobios predominan en la flora microbiana de la orofaringe, el colon y el aparato genital de la mujer, la mayoría de las infecciones por anaerobios son de origen endógeno. Así pues, estas infecciones dependen de un daño primario a los mecanismos de defensa del paciente, más que de la transmisión de un patógeno del medio externo.

Debido a su intolerancia al oxígeno, los anaerobios frecuentemente se relacionan con tejidos isquémicos o necrosados, con la presencia de cuerpos extraños y con la formación de abscesos. Los procesos anaeróbicos inician a menudo como infecciones de espacios cerrados, pero suelen producir necrosis progresiva y penetran los planos de los tejidos. La presencia de gas en los tejidos debe hacer pensar en una infección anaeróbica o sinérgica, ya que muchos anaerobios son productores de gas. La tromboflebitis séptica casi siempre es producida por anaerobios, entre los que destaca *B. fragilis*.

Algunos otros datos orientan al clínico a sospechar una infección por anaerobios. La fetidez se relaciona comúnmente con las infecciones anaeróbicas, en particular cuando están involucradas las especies *Bacteroides*. Sin embargo, las infecciones por *Clostridium* no comparten esta tendencia a producir secreción purulenta fétida. Puesto que muchos anaerobios tienen propiedades morfológicas características [ver tabla 1], la tinción de Gram suele proporcionar la información más rápida para el diagnóstico etiológico. La ausencia de microorganismos aeróbicos en los cultivos sugiere la presencia de anaerobios; aunque la existencia de pus estéril puede indicar la presencia de micobacterias u hongos, los anaerobios son con mucha mayor frecuencia el agente causal. Finalmente, si los microorganismos aerobios o facultativos no responden al tratamiento apropiado, debe considerarse la posibilidad de una etiología anaeróbica.

PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS

Si se sospecha una infección por anaerobios se requiere un tratamiento especial de la muestra por el clínico y por el laboratorista. Debido a que los anaerobios constituyen una proporción importante de la flora normal de los humanos, las muestras que hayan pasado a través de la orofaringe, las vías digestivas o el aparato genital estarán inevitablemente contaminadas y serán inútiles. Por ello, es incongruente pretender aislar patógenos anaerobios de expectoración, muestras faríngeas, lavados bronquiales, muestras cervicales o vaginales, muestras de orina y muestras de excremento. Las muestras más útiles son los aspirados directos de las infecciones cerradas, o las muestras de líquidos corporales o tejidos normalmente estériles.

Es crucial llevar la muestra al laboratorio con rapidez y en condiciones anaeróbicas. Los fluidos aspirados en jeringas selladas son mucho mejores que los hisopos. Cuando es inevitable cierto retraso deben usarse medios de transporte anaeróbicos y estériles previamente reducidos.

El laboratorio de microbiología se enfrenta ante un verdadero reto para el aislamiento e identificación de los anaerobios. Se cuenta con una gran variedad de técnicas, además de que existe un progreso rápido y continuo en esta área. Se ha calculado que en alrededor de cada tres muestras procesadas en un laboratorio de microbiología equipado adecuadamente para la detección de anaerobios, se demostrará uno o más de estos gérmenes; además, en otra tercera parte se encontrarán tanto anaerobios como aerobios. En este caso, el clínico tendrá que determinar si los microorganismos identificados son patógenos.

INFECCIONES ANAEROBICAS ESPECIFICAS

Aunque las bacterias anaeróbicas pueden ser causa de una gran variedad de infecciones, existen ciertos síndromes clínicos característicos de infección por anaerobios.^{3,4}

Sistema nervioso central Los anaerobios son muy importantes en la patogenia de los abscesos cerebrales. En varias series pudieron demostrarse anaerobios en el 50 a 89 por ciento de los abscesos cerebrales. Con frecuencia se encuentran

múltiples microorganismos, incluyendo peptoestreptococos, *Bacteroides*, *Veillonella* y fusobacterias. En aproximadamente un tercio de los casos se encuentran también microorganismos aeróbicos. La flora anaeróbica mixta responsable de algunos abscesos cerebrales refleja que muchos de estos abscesos tienen su origen en una infección crónica de las mastoides, los senos paranasales u oídos. Los abscesos cerebrales por anaerobios también pueden ser secundarios a la siembra hematógena a partir de un foco supurativo crónico en los pulmones.

La extensión directa de una infección de la cabeza o el cuello hacia el sistema nervioso central puede dar origen a empiemas extradurales o subdurales; se ha implicado a los anaerobios en aproximadamente el 10 por ciento de estas infecciones raras. Los anaerobios son causa poco frecuente de meningitis bacteriana. La mayoría de los casos de meningitis por anaerobios resultan de la ruptura de un absceso cerebral.

Vías respiratorias superiores A pesar de la preponderancia de los anaerobios en la flora normal de las vías aéreas superiores, estos microorganismos son relativamente inusuales como causa de otitis o de sinusitis agudas. Sin embargo, en la sinusitis crónica pueden aislarse anaerobios hasta en el 52 por ciento de los casos. Los organismos aislados más a menudo son peptoestreptococos, *Bacteroides* y fusobacterias. Otras infecciones de la cabeza y cuello, en las cuales están presentes los anaerobios, incluyen la angina de Vincent (boca de trinchera), la angina de Ludwig (celulitis sublingual) y los abscesos periamigdalinos. Cada vez se da mayor atención al papel de los anaerobios en los abscesos periodontales.⁶

Vías respiratorias inferiores Las bacterias anaeróbicas de las vías respiratorias superiores pueden invadir el parénquima pulmonar después de su aspiración.⁷ Como resultado, las especies *Bacteroides*, las fusobacterias, los peptococos y los peptoestreptococos son muy importantes en la etiología de las neumonías por aspiración, los abscesos pulmonares simples y los empiemas. Aunque éstas son enfermedades necrosantes, su pronóstico ha mejorado substancialmente como resultado del diagnóstico temprano, tratamiento antibiótico intensivo y drenaje cuando existe indicación.

Abdomen Los anaerobios son extremadamente importantes en las infecciones intrabdominales. Los microorganismos responsables de infecciones por debajo del diafragma son de origen enteral, difiriendo de las bacterias de la cabeza, el cuello y el tórax (ver antes). La flora bacteriana del estómago y la porción proximal del intestino delgado es escasa, y se compone principalmente de bacterias orales que han sido deglutidas. En comparación, el colon tiene una gran cantidad de bacterias; el contenido bacteriano de las heces es de 10^{11} microorganismos/g, con predominio de los anaerobios en relación de 1,000:1. *Bacteroides fragilis* constituye, con mucho, el anaerobio intersticial más numeroso. Otros anaerobios intestinales incluyen las especies de clostridios, peptococos y peptoestreptococos.

Con frecuencia los anaerobios participan en infecciones intrabdominales tales como abscesos apendiculares y diverticulares, peritonitis e infecciones posoperatorias. Suelen estar implicados en los abscesos hepáticos, pero son mucho menos importantes en las infecciones de las vías biliares. En muchas infecciones intrabdominales se encuentran también microorganismos aeróbicos o facultativos, tales como *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus* y enterococos. Por lo tanto, el tratamiento con antibióticos frecuentemente se compone de una combinación de drogas dirigidas contra diversos microorganismos. La intervención quirúrgica es necesaria para reparar rupturas viscerales y drenar abscesos por vía percutánea o quirúrgica.

Organos genitales femeninos La vagina y el cérvix normales albergan el mismo tipo de bacterias anaeróbicas que el tubo digestivo. Estas bacterias muchas veces se encuentran implicadas en las infecciones no gonocócicas del aparato genital femenino, incluyendo abscesos vulvovaginales y de las glándulas de Bartholin, endometritis, salpingitis, abscesos tuboováricos y peritonitis pélvica. Al parecer los anaerobios participan con algunos aerobios, tales como *Gardnerella vaginalis*, para causar vaginitis inespecífica. Aunque la vaginosis bacteriana es un trastorno leve, puede predisponer al desarrollo de infecciones más serias de las vías genitales superiores, en especial durante el embarazo.⁸ En las enfermedades inflamatorias no venéreas de la pelvis frecuentemente se encuentra una mezcla de microorganismos aeróbicos y anaeróbicos.

Microrganismos similares causan infecciones después de cirugía ginecológica, partos o abortos. Los anaerobios tienen un papel importante en la corioamnionitis.²⁴ La miometritis por *Clostridium* con septicemia [ver adelante, Infección uterina], es una complicación particularmente temible de los abortos sépticos. La actinomicosis pélvica se ha relacionado con dispositivos intrauterinos (DIU) [ver adelante infección pélvica].

Piel y tejidos blandos Aunque el anaerobio *Propionibacterium acnes* predomina en la flora normal de la piel, las infecciones cutáneas más comunes son causadas por aerobios facultativos, tales como *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*. Aunque son poco frecuentes las infecciones anaeróbicas de la piel y tejidos blandos, pueden ser muy severas. Además de las especies de *Clostridium*, muchos otros anaerobios pueden participar en estas enfermedades. Múltiples microorganismos aeróbicos y anaeróbicos pueden causar infecciones sinérgicas de la piel, tales como la gangrena progresiva de Meneley, la fascitis necrosante o la gangrena de Fournier. Además de antibióticos de amplio espectro, se requiere drenaje quirúrgico extenso. La mortalidad es elevada a pesar del tratamiento.

Aerobios y anaerobios similares, no necesariamente clostridios, pueden ser responsables de infecciones formadoras de gas. Estas infecciones son más comunes en diabéticos, y su severidad puede ser desde moderada hasta fulminante. Se requiere drenaje quirúrgico para el tratamiento y la obtención de muestras para cultivo y selección del antibiótico adecuado. Es posible aislar una gran cantidad de anaerobios y aerobios de abscesos cutáneos y úlceras cutáneas. Es más frecuente encontrar anaerobios en los abscesos e infecciones de heridas de algunas partes del organismo, como los genitales externos, las áreas perirectal e inguinal y los glúteos. Estos abscesos responden bien a la incisión y drenaje. Sin embargo, las úlceras de decúbito pueden originar bacteremias serias por anaerobios o polimicrobianas. En las infecciones de los pies diabéticos pueden encontrarse múltiples especies de anaerobios y aerobios.

Huesos y articulaciones Los aerobios predominan en las infecciones óseas y articulares, pero los anaerobios también pueden ser importantes. Los factores que predisponen al desarrollo de osteomielitis anaeróbica y artritis séptica incluyen enfermedad vascular periférica, equipos protésicos, mordeduras y traumatismos.¹⁰ La osteomielitis por anaerobios puede ocurrir como una infección hematógena aguda en pacientes jóvenes, como una infección agregada a una osteomielitis estafilocócica crónica o como una infección indolente del hueso y de prótesis articulares. *Bacteroides* causa la mayoría de los casos de osteomielitis, pero pueden implicarse muchos otros anaerobios, incluyendo peptococos, *Veillonella* e incluso *Propionibacterium*.

Bacteremia y endocarditis La incidencia de bacteremia por anaerobios va en descenso, en la actualidad la bacteremia por anaerobios constituye el 4 por ciento de todas las bacteremias importantes.¹¹ Aunque *P. acnes* puede en ocasiones causar endocarditis y bacteremia, estos organismos suelen aparecer en los hemocultivos por contaminación de la piel. *Bacteroides* causa el 78 por ciento de las bacteremias significativas por anaerobios. Los cocos gram positivos anaeróbicos y *Clostridium* son responsables del 18 por ciento de las bacteremias por anaerobios.¹² *Fusobacterium* y otros anaerobios pueden ocasionar también bacteremias serias. En alrededor de dos terceras partes de los casos la puerta de entrada de las bacteremias anaeróbicas es el tubo digestivo. La vía genitourinaria femenina también es un sitio frecuente de origen, y la orofaringe y las vías respiratorias superiores son menos comunes. Es frecuente la bacteremia polimicrobiana. Las características clínicas de las bacteremias anaeróbicas pueden incluir hipotensión, estado de choque, ictericia, flebitis séptica e infecciones metastásicas de los sitios distantes. La mortalidad global es de alrededor del 20 por ciento, y la mayoría de las defunciones son causadas por *Bacteroides* y *Clostridium*.

En comparación, la endocarditis por anaerobios genera sólo el uno por ciento de los casos de endocarditis. La orofaringe es la puerta de entrada más común, seguida por el tubo digestivo, las vías genitourinarias y la piel. El cuadro clínico es semejante al de la endocarditis subaguda clásica. Aproximadamente la mitad de los pacientes tienen alguna cardiopatía de base, ocurren fenómenos tromboembólicos en el 60 por ciento y la mortalidad es de alrededor de 20 por ciento. Los injertos intravasculares pueden infectarse también por anaerobios, la pericarditis por anaerobios es rara.¹³

Tratamiento

A pesar de los avances importantes en el tratamiento antibiótico de las infecciones por anaerobios, con frecuencia es necesario el tratamiento quirúrgico para el control de la sepsis. Las infecciones por anaerobios tienen propensión a disecar profundamente los planos tisulares, coexistir con tejido necrótico y cuerpos extraños, y a formar abscesos. En estas circunstancias será indispensable efectuar descompresión quirúrgica, debridación o drenaje. En algunos casos, como en la mionecrosis por clostridios, será necesario efectuar una cirugía muy extensa.

El enfoque del tratamiento antimicrobiano para las infecciones por anaerobios ha sufrido cambios significativos¹⁴ como resultado de la resistencia de ciertas especies anaeróbicas (en especial *B. fragilis* y clostridios) a los medicamentos antiguos, como las tetraciclinas, y por la disponibilidad de nuevos medicamentos, como las carbapenemas y las combinaciones de penicilinas y los inhibidores de la β -lactamasa.¹⁵ La mayor exactitud de las pruebas de sensibilidad de los anaerobios a los antimicrobianos ha permitido refinar aún más la quimioterapia.¹⁶

Penicilina G La mayoría de los anaerobios de la boca son todavía muy sensibles a la penicilina, incluyendo peptococos y peptoestreptococos, fusobacterias y actinomicetos. Aunque en la actualidad algunas cepas de *B. melaninogenicus* son resistentes a la penicilina, la mayoría de las especies *Bacteroides* son sensibles a ella. En franco contraste, *B. fragilis* de origen intestinal es resistente a las dosis usuales de penicilina, tal vez por producción de β -lactamasa. Además de otros anaerobios intestinales, la mayoría de las cepas de *C. perfringens* son sensibles a la penicilina, aunque otros clostridios son resistentes a ella.

Como resultado de este espectro de actividad, la penicilina es el medicamento de elección para las infecciones anaeróbicas por flora de la boca. Estas infecciones incluyen neumonías por aspiración, abscesos pulmonares, empiemas purulentos, actinomicosis, celulitis de origen oral y la mayoría de los abscesos cerebrales originados en una infección de las vías aéreas superiores. La penicilina es también el fármaco de elección para la mayoría de las infecciones por *Clostridium*, pero es ineficaz para las infecciones pélvicas o abdominales por *B. fragilis*.

Otras penicilinas La ampicilina y la amoxicilina comparten la actividad de la penicilina G contra los anaerobios. Por el contrario, las penicilinas semisintéticas resistentes a las penicilinasas (meticilina, oxacilina y nafcilina) son bastante menos activas contra la mayoría de los anaerobios.

La ticarcilina mezlocilina, azlocilina y piperacilina son activas contra los anaerobios sensibles a la penicilina y, a dosis elevadas, contra muchas cepas de *B. fragilis*. Sin embargo, la aparición de cepas resistentes ha limitado el valor de estos medicamentos para las infecciones por anaerobios.

Penicilinas con inhibidores de la β -lactamasa La combinación de penicilina con un inhibidor de la β -lactamasa ha constituido un gran adelanto en la quimioterapia de las infecciones por anaerobios. Estos medicamentos son activos contra la mayoría de los anaerobios patógenos, incluyendo *B. fragilis*, y son eficaces también contra gran cantidad de organismos enterales facultativos y aerobios que participan en infecciones mixtas originadas en los aparatos digestivo y genitourinario. La ampicilina-sulbactam y la ticarcilina-clavulanato son tan eficaces como los esquemas previos de múltiples medicamentos para el tratamiento de las infecciones intrabdominales serias. La piperacilina-tazobactam tiene la misma eficacia in vitro; la experiencia clínica con esta combinación es limitada, pero parece dar resultados favorables.

Cefalosporinas Las cefalosporinas de primera generación tienen relativamente poca actividad contra anaerobios. Entre las de segunda generación, la cefoxitina, el cefotetan y la ceftizoxima tienen excelente actividad contra anaerobios, y cada una es útil como monoterapia contra infecciones anaeróbicas y mixtas (por aerobios y anaerobios), pero ninguna penetra en el LCR. Las cefalosporinas de tercera generación son sustancialmente menos activas contra anaerobios.

Carbapenemas La imipenema y el meropenem con activos contra la mayoría de los aerobios gram positivos, las bacterias gram negativas y la mayoría de los anaerobios. La experiencia clínica con imipenema en las infecciones por anaerobios ha sido favorable, y el amplio espectro y baja toxicidad de este medicamento lo convierte en una alternativa adecuada para el tratamiento de infecciones por anaerobios y mixtas. La imipenema tiene poca penetración en el SNC y puede causar crisis convulsivas. Debido a que el meropenem no comenzó a usarse hasta 1996, la experiencia con este fármaco es limitada, aunque ha sido favorable. Ambos medicamentos son costosos.

Clindamicina La clindamicina tiene una actividad excelente contra la mayoría de los anaerobios orales e intestinales, incluyendo a *B. fragilis*, aunque actualmente algunas especies de *Bacteroides*, peptococos y cepas de clostridios no *perfringens* son resistentes a ella. La clindamicina es uno de los medicamentos de elección para tratar infecciones por *B. fragilis* y es la alternativa a la penicilina en infecciones causadas por anaerobios de origen oral. En un estudio de abscesos pulmonares pútridos, la clindamicina fue superior a la penicilina. Las desventajas de la clindamicina incluyen pobre penetración en el SNC, acción bacteriostática (más que bactericida), ausencia de actividad contra microorganismos gram negativos aeróbicos y facultativos, y la ocurrencia de colitis relacionada con clindamicina. La clindamicina sigue siendo uno de los medicamentos principales para el tratamiento de las infecciones por anaerobios, pero su uso debe revalorarse en la medida que se incrementa el empleo de los medicamentos β -lactámicos.

Cloranfenicol El cloranfenicol es activo contra la mayoría de las bacterias anaeróbicas, incluyendo a *B. fragilis*. Tiene una excelente penetración tisular, lo que es una gran ventaja en el tratamiento de los abscesos cerebrales y hepáticos. Sin embargo, su uso está restringido debido a su potencial para inducir complicaciones hematológicas y en la endocarditis, por su acción bacteriostática. A pesar de estos problemas potenciales, el cloranfenicol sigue siendo muy útil para el tratamiento de las infecciones anaeróbicas que ponen en peligro la vida, en particular las que comprometen al SNC.

Metronidazol Aunque la actividad microbica del metronidazol se limita a anaerobios como *Fusobacterium*, *C. perfringens* y la mayoría de los *Bacteroides* (incluyendo *B. fragilis*), ha surgido como uno de los medicamentos principales para el tratamiento de las infecciones por anaerobios. Algunos *Actinomyces*, *P. acnes* y estreptococos microaerofílicos son resistentes a este agente.

El metronidazol es bactericida y penetra con eficacia en todos los tejidos, incluyendo el SNC. Por ello, el metronidazol intravenoso es habitualmente el tratamiento de elección para las infecciones del SNC por *B. fragilis*. Puede ser también el tratamiento de elección para la endocarditis por *B. fragilis* y para las infecciones por anaerobios en el huésped inmunosuprimido. El metronidazol no es eficaz contra las bacterias facultativas, por lo que es necesario combinarlo con otro antimicrobiano para las infecciones mixtas de anaerobios y facultativos, como las infecciones intrabdominales o pulmonares.

Otros antibióticos La eritromicina es un fármaco de segunda elección contra muchos anaerobios diferentes a *B. fragilis*. Se le ha utilizado con éxito con infecciones pleuropulmonares y de tejidos blandos, y en algunos pacientes alérgicos a la penicilina. La tetraciclina llegó a ser activa contra la mayoría de los anaerobios, pero en la actualidad muchos de estos organismos son resistentes a ella, por lo que sólo debe indicarse cuando se cuente con pruebas de sensibilidad y el paciente no pueda tolerar el antibiótico de elección.

In vitro, la rifampicina es activa contra muchos anaerobios, pero no puede recomendarse para su uso clínico en estas infecciones. Muchos de los antimicrobianos que se emplea extensamente, tales como el trimetoprim-sulfametoxazol, los aminoglucósidos, las quinolonas y el aztreonam, son ineficaces contra anaerobios. Las primeras fluoroquinolonas son ineficaces contra la mayoría de los anaerobios, pero las nuevas han demostrado cierta eficacia.¹⁷

Infecciones por clostridios: Clasificación

Los clostridios son bacilos gram positivos formadores de esporas, todas las especies son anaerobios obligados, pero *C. perfringens* es relativamente aerotolerante. Existen tres grupos principales de clostridios: las especies histotóxicas (*C. perfringens*, *C. ramosum*, *C. novyi*, *C. septicum*, *C. bifermentans* y *C. sordelli*), las especies enterotóxicas (*C. perfringens* y *C. difficile*), y las especies neurotóxicas (*C. tetani* y *C. botulinum*). El botulismo, que es causado por la potente neurotoxina producida por *C. botulinum*, se analiza en otra sección.

Enfermedades causadas por clostridios histotóxicos

Los clostridios que causan infecciones invasoras se encuentran en la porción inferior del tubo digestivo y en el suelo. *C. perfringens* es la especie que con más frecuencia produce enfermedad humana. La mayoría de las infecciones invasoras por clostridios son de origen endógeno, y se desencadenan por traumatismos, presencia de enfermedades intestinales o deficiencia en las resistencias del huésped; todos estos factores capacitan al microorganismo para tener acceso a sitios fuera de su medio habitual. El espectro de enfermedades que produce *C. perfringens* es extenso [ver tabla 2]. En la mayoría de los casos la identificación de *C. perfringens* representa sólo una contaminación de la superficie de la herida.

Tabla 2 Enfermedades producidas por <i>C. perfringens</i>
Con traumatismo previo • Infección de heridas ◦ Contaminación de la superficie ◦ Abscesos de Welch localizados (abscesos gaseosos) ◦ Celulitis anaeróbica ◦ Mionecrosis clostridial (gangrena gaseosa) • Infección uterina (aborto séptico, infección uterina puerperal) • Absceso cerebral secundario a la penetración de un cuerpo extraño • Sepsis en quemaduras • Peritonitis mixta secundaria a traumatismo penetrante Sin traumatismo previo • Gangrena gaseosa posoperatoria (después de colecistectomía o cirugía intestinal) • Gangrena gaseosa espontánea (después de infarto o necrosis intestinal) • Gangrena gaseosa consecutiva a inyección • Bacteremia aislada (de úlceras de decúbito, gangrena de las extremidades) • Septicemia (relacionada con leucemia u otras enfermedades malignas, o con alguna lesión intestinal) • Otras infecciones (neumonía, empiema, meningitis, colecistitis, cistitis enfisematosa, pielonefritis) Gastroenteritis • Intoxicación por alimentos contaminados • Enteritis necrosante

Aunque la mayor parte de las heridas graves están contaminadas con clostridios, sólo un pequeño porcentaje de los pacientes con dichas heridas sufrirán gangrena gaseosa. Para que ocurra la infección se requiere un bajo potencial de óxido-reducción, que permita la germinación de las esporas y la multiplicación bacteriana. Este ambiente es generado por la necrosis tisular, el deficiente aporte sanguíneo y la introducción de cuerpos extraños. Los principales determinantes de la patogenicidad de los clostridios invasores son sus potentes exotoxinas. La toxina alfa de *C. perfringens*, una lecitinasa, es la más importante, y tiene propiedades hemolíticas, necrosantes y letales. La toxina alfa lesiona las membranas que contienen complejos fosfolípido-lecitina, incluyendo las de las células de mamíferos y las membranas mitocondriales, y tiene propiedades de depresión directa sobre el miocardio. La toxina theta es otra citotoxina potente con actividad citolítica, en especial contra células endoteliales.¹⁸ Cuando ha ocurrido la multiplicación bacteriana y producción de toxinas en el sitio de la lesión, ocurre una rápida invasión y destrucción de los tejidos sanos. La escasez de leucocitos en el exudado de una mionecrosis por clostridios puede reflejar la citotoxicidad de las toxinas alfa y theta.

CUADRO CLINICO

C. perfringens y otros clostridios histotóxicos son responsables de varios estados patológicos, cuya severidad oscila desde problemas relativamente benignos (abscesos de Welch, celulitis anaeróbica, hasta infecciones que causan una elevada mortalidad (mionecrosis, infección uterina después de un aborto).

Absceso de Welch

Un absceso de Welch es un acúmulo localizado de líquido oscuro y fétido en ocasiones mezclado con gas, en la cavidad de una herida. En cultivos puros se identifica *C. perfringens*. No hay invasión a los tejidos circundantes y el problema se resuelve después del drenaje espontáneo o quirúrgico.

Celulitis clostridial (anaeróbica)

La celulitis anaeróbica es una infección gaseosa relativamente benigna de la piel y los tejidos subcutáneos, que no invade los músculos ni produce el estado toxémico que se observa en la gangrena gaseosa por clostridios. Ocurre en los tejidos muertos de alguna herida sucia o inadecuadamente debridada. La infección se extiende por entre los planos tisulares y se acompaña de la formación de grandes cantidades de gas (más del que suele evidenciarse en los casos de mionecrosis por clostridios); su evolución es más lenta que la observada en la gangrena gaseosa. Se produce un exudado oscuro, fluido y maloliente. La tinción de Gram revela bacilos gram positivos burdos y sin esporas, así como un número variable de leucocitos polimorfonucleares. Existe relativamente poco dolor local o cambios en la piel adyacente. La radiografía de la región afectada muestra a menudo grandes burbujas gaseosas que cruzan los planos fasciales. Es necesario efectuar cirugía para explorar la viabilidad muscular y la presencia de clostridios, para distinguir entre la celulitis y la mionecrosis anaeróbicas.

La presencia de gas en el tejido subcutáneo no es un signo patognomónico de infección por clostridios [ver tabla 3]. Los pacientes con diabetes mellitus son particularmente susceptibles de sufrir celulitis crepitante por bacterias intestinales o especies *Bacteroides*. Los flemones perineales, que resultan de la extensión de abscesos perirrectales, también pueden acompañarse de formación de gas; dicha inflamación es el resultado de infecciones mixtas por microorganismos facultativos y anarobios obligados. La crepitación del aire atrapado [ver tabla 3] habitualmente puede diferenciarse de la crepitación por celulitis o mionecrosis anaeróbica, si se considera que la primera no se disemina, y por los antecedentes del paciente.

Tabla 3 Causas de gas en tejidos blandos

Causas bacterianas de celulitis crepitante no clostridial

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella*
- *Peptostreptococcus*
- *Bacteroides* y *Fusobacterium*
- *Streptococcus pyogenes* (rara)
- Cultivos mixtos: especies facultativas y anaeróbicas, como en los casos de flemón perineal

Causas de crepitación después de traumatismo o manipulación

- Atrapamiento de aire en heridas abiertas, traumáticas o quirúrgicas
- Inyección de aire comprimido
- Gas liberado por irrigación de H₂O₂ a una herida
- Aire atrapado alrededor del sitio de colocación de un catéter intravenoso

Mionecrosis clostridial

La mionecrosis clostridial (gangrena gaseosa, miositis clostridial), es una infección muy tóxica y rápidamente progresiva, por lo general secundaria a *C. perfringens*. En un inicio ataca el músculo lesionado o desvitalizado, para luego invadir en forma agresiva el músculo contiguo normal.³ La gangrena gaseosa puede ocurrir en lesiones extensas, heridas penetrantes de guerra, cirugía de las vías biliares o el colon, intestino infartado (hernia encarcelada), enfermedad arterial o, en muy raras ocasiones, después de una inyección intramuscular, usualmente de epinefrina. Se han reportado también casos espontáneos, no traumáticos. El periodo de incubación es corto y varía de 8 a 72 horas.

El inicio es agudo, siendo el dolor local el síntoma más temprano. Después aparece palidez, angustia, taquicardia intensa, fiebre moderada y letargo; rápidamente se agrega hipotensión, choque y oliguria. La inflamación del área afectada es severa; la piel que la cubre se torna de color amarillo oscuro o bronceado. En la extremidad afectada la piel está palida y fría por la isquemia. Existe crepitación, aunque no es muy marcada. Es evidente la presencia de una secreción fétida, líquida y oscura, con frecuencia se desarrollan vesículas que contienen un líquido negruzco y no espeso. El frotis del líquido drenado de la herida o del aspirado de una vesícula, teñido con la técnica de Gram, revela múltiples clostridios, pero pocos leucocitos. Finalmente, los cultivos revelarán los clostridios, a menudo acompañados de otros microorganismos aeróbicos o anaeróbicos. Sólo en raras ocasiones la gangrena se complica con bacteremia; no suele ocurrir hemólisis intravascular aguda.

Diagnóstico Es esencial efectuar un diagnóstico temprano para que tenga éxito el tratamiento de la gangrena gaseosa. El cuadro clínico, la apariencia de la zona afectada y la demostración de grandes bacilos gram positivos en la tinción fundamentan el diagnóstico de presunción. Debe enfatizarse que *C. perfringens* no forma esporas en los tejidos. La confirmación por cultivo de la presencia de *C. perfringens* (u otros clostridios histotóxicos) toma varios días, y no es de utilidad para el tratamiento inmediato. La definición del síndrome clostridial específico requiere exploración quirúrgica y el examen directo del músculo sano en búsqueda de mionecrosis. En la gangrena gaseosa el músculo comprometido parece "cocinado", y carece de contractilidad; por el contrario en la celulitis por clostridios el músculo sano no está afectado.

Infección uterina

Cuando menos el 5 por ciento de las mujeres sanas alojan *C. perfringens* en su aparato genital. Casi todos los casos de infección uterina por clostridios son producidos por *C. perfringens*. La infección ocurre en casos de aborto incompleto, ruptura prematura de membranas o terminación quirúrgica del embarazo. A partir del endometrio, los microorganismos pueden entrar y confinarse al miometrio, o bien inducir una infección diseminada, como en la forma septicémica de la infección uterina por clostridios. Durante el periodo de incubación, de 12 a 72 horas, ocurre hemorragia vaginal, fiebre leve y dolor abdominal bajo. Los síntomas generales (vómito, diarrea, taquicardia severa, fiebre elevada, calosfrío) aparecen en forma súbita. Ocurre secreción vaginal fétida, el útero y los anexos están dolorosos, y pueden existir signos de irritación peritoneal por perforación uterina. El desarrollo rápido de ictericia y hemoglobinemia se explica por hemólisis intravascular masiva que es, a su vez, secundaria a bacteremia y toxemia severas. En esta situación es común la ocurrencia de hipotensión, choque e insuficiencia renal. La mortalidad de una infección por *C. perfringens* consecutiva a un aborto se aproxima al 50 por ciento si existe hemólisis intravascular asociada.

Otras infecciones por clostridios

Puede presentarse hemólisis masiva asociada a bacteremias intensas por *C. perfringens* (originada por ulceraciones intestinales) en pacientes con leucemia. También ocurren bacteremias causadas por *C. septicum* y *C. perfringens* sin hemólisis en pacientes con leucemia y otras neoplasias, o en pacientes con enfermedad intestinal, úlceras de decúbito o gangrena periférica. Aunque rara, existe la endocarditis por clostridios.¹⁹

Ocasionalmente se encuentran clostridios como constituyentes de una flora mixta que causa peritonitis o abscesos intrabdominales después de una herida penetrante del abdomen o de perforación de un colon enfermo. *C. perfringens* y *C. ramosum* son los subtipos que se aíslan con mayor frecuencia en estos casos. Los abscesos cerebrales por clostridios pueden complicar a los traumatismos penetrantes de la cabeza; en más del 50 por ciento de los casos se han observado cavidades llenas de aire en dichas lesiones. Son raras las infecciones por clostridios de vías respiratorias y urinarias.

TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES INVASORAS POR CLOSTRIDIOS

Cirugía

Debe efectuarse cirugía inmediatamente para definir la naturaleza y extensión de la enfermedad, y eliminar todo el tejido infectado. El procedimiento incluye incisiones múltiples para drenaje, fasciotomía para descompresión de los compartimientos fasciales y escisión del músculo afectado. Esta cirugía puede detener la miositis localizada. Si la lesión es extensa y han ocurrido cambios irreversibles en una extremidad, es necesario efectuar amputación. Cuando hay compromiso generalizado del abdomen, es muy difícil (pero no imposible) realizar una resección extensa. Dicha resección radical es mutilante y se acompaña de problemas de pérdida de líquidos. Posteriormente se requerirá cirugía reconstructiva. El empleo temprano de oxígeno hiperbárico (ver adelante) puede limitar la zona de necrosis muscular franca y reducir así la extensión de la debridación quirúrgica.

Para el tratamiento de la celulitis por clostridios suele ser suficiente el drenaje, la extirpación del tejido necrótico y, cuando exista indicación, la fasciotomía.

Antibióticos

Como un auxiliar al tratamiento quirúrgico los antibióticos se utilizan para eliminar microorganismos que no se retiraron con la debridación y para controlar alguna posible bacteremia. El fármaco de elección es la penicilina G (de 10 a 20 millones U/día, dividido en varias dosis, por vía intravenosa) durante 2 semanas. Cuando la tinción de Gram muestra

bacilos gram negativos deben agregarse desde el principio aminoglucósidos, alguna de las nuevas cefalosporinas o una fluoroquinolona. La clindamicina, el metronidazol y el cloranfenicol son alternativas para los pacientes con alergia a la penicilina.

Oxígeno hiperbárico

Como coadyuvante de la debridación quirúrgica, se ha utilizado la administración de oxígeno hiperbárico (que consiste en la administración de oxígeno al 100 por ciento, a una presión de 3 atm por periodos de dos horas), para el tratamiento de la gangrena gaseosa por clostridios. A pesar del entusiasmo por el tratamiento con oxígeno hiperbárico, no existen estudios controlados sobre su uso en humanos, y aún debe definirse su utilidad en el manejo de la gangrena gaseosa y otras infecciones por anaerobios.

Otras medidas

Para el tratamiento de la anemia, hipovolemia y choque se requieren de transfusiones, infusiones de plasma y remplazo de electrolitos. Se ha usado una antitoxina equina polivalente en el tratamiento de la mionecrosis clostridial, pero su eficacia nunca se demostró y en la actualidad ya no está disponible.

PRONOSTICO

La tasa total de mortalidad de la gangrena gaseosa es del 15 al 30 por ciento. La gangrena gaseosa de la pared abdominal tiene una mortalidad del 50 por ciento.

Enfermedades por clostridios enterotoxigénicos

INTOXICACION ALIMENTARIA POR *CLOSTRIDIUM PERFRINGENS*

En los Estados Unidos la intoxicación por alimentos con *Clostridium perfringens* es superada en frecuencia sólo por la intoxicación por estafilococos. La mayoría de las cepas de *C. perfringens* que producen intoxicación asociada a alimentos son microorganismos del tipo A, resistentes al calor. El vehículo suele ser un producto de carne que se ha guisado o hervido, y dejado luego por algunas horas antes de servirlo o recalentarlo. La cocción inicial destruye las formas vegetativas contaminantes de *C. perfringens*, pero no las esporas, resistentes al calor. Al enfriarse el alimento, las esporas germinan y se multiplican en un medio anaeróbico; así es como se ingieren grandes cantidades de microorganismos viables que se multiplican y esporulan en el intestino delgado. La esporulación se acompaña de la elaboración de una enterotoxina que desencadena el acúmulo ileal de líquido y la diarrea.

Aparecen cólicos abdominales y diarrea aproximadamente 12 horas después de la ingestión del alimento contaminado. Con frecuencia ocurre náusea, aunque no vómito. No hay fiebre, cefalea ni síntomas generales. La enfermedad es moderada y tiene una evolución de 24 horas.²⁰

COLITIS POR *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

C.difficile se encuentra en el suelo, animales y como parte de la flora fecal normal de los humanos. Es difícil aislarlo de las heces, pero esto puede facilitarse usando medios especiales de cultivo. El organismo se adquiere en etapas tempranas de la infancia, con frecuencia en las salas neonatales, pero a pesar de la alta frecuencia de estado de portador, los lactantes y niños pequeños son muy resistentes a los efectos clínicos de *C. difficile*, quizá porque la mucosa intestinal inmadura no tiene receptores para las toxinas del organismo. La prevalencia de cultivos positivos disminuye desde un máximo de 78 por ciento en los infantes a alrededor del 5 por ciento en los adultos sanos.²¹ Los portadores adultos pueden introducir *C.*

difficile al ingresar a un servicio de atención aguda o crónica.^{22,23} En el hospital el organismo puede diseminarse de paciente a paciente, y los cultivos positivos de las manos sugieren que el personal médico puede transmitir la infección.²⁴ Alrededor del 20 por ciento de todos los pacientes adquieren el organismo durante la hospitalización, pero dos terceras partes permanecen asintomáticos. El tratamiento con antibióticos administrados por vía oral o parenteral altera la microflora fecal normal y puede permitir que *C. difficile* prolifere y produzca sus dos enterotoxinas, A (enterotoxina) y B (citotoxina), que son proteínas de alto peso molecular y que pueden causar colitis asociada a antibióticos. En raros casos *C. difficile* puede ocasionar colitis en pacientes que no han estado expuestos antes a antibióticos. La quimioterapia contra el cáncer predispone a la infección por *C. difficile*, incluso en ausencia de tratamiento antibiótico.²⁵

La colitis pseudomembranosa es un efecto adverso ocasional del tratamiento antibiótico. Este síndrome se observó por primera vez en pacientes que recibían clindamicina, pero muchos otros antibióticos pueden ser responsables. Los síntomas varían desde diarrea leve hasta colitis severa con fiebre, leucocitosis, cólicos abdominales y diarrea sanguinolenta^{20,26,27}. La endoscopia revela formación de pseudomembranas en alrededor de la mitad de los casos. Puede ocurrir perforación intestinal en la enfermedad severa, pero esto es poco común.

El diagnóstico de colitis asociada a antibióticos se restablece por lo general demostrando las toxinas de *C. difficile* en las muestras de heces.²⁸ Los estudios originales de citotoxicidad en cultivos de tejidos han sido remplazados por estudios de inmunoensayo, más rápidos y menos costosos. Al parecer la prueba de inmunosorción ligada a enzimas (ELISA) es más confiable que la prueba de aglutinación en látex, y se está estudiando una prueba de reacción en cadena de la polimerasa.

Los pacientes con colitis causada por *C. difficile* deben ser tratados con prontitud. En todos los casos debe suspenderse el antibiótico agresor. Los pacientes sintomáticos deben recibir metronidazol o vancomicina por vía oral. La administración de cualquiera de ellos en dosis de 500 mg tres veces por día durante 10 días produce curación clínica en el 94 por ciento de los pacientes.²⁹ El metronidazol es considerablemente menos costoso, pero se han detectado algunas cepas de *C. difficile* resistentes. Debido a que la vancomicina es activa contra todas las cepas y no se absorbe en el tubo digestivo superior, puede preferirse para los pacientes graves.²⁶ En los enfermos con colitis por *C. difficile* que no toleran el tratamiento por vía oral, se ha recomendado el tratamiento intravenoso con vancomicina y metronidazol³⁰ o metronidazol solo.²⁷ La bacitracina administrada por vía oral es tan eficaz como el metronidazol o la vancomicina para aliviar los síntomas, pero menos para erradicar al organismo y sus toxinas de las heces de los pacientes. La resina colestiramina fija la toxina y puede ser útil en algunos pacientes.

Independientemente del esquema que se utilice, ocurre recaída sintomática en alrededor del 20 por ciento de los pacientes.³¹ Los enfermos con recaídas sintomáticas deben ser retratados, y se ha sugerido un curso prolongado con dosis progresivamente más bajas de vancomicina. La administración de la levadura *Saccharomyces boulardii* puede mejorar los resultados del tratamiento antibiótico en los pacientes con recaídas de colitis por *C. difficile*.³²

Debido a que *C. difficile* puede aislarse del personal asintomático del hospital y de las superficies del ambiente,²⁴ se requieren precauciones enterales cuando se atiende a pacientes con esta infección. Se ha demostrado la diseminación interpersonal en hospitales y asilos, incluso en ausencia de uso de antibióticos. Las precauciones enterales, el lavado de manos y las restricciones en el uso de antibióticos pueden disminuir la incidencia de adquisición de *C. difficile* y el desarrollo subsecuente de la enfermedad,^{33,34} pero el tratamiento antibiótico para los portadores asintomáticos no es benéfico.³⁵ En raras ocasiones *C. difficile* puede ocasionar enfermedad extracolónica.^{36,37}

Enfermedades causadas por clostridios neurotóxicos: Tétanos

El tétanos es una enfermedad aguda y potencialmente mortal causada por *Clostridium tetani*, cuyos datos clínicos obedecen a una potente neurotoxina conocida como tetanospasmina. La enfermedad se caracteriza por rigidez generalizada y espasmos musculares intensos e intermitentes.

ETIOLOGIA

C. tetani es un bacilo anaeróbico gram positivo que por lo general se encuentra en el suelo, en el intestino de los animales domésticos y, ocasionalmente, en las heces del ser humano. Las esporas se introducen en los tejidos después de una lesión penetrante. Después de que las esporas germinan, las bacterias en replicación producen la toxina tetánica, que se libera por lisis celular. Las toxinas botulínica y tetánica poseen potencias similares, y son las toxinas bacterianas más potentes que se conocen. Sólo existe un tipo antigénico de toxina tetánica, lo que hace posible que se cuente con un toxoide eficaz para inmunización.

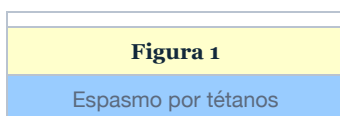
EPIDEMIOLOGIA

El tétanos es poco frecuente en los países industrializados por el uso diseminado de la inmunización activa. En los Estados Unidos se reportan alrededor de 100 casos por año, prácticamente todos en personas con inmunización inadecuada.³⁸ Más del 70 por ciento de los casos que ocurren en este país se presentan en mayores de 50 años, lo que enfatiza la necesidad de mantener la inmunidad en los adultos. Las poblaciones rurales, los inmigrantes y los adictos a narcóticos intravenosos tienen mayor riesgo de sufrir tétanos y ameritan especial atención para asegurar una inmunización adecuada. En los países en desarrollo el tétanos es todavía un problema importante, causando alrededor de un millón de muertes al año, la mitad de las cuales ocurre en recién nacidos.³⁹

PATOGENIA Y FISIOPATOLOGIA

El microorganismo se introduce por una laceración o herida por punción, sufrida habitualmente en el exterior. El tétanos puede ocurrir en otras condiciones, tales como embarazo (tétanos posparto y posaborto), cirugía (tétanos posoperatorio), quemaduras, vacunación, inyecciones intramusculares, gangrena, úlceras cutáneas crónicas, mordeduras de perro, lesiones penetrantes del ojo, infecciones del muñón umbilical en recién nacidos (tétanos neonatal) y adicción a narcóticos. En un 10 a 20 por ciento de los casos de tétanos no existe historia de lesión o evidencia de una herida infectada.

La toxina tetánica generada en una herida puede diseminarse en dirección central, a través de transporte intraxonal a lo largo de los nervios motores, hasta la médula espinal. La toxina puede también diseminarse por vía hematógena, y ejerce su acción sobre todo en la médula espinal, alterando el control normal del arco reflejo y suprimiendo la inhibición mediada por las neuronas internunciales.⁴⁰ Como resultado de esta supresión, la concentración del bíceps por ejemplo, se acompaña de contracción del músculo antagonista (el tríceps), produciendo espasmo. Al ocurrir el espasmo muscular, los rasgos clínicos característicos están determinados por la fuerza relativa de los músculos oponentes: cuando es más potente el masetero que el digástrico y milohioideo oponentes, ocurre trismus; cuando es mayor la fuerza de los extensores que los flexores de las extremidades inferiores, ocurre la extensión característica de las caderas y rodillas; la mayor potencia del bíceps causa flexión de los antebrazos. Esta combinación de flexión de las extremidades superiores y extensión de las inferiores se denomina opistótonos [ver figura 1].



CUADRO CLINICO

El periodo de incubación entre la lesión y el inicio de los síntomas oscila entre 1 y 55 días. En más del 80 por ciento de los casos los síntomas inician antes de 14 días. La duración del periodo de incubación es un signo valioso para establecer el

pronóstico en los pacientes menores de 50 años: la tasa de mortalidad se aproxima al 100 por ciento cuando el periodo de incubación es de sólo uno o dos días, pero se reduce a 35 a 40 por ciento cuando es mayor de 10 días.

Tétanos generalizado

En ocasiones el síntoma inicial es el espasmo local en el sitio de la herida. Los síntomas iniciales son inquietud, dolor por espasmo muscular, y rigidez de la espalda, el cuello, los muslos y el abdomen. El paciente nota dificultad para abrir la boca (trismus), lo que constituye el rasgo característico del tétanos; éste es el síntoma inicial en más del 50 por ciento de los pacientes. La disfagia (causada por espasmo de los músculos faríngeos) puede ser un síntoma temprano. Los reflejos tendinosos profundos son hiperactivos, pero la respuesta plantar es flexora. En la medida que la enfermedad progresa a tétanos generalizado ocurren violentos espasmos paraespinales, abdominales y de la musculatura de las extremidades, aunque el paciente permanece consciente. El trismus y la rigidez de los músculos faciales producen risa sardónica; esta expresión simula ferocidad. Los estímulos súbitos (como una luz o un ruido brillante) pueden precipitar convulsiones tónicas, acompañadas de espasmo diafragmático, intercostal, glótico y laríngeo; ello ocasiona hipoxia y paro respiratorio. La rigidez y los espasmos musculares severos pueden, por sí mismos, inducir fiebre de 38.3 a 38.9°C [100.9 a 102.0°F].

Se ha encontrado hiperactividad simpática severa en el tétanos, lo cual sugiere que la toxina pudiera afectar directamente la porción simpática del SNC. Ocurren aislados o en combinación, hipertensión lábil, taquicardia, arritmias, diaforesis profusa, vasoconstricción severa intermitente, taquipnea e hipotensión.

Después de que las manifestaciones del tétanos han alcanzado su acmé, persisten con la misma gravedad durante cerca de una semana y después disminuyen gradualmente durante varias semanas. Puede persistir rigidez residual por varias semanas más. Entre los pacientes que han sufrido un cuadro moderado o severo de tétanos, se requirió asistencia respiratoria durante periodos de 2 a 4 semanas, y la duración promedio de la hospitalización fue de 5 a 8 semanas.

Complicaciones del tétanos generalizado Las principales complicaciones del tétanos son el paro respiratorio secundario a espasmos tetánicos, la neumonía por aspiración, la embolia pulmonar, los problemas cardíacos por hiperactividad simpática o cardiomiopatía y las fracturas de las vértebras torácicas por espasmos violentos.

Formas poco comunes de tétanos

Tétanos cefálico El tétanos cefálico es una forma peculiar de tétanos que resulta de los efectos de la toxina en el tallo cerebral, con los consecuentes repercusiones en la innervación de la mandíbula, los ojos, la cara, la lengua y los músculos faríngeos. Ocurre cuando las esporas de *C. tetani* se introducen, por efecto de un traumatismo, a la cabeza o el cuello, en heridas oculares, o bien durante el curso de una otitis media crónica. Habitualmente el trismus es el primer signo, después de haber transcurrido un periodo de incubación variable. También ocurre un tipo periférico de parálisis facial, oftalmoplegia y parálisis de los nervios craneales IX, X y XII. Lo que se encuentra como parálisis facial es en realidad unaseudoparálisis por hipertonía que compromete todos los músculos inervados por el nervio facial; los movimientos voluntarios están inhibidos. Si no se tratan, la mayoría de los casos de tétanos cefálico progresan a tétanos generalizado.

Tétanos localizado El tétanos localizado es una forma clínica poco común del padecimiento, caracterizada por espasmos dolorosos e intermitentes de los músculos en un área localizada, con frecuencia una extremidad. El inicio suele ser precedido por una herida en el área afectada. La rigidez de los músculos afectados es el síntoma inicial, ocurriendo días a varias semanas después de la lesión. La rigidez y los espasmos pueden persistir localizados en la región durante semanas y después ceder gradualmente o asociarse a la aparición rápida de trismus y tétanos generalizado en pocos días. Es posible que el tétanos autolimitado ocurra sólo en individuos con cierto grado de inmunidad o en quienes sufren heridas que contienen pocos microorganismos de *C. tetani*.

DATOS DE LABORATORIO

La citología hemática, la química sanguínea y el LCR muestran valores normales. Sólo en el 30 por ciento de los casos es posible aislar a *C. tetani* de la herida, quizá por los complejos requerimientos nutricionales de este organismo.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico del cuadro completo de tétanos presenta pocas dificultades. La única enfermedad que se le parece es la intoxicación aguda por estricnina. El problema surge al efectuar el diagnóstico diferencial en las etapas tempranas de la enfermedad, cuando el trismus es la manifestación principal. El trismus puede ocurrir también en pacientes con encefalitis, pero, en contraste con los pacientes tetánicos, dichos individuos muestran alteraciones de la conciencia. También ocurre trismus en pacientes con enfermedad intraoral, especialmente infecciones de los dientes o la mandíbula; en raras ocasiones existe en pacientes con triquinosis. En ocasiones la encefalopatía hepática se acompaña de importante rigidez y acinesia muscular, pudiendo ocurrir así trismus; la enfermedad hepática suele ser manifiesta. Un estímulo súbito, tal como el ruido de la barandilla de la cama, puede inducir el espasmo en un paciente con tétanos, pero no en quien sufre encefalopatía hepática. La histeria puede asociarse a un cuadro semejante al tétanos, particularmente en presencia de trismus.

El trismus puede también aparecer como una reacción aguda a las fenotiacinas, que se caracteriza por gesticulaciones constantes. A diferencia del tétanos, el espasmo del masetero es doloroso, intermitente y, en cierto grado, puede vencerse a voluntad. El espasmo de este seudotétanos medicamentoso puede pasar transitoriamente de los maseteros a los músculos pterigoideos; se abre entonces la mandíbula durante un breve lapso y protruye la lengua. Esta reacción puede revertirse rápidamente con el uso de difenhidramina intravenosa.

TRATAMIENTO DEL TETANOS ESTABLECIDO

Cuidados generales

El tratamiento se dirige a prevenir los espasmos musculares y las complicaciones respiratorias, a neutralizar la toxina circulante y a eliminar la fuente de la misma. El paciente con tétanos debe estar en una unidad de cuidados intensivos, en donde puede vigilársele estrechamente y recibir cuidados constantes de enfermería. Deben mantenerse al mínimo los estímulos externos (v.gr., ruido o luz intensa) que puedan precipitar los espasmos musculares. Es necesario colocar una sonda vesical.

Dado que la alimentación oral puede precipitar espasmos laríngeos o faríngeos, se inicia la administración intravenosa de líquidos y electrolitos. Después, cuando es menor el peligro de aspiración, puede colocarse una sonda nasoyeyunal, siempre y cuando se encuentre colocada una cánula endotraqueal o de traqueostomía. Los pacientes con tétanos severo y persistente se encuentran en constante peligro de aspiración, por lo que pueden requerir alimentación parenteral o gastrostomía para alimentación.

Antitoxina

Al parecer la antitoxina tetánica no neutraliza la toxina que está ya fija al SNC, por lo que su administración no modifica las manifestaciones tetánicas ya presentes; sin embargo, sí neutraliza la toxina circulante. La inmunoglobulina antitetánica humana se administra por vía intramuscular, en varios sitios, en dosis total única de 3,000 a 5,000 unidades; no debe aplicarse por vía intravenosa. Se utiliza también la infiltración local de las heridas con inmunoglobulina antitetánica.

Control de los espasmos y la rigidez muscular

Es indispensable el empleo de relajantes musculares. Su eficacia es mayor si se acompañan de sedantes que reduzcan la respuesta a los estímulos sensoriales. La sedación requiere un balance cuidadoso para evitar la depresión respiratoria; el riesgo de esta complicación puede minimizarse en la UCI.

Relajantes El diazepam es el medicamento de elección y se usa ampliamente porque actúa de manera rápida como relajante muscular y produce un efecto sedante sin inducir depresión. La dosis (de 40 a 200 mg I.V. por día) es mayor que la que se utiliza en otros casos, y se regula de acuerdo con las necesidades individuales del paciente. Si los espasmos severos no pueden controlarse con diazepam puede requerirse de ventilación asistida y bloqueo neuromuscular para producir parálisis.

Control de la hiperactividad simpática

El propranolol (0.5 a 1.0 mg/hr I.V.), bloqueador de los receptores beta adrenérgicos, se ha utilizado para el tratamiento de los síntomas de hiperactividad simpática en el tétanos, incluyendo hipertensión, taquicardia y diaforesis profusa. En los casos raros en que existe hiperactividad simpática extrema puede ser necesario agregar morfina I.V. al programa terapéutico (acompañada siempre por ventilación controlada) para el tratamiento de la disfunción autónoma.

Tratamiento con antibióticos

Es dudosa la utilidad de los antimicrobianos en el tratamiento del tétanos; su único efecto beneficioso sería la erradicación de las formas vegetales de *C. tetani* en la herida, que podrían sintetizar aún más toxina. La penicilina se administra por vía intravenosa en intervalos de 6 horas en dosis total de 10 a 15 millones de unidades por semana. El metronidazol y la tetraciclina son alternativas adecuadas para los pacientes alérgicos a la penicilina.

Erradicación del sitio infectado

Si es posible, se debridará la herida hasta eliminar el sitio de elaboración de toxina. Debe cultivarse material de la herida en medios aeróbicos y anaeróbicos. La cirugía se efectuará sólo después de haber administrado las dosis iniciales de inmunoglobulina antitetánica y penicilina, y de haber controlado los espasmos. La herida deberá irrigarse en forma cuidadosa y dejarse abierta. El cuidado subsecuente de la herida debe incluir la irrigación con una solución de peróxido de hidrógeno al 3 por ciento.

Administración de toxoide tetánico

Lo más rápidamente posible el paciente debe recibir la primera dosis de toxoide tetánico absorbido. El tétanos clínico no establece inmunidad natural, por lo que es necesaria la vacunación para evitar un segundo episodio de tétanos. La administración de grandes dosis de inmunoglobulina tetánica humana no interfiere con la inmunización.

PREVENCIÓN

La exposición frecuente de niños y adultos a traumatismos y la ubicuidad del *C. tetani*, destacan la necesidad de una inmunización activa eficaz.

Inmunización

Los lactantes deben inmunizarse con toxoides tetánico y diftérico, en combinación con la vacuna para la tosferina (DPT), a los 2 meses de edad. Se administran dos dosis más a los 4 y 6 meses de edad. A los 18 meses y a los 4 años se aplican inyecciones de refuerzo. A los 16 años se administra una dosis de refuerzo de toxoides combinados de tétanos y difteria.

Después se mantiene la inmunidad con inyecciones de refuerzo cada 10 años. Alrededor del 70 por ciento de los norteamericanos tienen niveles protectores de anticuerpos contra tétanos (> 0.15 UI/ml). Casi el 90 por ciento de los niños están protegidos, pero este porcentaje disminuye con rapidez después de los 40 años de edad, hasta menos del 30 por ciento después de los 70 años.⁴¹ Los adultos que no han sido inmunizados deben recibir dos dosis de toxoide tetánico precipitado en alumbre intramuscular con 1 mes de diferencia, seguido de una dosis de refuerzo al año. Después la inmunización se mantiene por refuerzos cada década. En los países en desarrollo la inmunización de las mujeres embarazadas puede prevenir el tétanos neonatal sin teratogenicidad.⁴² En ocasiones los individuos que reciben múltiples refuerzos experimentan reacciones de hipersensibilidad (edema local, eritema, dolor y fiebre). Debido a estos efectos adversos, a la menor incidencia del tétanos y al costo de las inmunizaciones de rutina, las autoridades de salud pública en Gran Bretaña no recomiendan ya las dosis de refuerzo para las personas que han recibido cinco dosis de toxoide tetánico.⁴³

Manejo de las heridas

Alrededor de dos terceras partes de los casos de tétanos en los Estados Unidos ocurren después de lesiones por punción, laceraciones u otros traumatismos penetrantes. Debe realizarse profilaxis adecuada contra el desarrollo de tétanos inducido por traumatismos, y para ello la debridación rápida y cuidadosa es de gran importancia. Los antibióticos profilácticos no previenen el tétanos subsecuente de modo confiable. El servicio de salud pública de los Estados Unidos ha elaborado recomendaciones específicas para la profilaxis del tétanos [ver tabla 4].

Tabla 4 Recomendaciones para la profilaxis del tétanos en el manejo habitual de las heridas				
Antecedente de toxoide tetánico adsorbido	Heridas limpias y menores		Todas las demás*	
	Td ⁺	IGT	Td ⁺	IGT
Desconocido o menos de tres dosis	Sí	No	Sí	Sí
Tres o más dosis ⁺⁺	No [§]	No	No	No

Nota: ver referencia 120.

*Como, pero no limitado a, heridas contaminadas con tierra, heces, lodo, saliva, etc., heridas por punción, avulsiones y lesiones por misiles, machacamiento, quemaduras y congelamiento por frío.

⁺ Para niños menores de 7 años, se prefiere la DPT (DT si está contraindicada la vacuna contra tosferina) al toxoide tetánico solo. Para personas de 7 años o más es mejor usar el Td.

⁺⁺ Si solo han recibido tres dosis de toxoide fluido, se administrará una cuarta dosis, de preferencia de toxoide adsorbido.

[§] Sí, si han pasado más de 10 años desde la última dosis.

^{||} Sí, si han pasado más de 5 años desde la última dosis.

Td- toxoides tetánico y diftérico adsorbidos IGT-inmunoglobulina antitetánica DPT- toxoides adsorbidos de difteria, tosferina y tétanos

DT-toxoides adsorbidos de difteria y tétanos (la dosis de toxoide diftérico es mayor que en la Td, la de toxoide tetánico es igual)

Infecciones por Bacteroides

Todos los miembros del género *Bacteroides* son bacilos gram negativos delgados, pleomórficos, no móviles y no esporulados. Todos son anaerobios obligados, pero el patógeno principal, *B. fragilis*, es relativamente aerotolerante y es capaz de sobrevivir en presencia de oxígeno hasta durante 8 horas. Los *Bacteroides* existen en gran cantidad como parte de la flora humana normal, principalmente en la orofaringe y el colon. Muchas especies pueden participar en infecciones mixtas que se originan de lesiones a la mucosa y, como otros anaerobios, pueden infectar tejidos desvitalizados, causando mayor necrosis, formación de abscesos y de gas.

Las especies patógenas pueden dividirse en dos grupos: el de *B. fragilis*, que domina la microflora colónica, y el de *Bacteroides* orales, que reside en la orofaringe.

GRUPO DE *B. FRAGILIS*

De las nueve especies que constituyen el grupo de *B. fragilis*, *B. fragilis* es el más agresivo. Aunque otros miembros del grupo, como *B. ovatus*, *B. thetaiotamicron*, *B. distasonis* y *B. vulgatus*, son mucho más numerosos en las heces humanas, *B. fragilis* es el que causa enfermedad humana con mayor frecuencia. La virulencia de *B. fragilis* se explica por muchos factores. El más importante es que es el único miembro del grupo que tiene una cápsula de polisacárido que impide la fagocitosis y puede por sí causar inflamación y la formación de abscesos. *B. fragilis* produce también la enzima dismutasa de superóxido y catalasa, que le permite sobrevivir en presencia de oxígeno. Otras enzimas que contribuyen a su patogenicidad son las enzimas convertidoras de sales biliares, una heparinasa y varias proteinasas. Las enzimas convertidoras de sales biliares pueden facilitar la supervivencia del microorganismo en el tubo digestivo, la heparinasa puede contribuir a la flebitis séptica que se asocia a las infecciones por este germen y las proteinasas pueden ocasionar daño directo a los tejidos del huésped. Como en el caso de otras especies de *Bacteroides*, el componente lipopolisacárido de la pared celular tiene acción muy débil como endotoxina. Una enterotoxina producida por algunas cepas se ha asociado recientemente con diarrea acuosa en niños pequeños,⁴⁴ pero la toxina existe también en las heces de personas sanas.⁴⁵

B. fragilis es bastante frecuente en los abscesos intrabdominales, las infecciones pélvicas y la peritonitis. Es la causa más importante de bacteremia por anaerobios,¹¹ un proceso muy grave que ocurre sobre todo en pacientes debilitados que tienen enfermedades intrabdominales o pélvicas.

Todas las cepas de *B. fragilis* producen β -lactamasas y son resistentes a la penicilina, pero las penicilinas de espectro extendido combinadas con inhibidores de la β -lactamasa (ampicilina-sulbactam, ticarcilina-clavulanato y piperacilina-tazobactam) son activas contra la mayoría de las cepas. Otros antibióticos β -lactámicos que son activos contra la mayoría de las cepas aisladas son cefoxitina, cefotetan, ceftizoxima, imipenem y meropenem. La clindamicina, el cloranfenicol y el metronidazol tienen excelente actividad contra *B. fragilis*, y el metronidazol es el medicamento de elección si ocurre infección del SNC (que es poco frecuente). Debido a que es común que *B. fragilis* participe en infecciones polimicrobianas, puede ser necesario elegir un esquema de tratamiento que erradique a todos los organismos anaerobios o facultativos en forma simultánea. Por lo general, los enfermos con infecciones por *B. fragilis* requieren de debridación de los tejidos necróticos y drenaje de los abscesos.

La sensibilidad antibiótica a las especies no-*fragilis* del grupo de *B. fragilis* es menos uniforme que la de *B. fragilis*. Solo el metronidazol, la imipenem y el cloranfenicol tienen actividad predecible contra casi todas las cepas.

ESPECIES ORALES DE *BACTEROIDES*

B. melaninogenicus, reconocido en el laboratorio por su producción de pigmento oscuro, es el único miembro encapsulado del grupo de *Bacteroides* orales y es el más patógeno. Otras especies en este grupo incluyen a *B. gingivalis*, *B. denticola* y *B. intermedius*. Todos son residentes normales de la orofaringe y todos pueden participar en neumonías por aspiración y empiemas pútridos, infecciones de la cabeza y el cuello y abscesos cerebrales. Casi todos los organismos de este

grupo son sensibles a la penicilina, pero se ha observado un aumento en la concentración inhibitoria mínima de penicilina para estos organismos.

Actinomicosis

CLASIFICACION Y MICROBIOLOGIA

Los actinomicetos son bacterias gram positivas cuyos filamentos ramificados, con apariencia de hifas, han sido la razón para que se les clasifique como hongos. De hecho, los actinomicetos son bacterias. La enfermedad humana puede estar causada por dos miembros del género de las actinomicetáceas: *Nocardia* y *Actinomyces*. Las especies de *Nocardia* son aeróbicas y los *Actinomyces* son anaeróbicos o microaerofílicos. La especie *Actinomyces israelii* causa la gran mayoría de las actinomicosis en humanos; es un anaerobio obligado que se localiza en los alveolos gingivodentales y en las criptas amigdalinas. Algunos pocos casos de actinomicosis se han atribuido a las especies *A. naeslundii*, *A. eriksonii* y *A. mageritii*. *A. bovis* causa la quijada aterronada de los bovinos, pero raras veces causa enfermedad en humanos.

CUADRO CLINICO

La actinomicosis es una enfermedad poco común, aunque no rara. Los hombres se afectan con mayor frecuencia que las mujeres. La mayoría de los pacientes tienen sus defensas inmunes intactas. En muchos casos la actinomicosis sigue a algún fenómeno que daña la integridad de la barrera mucosa. Al igual que otras infecciones por anaerobios, la actinomicosis prospera en presencia de tejidos necróticos o cuerpos extraños, y a menudo participa en infecciones polimicrobianas. Se han reconocido múltiples variedades clínicas, pero la mayoría pueden clasificarse como cervicofaciales (alrededor de 50 por ciento de los casos), pulmonares (20 por ciento) o gastrointestinales (20 por ciento). Una cuarta categoría es la actinomicosis pélvica, que aparece en mujeres que utilizan dispositivos intrauterinos para control de la fertilidad. Con menos frecuencia la actinomicosis puede afectar el sistema nervioso central, el pericardio,⁴⁸ el endocardio,⁴⁹ la piel y tejidos blandos, el hueso, o las vísceras intrabdominales.⁵⁰ La enfermedad puede también manifestarse por diseminación hematológica a múltiples órganos.

Cualquiera que sea el sitio de la infección, es característico que la actinomicosis produzca inflamación granulomatosa crónica que diseca profundamente a lo largo de tejidos contiguos, sin respetar planos fasciales. En consecuencia, con frecuencia se observan trayectos fistulosos que drenan un líquido purulento o sanguinolento. Cuando están presentes, los gránulos azurófilos y los pequeños conglomerados de filamentos bacterianos (de coloración blanquecina o amarillenta), son una clave importante para el diagnóstico. Es común que la actinomicosis lleve un curso indolente, pero progresivo. En los casos característicos los síntomas están presentes durante 1 a 5 meses antes de que se establezca el diagnóstico; el 90 por ciento se diagnostican entre un mes y 2 años después de la aparición de los síntomas. Entre las manifestaciones más comunes se encuentran las masas, los abscesos o las fistulas, las molestias pulmonares o abdominales, la fiebre y la pérdida de peso.

Infección cervicofacial La actinomicosis cervicofacial suele ser resultado de traumatismos bucofaciales, manipulación dental o infección gingival, en pacientes con deficiente higiene bucal. Es usual que la manifestación inicial sea la aparición de aumento de volumen doloroso en la región de la mandíbula; clínicamente, suele sospecharse un tumor o absceso frío. En ocasiones destacan el dolor, la inflamación y la fiebre, imitando el cuadro de una infección piógena. En los casos crónicos pueden encontrarse fistulas. La infección de tejidos blandos es más común que la afección ósea. Puesto que la actinomicosis se disemina sin respetar los planos tisulares, la infección de los ganglios regionales no es un rasgo característico, aunque puede ocurrir. Es poco frecuente la extensión de la actinomicosis bucofacial a lengua, hipofarínge, laringe, órbita, las paratiroides o las glándulas lagrimales. Como en otras formas de actinomicosis, la infección cervicofacial se confunde frecuentemente con tumores, tuberculosis, o infecciones piógenas o micóticas. El diagnóstico de actinomicosis puede establecerse por biopsia o por frotis y cultivo de la secreción que drena de las fistulas.

Infección pulmonar La aspiración de los microorganismos de la orofaringe provoca actinomicosis pulmonar. Sin embargo, es poco común el antecedente de un episodio franco de aspiración. La enfermedad tiene una aparición insidiosa y un curso subagudo. Característicamente el cuadro se compone de tos, hemoptisis, molestias en la pared torácica, fiebre y pérdida de peso. Es menos usual que exista osteoartropatía pulmonar. Los hallazgos radiológicos son variables e incluyen infiltrados en parches, lesiones ocupativas o cavitadas. Localizada en la pleura, la infección puede extenderse directamente hacia el espacio pleural, las costillas y la pared torácica, dando origen a empiemas, osteomielitis y trayectos fistulosos. Con menos frecuencia la actinomicosis torácica puede extenderse al mediastino y semejar un cuadro de pericarditis. Debe hacerse diagnóstico diferencial con carcinomas, tuberculosis, infecciones bacterianas, nocardiosis y micosis profundas.

En presencia de compromiso de la pleura o la pared torácica no suele ser problemático establecer el diagnóstico de actinomicosis. *A israelii* es parte de la flora oral normal, de manera que su aislamiento del esputo o de un lavado broncoscópico no establece el diagnóstico. Es frecuente que para llegar al diagnóstico se requiera aspiración percutánea con aguja, biopsia por broncoscopia o biopsia pulmonar a cielo abierto.⁵¹

Infección gastrointestinal La actinomicosis gastrointestinal parece ocurrir cuando existe daño previo de la mucosa intestinal que permite que los microorganismos provenientes de la boca tengan acceso a tejidos vulnerables. Puede afectarse cualquier parte del tubo digestivo, pero lo más frecuente es que ocurra invasión ileocecal, casi siempre después de una apendicitis. La enfermedad puede diseminarse al epiplón, los ganglios linfáticos mesentéricos y las vísceras intrabdominales; además, puede producir invasiones fistulosas de la pared abdominal o el periné. Los síntomas iniciales son el dolor y la fiebre, y las masas palpables y fistulas son los signos más usuales. El diagnóstico diferencial debe hacerse con carcinomas, tuberculosis y enfermedad de Crohn. A menos que existan fistulas, se requiere cirugía para el diagnóstico. Si la vejiga está afectada pueden existir gránulos de azufre en la orina. Para establecer el diagnóstico puede requerirse una investigación cuidadosa por el patólogo, aun cuando se efectúe biopsia por excisión. Es importante confirmar el diagnóstico, ya que la actinomicosis requiere administración de antibióticos en el posoperatorio para evitar la enfermedad recurrente.

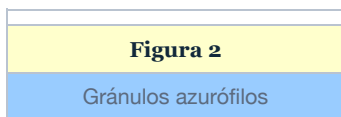
Infección pélvica Si bien antiguamente era una rareza, en la actualidad la actinomicosis pélvica se reconoce con mayor frecuencia, desde que se observó su asociación con el uso de dispositivos intrauterinos en 1974. No se conoce con certeza la patogenia de la actinomicosis pélvica. La enfermedad tal vez se origine por el ascenso de los microorganismos que llegan al periné desde la orofaringe después de atravesar el tubo digestivo. Aunque por lo general no se le considera como un residente normal de los órganos genitales de la mujer, *A israelii* puede ser un saprófito relativamente frecuente en esta región. La enfermedad clínica puede presentarse como endometritis, salpingo-ooritis o absceso tubo-ovárico, la invasión vesical o sistémica a partir de un foco vaginal es rara. El tratamiento óptimo para la colonización por *Actinomyces* en mujeres asintomáticas requiere de mayor estudio, y se ha sugerido el retiro del DIU. No se sabe cuál es la importancia de los antibióticos en el tratamiento. El diagnóstico diferencial debe hacerse con la enfermedad pélvica inflamatoria. Por lo común se requiere cirugía para establecer el diagnóstico. La actinomicosis del aparato genitourinario masculino es rara, pero se ha notificado infección prostática.

Infección diseminada Lo más frecuente es que la actinomicosis diseminada sea resultado de la diseminación hematógena de un foco pulmonar. Este es un problema poco común, que puede afectar los tejidos blandos, los huesos, el cerebro y las vísceras. En el examen físico destacan las lesiones sólidas, los abscesos y las fistulas, al igual que en las formas más comunes de actinomicosis.

DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

El diagnóstico de la actinomicosis depende de la identificación de los microorganismos por el frotis, cultivo, o ambos. Los actinomicetos son microorganismos delgados, gram positivos, filamentosos y ramificados que pueden fragmentarse en

formas cocobacilares que semejan difteroides. A este respecto, los actinomicetos son idénticos a las especies de *Nocardia*. Aunque tradicionalmente se ha creído que las especies de *Nocardia* y *Actinomyces* podrían diferenciarse morfológicamente con base en que sólo las primeras son ácidorresistentes, *A. israelii* puede también ser ácidorresistente cuando se le tiñe en tejidos con tinciones modificadas de acidorresistencia. La identificación de los gránulos azurófilos en las vísceras establece el diagnóstico de actinomicosis; estas estructuras no se presentan en la nocardiosis. Macroscópicamente, los gránulos azurófilos pueden observarse como pequeñas partículas blanquecino-amarillentas, y microscópicamente como masas de filamentos bacterianos que se distribuyen en forma radiada [ver figura 2]. En la actinomicosis los cortes de tejido pueden mostrar necrosis tisular con infiltración de polimorfonucleares, formación de abscesos y fibrosis importante con aparición de trayectos fistulosos e inflamación granulomatosa.



Puesto que *A. israelii* es un anaerobio estricto, es indispensable contar con buenas técnicas para cultivo en condiciones anaeróbicas. Por lo tanto, las muestras deben trasladarse rápidamente al laboratorio de microbiología. Estos microorganismos crecerán en el medio bacteriológico rutinario, pero suelen requerir de 3 a 7 días de incubación antes de poder observarse las colonias características. En los pacientes con actinomicosis pueden también cultivarse algunas otras bacterias aeróbicas y anaeróbicas; ello es reflejo de la naturaleza polimicrobiana de muchas infecciones por anaerobios.

A menudo se requiere cirugía para el diagnóstico de la actinomicosis, y la extirpación de tejidos desvitalizados puede ser terapéuticamente útil, aunque no suele ser necesario efectuar una ablación quirúrgica extensa. Los antibióticos son la base del tratamiento; la penicilina es el medicamento de elección. Por lo general se administran dosis diarias de 10 a 20 millones de unidades por vía intravenosa durante un periodo de 2 a 4 semanas, seguidas por tratamiento oral durante 3 a 6 meses. Estos esquemas tan prolongados de tratamiento están diseñados para evitar infecciones recurrentes. En los pacientes alérgicos a la penicilina la tetracilina es el medicamento de elección; la clindamicina, la ceftriaxona,⁵² y la ciprofloxacina⁵³ también se han utilizado con éxito en un pequeño número de casos. Con el tratamiento antibiótico intensivo el pronóstico es excelente.

Anaerobios con significado clínico diverso

Las especies *Fusobacterium*, bacilos gram negativos que típicamente tienen extremos en punta, residen en la orofaringe y, en menor grado, en el tubo digestivo.⁵⁴ Seis especies *Fusobacterium* se han asociado con enfermedad humana y, de éstas, *F. nucleatum* es la más importante. Estas bacterias pueden participar en infecciones de la cabeza y el cuello (incluyendo tromboflebitis supurativa), infecciones pleuropulmonares y, con menos frecuencia, bacteremias⁵⁵ o abscesos intrabdominales. Estos organismos son sensibles a la penicilina.

Los peptococos y peptoestreptococos, cocos gram positivos pequeños que son parte de la flora oral, gastrointestinal y genitourinaria normales, pueden participar en infecciones mixtas que se originan en estas regiones. Son sensibles a la penicilina.

Las especies *Veillonella* son cocos gram negativos anaeróbicos que en ocasiones se aíslan de infecciones mixtas, pero su patogenia es incierta. *P. acnes* es un bacilo anaeróbico gram positivo que es parte de la flora cutánea normal y que en ocasiones se aísla en hemocultivos, casi siempre como un contaminante. Otro bacilo anaeróbico gram positivo con muy baja virulencia es *Lactobacillus*, el miembro predominante de la flora normal de la vagina. A pesar de su baja virulencia, estos organismos pueden en ocasiones causar infecciones serias.⁵⁶

Bibliografia

1. Duerden BI: Virulence factors in anaerobes. Clin Infect Dis 18(suppl 4):S253, 1994
2. Botta GA, Arzese A, Minisini R, et al: Role of structural and extracellular virulence factors in gram-negative anaerobic bacteria. Clin Infect Dis 18(suppl 4):S260, 1994
3. Nichols RL, Smith JW: Anaerobes from a surgical perspective. Clin Infect Dis 18(suppl 4):S280, 1994
4. Goldstein EJC: Selected nonsurgical anaerobic infections: therapeutic choices and the effective armamentarium. Clin Infect Dis 18(suppl 4):S273, 1994
5. Jousimies-Somer H, Savolainen S, Makitie A, et al: Bacteriologic findings in peritonsillar abscesses in young adults. Clin Infect Dis 16(suppl 4):S292, 1993
6. Tanner A, Stillman N: Oral and dental infections with anaerobic bacteria: clinical features, predominant pathogens, and treatment. Clin Infect Dis 16(suppl 4):S304, 1993
7. Bartlett JG: Anaerobic bacterial infections of the lung and pleural space. Clin Infect Dis 16(suppl 4):S248, 1993
8. Eschenbach DA: Bacterial vaginosis and anaerobes in obstetric-gynecologic infection. Clin Infect Dis 16(suppl 4):S282, 1993
9. Gerding DN: Foot infections in diabetic patients: the role of anaerobes. Clin Infect Dis 20(suppl 2):S283, 1995
10. Brook I, Frazier EH: Anaerobic osteomyelitis and arthritis in a military hospital: a 10-year experience. Am J Med 94:21, 1993 [PMID 8420297]
11. Goldstein EJC: Anaerobic bacteremia. Clin Infect Dis 23(suppl 1):S97, 1996
12. Peraino VA, Cross SA, Goldstein EJC: Incidence and clinical significance of anaerobic bacteremia in a community hospital. Clin Infect Dis 16(suppl 4):S288, 1993
13. Skiest DJ, Steiner D, Werner M, et al: Anaerobic pericarditis: case report and review. Clin Infect Dis 19:435, 1994 [PMID 7811862]
14. Finegold SM, Wexler HM: Present status of therapy for anaerobic infections. Clin Infect Dis 23(suppl 1):S9, 1996
15. Snyderman DR, McDermott L, Cuchural GJ, et al: Analysis of trends in antimicrobial resistance patterns among clinical isolates of *Bacteroides fragilis* group species from 1990 to 1994. Clin Infect Dis 23(suppl 1):S54, 1996
16. Wexler HM: Susceptibility testing of anaerobic bacteria: the state of the art. Clin Infect Dis 16(suppl 4):S328, 1993
17. Goldstein EJC: Possible role for the new fluoroquinolones (levofloxacin, grepafloxacin, trovafloxacin, clinafloxacin, sparfloxacin, and DU-6859a) in the treatment of anaerobic infections: review of current information on efficacy and safety. Clin Infect Dis 23(suppl 1):S25, 1996

18. Stevens DL, Bryant AE: Pathogenesis of *Clostridium perfringens* infection: mechanisms and mediators of shock. Clin Infect Dis 25(suppl 2):S160, 1997
19. Mendes CM, Oplustil CP, dos Santos TJL, et al: *Clostridium perfringens* as a cause of infectious endocarditis in a patient with a vascular prosthesis. Clin Infect Dis 22:866, 1996
20. Borriello SP: Clostridial disease of the gut. Clin Infect Dis 20(suppl 2):S242, 1995
21. Barbut F, Corthier G, Charpak Y, et al: Prevalence and pathogenicity of *Clostridium difficile* in hospitalized patients: a French multicenter study. Arch Intern Med 156:1449, 1996 [PMID 8678714]
22. Samore MH, DeGirolami PC, Tlucko A, et al: *Clostridium difficile* colonization and diarrhea at a tertiary care hospital. Clin Infect Dis 18:181, 1994 [PMID 8161624]
23. Simor AE, Yake SL, Tsimidis K: Infection due to *Clostridium difficile* among elderly residents of a long-term-care facility. Clin Infect Dis 17:672, 1993 [PMID 7903557]
24. Samore MH, Venkataraman L, DeGirolami PC, et al: Clinical and molecular epidemiology of sporadic and clustered cases of nosocomial *Clostridium difficile* diarrhea. Am J Med 100:32, 1996 [PMID 8579084]
25. Anand A, Glatt AE: *Clostridium difficile* infection associated with antineoplastic chemotherapy: a review. Clin Infect Dis 17:109, 1993 [PMID 8353229]
26. Fekety R, Shah AB: Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* colitis. JAMA 269:71, 1993 [PMID 8416409]
27. Kelly CP, Pothoulakis C, La Mont JT: *Clostridium difficile* colitis. N Engl J Med 330:257, 1994 [PMID 8043060]
28. Gerding DN: Diagnosis of *Clostridium difficile*-associated disease: patient selection and test perfection. Am J Med 100:486, 1996
29. Wnisch C, Parschalk B, Hasenhundl M, 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]
30. Kuhl SJ, Tang YJ, Navarro L, et al: Diagnosis and monitoring of *Clostridium difficile* infections with the polymerase chain reaction. Clin Infect Dis 16(suppl 4):S234, 1993
31. Fekety R, McFarland LV, Surawicz CM, et al: Recurrent *Clostridium difficile* diarrhea: characteristics of and risk factors for patients enrolled in a prospective, randomized, double-blinded trial. Clin Infect Dis 24:324, 1997 [PMID 9114180]
32. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, et al: A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. JAMA 271:1913, 1994 [PMID 8201735]
33. Pear SM, Williamson TH, Bettin KM, et al: Decrease in nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhea by restricting clindamycin use. Ann Intern Med 120:272, 1994 [PMID 8080497]
34. Wilcox MH: Cleaning up *Clostridium difficile* infection. Lancet 348:767, 1996
35. Johnson JS, Homann SR, Bettin KM, et al: Treatment of asymptomatic *Clostridium difficile* carriers (fecal excretors) with vancomycin or metronidazole. Ann Intern Med 117:287, 1992

36. Feldman RJ, Kallich M, Weinstein MP: Bacteremia due to *Clostridium difficile*: case report and review of extraintestinal *C. difficile* infections. Clin Infect Dis 20:1560, 1995
37. Byl B, Jacobs F, Struelens MJ, et al: Extraintestinal *Clostridium difficile* infections. Clin Infect Dis 22:712, 1996 [PMID 8729213]
38. Centers for Disease Control and Prevention: Tetanus-Kansas, 1993. JAMA 271:1732, 1994
39. Progress toward the global elimination of neonatal tetanus, 1989-1993. MMWR 43:885, 1994
40. Sanford JP: Tetanus: forgotten but not gone. N Engl J Med 332:812, 1995
41. Gergen PJ, McQuillan GM, Kiely M, et al: A population-based serologic survey of immunity to tetanus in the United States. N Engl J Med 32:761, 1995 [PMID 7862178]
42. Silveira CM, Caceres VM, Dutra MG, et al: Safety of tetanus toxoid in pregnant women: a hospital-based case-control study of congenital anomalies. Bull WHO 73:605, 1995
43. Bowie C: Tetanus toxoid for adults: too much of a good thing. Lancet 348:1187, 1996
44. Sears CL, Myers LL, Lazenby A, et al: Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*. Clin Infect Dis 20(suppl 2):S142, 1995
45. Pantosti A, Menozzi MG, Frate A, et al: Detection of enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* and its toxin in stool samples from adults and children in Italy. Clin Infect Dis 24:12, 1997 [PMID 8994748]
46. Redondo MC, Arbo MDJ, Grindlinger J, et al: Attributable mortality of bacteremia associated with the *Bacteroides fragilis* group. Clin Infect Dis 20:1492, 1995 [PMID 7548498]
47. Apotheloz C, Regamey C: Disseminated infection due to *Actinomyces meyeri*: case report and review. Clin Infect Dis 22:621, 1996 [PMID 8729199]
48. Fife TD, Finegold SM, Grennan T: Pericardial actinomycosis: case report and review. Rev Infect Dis 13:120, 1991 [PMID 2017611]
49. Lam S, Samraj J, Rahman S, et al: Primary actinomycotic endocarditis: case report and review. Clin Infect Dis 16:481, 1993 [PMID 8513051]
50. Miyamoto MI, Fang FC: Pyogenic liver abscess involving *Actinomyces*: case report and review. Clin Infect Dis 16:303, 1993 [PMID 8443315]
51. Hsieh M, Liu H-P, Chang J-P, et al: Thoracic actinomycosis. Chest 104:366, 1993 [PMID 8339619]
52. Skoutelis A, Petrochilos J, Bassaris H: Successful treatment of thoracic actinomycosis with ceftriaxone. Clin Infect Dis 19:161, 1994 [PMID 7948522]
53. Macfarlane DJ, Tucker LG, Kemp RJ: Treatment of recalcitrant actinomycosis with ciprofloxacin. J Infect 27:177, 1993 [PMID 8228300]
54. Bennett KW, Eley A: Fusobacteria: new taxonomy and related diseases. J Med Microbiol 39:246, 1993

55. Bourgault AM, Lamothe F, Dolce F, et al: *Fusobacterium* bacteremia: clinical experience with 40 cases. Clin Infect Dis 25(suppl 2):S181, 1997
56. Brook I, Frazier EH: Significant recovery of nonsporulating anaerobic rods from clinical specimens. Clin Infect Dis 16:476, 1993 [PMID 8513050]

Figuras

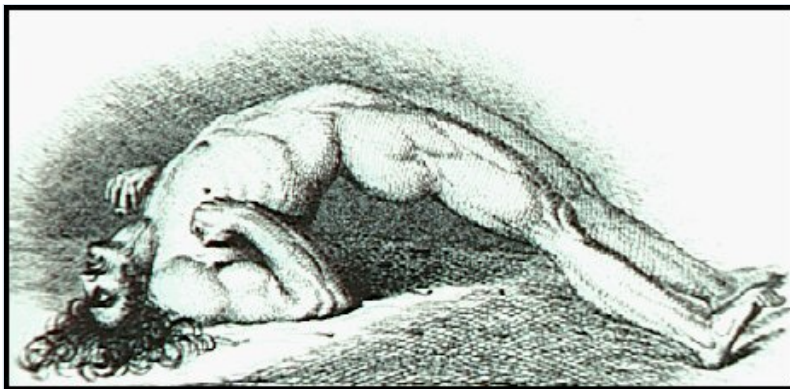


Figura 1 Espasmo por tétanos Los espasmos de un soldado herido, con tétanos, fueron ilustrados así por el cirujano y anatomista escocés Sir Charles Bell en su libro *The Anatomy and Philosophy of Expression*, publicado en 1832. Se observan los signos clásicos del tétanos: risa sardónica, trismus y opistótonos.

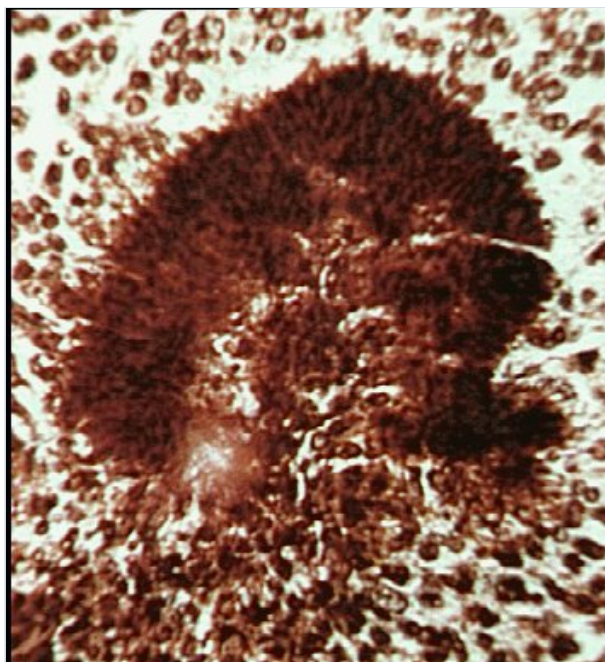


Figura 2 Gránulos azurófilos Los gránulos azurófilos consisten en masas de filamentos bacterianos que se agrupan en proyecciones radiadas. Son un hallazgo específico de actinomicosis cuando se les encuentra en infecciones viscerales.

VI SIFILIS Y TREPONEMATOSIS NO VENEREAS

DR. DAVID A. RELMAN

DR. MORTON N. SWARTZ

DR. PETER F. WELLER

Sífilis

La sífilis es un padecimiento infeccioso causado por *Treponema pallidum*. Al contrario de las teorías previas sobre los orígenes de la sífilis, los análisis de esqueletos sugieren que la enfermedad existía en Norte y Sudamérica en una forma no venérea antes de la llegada de Colón.¹ Aunque la forma de sífilis que ocurre en la actualidad se transmite casi en forma exclusiva por vía sexual, en ocasiones puede desarrollarse como una infección congénita adquirida en el útero. Las manifestaciones clínicas son variadas, dependiendo del estado cronológico de la enfermedad.² En la sífilis primaria la lesión inicial (chancro) se desarrolla en el sitio de inoculación después de un periodo de incubación de alrededor de 3 a 4 semanas. En la fase secundaria aparecen lesiones mucocutáneas, diseminadas, linfadenopatía y manifestaciones sistémicas. La fase latente es de duración variable y no produce datos clínicos, siendo la única evidencia de la infección las pruebas serológicas reactivas. La fase terciaria se caracteriza por el desarrollo de lesiones destructivas en la piel, el sistema esquelético, la aorta y el sistema nervioso central.

ETIOLOGIA Y EPIDEMIOLOGIA

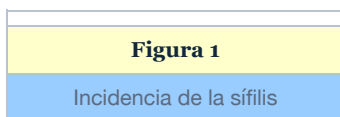
T. pallidum es una espiroqueta delgada, enrollada en forma apretada, que se visualiza con facilidad por microscopía de campo oscuro o mediante tinción con sales de plata. Es activamente móvil, exhibiendo una rotación en sacacorchos característica alrededor de su eje longitudinal. Espiroquetas saprófitas de la mucosa oral y genital se parecen mucho morfológicamente a *T. pallidum*. La cepa de Reiter (*T. phagedenis*), que en un principio se obtuvo de supuestas lesiones sífilicas, puede mantenerse en medios artificiales, mientras que *T. pallidum* aislado clínicamente no puede cultivarse in vitro.

Además de la infección natural, los humanos son muy susceptibles a la infección experimental con *T. pallidum*. La inoculación intracutánea de cepas virulentas de *T. pallidum* (cepa de Nichols) en voluntarios humanos indica que el inóculo con alrededor de 50 a 60 organismos es capaz de causar infección en el 50 por ciento de las veces. *T. pallidum* es destruido fácilmente por diversos agentes desinfectantes físicos y químicos, incluyendo el calor, la desecación, los jabones y los detergentes. El almacenamiento de la sangre durante 48 horas a la temperatura del refrigerador evita la transmisión de la sífilis por transfusión.

Los humanos son los únicos huéspedes naturales conocidos de *T. pallidum*. La sífilis es transmitida casi siempre por actividad sexual, a través del contacto directo con las lesiones mucocutáneas de las etapas primarias o secundarias de la enfermedad. La sífilis tardía o terciaria rara vez es transmisible. Sin embargo una mujer embarazada no tratada, puede transmitir la enfermedad al feto sin importar el estadio de la enfermedad. En raros casos la sífilis se contrae a través del contacto personal no sexual, por inoculación accidental y mediante la transfusión sanguínea.

En los Estados Unidos la incidencia de sífilis disminuyó alrededor de un 90 por ciento de los años 40 a los 70 como resultado de la introducción de los antibióticos, alcanzando su frecuencia más baja en 1956 [ver figura 1]. Recientemente

han ocurrido dos epidemias del padecimiento en los Estados Unidos.³ La primera epidemia alcanzó su mayor intensidad en 1982 (con una incidencia de 33 por 100,000 personas) y afectó sobre todo a varones homosexuales y bisexuales. Esta cedió entre 1982 y 1985, quizá como reflejo del cambio en el comportamiento sexual en respuesta a la epidemia de SIDA.



La segunda epidemia ocurrió a finales de los años 80, cuando la incidencia de la sífilis (en especial de la primaria, secundaria y congénita) aumentó en un dramático 75 por ciento. El pico epidémico sucedió en 1990, con 134,000 casos y una incidencia de 54 por 100,000 en los Estados Unidos (para la sífilis primaria y secundaria la incidencia fue de 20 por 100,000).^{4,5} La incidencia de casos nuevos de sífilis primaria y secundaria fue más alta en los estados del sur de ese país. Varias características socioeconómicas y demográficas distinguen a esta segunda epidemia de la primera: existió una proporción excesiva de mujeres, afroamericanos y adolescentes,⁶ ocurrió sobre todo en áreas urbanas extensas y entre heterosexuales que notificaron uso de drogas (en especial de cocaína) e intercambio de sexo por drogas o dinero.^{6,7} La reducción en los recursos para los programas de control de la sífilis y de otras medidas de salud pública contribuyeron al aumento de los casos.

La incidencia de sífilis congénita, que refleja la incidencia de sífilis primaria y secundaria en mujeres en edad reproductiva, pero ocurre alrededor de un año después, aumentó de 158 casos en 1983 a 4,398 casos en 1991.⁸ En este último año las tasas más altas se notificaron en ciudades del noreste y en Washington, D.C. Una causa de esta fase trágica y previsible de la epidemia de sífilis fue la expansión de la definición para sífilis congénita de 1988 a 1989.⁹ Sin embargo, otra causa más importante pudo ser el cuidado prenatal y escrutinio serológico insuficientes.⁹

La incidencia de todas las etapas de la sífilis ha disminuido desde 1990.^{4,5} Existieron 53,000 casos de sífilis en cualquier estadio en los Estados Unidos en 1996, la menor incidencia desde 1956. Sin embargo, los afroamericanos y los estados del sur siguen teniendo una proporción exagerada de casos. Los motivos de esta reducción no son claros, sin embargo, el aumento en los recursos para programas de control de la enfermedad, las estrategias alternativas para controlar la enfermedad y los cambios en el comportamiento de las personas pertenecientes a grupos de alto riesgo pueden ser responsables en parte. No se ha observado disminución en la incidencia de la enfermedad en África y otras regiones del mundo en desarrollo. En Rusia, la disolución de la antes Unión Soviética, una epidemia de uso de drogas ilícitas y el deterioro de la infraestructura de salud pública contribuyeron al incremento de 62 veces en los casos reportados de sífilis entre 1988 y 1996.¹⁰

La epidemiología de la sífilis se ha relacionado con la de la infección por VIH. Han surgido factores de riesgo que son comunes para ambas enfermedades y una prueba serológica positiva para alguna de las dos enfermedades implica un factor importante de riesgo para la presencia de la otra [*ver adelante*, Sífilis e infección por VIH]. Es crucial el investigar en forma rutinaria la presencia de sífilis para controlar la diseminación de la infección.¹¹

PATOGENIA E HISTORIA NATURAL

Las lesiones de la sífilis temprana tienen abundantes espiroquetas. El suero de los condilomas planos llega a contener millones de organismos por mililitro. Las espiroquetas penetran con rapidez en las mucosas intactas o en lesiones de la piel. Alcanzan en poco tiempo los linfáticos locales y el torrente sanguíneo. A las pocas horas de la exposición, una infección sistémica va en progreso, aun cuando no halla evidencia clínica o serológica. El periodo de incubación varía desde 10 hasta 60 días, durante los cuales ocurre espiroquetemia. *T. pallidum* deja entonces el torrente sanguíneo e invade y viaja a través de las uniones intercelulares estrechas que se encuentran entre las células del endotelio vascular. Las espiroquetas se

multiplican en el sitio de la inoculación, y cuando alcanzan una densidad de alrededor de 10^7 g de tejido, llega a ser visible la lesión primaria. El chancro persiste durante un periodo de 1 a 6 semanas para luego resolverse espontáneamente.

Las manifestaciones sistémicas y mucocutáneas de la sífilis secundaria se desarrollan cerca de 6 semanas después de la curación del chancro. Además de la piel y las mucosas, otros órganos pueden afectarse, incluyendo ganglios linfáticos, sistema nervioso central, hígado, ojo, huesos y articulaciones. Puede aislarse *T. pallidum* del líquido cefalorraquídeo de por lo menos el 30 por ciento de los pacientes con sífilis primaria o secundaria no tratada, a pesar de la ausencia de evidencia clínica o de laboratorio de afección del SNC en algunos casos.¹² La erupción cutánea suele sanar en forma espontánea en 1 a 6 semanas. En todos estos sitios, la respuesta inmune celular local en las lesiones tanto de la sífilis primaria como secundaria se caracteriza en parte por la expresión de células T cooperadoras que expresan un perfil de citocinas de tipo 1 (TH₁).¹³ Algunos de estos datos son semejantes a los de otra enfermedad por espiroquetas, la enfermedad de Lyme en fase temprana; sin embargo, el grado en el que las defensas inmunológicas del huésped son adecuadas para eliminar los organismos y la manera como deben diseñarse los esquemas de tratamiento de la enfermedad temprana para penetrar en forma óptima en el SNC no son claros aún.

Después de la resolución aparente de la erupción cutánea en la sífilis secundaria, la enfermedad inicia su fase latente, durante la cual se evidencia solo por las pruebas serológicas positivas. La escasez de proteínas inmunogénicas y la ausencia de lipopolisacáridos en la membrana exterior de *T. pallidum* puede explicar la persistencia de este organismo y la respuesta inmunológica ineficaz del huésped.¹⁴ Algunas lipoproteínas de la membrana de *T. pallidum* pueden despertar respuestas autoinmunes al parecerse a epítopes de la fibronectina y la colágena.¹⁵ La sífilis latente se subdivide en un periodo temprano y uno tardío. Las infecciones latentes de menos de un año de duración se consideran tempranas, mientras que las que persisten por más de ese tiempo se consideran en fase tardía. Es importante reconocer el periodo de latencia temprana, ya que cerca del 25 por ciento de los pacientes no tratados sufrirán cuando menos una recaída mucocutánea durante los 2 primeros años después de la infección inicial. Aproximadamente el 90 por ciento de estas recaídas ocurren durante el primer año,¹⁶ lo que hace esencial la detección de tales individuos para el control de la enfermedad. El periodo de latencia puede extenderse durante toda la vida del paciente, o ser seguido después de 20 años o más por las manifestaciones terciarias de la sífilis.

La etapa de sífilis terciaria, o tardía, se caracteriza particularmente por lesiones destructivas de la aorta, SNC, piel y estructuras esqueléticas. El conocimiento actual de la historia natural de la sífilis terciaria y del desarrollo de las lesiones se debe principalmente a los estudios de Oslo¹⁷ y Tuskegee.¹⁸ En el estudio de Oslo se analizó en forma retrospectiva a la población 40 a 60 años después del diagnóstico inicial, sólo el 11 por ciento de los pacientes no tratados murieron por sífilis y el 10 por ciento tuvo sífilis cardiovascular. Se desarrolló neurosífilis (tabes dorsal, sífilis meningovascular, parálisis general o los gomas del cerebro) en el 7 por ciento de los pacientes, incluyendo a individuos infectados antes de los 15 años de edad. La sífilis tardía benigna, caracterizada sobre todo por gomas de la piel, huesos e hígado, ocurrió en el 16 por ciento de los pacientes no tratados.¹⁷

En el estudio prospectivo de Tuskegee, después de 20 años de seguimiento, la causa primaria de muerte en el 30 por ciento de los pacientes infectados fue la afección sifilítica del aparato cardiovascular o del sistema nervioso central.¹⁸

La endarteritis obliterativa es una característica patológica prominente de todas las etapas activas de la sífilis. Es típico un infiltrado perivascular de linfocitos, monocitos y células plasmáticas. La aortitis sifilítica, lesión básica de la sífilis cardiovascular, se desarrolla como consecuencia de una endarteritis de la vasa vasorum de la pared de la aorta ascendente. Las características histológicas de la sífilis meningovascular son arteritis de los vasos meníngeos, aracnoiditis y lesiones cerebrales secundarias a pequeñas oclusiones vasculares. En las paresias, la infección de pequeños vasos sanguíneos se acompaña de degeneración neuronal.

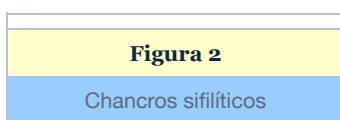
Los gomas, la manifestación más común de la sífilis terciaria, se desarrollan en pacientes no tratados o manejados en forma

inadecuada. También se piensa que se producen en pacientes sífilíticos bien tratados previamente, como una respuesta de hipersensibilidad a la reinfección o la reactivación. Pueden ocurrir en cualquier tejido pero en forma característica se localizan en la piel y en los huesos. La apariencia microscópica es la de una necrosis caseosa con una respuesta granulomatosa alrededor. Es raro encontrar *T. pallidum* en los gomas; sin embargo, con métodos moleculares sensibles, como la reacción en cadena de la polimerasa, puede detectarse ADN de *T. pallidum* en estas lesiones, lo que sugiere un papel activo de los organismos intactos en la formación de los gomas.¹⁹

La historia natural de la sífilis en presencia de infección concomitante por VIH puede ser un poco diferente de la de la sífilis sola, y esta diferencia requiere de modificaciones en el tratamiento del paciente. La relación entre la sífilis y la infección por VIH se analiza más adelante [ver adelante, Sífilis e infección por VIH].

CARACTERISTICAS CLINICAS DE LA SIFILIS PRIMARIA

El primer signo clínico de la sífilis es el chancro. Empieza como una pápula solitaria que aparece donde ha ocurrido la inoculación del treponema 3 a 4 semanas antes. La porción central de la lesión se ulcera y a menudo se cubre por una costra. La periferia de la lesión está elevada e indurada. Los chancros son usualmente lesiones solitarias, pero con alguna frecuencia se llegan a observar lesiones primarias múltiples. Las lesiones individuales varían en tamaño desde unos cuantos milímetros a 1-2 cm [ver figura 2].



Los chancros se localizan con mayor frecuencia, aunque no en forma exclusiva, sobre los genitales, siendo indoloros, a menos que se infecten de modo secundario. En hombres homosexuales se encuentran cada vez más lesiones primarias en el canal anal y sobre el área perianal. El dolor rectal y la secreción mucopurulenta es un hombre homosexual sugiere el diagnóstico de proctitis gonocócica o linfogranuloma venéreo anorrectal, pero los mismos síntomas asociados con una masa rectal ulcerada pueden deberse algunas veces a una proctitis sífilítica. Los chancros genitales en la mujer pasan desapercibidos fácilmente debido a su localización dentro de la vagina o sobre el cervix, donde la lesión semeja una erosión cervical o sugiere un carcinoma ulcerado. Rara vez ocurren lesiones primarias intrauretrales. Los chancros extragenitales pueden ocurrir en cualquier lugar del cuerpo, y en los hombres homosexuales se observan en especial sobre la cavidad oral (v.gr., labios, lengua, amígdalas). Los chancros extragenitales sobre los dedos y labios tienden a ser algo dolorosos. En los pacientes con sífilis primaria existe linfadenopatía regional no supurativa, con consistencia de caucho y no dolorosa. El chancro cura en 1 a 6 semanas, aún sin tratamiento, dejando una cicatriz atrófica delgada.

Las lesiones primarias atípicas son bastante comunes y no deben pasar desapercibidas. Pueden tomar la forma de pápulas pequeñas o lesiones erosivas muy poco profundas. El examen en campo oscuro es esencial para evaluar estas lesiones sospechosas, si el estudio da un resultado negativo, debe repetirse durante 3 días sucesivos.

Diagnóstico diferencial

Las lesiones genitales más comunes que semejan una sífilis primaria son las causadas por trauma con o sin infección agregada, herpes genital, chancroide, linfogranuloma venéreo, liquen plano o granuloma inguinal. El herpes genital se caracteriza por racimos de vesículas dolorosas que llegan a erosionarse y a menudo recurren. La linfadenopatía satélite es una característica del herpes genital, al igual que de la sífilis. El examen en campo oscuro es negativo, pero se observan células gigantes multinucleadas en los frotis teñidos con Wright-Giemsa. Las lesiones del chancroide son ulceraciones o erosiones comúnmente múltiples, dolorosas, superficiales y blandas, acompañadas de adenopatía inguinal dolorosa. El

examen en campo oscuro es negativo, pero el agente causal, *Hemophilus ducreyi*, puede identificarse en los cultivos. El líquen plano consiste en pápulas violáceas planas que son a menudo pruriginosas y algunas veces se fusionan en una configuración anular. El granuloma inguinal es una lesión granulosa elevada, blanda y no dolorosa. En los pacientes con granuloma inguinal no se observa una verdadera linfadenopatía, pero se presentan pseudobubones. Esta enfermedad es rara en los climas templados. El examen en campo oscuro es negativo, pero las muestras teñidas con Wright-Giemsa muestran los bacilos redondos (*Calymmatobacterium granulomatis*) dentro de células fagocíticas.

CARACTERISTICAS CLINICAS DE LA SIFILIS SECUNDARIA

La naturaleza sistémica de la sífilis secundaria se evidencia por la multiplicidad de órganos afectados y la presencia de fiebre, cefalea, malestar y en ocasiones anorexia. Es común la linfadenopatía generalizada, que constituye una clave diagnóstica importante, y cuando las manifestaciones son floridas suele existir esplenomegalia.

Lesiones de piel y mucosas

El diagnóstico suele sospecharse por las lesiones de la piel y las mucosas. Las lesiones de la piel tienden a estar distribuidas simétricamente y la mayoría de las veces consiste en discretas máculas eritematosas o rosadas [ver figura 3]. En ocasiones estas máculas son muy tenues y visibles sólo en la luz brillante o después de la vasodilatación que sigue a un baño. Este exantema precede a una erupción maculopapular más pronunciada. Las escamas superficiales de las lesiones papulares producen las llamadas sífilides papuloescamosas, con una apariencia parecida a la psoriasis. La necrosis de estas pápulas produce lesiones pustulares. En las personas que no son blancas son más comunes las lesiones papulares, anulares y circinadas. Las lesiones de la sífilis secundaria casi nunca son pruriginosas. En la sífilis secundaria no ocurren lesiones vesiculares en el adulto, pero llegan a presentarse en la sífilis congénita neonatal.

Figura 3
Lesiones de sífilis secundaria

Las máculas (a menudo pigmentadas) y las pápulas existen con frecuencia sobre las palmas de las manos y plantas de los pies. Las lesiones foliculares sobre el cuero cabelludo producen la alopecia areata "apolillada" característica de la sífilis secundaria. En las áreas intertriginosas húmedas (v.gr., la región anogenital) las pápulas se llegan a erosionar, coalescer y a formar una masa hipertrofiada en forma de coliflor muy infecciosa, el condiloma plano [ver figura 4]. Lesiones similares, denominadas pápulas hendidas, ocurren en los ángulos de la boca. Durante la sífilis secundaria se presentan lesiones mucosas, o placas mucosas sobre los labios, en la cavidad oral, en el introito y sobre el glande del pene. Son placas ligeramente elevadas, con una base eritematosa, grises, redondas y no dolorosas. Sobre la lengua aparecen como áreas denudadas. Las placas mucosas son muy infecciosas y tienden a recurrir en los pacientes no tratados. En la sífilis secundaria la úlcera sifilítica de la garganta se manifiesta por inflamación difusa de la faringe y amígdalas.

Figura 4
Condiloma lata por sífilis

En el 20 a 25 por ciento de los pacientes con sífilis temprana no tratada ocurre una o más recaídas mucocutáneas de sífilis secundaria. Las lesiones recurrentes se localizan más a menudo en la cavidad oral o en la región anogenital, siendo común el condiloma plano.

En ocasiones se observa una forma secundaria rara excepcionalmente severa, llamada antes sífilis maligna precoz. Consiste en numerosas lesiones nódulo-pustulares sobre el tronco, las extremidades y algunas veces sobre la mucosa oral, las cuales evolucionan en el curso de meses hacia grandes ulceraciones necróticas.

Manifestaciones poco frecuentes

Meningitis La meningitis sífilítica aguda ocurre en sólo 1 a 2 porciento de los pacientes con sífilis secundaria; sin embargo, el líquido cefalorraquídeo de alrededor del 25 porciento de los pacientes sin síntomas meníngeos es anormal en esta etapa de la enfermedad. La enfermedad sintomática puede ser más frecuente en personas que también están infectadas por el VIH [ver adelante, Sífilis e infección por VIH]. La meningitis puede ocurrir durante el exantema secundario o durante una recaída mucocutánea, pero en alrededor del 50 porciento de los casos se presenta sin acompañarse de lesiones en la piel. La fiebre es por lo común de bajo grado. La enfermedad asume uno de los siguientes patrones:

- 1.Meningitis aséptica con cefalea, náusea, vómito y rigidez de nuca.
- 2.Hidrocefalia sífilítica aguda, con las mismas manifestaciones que la meningitis aséptica así como papiledema. En la mayoría de los casos el papiledema ocurre con incremento de la presión del LCR. En algunos pacientes se presenta con presión del LCR normal y se debe probablemente a la interferencia con el drenaje venoso del nervio óptico causada por extensión del proceso inflamatorio hacia las envolturas meníngeas que cubren el nervio.
- 3.Meningitis sífilítica aguda con alteraciones neurológicas focales (v.gr., hemiparesia, afasia, confusión y convulsiones).
- 4.Meningitis basilar sífilítica aguda caracterizada por signos meníngeos y paresias de nervios craneales; los nervios que con mayor frecuencia se afectan son el tercero, el sexto, el séptimo y el octavo.

La característica del LCR en la meningitis sífilítica aguda es la de una meningitis linfocítica. El recuento celular está generalmente en el límite de 100 a 1,000 células mononucleares mm³ y la concentración de proteínas varía entre 50 y 200 mg/dl. En cerca del 50 porciento de los pacientes la glucosa está disminuida. La meningitis sífilítica aguda responde fácilmente a la penicilina.

En raras ocasiones ocurre disfunción cocleovestibular durante la sífilis secundaria en pacientes sin evidencia clínica de meningitis pero cuyo líquido cefalorraquídeo muestra un incremento leve en los linfocitos. El tratamiento con penicilina causa grados variables de mejoría en la audición. Son factores que predicen una respuesta favorable el antecedente de audición variable, la pérdida auditiva de menos de 5 años de duración y una edad menor de 60 años.²⁸

Durante la sífilis secundaria puede ocurrir neuritis óptica acompañada por edema de la cabeza del nervio (papilitis) y deterioro marcado de la agudeza visual. Este cuadro se asocia con los hallazgos clínicos y de LCR típicos de la meningitis sífilítica. El diagnóstico temprano y el tratamiento con penicilina son esenciales para la recuperación completa de la visión.

La sífilis debe considerarse entre las diversas causas de mielopatía aguda en personas con infección por VIH. En uno de estos pacientes se reportaron deficiencias neurológicas agudas y progresivas en las extremidades inferiores como primera manifestación de la sífilis.²⁰

Iritis La iritis se manifiesta por la congestión de los vasos de la esclera, fotofobia y dolor ocular. Responde bien al tratamiento con penicilina.

Hepatitis Ocurren hepatomegalia leve a moderada y alteraciones en las pruebas de función hepática en cerca del 10 porciento de los pacientes con sífilis temprana. En raras ocasiones el cuadro clínico sugiere una hepatitis A. Puede no

existir erupción cutánea, o una erupción mínima que se atribuya a la hepatitis viral. La prueba serológica para la sífilis es positiva. Probablemente no se observó la lesión genital primaria en etapas tempranas. La biopsia hepática muestra focos de necrosis con un infiltrado mononuclear o granulomas dispersos. La respuesta a la penicilina es rápida.

Nefropatía La afección renal en la sífilis secundaria es poco común. Se manifiesta con proteinuria aislada, síndrome nefrótico o glomerulonefritis aguda. La lesión renal parece ser una enfermedad por complejos inmunes con depósito de IgG y C3 a lo largo de la membrana basal glomerular. Se han demostrado en biopsias renales antígenos treponémicos y anticuerpos antitreponema. La recuperación de la nefropatía de la sífilis secundaria ocurre espontáneamente o con rapidez después de la iniciación del tratamiento con penicilina. La enfermedad renal crónica no es una complicación.

Osteítis La afección ósea es más probable que se asocie con la sífilis congénita o terciaria que con el estado secundario. Sin embargo, puede encontrarse artritis en el 4 a 8 por ciento de los pacientes con sífilis secundaria, y ocurren manifestaciones musculoesqueléticas de cualquier tipo en hasta el 20 por ciento de los casos.²¹ Los cambios radiológicos rara vez se detectan en la osteítis y en la periostitis sifilítica temprana. Los sitios más comunes de afección por osteomielitis sifilítica son los huesos del cráneo, la porción anterior de la tibia y la región distal de la clavícula.

Gastropatía Alguna vez se consideró que la rara afección sifilítica del estómago ocurría solamente en la sífilis terciaria. Una cicatriz difusa en la pared del estómago, el sitio de la afección gomatosa, produce linitis plástica, una deformidad rígida en reloj de arena característica. En la actualidad se reconoce que la gastritis sifilítica puede ocurrir durante la sífilis secundaria y produce náusea, vómito, dolor epigástrico y melena.²² La serie esófagoduodenal y la gastroscopia revelan múltiples ulceraciones o pliegues gástricos hipertrofiados y rigidez de la pared gástrica, sugestivos de infiltración neoplásica. Pueden demostrarse las espiroquetas en biopsias tomadas durante la gastroscopia, particularmente alrededor de los vasos sanguíneos, haciendo innecesaria la exploración quirúrgica. La resolución se logra con el tratamiento con penicilina y antiácidos.

CARACTERISTICAS CLINICAS DE LA SIFILIS LATENTE

La sífilis latente temprana se extiende por 1 año después de la infección, siendo seguida por la sífilis latente tardía, que puede llegar a persistir toda la vida. Las recaídas no son raras y la enfermedad es muy transmisible en los primeros 1 a 2 años. Después de este tiempo las recaídas mucocutáneas ocurren rara vez y también se desarrolla resistencia a la reinfección. La sífilis latente tardía perdura durante toda la vida en cerca de dos tercios de los pacientes no tratados que entran a esta etapa de la enfermedad. La seroconversión espontánea llega a ocurrir en casos raros, pero no indica curación; ocasionalmente pacientes que desarrollan manifestaciones tardías, como tabes dorsal o aortitis, no muestran reactividad a las pruebas de floculación o de reagina sérica. Las pruebas de anticuerpos antitreponema permanecen positivas, y rara vez si es que alguna, llegan a ser negativas.

CARACTERISTICAS CLINICAS DE LA SIFILIS TARDIA

Neurosífilis

La meningitis sifilítica temprana o continua produce los síndromes clínicos de la neurosífilis tardía, como sífilis meningovascular, paresia general, tabes dorsal y atrofia óptica. Aunque por lo general se describe como discreta, estas entidades suelen aparecer como híbridos clínicos (v.gr., taboparesia). Lo más frecuente es que las manifestaciones de la neurosífilis sean tardías y reflejen el tratamiento parcial de las etapas tempranas. La penicilina ha producido una reducción dramática en la incidencia de todas las formas de neurosífilis.

Neurosífilis asintomática En los pacientes no tratados la incidencia de neurosífilis durante los primeros 10 años después de la infección es de alrededor del 20 por ciento. En dos tercios partes de los pacientes la neurosífilis es

asintomática. Se define neurosífilis asintomática cuando, en ausencia de datos neurológicos, se encuentra en el LCR pleocitosis linfocítica o elevación en la concentración de proteínas, o cuando la prueba de anticuerpos no treponema en el líquido es positiva. El diagnóstico suele hacerse al evaluar el LCR en los pacientes con sífilis tardía. Ocurre invasión por espiroquetas al SNC en alrededor del 25 por ciento de los pacientes durante la fase secundaria o de 3 a 18 meses después de la infección. Esta invasión suele ser asintomática. Todas las formas subsecuentes de neurosífilis se asocian con diversos grados de inflamación meníngea. Si el LCR es normal 2 años después de la adquisición de la sífilis el riesgo de neurosífilis subsecuente es de 5 por ciento o menos. La neurosífilis asintomática puede resolverse en forma espontánea en los pacientes no tratados y que se encuentran en las fases tempranas de la enfermedad.

La neurosífilis asintomática es la forma de sífilis más importante que debe reconocerse porque el tratamiento evita la enfermedad sintomática. Por lo tanto, el examen del LCR es esencial en la evaluación de los pacientes con sífilis latente o tardía.

Sífilis meningovascular De las formas de neurosífilis clínica tardía, la enfermedad meningovascular ocupa el tercer lugar en frecuencia (después de la tabes y la paresia). Por lo común se manifiesta clínicamente de 5 a 10 años después de la infección inicial.²³ Como en otras formas de neurosífilis, los hombres se afectan más a menudo que las mujeres. La condición puede presentarse como un evento cerebrovascular en una persona joven, produciendo hemiparesia, afasia y alteraciones de los campos visuales. En ocasiones ocurren convulsiones. La afección de las arterias que irrigan la médula espinal puede producir paraplegia.

El LCR es anormal, con más de 100 linfocitos/mm³, incremento moderado de proteínas, aumento de gamaglobulinas y una prueba serológica positiva.

La tomografía computada cerebral de los pacientes con sífilis meningovascular puede demostrar lesiones nodulares múltiples que se reforan con el medio de contraste, así como áreas hipodensas.²⁴ En la TC las gomas aparecen como áreas de baja densidad de encefalomalacia o como lesiones ocupativas. La imagen por resonancia magnética (IRM) puede mostrar cambios sugestivos de focos múltiples de isquemia o infarto.²⁴ Los datos angiográficos de la sífilis meningovascular son idénticos a los de la vasculitis (i.e., áreas locales de angostamiento y oclusión vascular). En la angiografía el goma cerebral típico se observa como una masa focal rodeada de reforzamiento vascular.

El tratamiento con penicilina detiene la progresión de la sífilis meningovascular. La recuperación funcional depende de la localización y de la magnitud de los infartos.

Paresia generalizada La paresia generalizada, en la actualidad rara, se presenta 15 a 20 años después de la infección primaria, usualmente en hombres de 30 a 50 años de edad. La presentación clínica usual es la demencia, que se manifiesta como pérdida de la memoria reciente, defectos al hablar, deterioro del juicio, apariencia desaliñada y trastornos del afecto, como síntomas maniacos, paranoia, irritabilidad y depresión.

Al ir desarrollándose la demencia se hacen evidentes signos neurológicos (v.gr., temblor de la lengua y manos, lenguaje farfullante o disartria, marcha inestable, apraxias). La paresia puede presentarse también como un trastorno convulsivo de inicio en el adulto. El examen neurológico revela con frecuencia pupilas irregulares, desiguales y fijas (de Argyll Robertson). Como resultado de una encefalitis frontotemporal característica son prominentes los trastornos del juicio y de la conducta, así como los reflejos de succión y de presión. Si no se trata, la paresia general progresa a un estado terminal en el que el paciente permanece postrado en cama, estado conocido como parálisis del demente.

El LCR siempre es anormal, con 10 a 200 linfocitos/mm³, nivel de proteínas elevado (de 50 a 200 mg dl), aumento de gamaglobulinas, prueba de reagin positiva y regiones frontales hipodensas en la TC,²⁴ que se normalizan en forma lenta (más de 1 año) con el tratamiento exitoso.

Si se reconoce en forma temprana y se trata adecuadamente, la progresión de la sífilis se detiene en cerca del 40 por ciento de estos pacientes. Sin embargo, los organismos pueden persistir y la paresia progresar a pesar del uso de las dosis recomendadas de penicilina, lo que sugiere que es necesaria una vigilancia estrecha y un tratamiento más intensivo en estos pacientes.

Tabes dorsal La tabes dorsal o ataxia locomotora generalmente se desarrolla de 15 a 20 años después de la infección inicial. Las manifestaciones principales son ataxia con una base de sustentación más amplia, incontinencia urinaria debida a una vejiga hipotónica, constipación, impotencia y dolores lancinantes (agudos, punzantes), por lo común en las piernas. Los ataques agudos de dolor, o crisis viscerales, semejan un abdomen agudo. La forma más común consiste en dolor epigástrico severo con náusea y vómito. Son menos comunes las crisis intestinales (dolor abdominal y diarrea), la crisis rectal (tenesmo doloroso) y las crisis faríngea (movimientos de deglución). Las crisis viscerales duran varios días y ceden súbitamente.

La mayoría de los pacientes con tabes tienen ptosis y anomalías pupilares, sobre todo pupilas de Argyll Robertson; ocurre atrofia óptica en cerca del 10 por ciento de los casos. Casi siempre se observa disminución o ausencia de los reflejos patelar y aquiliano, así como disminución del sentido de la posición y de la vibración. El signo de Romberg es frecuente. Los trastornos en la sensación al dolor profundo (v.gr., ausencia de dolor a la compresión del tendón de Aquiles), al igual que áreas aisladas de hiperalgesia cutánea, se asocian con úlceras perforantes en los pies (mal perforante). La otra manifestación neurotrópica importante de la tabes es la articulación de Charcot, que con mayor frecuencia afecta las rodillas y causa osteoartritis severa y destrucción de la articulación por el traumatismo repetido.

El LCR suele ser anormal, los cambios son similares a los asociados con la paresia, pero menos marcados. El pronóstico para la tabes es pobre debido a que la mayoría de los pacientes buscan atención médica en fases relativamente tardías en el curso de la enfermedad, cuando el daño ya es considerable. Sin embargo, si se inicia el tratamiento antes de un año del inicio de los síntomas, es probable cierta mejoría.

Cambios oculares La atrofia óptica sifilítica primaria es poco común y puede ser el único signo de neurosífilis tardía. En forma típica se afecta primero un ojo y luego el otro. Los campos visuales se reducen y la ceguera es progresiva si no se inicia tratamiento. Existe marcada palidez del disco óptico, pero no papilitis. La uveítis sifilítica suele manifestarse per se como una iridociclitis granulomatosa crónica o recurrente. Aunque antes se pensaba que era rara, estudios recientes indican que la sífilis puede ser responsable de hasta el 4 por ciento de todos los casos de uveítis referidos a una clínica de especialidad.²⁵

Sífilis cardiovascular

En la sífilis tardía, la aortitis con insuficiencia aórtica en forma de un aneurisma sacular afecta la aorta torácica y en ocasiones las arterias coronarias, especialmente en hombres. Las características clínicas de la aortitis reflejan la dilatación del anillo aórtico, lo cual produce incompetencia valvular e hipertrofia ventricular izquierda. Los aneurismas sifilíticos, cuya frecuencia es un tercio de la incidencia de insuficiencia aórtica, casi siempre afectan la aorta torácica (más del 50 por ciento ocurren en la aorta ascendente); rara vez involucran la aorta abdominal. Los aneurismas casi siempre son saculares, pero también se observan aneurismas fusiformes. Las manifestaciones clínicas (tos, disnea, disfonía, disfagia, dolor radicular y una masa supraclavicular o intercostal pulsátil) se originan de la intrusión sobre las estructuras intratorácicas adyacentes. Los aneurismas pueden romperse hacia el pericardio, espacio pleural o árbol bronquial.

El diagnóstico debe considerarse en los pacientes en edad media o ancianos que cursen con insuficiencia aórtica y una prueba serológica reactiva. En hasta el 30 por ciento de los casos de sífilis cardiovascular tardía la prueba reagínica no es reactiva; la prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes (FTA-ABS) habitualmente es positiva. La

calcificación lineal de la pared de la aorta ascendente (no de la transversa o descendente) sugiere aortitis sífilítica.

El tratamiento con penicilina no tiene mucho efecto sobre el daño estructural ya existente. En los aneurismas sintomáticos o en caso de disfunción valvular significativa se requiere corrección quirúrgica.

Sífilis benigna tardía

La lesión característica de esta forma de sífilis es un goma que se desarrolla de 3 a 7 años después de la infección inicial. Las gomas por lo común aparecen en la piel, huesos e hígado; también se presentan en el estómago, cerebro, corazón y en las vías respiratorias superiores (como perforación del tabique nasal óseo o lesiones destructivas del paladar duro). Las gomas cutáneas son violáceas, indolentes, induradas y no dolorosas. Empiezan generalmente como lesiones nodulares, que por lo general se ulceran y tienden a tener bordes hiperpigmentados, arqueados o circulares. Si no se tratan, las lesiones se hacen crónicas, con tendencia a la curación central y progresión periférica. También llegan a curar y cicatrizar en forma espontánea. El diagnóstico de goma cutánea se apoya en la prueba serológica reactiva, cambios histológicos de un proceso necrotizante granulomatoso con endocarditis obliterativa prominente, así como una respuesta rápida a la prueba terapéutica con penicilina.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA SÍFILIS CONGENITA

Como la sífilis latente, la sífilis congénita tiene una fase temprana y una tardía. La primera ocurre en infantes de 2 a 25 semanas de edad. Los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades de los EUA (CDC) han revisado la definición de sífilis congénita para incluir a todos los infantes nacidos de madres con sífilis no tratada o tratada en forma inadecuada en el momento del parto.⁸ Algunos niños presentan los signos clínicos típicos de la sífilis congénita (erupción, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, monocitosis y anemia); sin embargo, la mayoría de los pacientes no tienen estos u otros signos clínicos, exceptuando, en algunos casos, títulos altos de VDRL (prueba de floculación en laminilla de los *Veneral Disease Research Laboratories*) en LCR, datos anormales en el LCR o resultados alterados en la radiografía de huesos largos.²⁶ Los niños de áreas endémicas que presentan síntomas deben ser evaluados en busca de este padecimiento, incluso si las pruebas serológicas para sífilis tanto en la madre como en el niño son negativas al momento del nacimiento.²⁷

La sífilis congénita tardía es una infección que persiste después de los 2 años de edad. No es contagiosa y la única evidencia de su presencia es una prueba serológica positiva y una de las varias lesiones o estigmas locales.

DATOS DE LABORATORIO

Examen en campo oscuro

La microscopía en campo oscuro del material de chancros, condilomas y placas mucosas, que habitualmente contienen grandes cantidades de organismos, produce un diagnóstico pronto y preciso de sífilis. Debe repetirse durante 3 días consecutivos antes de considerarse negativo. El examen en campo oscuro del material obtenido de la cavidad oral no es confiable debido a que las espiroquetas saprófitas de esta área son indistinguibles morfológicamente de *T. pallidum*.

Pruebas serológicas

En respuesta a la infección sífilítica se producen dos tipos de anticuerpos. La primera clase consiste en anticuerpos (reaginas) no treponémicos (inespecíficos) de IgM e IgG dirigidos contra un antígeno lipoidal producido por la interacción de *T. pallidum* con los tejidos del huésped. La segunda clase es un anticuerpo antitreponémico. Las pruebas serológicas para diagnóstico rutinario utilizan un antígeno de cardioplipina-lecitina-colesterol para detectar anticuerpos reagínicos no treponémicos, mientras que las pruebas para anticuerpos antitreponémicos emplean antígenos treponémicos.²⁸

Pruebas no treponémicas La prueba de VDRL y la prueba rápida de aglutinación de reagina en plasma (RPR) son los medios más empleados para detectar anticuerpos reagínicos. Si se aprecia cualquier reactividad en una prueba cualitativa no treponémica de rutina, se lleva a cabo la cuantificación mediante la dilución seriada del suero que está siendo estudiado. En la sífilis no tratada la frecuencia de pruebas de VDRL reactivas depende en cierto grado de la etapa de la enfermedad:²⁹ se observa un 76 por ciento de reactividad en la sífilis primaria, virtualmente un 100 por ciento en la etapa secundaria, cerca del 95 por ciento en la sífilis latente temprana y un 70 por ciento en la sífilis latente tardía o terciaria. El anticuerpo reagínico se detecta por primera vez alrededor de la 4 a 6 semana después de la infección, (i.e., de 1 a 3 semanas después de que se desarrolla el chancro).

La determinación seriada del título de anticuerpo reagínico en la prueba de VDRL proporciona información adicional importante. Un título ascendente (cuatro veces o mayor) indica una infección reciente, reinfección en el paciente que recibió previamente un tratamiento adecuado o una recaída en el paciente tratado en forma inadecuada. El título suele estar elevado (1:16 o mayor) en la sífilis secundaria. La respuesta adecuada al tratamiento de la sífilis temprana se aprecia en la disminución del título: los títulos de VDRL llegan a ser no reactivos dentro de 6 a 12 meses después del tratamiento de la sífilis primaria, y en 12 a 18 meses del tratamiento de la sífilis secundaria. En los pacientes con sífilis latente tardía o terciaria el título en general no se modifica por un tratamiento adecuado. Con el paso de los años estos títulos tienden a disminuir, pero por lo común permanecen reactivos a niveles bajos.

Las pruebas secuenciales en un paciente determinado deben usar el mismo método serológico y realizarse en el mismo laboratorio. En pocas ocasiones el suero muestra un efecto prozona: es no reactivo o poco reactivo cuando no está diluido, pero se vuelve claramente positivo a diluciones mayores. Es necesario recordar la posibilidad de este fenómeno en pacientes que sufren de infección concomitante por VIH.³⁰

Pruebas treponémicas La prueba treponémica más ampliamente utilizada es la FTA-ABS. Después de ser absorbido con un antígeno treponémico no patogénico para separar anticuerpos con reacción cruzada con treponemas saprófitos, el suero del paciente se extiende sobre una laminilla que contiene *T. pallidum* secos (cepa de Nichols). El anticuerpo específico contra el *T. pallidum* se adhiere a los treponemas secos y se detecta mediante la fluorescencia de los órganos, después de añadir gamaglobulina antihumana marcada con fluoresceína. En el serodiagnóstico, la prueba FTA-ABS es más específica y sensible que la prueba de VDRL,²⁸ pero la frecuencia de falsos positivos llega a ser hasta del uno por ciento si se usa la prueba FTA-ABS en estudios de rutina en poblaciones normales. Por consiguiente, los CDC de los EUA recomiendan que se utilice sólo como una prueba confirmatoria cuando exista la posibilidad de un resultado falso positivo en pacientes con una prueba no treponémica reactiva, o cuando exista la sospecha clínica de sífilis. Aunque la prueba FTA-ABS es más sensible que el VDRL (85 contra 76 por ciento) en la sífilis primaria, la diferencia no es suficiente para justificar su uso de rutina. En la sífilis tardía la FTA-ABS es más sensible que las pruebas no treponémicas y debe incluirse en la evaluación de laboratorio. La prueba FTA-ABS no es de ayuda en el seguimiento de la respuesta al tratamiento: a menudo permanece positiva, aun después de la antibioticoterapia eficaz.

La prueba de FTA en el LCR (LCR-FTA) se ha realizado en algunas ocasiones; sin embargo su valor diagnóstico continúa siendo poco claro. Es posible que la difusión de las inmunoglobulinas séricas hacia el LCR sea la responsable de la reactividad. En un paciente con sífilis, una prueba LCR-FTA negativa no excluye la neurosífilis, así como una prueba LCR-FTA reactiva por sí misma no indica neurosífilis. Sin embargo, una prueba de VDRL reactiva en el LCR es evidencia de sífilis activa en el sistema nervioso central.

Se han usado otras pruebas. La prueba de inmovilización de *T. pallidum* (PIT), en la que la movilidad de *T. pallidum* vivo se inhibe por anticuerpos séricos, es altamente específica, pero las dificultades técnicas limitan su uso a unos cuantos laboratorios de investigación. La prueba de microhemoaglutinación basada en la habilidad de los anticuerpos treponémicos para aglutinar glóbulos rojos previamente cubiertos con antígeno de *T. pallidum*, se encuentra en uso como prueba

confirmatoria, y se conoce como prueba MHA-TP.

La evaluación diagnóstica de un infante en busca de sífilis congénita debe incluir un examen físico y de laboratorio de rutina, radiografía de huesos largos, prueba sérica de anticuerpos antitreponémicos y anticuerpos antitreponémicos específicos de IgM y análisis del LCR usando prueba de VDRL.³¹ La RCP puede proporcionar los medios para detectar esta enfermedad de modo más específico.³²

Pruebas serológicas falsas positivas Del 10 al 20 por ciento de las pruebas serológicas no treponémicas positivas son falsas a juzgar por la ausencia de evidencia clínica y epidemiológica de sífilis, así como por una prueba FTA-ABS negativa. Las reacciones reagínicas falsas positivas pueden ser agudas (las que retornan a lo normal en menos de 6 meses) o crónicas (cuando persistan más de 6 meses). Las falsas positivas agudas ocurren después de una inmunización (en particular para la viruela), durante una infección aguda (v.gr., neumonía por *Mycoplasma*, mononucleosis infecciosa, paludismo, hepatitis, varicela, sarampión), durante el embarazo y por un error de laboratorio. Las falsas positivas crónicas se presentan en pacientes con enfermedades autoinmunes (sobre todo en el lupus eritematoso generalizado [LEG] y en padecimientos con anomalías en las inmunoglobulinas), en los adictos a narcóticos, en pacientes con lepra y en ancianos.

Para la definición de una prueba reagínica como falsa positiva es esencial una prueba de FTA-ABS negativa. En ocasiones los resultados de las determinaciones de FTA-ABS son limítrofes, y raras veces dan falsas positivas. Los resultados limítrofes (dudosos) son más frecuentes en personas que tienen inmunoglobulinas anormales o aumentadas. Tales pruebas deben repetirse; si permanecen limítrofes, no se consideran positivas ni negativas. Las determinaciones limítrofes persistentes se observan en el suero de algunos pacientes con LEG activo. De hecho, se ha informado un resultado FTA-ABS falso positivo en cerca del 15 por ciento de los individuos con esta enfermedad, pero la tinción a menudo tiene una apariencia espumosa atípica. En la rara situación donde se cuestiona un resultado FTA-ABS positivo (como en un paciente con LEG), sólo una prueba de PIT positiva proporciona evidencia de una sífilis previa actual.

Los pacientes con pian, pinta o bejel tienen pruebas serológicas positivas para sífilis [*ver adelante*, Treponematosis no venéreas]. Estos enfermos no tienen sífilis, pero sus reacciones no son falsas positivas. Los resultados reflejan infección por *T. pertenue* o *T. carateum*, organismos que son indistinguibles desde el punto de vista antigénico de *T. pallidum*. Estas infecciones treponémicas son raras en los climas templados y se transmiten de forma no venérea; afectan sobre todo la piel, las mucosas y los huesos.

Pruebas basadas en ácidos nucleicos

La RCP ofrece ventajas teóricas significativas para el diagnóstico de la sífilis.^{19,28,32,33} La sensibilidad de este método es especialmente útil. La selección de un blanco presente en muchas copias por bacteria, como el ARN ribosomal (ARNr) permite la detección de un solo organismo en un volumen mayor de 1 ml.³⁴ Sin embargo, la utilidad clínica de este enfoque aún debe demostrarse.³⁵ Además, la prueba de RCP para sífilis no está disponible aún en muchos laboratorios.

Debido a que la mayoría de los pacientes que no son tratados se encuentran en un estadio latente, debe realizarse una prueba serológica de rutina en las mujeres embarazadas durante la primera visita prenatal.³¹ Las que tienen alto riesgo de enfermedad deben someterse a la prueba también durante el tercer trimestre y en el momento del parto, y todos lo recién nacidos en las áreas muy endémicas deben ser evaluados. Además, es crucial la detección serológica de rutina para obtener licencia de matrimonio, donar sangre, en reclutas militares, personas infectadas por VIH y prisioneros¹¹ para detectar y controlar la enfermedad. Por último, también se recomienda el escrutinio de los pacientes que acuden a consulta de rutina o que están hospitalizados.

TRATAMIENTO

Aspectos generales

La penicilina G administrada por vía parenteral sigue siendo el medicamento de elección para todas las formas de sífilis. A pesar de la marcada sensibilidad de *T. pallidum* a la penicilina, es necesario un tratamiento prolongado debido a que la espiroqueta tiene una lenta velocidad de multiplicación. En las etapas tempranas la finalidad es alcanzar y mantener niveles séricos de penicilina de cuando menos 0.03 µg/ml durante 7 a 14 días. Aparentemente no han surgido cepas de *T. pallidum* resistentes. La penicilina es menos eficaz en la erradicación de la infección en las etapas tardías (v.gr., neurosífilis) que en la sífilis temprana. Esto es especialmente cierto en los pacientes con infección concomitante por VIH [*ver adelante*, Sífilis e infección por VIH], y en estos pacientes se requiere de un tratamiento más prolongado para la curación. Otros agentes que pueden ser eficaces en el tratamiento de la sífilis temprana son las tetraciclinas, la eritromicina y los nuevos macrólidos, el cloranfenicol y las cefalosporinas. En los huéspedes infectados por VIH no deben emplearse otros antibióticos que no sean β-lactámicos. Los enfermos de este grupo que sean alérgicos a la penicilina deben ser desensibilizados y tratados con este medicamento.

Sífilis temprana

Sífilis en periodo de incubación Las evidencias actuales sugieren que el tratamiento actual de elección para la gonorrea, ceftriaxona, tiene actividad antitreponémica y puede evitar el desarrollo de la sífilis en las personas expuestas a *T. pallidum*; sin embargo, deben realizarse pruebas serológicas para sífilis en los pacientes que tienen gonorrea y son tratados con este medicamento. También deben solicitarse pruebas serológicas en pacientes que reciben espectinomicina, que se ha empleado en algunas áreas para tratar a la gonorrea resistente a penicilina, porque este antibiótico no es eficaz contra *T. pallidum*. La azitromicina puede ser eficaz para tratar la sífilis temprana;³⁶ sin embargo, no se cuenta con datos confiables sobre los resultados de una sola dosis de 1 g, dosis empleada para tratar pacientes con uretritis por clamidia.

Es aconsejable la profilaxis epidemiológica en las personas que estuvieron expuestas a la sífilis durante los tres meses previos, que son seronegativas y que no tienen evidencia clínica de la enfermedad. El tratamiento de la sífilis en fase de incubación es el mismo que para la sífilis temprana [*ver tabla 1*].^{35,37}

Tabla 1 Tratamiento de la sífilis*

<i>Etapas</i>	<i>Medicamento y dosis</i>	<i>Alternativas</i>
Sífilis temprana Primaria, secundaria o latente de menos de 1 año de duración	Penicilina G benzatínica, 2.4 millones de unidades I.M. dosis única o Penicilina G procaínica acuosa, 600,000 unidades I.M. diario durante 8 días	Doxiciclina, 100 mg V.O. dos veces al día durante 15 días o Eritromicina, 500 mg V.O. cuatro veces al día durante 15 días
Sífilis tardía Enfermedad latente o sintomática de más de 1 año de duración, sífilis cardiovascular o sífilis benigna tardía	Penicilina G benzatínica, 2.4 millones de unidades I.M. cada semana durante 3 semanas o Penicilina G procaínica acuosa, 600,000 unidades I.M. diario durante 15 días	Doxiciclina, 100 mg V.O. dos veces al día durante 30 días o Ceftriaxona, 1 g I.V. o I.M. durante 14 días ⁺⁺
Neurosífilis	Penicilina G cristalina, 2 a 4 millones de unidades I.V. cada 4hr por lo menos durante 10 días, seguido de penicilina G benzatínica, 2.4 millones de unidades I.M. cada semana durante semanas 3	Penicilina G procaínica acuosa, 2.4 millones de unidades I.M. durante 15 días, con probenecid, § 500 mg V.O. cuatro veces al día durante 15 días

* Aunque las recomendaciones actuales de tratamiento del Servicio de Salud Pública de los EUA para la sífilis en personas con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) son semejantes a las aquí mencionadas, la mayoría de los especialistas recomiendan vigilancia serológica frecuente y un umbral más bajo para examinar el líquido cefalorraquídeo en estos pacientes.

+ No existen datos clínicos adecuados que demuestren la eficacia de otros medicamentos diferentes a la penicilina para el tratamiento de la sífilis de más de un año de duración, la sífilis en cualquier etapa en un pacientes con coinfección por VIH o en una mujer embarazada, o la neurosífilis.

⁺⁺ Existen pocos datos para evaluar este esquema terapéutico.

§ El probenecid aumenta la vida media de la zidovudina (también conocida como AZT).

Sífilis primaria y secundaria Una dosis de penicilina G benzatínica es el esquema más empleado para la sífilis primaria y secundaria. Algunos expertos recomiendan que se administre por lo menos una dosis adicional de penicilina G benzatínica u otro antibiótico suplementario para el tratamiento de la sífilis primaria o secundaria en un paciente VIH seropositivo.³⁵ Deben administrarse dosis adicionales de penicilina G benzatínica con intervalos de 7 días. En pacientes no infectados por VIH la respuesta debe vigilarse por determinación cuantitativa de la prueba de VDRL al 1, 3, 6 y 12 meses después del tratamiento. Los pacientes infectados por el VIH deben ser evaluados cada mes si es posible o por lo menos al 1, 2, 3, 6, 9 y 12 meses después del tratamiento. Después del tratamiento eficaz el título de VDRL disminuye en forma progresiva. Dos años después del tratamiento la prueba de VDRL será no reactiva en casi la totalidad de los pacientes con sífilis primaria; en alrededor del 25 por ciento de los pacientes tratados por sífilis secundaria los títulos de anticuerpos no treponémicos permanecerán bajos.

Si después del tratamiento el VDRL llega a ser negativo o alcanza y mantiene un título bajo al primero o segundo año, no es necesario examinar el LCR. Por otra parte, si el título de VDRL no llega a ser negativo o no decrece cuando menos en cuatro veces su valor inicial en 6 meses, si el título disminuye y luego se eleva 4 veces más, o se desarrollan datos clínicos de recaída mucocutánea, deberá examinarse el LCR. En todos los pacientes que no muestren una reducción de por lo menos 4 veces en el títulos de anticuerpos antitreponémicos 3 meses después del tratamiento debe realizarse prueba de infección por VIH, y los que estén infectados deberán someterse a estudios del LCR. Está indicado un segundo esquema de tratamiento en casos de fracaso o reinfección, la mayoría de los especialistas recomiendan para estos casos tres aplicaciones semanales de penicilina G benzatínica, en dosis de 2.4 millones de unidades por vía intramuscular. Si el LCR es anormal, la dosis deberá ser la misma que para tratar la neurosífilis.

Sífilis durante el embarazo

Debe llevarse a cabo una prueba serológica no treponémica para la sífilis en todas las mujeres embarazadas en la consulta prenatal inicial, y repetirse durante el tercer trimestre en las que tengan riesgo alto de adquirir la sífilis. Cuando los hallazgos clínicos o resultados serológicos indican sífilis o si el diagnóstico de sífilis no puede descartarse, la paciente debe tratarse. La sífilis temprana se trata durante todas las etapas del embarazo con la misma dosis de penicilina que se utiliza en el tratamiento de las pacientes no embarazadas [ver tabla 1]. Si la paciente es alérgica a la penicilina, deberá desensibilizársele. No se recomienda la doxiciclina para la infección sifilítica durante el embarazo por la posible toxicidad para la madre y el producto. La clindamicina no parece ser eficaz. Después del tratamiento se realiza una prueba cuantitativa no treponémica cada mes del embarazo. La recidiva serológica, manifestada por un incremento de 4 veces o más en el título del examen, es indicación para nuevo tratamiento. Si se administra el tratamiento adecuado durante el embarazo, el riesgo de sífilis congénita en el recién nacido es mínimo.

Sífilis latente y neurosífilis asintomática

El seguimiento de los pacientes que han recibido tratamiento por una neurosífilis asintomática debe incluir examen del LCR cada 3 a 6 meses durante 3 años. La magnitud de la pleocitosis en el LCR es el principal indicador de actividad de la enfermedad. Después de un tratamiento adecuado el recuento celular del LCR suele retornar a lo normal en un año. La concentración de proteínas del LCR disminuye con mayor lentitud que el recuento celular, y los títulos del VDRL en el LCR decrecen a lo largo de un periodo de varios años.

Sífilis tardía

La sífilis benigna tardía (gomatosa) responde bien a los antibióticos. La respuesta de la sífilis cardiovascular es limitada: la progresión puede detenerse, pero la insuficiencia aórtica y los aneurismas de la aorta no son reversibles.

De las diversas formas de neurosífilis, la meningovascular es la que mejor responde a la penicilina G, mientras que la tabes y en especial la atrofia óptica son las que menos responden. En el tratamiento de la neurosífilis inactiva en general no se logran resultados satisfactorios, y no se requiere la repetición del tratamiento. La persistencia o recurrencia de la pleocitosis en el LCR después del tratamiento de la neurosífilis es evidencia de infección activa, y es indicación de tratamiento adicional. Los pacientes con paresia general responden en forma variable a la penicilina; cerca del 80 por ciento de los casos con afección moderada muestran mejoría clínica o cuando menos no mayor progresión, pero estas observaciones son menos frecuentes cuando la afección es más severa.

No está bien establecida la dosis más eficaz ni la duración del tratamiento con antibióticos para la neurosífilis. Existen varias preocupaciones acerca de las recomendaciones actuales por lo siguiente: (1) los programas actuales emplean dosis de penicilina G benzatínica o penicilina G procaína que alcanzan niveles de penicilina en el LCR menores a los espiroquetidas, (2) los estudios de seguimiento a largo plazo (10 años) de la paresia general sugieren la ocurrencia de

nuevos signos de enfermedad neurológica hasta en el 20 por ciento de los pacientes tratados previamente con penicilina, y (3) aparecen datos de persistencia del *T. pallidum* en el LCR después del tratamiento con penicilina recomendado para la sífilis latente o neurosífilis, en especial en pacientes infectados por VIH.¹² Por estos motivos es preferible evitar la penicilina G benzatínica en el tratamiento de la neurosífilis. Algunos médicos prefieren usar penicilina G intravenosa en dosis altas [ver tabla 1], para conseguir concentraciones treponemicidas en el LCR.

Persistencia de las formas treponémicas Los estudios de microscopía en campo oscuro y de tinción con anticuerpos fluorescentes en los tejidos y líquidos corporales han sugerido la persistencia de formas de espiroquetas parecidas a *T. pallidum* en los ganglios linfáticos, el humor acuoso y el LCR de pacientes previamente tratados con dosis adecuadas de penicilina. Sin embargo estos resultados han sido puestos en duda por problemas metodológicos y por la posibilidad de que las formas de espiroqueta correspondan a treponemas saprófitos. Las evidencias más convincentes de la persistencia de las espiroquetas son los pocos casos que han demostrado los organismos viables en el LCR mediante experimentos controlados cuidadosamente de inoculación en conejos.¹² La persistencia de las espiroquetas en el LCR y en el humor acuoso después del tratamiento quizá se relacione con la pobre penetración de las dosis convencionales de penicilina en estas áreas. Si los treponemas permanecen en otros tejidos después del tratamiento con penicilina, probablemente sean responsables de la persistencia a lo largo de la vida de los anticuerpos antitreponema en la sífilis latente y tardía.

Sífilis congénita temprana

Los niños con sífilis congénita temprana deben ser tratados con penicilina G cristalina, en dosis de 50,000 U/kg por vía intravenosa cada 12 horas durante la primera semana de vida y cada 8 horas después, hasta completar un total de 14 días.³⁵ Se ha recomendado la penicilina G procaínica, en dosis de 50,000 U/kg/día por vía intramuscular durante 14 días como esquema alternativo, pero este último puede no lograr concentraciones treponemicidas de penicilina en el LCR.

Sífilis congénita tardía

Las dosis para el tratamiento de niños mayores y adultos con sífilis congénita tardía son las mismas que para los adultos con sífilis tardía adquirida. Como en esta última, está indicada una dosis elevada cuando existe afección neurológica, siendo preferible la penicilina G procaína o la penicilina acuosa, a la benzatínica.

Reacción de Jarisch-Herxheimer

La reacción de Jarisch-Herxheimer consiste en fiebre, calosfríos, malestar, taquicardia, hipotensión moderada, cefalea, mialgias, odinofagia y un aumento en la severidad de las lesiones mucocutáneas de la sífilis secundaria. Puede ocurrir 6 a 8 horas después de iniciar el tratamiento de la sífilis con penicilina u otro antibiótico eficaz. Los síntomas usualmente ceden en 12-24 horas. Muy rara vez llega a ocurrir una exacerbación de los síntomas de la neurosífilis o de la sífilis cardiovascular. Esta reacción aguda se reporta en el 50 por ciento de los pacientes con sífilis primaria, en el 75 por ciento en la etapa secundaria y en el 30 por ciento de los que cursan con neurosífilis.

La reacción de Jarish-Herxheimer también se presenta después del tratamiento de otras enfermedades por espiroquetas (v.gr., fiebre recurrente debida a *Borrelia recurrentis* transmitida por el piojo). Se sugiere que la liberación de lipopolisacáridos treponémicos puede producir este complejo sintomático. Sin embargo, estudios relacionados con un gran número de pacientes sometidos a tratamiento, así como un modelo animal para esta reacción, no apoyan esta hipótesis.

En vista de la frecuencia de esta reacción después de la dosis inicial de antibiótico, los pacientes deben ser advertidos al respecto. No existe tratamiento específico.

El resultado positivo de una prueba serológica tanto para sífilis como para infección por VIH indica que existe un riesgo significativo de la presencia de la otra infección. En un estudio de pacientes adultos que solicitaron atención médica en clínicas urbanas especializadas en enfermedades de transmisión sexual (ETS), las personas con una prueba serológica reactiva para sífilis tuvieron casi siete veces más probabilidad de ser seropositivos a VIH (24.3 por ciento) que las que no tenían evidencia de infección sifilítica (3.5 por ciento). Los adolescentes que viven en ciudades y son seropositivos para sífilis pueden tener también riesgo mayor para infección por VIH. Además, todas las ETS que producen úlceras genitales, incluyendo el herpes genital y en especial el chancroide, constituyen factores de riesgo para infección por VIH.³⁸⁻⁴⁰ La asociación entre úlceras genitales e infección por VIH parece ser independiente del número de contactos sexuales que ha tenido un individuo. Además, existen ciertas evidencias para sugerir que las úlceras genitales promueven la transmisión del VIH a un nuevo huésped al actuar como sitios de desprendimiento viral⁴¹ o puertas que facilitan la entrada viral.

Historia natural

Reportes anecdóticos sugieren que la sífilis en un huésped infectado por VIH puede presentar manifestaciones clínicas atípicas⁴² y que la enfermedad secundaria y los chancros persistentes son más comunes en el momento del diagnóstico inicial en estos pacientes infectados por VIH.⁴³ La neurosífilis temprana puede ser más frecuente en estos huéspedes, siendo su primera manifestación la meningitis aguda, la retinitis, la parálisis de nervios craneales o la enfermedad cerebrovascular. En una clínica se detectó sífilis latente en el 23 por ciento de los pacientes infectados por VIH. De los pacientes de este grupo que pudieron estudiarse, el 9 por ciento tuvo neurosífilis tardía confirmada por anticuerpos no treponémicos reactivos en el LCR^{44,45} y hasta el 69 por ciento tuvo perfiles anormales de LCR.⁴⁵ En estas circunstancias, es difícil interpretar un estudio anormal del LCR sin confirmación serológica de neurosífilis, pero siempre debe considerarse la posibilidad de este diagnóstico. Sin embargo, los reportes de que la enfermedad puede progresar con más rapidez o tener una evolución maligna en los individuos coinfectados por VIH no han sido confirmados por todos los investigadores.^{46,47} Experiencias clínicas anecdóticas refuerzan el concepto de que la sífilis puede causar manifestaciones tempranas severas o poco habituales en ausencia de infección por VIH.⁴⁸

Diagnóstico

Debido a la disfunción progresiva del sistema inmunológico en los pacientes infectados por VIH, los niveles de anticuerpos no treponémicos no son confiables, y no siempre pueden ser la base del diagnóstico de sífilis. Por ejemplo, la hiperrespuesta policlonal de las células B puede causar un aumento significativo en los títulos de anticuerpos en algunos pacientes infectados de forma simultánea.⁴⁹ Además, los niveles de anticuerpos que son suficientes para crear un exceso relativo de anticuerpos pueden dar un resultado falso negativo por el fenómeno de prozona.³⁰ Por último, en las fases tardías de la infección por VIH se presentan resultados falsos negativos de las pruebas serológicas por defectos en la función inmunológica humoral y celular.⁵⁰ Algunas personas con resultados denominados biológicos falsos positivos en una prueba serológica para sífilis pueden estar infectados con *T. pallidum* a pesar de un resultado negativo en la FTA-ABS.⁵¹

Tratamiento

Varios reportes de casos indican que la infección coexistente con VIH puede interferir con la eficacia del tratamiento de la sífilis, en especial la respuesta de la sífilis primaria a la penicilina G benzatínica en dosis única [ver antes, Tratamiento, Aspectos generales].³ Además, se han aislado *T. pallidum* viables del LCR de pacientes infectados por VIH con sífilis secundaria después del tratamiento con una sola dosis de penicilina G benzatínica.¹² Sin embargo, en otros estudios la infección por VIH no tuvo impacto en la respuesta de los pacientes con sífilis al tratamiento.⁴⁹ Una investigación aleatoria y prospectiva ha demostrado que la respuesta de los pacientes infectados con VIH y sífilis temprana al tratamiento estándar es semejante a la de los pacientes sin infección por VIH. Se detectó *T. pallidum* en el LCR de ambos tipos de pacientes después de esquemas de tratamiento equivalentes.⁴⁷ A pesar de estos datos, es menos frecuente que ocurra una reducción

significativa en el título de RPR después del tratamiento en pacientes con infección por VIH en comparación con los no infectados.^{47,52,53} Aunque no se ha alcanzado un consenso, se recomienda el uso de un tratamiento más agresivo en los pacientes con infección por VIH y sífilis.

Las recomendaciones previas destacan la importancia del examen del LCR en todos los pacientes con infección concomitante por VIH que tienen sífilis sintomática o latente que ha persistido por más de 1 año, así como de pacientes infectados por VIH con sífilis latente de cualquier duración.³¹ El tratamiento apropiado de la sífilis latente tardía evita la progresión a sífilis tardía sintomática. Datos más recientes revelan la frecuencia relativamente alta de las alteraciones inespecíficas del LCR en pacientes con sífilis tardía, en especial en enfermos con infección concomitante por VIH, independientemente de los hallazgos serológicos relativos a la sífilis.⁵⁴ Estos datos ponen en duda lo adecuado del examen de rutina del LCR en todos los pacientes con sífilis tardía latente asintomática. Se ha demostrado que la ceftriaxona es eficaz en algunos pacientes infectados por VIH con sífilis tardía o neurosífilis asintomática.⁵⁵ Sin embargo, los datos disponibles en la actualidad no apoyan su uso de rutina en el tratamiento de la neurosífilis. Los pacientes que han tenido sífilis latente por más de un año deben someterse a otra prueba serológica no treponémica 2 años después del tratamiento.

Treponematosis no venéreas

El pian, la sífilis endémica (bejel) y la pinta son causadas por espiroquetas estrechamente relacionadas con las del género *Treponema*, pero a diferencia de la sífilis, estas enfermedades treponémicas no se diseminan en forma venérea.^{56,57} La relación de estas especies de treponema entre sí y con el agente etiológico de la sífilis permanece incierta. Todas estas espiroquetas son organismos delgados, cilíndricos, en forma de sacacorchos, que no pueden distinguirse entre ellas sobre bases morfológicas utilizando microscopía en campo oscuro o electrónica. Ninguno de estos treponemas crece satisfactoriamente sobre medios artificiales.

PIAN

El pian, la treponematosis no venérea más común, es una infección crónica de la piel y los huesos causada por *T. pallidum* sub-sp. *pertenue*. El pian ocurre en áreas tropicales de Africa, Asia, Centroamérica y América del Sur.⁵⁸ Es una enfermedad principalmente de la niñez, presentándose la infección inicial entre los 5 y 15 años. Su transmisión es por contacto directo con lesiones cutáneas infectadas que contienen los treponemas y es fomentada por condiciones de hacinamiento y mala higiene. Los treponemas entran en sitios de ulceraciones o laceraciones dérmicas, se multiplican en el sitio de la inoculación y luego se diseminan sistémicamente, aunque las lesiones sólo se desarrollan en la piel y tejidos óseos. La enfermedad se presenta en tres etapas: primaria, secundaria y terciaria. Las etapas están separadas por periodos de latencia en los que no hay evidencia clínica de infección. Únicamente las lesiones de las etapas primaria y secundaria son infecciosas. Se desarrolla inmunidad humoral poco después de la infección inicial, y consiste en anticuerpos que tienen reacción cruzada con otros treponemas. Estos anticuerpos protegen sólo parcialmente al paciente contra la reinfección y no evitan el desarrollo de las lesiones diseminadas secundarias y terciarias del pian.

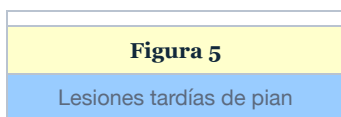
Manifestaciones clínicas

La lesión primaria del pian es una pápula pequeña y blanda en el sitio de la inoculación que aparece de 3 a 5 semanas después de la infección.⁵⁷⁻⁵⁹ La lesión se agranda para formar un papiloma elevado, granulomatoso ("pian madre") que puede alcanzar varios centímetros de diámetro. Esta lesión usualmente se ulcera y exuda un líquido seroso que contiene treponemas infecciosos. El papiloma es indoloro, a menos que se infecte secundariamente por bacterias. Los ganglios linfáticos regionales por lo general están aumentados, pero no son dolorosos. La lesión inicial, localizada más comúnmente sobre las piernas, se cura después de muchos meses.

Las lesiones secundarias aparecen después de la diseminación. Se desarrollan antes de la curación de la lesión inicial y

ocurren en cualquier lugar de la piel y sobre los bordes mucocutáneos, pero sobre todo en las áreas intertriginosas húmedas de la piel. En las regiones con alta prevalencia de pian (en general áreas con niveles altos de humedad), las lesiones secundarias pueden ser múltiples, papilomatosas y típicamente con exudado seroso.⁶⁰ Pueden aparecer lesiones hiperqueratósicas en las palmas y, en especial, en las plantas. Se desarrolla una periostitis que produce dolor en la tibia y otros huesos largos. Esta afección se puede resolver sin deformidad, o dar lugar al desarrollo de tibia en sable y polidactilitis. Las lesiones secundarias por lo común se curan a los seis meses, pero llegan a ocurrir recaídas más tarde, cuando el pian se encuentra latente.

Las lesiones terciarias se presentan 5 o más años después de la infección y afectan al 10 a 20 por ciento de los pacientes con pian primario. Las lesiones incluyen gomas que afectan la piel y los huesos y que a menudo producen ulceraciones crónicas [ver figura 5]. También ocurre destrucción de la nariz, tejidos paranasales y paladar (gangosa), osteítis hipertrófica de los huesos de la cara (goundou), hiperqueratosis de las palmas de las manos y plantas de los pies, nódulos fibromatosos yuxta-articulares y osteoperiostitis.⁶¹ Las complicaciones cardiovasculares y del sistema nervioso central de la sífilis terciaria no se observan en el pian en fase terciaria.



Diagnóstico

El examen microscópico en campo oscuro del exudado de las lesiones establecerá el diagnóstico al revelar organismos con la morfología y movimiento de rotación característicos de los treponemas patógenos. Las pruebas serológicas no treponémicas (i.e., VDRL, RPR) y las pruebas treponémicas (i.e., FTA-ABS) son positivas en casi todos los pacientes con pian [ver antes, Sífilis, Datos de laboratorio]. Ni la microscopía en campo oscuro ni las pruebas serológicas pueden identificar la especie treponémica causante; en su lugar, deberán considerarse los criterios clínicos y epidemiológicos para determinar la especie treponémica no venérea y excluir la sífilis.

Tratamiento

La penicilina G benzatínica de larga acción, por vía intramuscular, es el tratamiento de elección; los pacientes menores de 6 años deben recibir 0.3 millones de unidades, los que tienen entre 6 y 15 años requieren 1.2 millones de unidades y los mayores de esta edad, 2.4 millones de unidades.⁶² La tetraciclina, 500 mg por vía oral cuatro veces al día durante 10 días, constituye una alternativa adecuada para los pacientes alérgicos a la penicilina. En los pacientes menores de 10 años que son alérgicos a la penicilina se usa eritromicina, en dosis de 250 mg por vía oral cuatro veces al día durante 10 días, para evitar la tinción de los dientes que produce la tetraciclina.

Además de los casos activos, la enfermedad latente y los casos en periodo de incubación constituyen reservorios de la infección. Por lo tanto, el control del pian y de las otras treponemosis no venéreas requiere tratamiento complementario en masa mediante el mejoramiento de las condiciones de higiene. Si la prevalencia de enfermedad activa excede del 10 por ciento, la población entera debe recibir tratamiento (tratamiento total en masa); si la prevalencia está entre el 5 y 10 por ciento, todos los niños menores de 15 años de edad y los contactos de los pacientes infectados requieren tratamiento (tratamiento juvenil en masa), y cuando la prevalencia es menor del 5 por ciento, solamente los casos activos, los familiares y otros contactos necesitan tratamiento (tratamiento selectivo en masa).

La sífilis endémica (bejel) es causada por el treponema *T. pallidum* sub-sp *endemicum*, el cual comparte el mismo nombre de especie que el organismo que produce la sífilis venérea. La sífilis endémica es prevalente en las áreas áridas del Medio Oriente y África. Habitualmente se adquiere en la infancia. La diseminación ocurre por contacto directo y por el uso de utensilios de comida y bebida contaminados. El agente causal puede penetrar las mucosas intactas, pero su entrada se facilita por lesiones labiales, orales o en las mucosas. Hay proliferación en el sitio de inoculación primaria, diseminación hacia el torrente sanguíneo, que produce un estadio secundario de la enfermedad y una fase de latencia subsecuente. Sólo del 10 al 20 por ciento de los pacientes con sífilis endémica desarrollan lesiones gomatosas terciarias.

Manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento

El periodo de incubación es de alrededor de 3 semanas, pero las lesiones primarias se encuentran rara vez. Por lo general, las primarias manifestaciones son las de tipo secundario y consisten en lesiones mucosas induradas de los labios, lengua y orofaringe, o en papilomas sobre las comisuras orales. En ocasiones existen lesiones mucosas como papilomatosas. Aparecen papilomas diseminados en cualquier parte de la piel, pero son más comunes en las áreas húmedas, como axilas, pliegues nasolabiales y hendidura anal. Como en el pian, ocurre una periostitis dolorosa. Las lesiones secundarias se curan lentamente en el curso de muchos meses, siendo seguidas por un periodo de latencia prolongado. Las manifestaciones tardías son consecuencia de lesiones gomatosas de la piel y huesos, e incluyen perforación erosiva del paladar y destrucción de la nariz y tejidos adyacentes. En forma excepcional se presentan complicaciones cardiovasculares o neurológicas, así como infecciones congénitas. Las consideraciones diagnósticas y el tratamiento son los mismos que para el pian.

PINTA

La pinta es causada por el treponema *T. carateum* y existe en los trópicos de Centro y Sudamérica. A diferencia de otras treponematosis no venéreas, la pinta no es una enfermedad de la infancia, sino que ocurre en la adolescencia o en edades mayores. No hay certeza del modo de transmisión, pero se cree que es por contacto directo. La pinta no es muy contagiosa, pueden transcurrir varios años de contacto íntimo antes de ocurrir la diseminación entre los miembros de la familia.

Manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento

La pinta es una enfermedad que afecta únicamente la piel. Se considera que el periodo de incubación es de 1 a 3 semanas. La lesión inicial es una pápula eritematosa, por lo común sobre la piel expuesta de la cara, brazos y piernas. La lesión se agranda lentamente en semanas o meses hasta formar una placa psoriasiforme. Se desarrollan lesiones satélites que llegan a quedar incorporadas dentro de la lesión inicial. Se presentan lesiones eritematoescamosas secundarias, denominadas píntides, de 3 a 5 meses después de las lesiones satélites. Uno a 3 años después de la aparición de la lesión inicial se producen lesiones discrómicas en nuevos sitios o sobre áreas de lesiones previas. Estas lesiones son inicialmente rojas, después café o amarillentas y luego adquieren un tinte azul apizarrado o violeta, antes de convertirse gradualmente en lesiones blancas, acrómicas. La microscopía en campo oscuro de las lesiones iniciales, las píntides y las lesiones discrómicas tardías, revela los treponemas. Las pruebas serológicas son positivas. El tratamiento es el mismo que para el pian.

Reconocimientos

Figura 1 Marcia Kammerer.

Figura 2 Cortesía del Dr. A.R. Rhodes, Harvard Medical School.

Figura 3 Cortesía del Dr. S. Olansky, Emory University.

Bibliografia

1. Baker BJ, Armelagos GJ: The origin and antiquity of syphilis: paleopathological diagnosis and interpretation. *Current Anthropology* 29:703, 1988
2. Tramont EC: Syphilis in adults: From Christopher Columbus to Sir Alexander Fleming to AIDS. *Clin Infect Dis* 21:1361, 1995
3. Hook EW III, Marra CM: Acquired syphilis in adults. *N Engl J Med* 326:1060, 1992
4. Summary of notifiable diseases, United States-1996. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR* 45:1, 1997
5. Nakashima AK, Rolfs RT, Flock ML, et al: Epidemiology of syphilis in the United States, 1941-1993. *Sex Transm Dis* 23:16, 1996 [PMID 8801638]
6. Finelli L, Budd J, Spitalny KC: Early syphilis: relationship to sex, drugs, and changes in high-risk behavior from 1987-1990. *Sex Transm Dis* 20:89, 1993 [PMID 8503065]
7. Ernst AA, Martin DH: High syphilis rates among cocaine abusers identified in an emergency department. *Sex Transm Dis* 20:66, 1993 [PMID 8503061]
8. Dunn RA, Webster LA, Nakashima AK: Surveillance for geographic and secular trends in congenital syphilis-United States, 1983-1991. *MMWR CDC Surveill Summ* 42:59, 1993
9. Desenclos J-CA, Scaggs M, Wroten JE: Characteristics of mothers of live infants with congenital syphilis in Florida, 1987-1989. *Am J Epidemiol* 136:657, 1992
10. Tichonova L, Borisenko K, Ward H, et al: Epidemics of syphilis in the Russian Federation: trends, origins, and priorities for control. *Lancet* 350:210, 1997 [PMID 9250199]
11. Heimberger TS, Chang H-GH, Birkhead GS, et al: High prevalence of syphilis detected through a jail screening program. *Arch Intern Med* 153:1799, 1993 [PMID 8333816]
12. Lukehart SA, Hook EW III, Baker-Zander 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]
13. Van Voorhis WC, Barrett LK, Koelle DM, et al: Primary and secondary syphilis lesions contain mRNA for Th1 cytokines. *J Infect Dis* 173:491, 1996 [PMID 8568320]
14. Radolf JD: *Treponema pallidum* and the quest for outer membrane proteins. *Mol Microbiol* 16:1067, 1995
15. Baughn RE, Jiang A, Abraham B, et al: Molecular mimicry between an immuno dominant amino acid motif on the 47-kDa lipoprotein of *Treponema pallidum* (Tpp47) and multiple repeats of analogous sequences in fibronectin. *J Immunol* 157:720, 1996 [PMID 8752922]
16. Clark EG, Danbolt N: The Oslo study of the natural course of untreated syphilis: an epidemiologic investigation based on a re-study of the Boeck-Bruusgaard material. *Med Clin North Am* 48:613, 1964

17. Gjestland T: The Oslo study of untreated syphilis: an epidemiologic investigation of the natural course of the syphilitic infection based upon a re-study of the Boeck-Bruusgaard material. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 35(suppl 34):11, 1955
18. Rockwell DH, Yobs AR, Moore MB Jr: The Tuskegee study of untreated syphilis: the 30th year of observation. *Arch Intern Med* 114:792, 1964
19. Horowitz HW, Valsamis MP, Wicher V, et al: Brief report: cerebral syphilitic gumma confirmed by the polymerase chain reaction in a man with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 331:1488, 1994 [PMID 7969298]
20. Berger JR: Spinal cord syphilis associated with human immunodeficiency virus infection: a treatable myelopathy. *Am J Med* 92:101, 1992
21. Reginato AJ: Syphilitic arthritis and osteitis. *Rheum Dis Clin North Am* 19:379, 1993
22. Greenstein DB, Wilcox CM, Schwartz DA: Gastric syphilis: report of 7 cases and review of the literature. *J Clin Gastroenterol* 18:4, 1994 [PMID 8113584]
23. Simon RP: Neurosyphilis. *Arch Neurol* 42:606, 1985
24. Holland BA, Perrett LV, Mills CM: Meningovascular syphilis: CT and MR findings. *Radiology* 158:439, 1986 [PMID 3941870]
25. Barile GR, Flynn TE: Syphilis exposure in patients with uveitis. *Ophthalmology* 104:1605, 1997
26. Reyes MP, Hunt N, Ostrea EM Jr, et al: Maternal/congenital syphilis in a large tertiary-care urban hospital. *Clin Infect Dis* 17:1041, 1993 [PMID 8110928]
27. Dorfman DH, Glaser JH: Congenital syphilis presenting in infants after the newborn period. *N Engl J Med* 323:1299, 1990 [PMID 2215616]
28. Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH: Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin Microbiol Rev* 8:1, 1995 [PMID 7704889]
29. Romanowski B, Sutherland R, Fick GH, et al: Serologic response to treatment of infectious syphilis. *Ann Intern Med* 114:1005, 1991 [PMID 2029095]
30. Jurado RL, Campbell J, Martin PD: Prozone phenomenon in secondary syphilis: has its time arrived? *Arch Intern Med* 153:2496, 1993
31. 1993 Sexually transmitted diseases treatment guidelines. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR* 42:27, 1993
32. Grimpel E, Sanchez PJ, Wendel GD, et al: Use of polymerase chain reaction and rabbit infectivity testing to detect *Treponema pallidum* in amniotic fluid, fetal and neonatal sera, and cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol* 29:1711, 1991 [PMID 1761693]
33. Hay PE, Clarke JR, Strugnell RA, et al: Use of polymerase chain reaction to detect DNA sequences specific to pathogenic treponemes in cerebrospinal fluid. *FEMS Microbiol Lett* 68:233, 1990
34. Centurion-Lara A, Castro C, Shaffer JM: Detection of *Treponema pallidum* by a sensitive reverse transcriptase PCR. *J Clin Microbiol* 35:1348, 1997 [PMID 9163442]

35. Marra CM, Gary DW, Kuypers J, et al: Diagnosis of neurosyphilis in patients infected with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 174:219, 1996 [PMID 8655999]
36. Verdon MS, Handsfield HH, Johnson RB: Pilot study of azithromycin for treatment of primary and secondary syphilis. *Clin Infect Dis* 19:486, 1994 [PMID 7811868]
37. Drugs for sexually transmitted diseases. *Med Lett Drugs Ther* 37:117, 1995
38. Simonsen JN, Cameron DW, Gakinya MN, et al: Human immunodeficiency virus infection among men with sexually transmitted diseases: experience from a center in Africa. *N Engl J Med* 319:274, 1988 [PMID 3393182]
39. Plummer FA, Simonsen JN, Cameron DW, et al: Cofactors in male-female sexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 163:233, 1991 [PMID 1988508]
40. Telzak EE, Chiasson MA, Bevier PJ, et al: HIV-1 seroconversion in patients with and without genital ulcer disease. *Ann Intern Med* 119:1181, 1993 [PMID 8239249]
41. Cameron DW, Simonsen JN, D'Costa LJ, et al: Female to male transmission of human immunodeficiency virus type 1: risk factors for seroconversion in men. *Lancet* 2:403, 1989 [PMID 2569597]
42. Sands M, Markus A: Lues maligna, or ulceronodular syphilis, in a man infected with human immunodeficiency virus: case report and review. *Clin Infect Dis* 20:387, 1995. [PMID 7742445]
43. Hutchinson CM, Hook EW III, Shepherd M, et al: Altered clinical presentation of early syphilis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Ann Intern Med* 121:94, 1994
44. Holtom PD, Larsen RA, Leal ME, et al: Prevalence of neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected patients with latent syphilis. *Am J Med* 93:9, 1992 [PMID 1626576]
45. Tomberlin MG, Holtom PD, Owens JL, et al: Evaluation of neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Infect Dis* 18:288, 1994 [PMID 8011805]
46. de Souza MC, Nitrini R: Effects of human immunodeficiency virus infection on the manifestations of neurosyphilis. *Neurology* 49:893, 1997 [PMID 9305366]
47. Rolfs RT, Joesoef MR, Hendershot EF, 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]
48. Rademacher SE, Radolf JD: Prominent osseous and unusual dermatologic manifestations of early syphilis in two patients with discordant serological statuses for human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 23:462, 1996 [PMID 8879765]
49. Gourevitch MN, Selwyn PA, Davenny K, et al: Effects of HIV infection on the serologic manifestations and response to treatment of syphilis in intravenous drug users. *Ann Intern Med* 118:350, 1993 [PMID 8094280]
50. Haas JS, Bolan G, Larsen SA, et al: Sensitivity of treponemal tests for detecting prior treated syphilis during human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 162:862, 1990

51. Erbeling EJ, Vlahov D, Melson KE, et al: Syphilis serology in human immunodeficiency virus infection: evidence for false-negative fluorescent treponemal testing. *J Infect Dis* 176:1397, 1997 [PMID 9359747]
52. Yinnon AM, Coury-Doninger P, Polito R, et al: Serologic response to treatment of syphilis in patients with HIV infection. *Arch Intern Med* 156:321, 1996 [PMID 8572843]
53. Marra CM, Longstreth WT, Maxwell CL, et al: Resolution of serum and CSF abnormalities after treatment of neurosyphilis. *Sex Transm Dis* 23:184, 1996 [PMID 8724507]
54. Carey LA, Glesby MJ, Mundy LM, et al: Lumbar puncture for evaluation of latent syphilis in hospitalized patients: high prevalence of cerebrospinal fluid abnormalities unrelated to syphilis. *Arch Intern Med* 155:1657, 1995 [PMID 7618990]
55. Dowell ME, Ross PG, Musher DM, et al: Response of latent syphilis or neuro syphilis to ceftriaxone therapy in persons infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med* 93:481, 1992 [PMID 1442850]
56. Koff AB, Rosen T: Nonvenereal treponematoses: yaws, endemic syphilis, and pinta. *J Am Acad Dermatol* 29:519, 1993 [PMID 8408787]
57. Treponemal infections: report of a WHO scientific group. *WHO Tech Rep Ser* 674:1, 1982
58. Yaws again (editorial). *Br Med J* 281:1090, 1980
59. Browne SG: Yaws. *Int J Dermatol* 21:20, 1982
60. Vorst FA: Clinical diagnosis and changing manifestations of treponemal infection. *Rev Infect Dis* 7(suppl 2):S327, 1985
61. Sengupta S: Musculoskeletal lesions in yaws. *Clin Orthop* 192:193, 1985
62. Endemic treponematoses in the 1980s (editorial). *Lancet* 2:551, 1983

Figuras

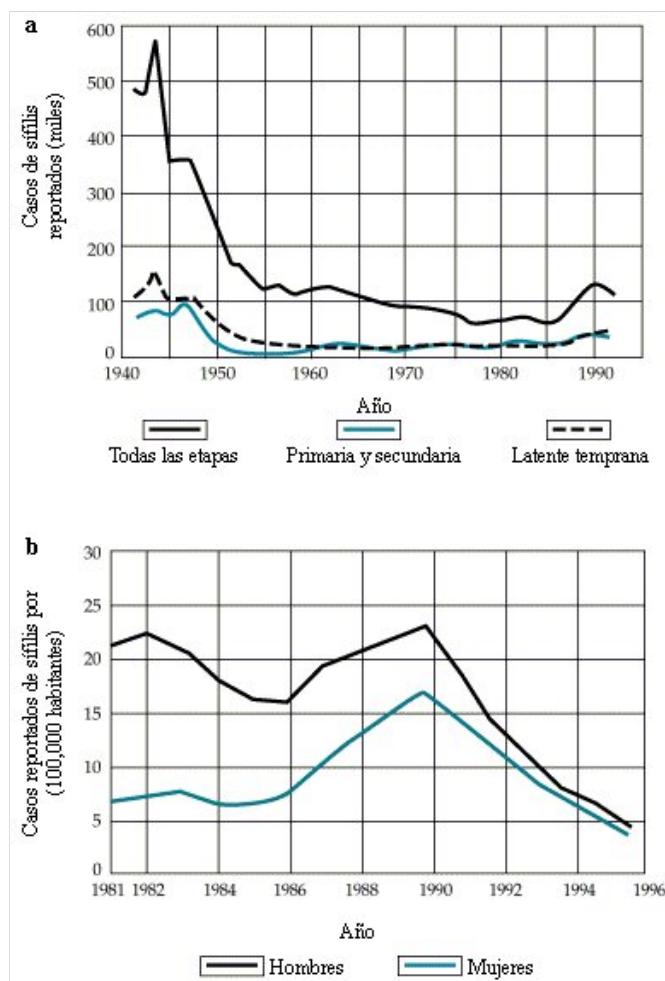


Figura 1 Incidencia de la sífilis (a) Incidencia de la sífilis (todas las etapas, primaria, secundaria y latente temprana) en los Estados Unidos de 1941 a 1992. (b) Incidencia de la sífilis primaria y secundaria, por género, de 1981 a 1996. 4



Figura 2 Chancros sífilíticos Se observan chancros múltiples, típicos de sífilis primaria, sobre el pene de este paciente.



Figura 3 Lesiones de sífilis secundaria La sífilis secundaria produce lesiones papuloescamosas características.



Figura 4 Condiloma lata por sífilis Los condilomas planos son característicos de la sífilis secundaria.

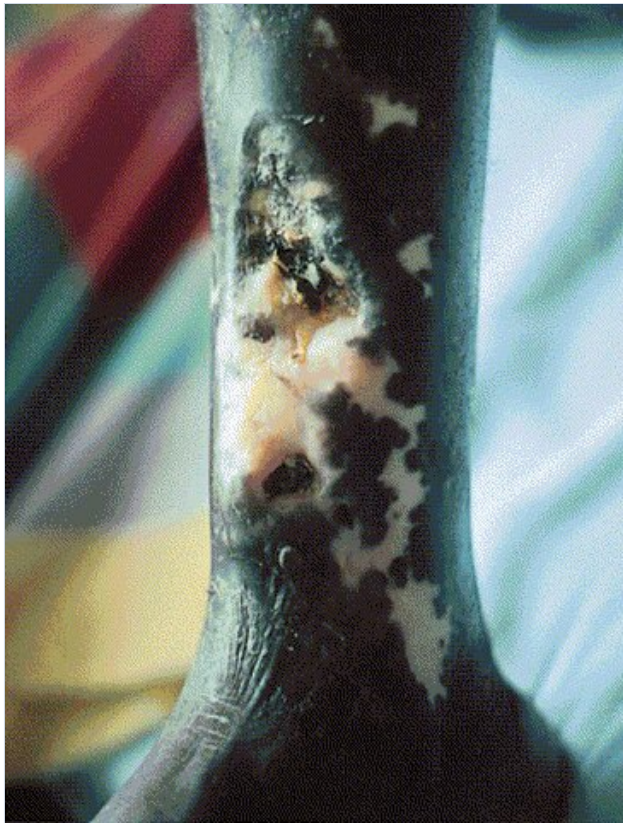


Figura 5 Lesiones tardías de pian Lesiones tardías de pian, consistentes en gomas y ulceración de la piel suprayacente a los huesos largos de la pierna, con áreas circundantes de despigmentación.

Leptospirosis, fiebre recurrente, fiebre por mordedura de rata y enfermedad de Lyme

VII LEPTOSPIROSIS, FIEBRE RECURRENTE, FIEBRE POR MORDEDURA DE RATA Y ENFERMEDAD DE LYME

DR. DAVID A. RELMAN

Leptospirosis

La leptospirosis es una enfermedad aguda generalizada causada por varios serotipos de *Leptospira*, la espiroqueta patógena más pequeña y enrollada de forma más firme. La leptospirosis es endémica en los animales, mientras que el hombre se infecta sólo en forma ocasional. Existen más de 200 serotipos de *L. interrogans* que causan esta enfermedad.¹ Para conveniencia en el diagnóstico, los serotipos que tienen antígenos importantes en común se combinan en serogrupos. La infección con cualquiera de los serotipos puede causar meningitis aséptica, enfermedad de Weil o fiebre de origen desconocido. El serogrupo *canicola* es la causa más común de leptospirosis en los Estados Unidos.

EPIDEMIOLOGIA

La leptospirosis se observa a nivel mundial, pero es más frecuente en las regiones tropicales. El ganado vacuno, los cerdos, los carneros, los perros, los mapaches y otros animales sirven como reservorio de la enfermedad. Los animales infectados pueden adquirir enfermedad evidente o pueden ser portadores asintomáticos, eliminando las leptospiras por la orina durante muchos meses.

Las leptospiras pueden penetrar en el hombre en forma directa a través de heridas cutáneas, de las conjuntivas o de las mucosas.² La enfermedad en el hombre se debe más frecuentemente al contacto indirecto con animales infectados por medio del agua o suelo contaminados. En la naturaleza, las leptospiras que se encuentran en una orina neutra o alcalina sobreviven durante varias semanas cuando se depositan en un ambiente húmedo y caluroso. La transmisión de persona a persona es muy rara; sin embargo, la alimentación con leche materna ha sido asociada con la transmisión de leptospirosis.

En los Estados Unidos se reportaban entre 50 y 100 casos de leptospirosis por año hasta 1995, fecha en que se suspendió la obligación de reportar los casos. Sin embargo, es probable que muchos casos, incluyendo infecciones subclínicas, pasen desapercibidas.^{2,3}

La leptospirosis aparece esporádicamente o como un brote de origen común. Si bien alguna vez se consideró como una enfermedad profesional, particularmente entre granjeros, trabajadores de los campos de arroz y de la caña de azúcar, veterinarios y personal de mataderos y albañales, actualmente es más frecuente en niños, adolescentes y amas de casa. La leptospirosis se contrae durante actividades recreativas como cazar, pescar, nadar en estanques contaminados, realizar deportes acuáticos o por exposición a orina de rata en ambientes urbanos o rurales.³ Ocurren infecciones en la mayoría de las áreas de los Estados Unidos, pero se han reportado más casos en las regiones del sureste y oeste, casi siempre durante los meses del verano y otoño.

PATOGENIA Y PATOLOGÍA

Después de la entrada de la leptospiras a través de las mucosas o de la piel lacerada, los microorganismos se diseminan por

la sangre. Se ha observado que los serotipos virulentos de *L. interrogans* se adhieren y penetran en las células epiteliales renales y en las células endoteliales cultivadas in vitro. Los túbulos renales proximales pueden ser el habitat natural de estos microorganismos.¹ Los mecanismos por los cuales las leptospirosis causan disfunción orgánica múltiple y, en ocasiones vasculitis difusa, continúan siendo en gran parte desconocidos. La invasión directa de los tejidos por espiroquetas puede ser uno de los mecanismos de lesión celular.

El principal impacto de la infección grave es sobre el hígado y los riñones. La meningitis aséptica también es común. Ocurren síntomas pulmonares leves en el 20 a 70 por ciento de los pacientes con leptospirosis, pero con frecuencia no se detectan.⁴ En ocasiones aparece miocarditis y neumonitis hemorrágica. Los cambios histológicos en el hígado suelen no ser importantes ni permiten establecer el diagnóstico. Con frecuencia se observa ictericia sin acompañarse de necrosis hepatocelular. Las lesiones renales más comunes en pacientes con leptospirosis son nefritis intersticial y necrosis epitelial tubular. La fisiopatología de estas lesiones puede, en algunos casos, implicar un efecto tóxico directo por las leptospirosis, así como daño modulado por mecanismos inmunes. La extensión del daño renal se correlaciona bien con el grado de deterioro de la función renal. Mediante la impregnación con tinciones de plata se demuestran las leptospirosis en los túbulos renales, pero solo en raras ocasiones se observan los microorganismos en otros órganos. Los cambios patológicos renales son reversibles.

La leptospirosis es típicamente una enfermedad bifásica con una fase febril inicial leptospirémica, en la cual los microorganismos se demuestran en la sangre y el LCR. Una segunda fase febril inmune se inicia cuando aparecen en la circulación anticuerpos IgM. La afección renal aparece antes de la fase inmune y puede persistir durante casi toda esta fase. En la segunda etapa son comunes los signos meníngeos y la pleocitosis del LCR.

MANIFESTACIONES CLINICAS

Características generales

El período de incubación es de 7 a 12 días, con un rango de 2 a 20 días. La mayoría de los pacientes tienen una enfermedad monofásica o bifásica, anictérica y autolimitada, que es indistinguible clínicamente de diversas infecciones bacterianas o virales, pudiendo ser la fiebre su única manifestación. El comienzo es súbito con fiebre elevada, escalofríos, cefalea, postración y mialgias intensas. La fase leptospirémica continúa con fiebre en agujas y escalofríos por 4 a 7 días, durante los cuales es común la aparición de tos, dolor torácico, anorexia, náusea y vómitos, mientras que la diarrea y el dolor abdominal son menos frecuentes.⁴

Los signos más frecuentes e importantes son bradicardia relativa, dolor muscular (particularmente en las pantorrillas, los músculos y la región lumbar) y rigidez de nuca. Un dato importante es una conjuntivitis no purulenta que aparece al tercer o cuarto día. Aparecen exantemas maculopapulares, petequiales o purpúricos, usualmente sobre el tronco. La esplenomegalia, hepatomegalia y linfadenopatía son poco comunes.

Coincidiendo con la desaparición de las leptospirosis de la circulación y del LCR, ocurre un periodo afebril, prácticamente asintomático, que dura de 1 a 3 días. La segunda fase se manifiesta por fiebre y otros síntomas tempranos. Son comunes el meningismo, la fotofobia, la uveítis y la pleocitosis del LCR. La segunda fase puede durar de algunos días hasta varias semanas.

Síndromes específicos

Enfermedad de Weil La enfermedad de Weil es una forma grave de leptospirosis que se caracteriza por fiebre, ictericia, hemorragias viscerales y cutáneas, anemia, azoemia y alteración del estado de conciencia. El síndrome se desarrolla en el 5 al 10 por ciento de los casos de leptospirosis. El comienzo se parece al de las formas menos severas, pero la segunda fase se

caracteriza por fiebre elevada y manifestaciones hepáticas, renales y encefálicas. Hay hepatomegalia dolorosa. Las concentraciones séricas de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) están elevadas en forma moderada, incluso en presencia de hiperbilirrubinemia directa importante. La rabdomiolisis produce elevación de la concentración de creatina cinasa (CK) sérica en más del 50 por ciento de los pacientes. La epistaxis, la púrpura, la hemoptisis y la hemorragia digestiva pueden ser severas y se considera que son resultado de vasculitis difusa de pequeños vasos.

El daño renal se manifiesta por proteinuria, cilindruria, hematuria y azoemia progresiva; el máximo daño renal se alcanza en etapas tempranas de la segunda fase de la enfermedad. En ocasiones la oliguria es tan severa que se necesita diálisis. Aunque la afección renal es común, casi nunca es fatal, excepto en pacientes con síndrome hepatorenal. En raros casos ocurren miocarditis, insuficiencia cardíaca congestiva y arritmias cardíacas.⁵

Meningitis aséptica Muchos serotipos de *Leptospira* causan meningitis aséptica; los tres más frecuentes son *canicola*, *icterohemorrhagiae* y *pomona*. La meningitis por leptospirosis difiere de la meningitis viral en que no hay pleocitosis del LCR en los primeros días, aunque se pueden identificar las leptospirosis en el LCR. La pleocitosis aparece durante la segunda fase; el recuento celular varía entre 20 a 1,000/mm³, con predominio de linfocitos. En algunos pacientes, particularmente los que tienen recuentos celulares más altos, llegan a predominar los leucocitos polimorfonucleares. La glucosa del LCR casi siempre es normal. En contraste con la meningitis aséptica viral, en la leptospirosis las proteínas del LCR algunas veces se elevan en forma importante, por encima de 100 mg/dl.

Fiebre pretibial Las manifestaciones tempranas de la fiebre pretibial se parecen a las de la fase inicial de la leptospirosis, pero al cuarto o quinto día aparecen sobre las regiones pretibiales áreas eritematosas, dolorosas y ligeramente prominentes. Suele presentarse esplenomegalia en la fiebre pretibial, no así en otras formas de leptospirosis. El brote original en Fort Bragg, Carolina del Norte, fue producido por el serotipo *autumnalis*. Algunos autores de Inglaterra describen casos de leptospirosis con eritema nodoso, no está claro si este síndrome y la fiebre pretibial son uno mismo.

DATOS DE LABORATORIO

La cuenta de leucocitos puede ser normal, disminuida o elevada, con desplazamiento de la curva hacia la izquierda. La trombocitopenia es muy común, en especial en pacientes muy graves. Ocurren proteinuria, hematuria y azoemia durante la fase inicial en hasta el 70 por ciento de los casos, pero estas alteraciones desaparecen a menos que se desarrolle enfermedad de Weil. La bilirrubina sérica, principalmente la conjugada, aumenta, y puede alcanzar hasta 20 mg/dl o más en la enfermedad de Weil.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

La leptospirosis recuerda al inicio una infección viral. El diagnóstico definitivo requiere de un cultivo positivo o una prueba de aglutinación microscópica que muestre un aumento de cuatro veces o más en el título del anticuerpo. Ocurren reacciones serológicas cruzadas entre los diferentes isotipos. El aislamiento del organismo es la única manera exacta de establecer el serotipo.

Las leptospirosis pueden aislarse de la sangre y el LCR durante la fase inicial y de la orina durante la segunda fase y por algunos meses después de la recuperación. Deben tomarse varios hemocultivos porque el número de organismos inoculantes es bajo; los cultivos se incuban entre 28 y 30 °C en la oscuridad durante 5 a 6 semanas. Las muestras deben ser enviadas a un laboratorio de referencia para su cultivo porque las leptospirosis permanecen viables en sangre anticoagulada no tratada con citrato hasta por 11 días. Los artefactos que parecen leptospirosis en las muestras de sangre y orina hacen que la microscopía de campo oscuro no sea confiable. El uso de la reacción en cadena de la polimerasa para la detección de *Leptospira* en líquidos corporales ha demostrado ser útil para el diagnóstico temprano de la leptospirosis.³

TRATAMIENTO

Aunque la eficacia de los antimicrobianos en el tratamiento de la leptospirosis es motivo de controversia, los datos indican que disminuyen la duración de la enfermedad y el riesgo de complicaciones. La doxiciclina, en dosis de 0.1 g por vía oral dos veces al día durante 7 días, puede alterar de manera favorable la evolución de la leptospirosis cuando se administra 2 a 4 días después de la aparición de los síntomas. Un estudio prospectivo y aleatorio indica que la penicilina G, en dosis de 6 millones de unidades I.V. por día durante 7 días, produce un efecto benéfico en la evolución de la leptospirosis tardía severa;⁶ sin embargo, otros estudios no han confirmado este hallazgo. Puede ocurrir una reacción tipo Jarisch-Herxheimer algunas horas después de la administración de la primera dosis de penicilina, lo cual indica que el medicamento posee cierto grado de actividad antileptospírica in vivo. El tratamiento de la insuficiencia renal requiere el manejo cuidadoso del balance de líquidos y electrolitos. Cuando está indicada, debe realizarse diálisis peritoneal o hemodiálisis, ya que el daño renal a menudo es reversible.

PREVENCIÓN

La prevención es difícil por lo grande y diverso del reservorio animal. La doxiciclina, 0.2 g por vía oral una vez por semana, reduce en forma significativa la frecuencia de la leptospirosis. Existen vacunas contra *Leptospira* para perros, pero su eficacia es limitada.

PRONOSTICO

El índice de mortalidad es de 3 a 6 por ciento. La mortalidad es más elevada, 15 a 40 por ciento, en pacientes con ictericia y en los ancianos. La disnea, oliguria, leucocitosis y alteraciones radiográficas y electrocardiográficas se asocian con mayor mortalidad.⁷ La recuperación es completa, con excepción de las raras ocasiones en que se produce disfunción tubular renal residual.

Fiebre recurrente

La fiebre recurrente consiste en una infección aguda transmitida por el piojo o la garrapata y causada por espiroquetas del género *Borrelia*. Se caracteriza por episodios febriles recurrentes separados por intervalos asintomáticos. A diferencia de otras espiroquetas que causan enfermedades en los humanos, el agente etiológico puede ser detectado con facilidad con la tinción de Giemsa o de Wright. *B. recurrentis* es la causa de la fiebre recurrente transmitida por el piojo; una serie de especies diferentes producen la enfermedad transmitida por la garrapata; en los Estados Unidos las especies predominantes son *B. hermsii* y *B. turicatae*. Estos microorganismos no pueden cultivarse en medios artificiales, pero sí en embriones de pollos.

EPIDEMIOLOGIA

La fiebre recurrente transmitida por el piojo usualmente aparece en forma epidémica, a menudo junto con el tifo epidémico, durante las guerras, hambres y catástrofes naturales. No se observa en los Estados Unidos, pero persisten focos endémicos en Etiopía, América del Sur y el Lejano Oriente. *B. recurrentis* se transmite al hombre por la contaminación de heridas cutáneas con piojos infectados.

La fiebre recurrente transmitida por la garrapata aparece en forma esporádica durante el verano en las áreas montañosas occidentales de los Estados Unidos, donde habitan garrapatas del género *Ornithodoros*. Así mismo, está distribuida ampliamente en África, Asia y Sudamérica. Cuando las garrapatas se alimentan de roedores y otros animales infectados, ingieren las borrelias, que persisten durante años y pueden transmitirse a través de huevecillos infectados, siendo la

garrapata vectora un reservorio eficaz. La transmisión al hombre tiene lugar por medio del órgano de alimentación de la garrapata. El número de casos observados de fiebre recurrente transmitida por la garrapata va en aumento en algunas áreas de los Estados Unidos, tal vez porque se conoce más la enfermedad, por la mejoría de las técnicas diagnósticas o por aumento en el contacto garrapata-huésped.

PATOGENIA

Después de la inoculación a partir de un vector artrópodo, las borrelias producen espiroquetemia acompañada de enfermedad febril aguda. La manifestación más característica de la siguiente fase es el fenómeno de recurrencia, causado por la capacidad de las borrelias de experimentar modificación antigénica en un huésped infectado. El mecanismo de la modificación antigénica consiste en la recombinación, detección y transposición de copias de genes silentes que codifican proteínas determinantes de serotipo a un sitio de expresión activo.⁸ De esta manera, se originan nuevas borrelias distintas antigénicamente y que pueden evadir las respuestas inmunes del huésped. Después de 3 a 6 días del comienzo del padecimiento aparecen anticuerpos circulantes que eliminan los microorganismos del torrente circulatorio. De forma simultánea, la fiebre se resuelve por crisis; sin embargo, durante un intervalo afebril de alrededor de una semana surgen nuevas variantes antigénicas que se multiplican. La segunda enfermedad febril, la recaída inicial, tiene lugar cuando grandes cantidades de estas borrelias modificadas reinvasen la circulación sanguínea. Después de algunos días se producen nuevos anticuerpos contra esta borrelia modificada, que de nuevo eliminan los microorganismos de la sangre periférica y dan lugar a una segunda defervescencia. El ciclo de selección de la nueva variante, seguido por la producción de anticuerpos específicos, se repite una o más veces, dando lugar a la característica distintiva de la fiebre recurrente.

MANIFESTACIONES CLINICAS

La fiebre recurrente transmitida por el piojo o la garrapata es clínicamente similar. La mortalidad más elevada de la enfermedad transmitida por el piojo se relaciona más con el huésped, por desnutrición o alguna otra enfermedad, que con diferencias importantes en la patogenia.

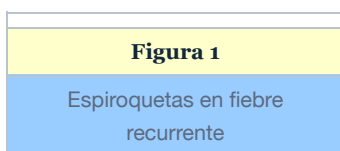
Después de un período de incubación de 7 días, la infección comienza súbitamente con fiebre elevada, escalofríos y cefalea intensos. Pronto aparecen mialgias, postración, náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal y tos. La temperatura permanece elevada en 39.4 a 40.6°C, hasta que aparece la defervescencia por crisis. El paciente está somnoliento, a veces confuso, con taquicardia y taquipnea. Llega a aparecer un exantema maculopapular o petequial, y la esplenomegalia es frecuente.⁹ También puede existir hepatomegalia, hipersensibilidad abdominal y linfadenopatía (en especial de los ganglios cervicales). En la enfermedad transmitida por garrapatas es poco frecuente la ictericia por daño hepatocelular, pero aparece hasta en un tercio de los pacientes con infección transmitida por piojos, usualmente en las etapas tardías. En esta última son comunes las epistaxis y, cuando la enfermedad es severa, las equimosis extensas y hemorragias de mucosas secundarias a enfermedad hepática o a coagulación intravascular diseminada. En el 10 al 30 por ciento de los casos ocurren complicaciones neurológicas.⁹ La iridociclitis y la miocarditis son complicaciones poco comunes; ocurre iridociclitis después de varios ciclos febriles.

El ataque febril inicial dura de 3 a 6 días, terminando súbitamente o con otra característica distintiva de la enfermedad: la crisis. Hay una recaída repentina de la temperatura acompañada de diaforesis profusa; la hipotensión y el estado de choque son raros. En este momento las espiroquetas desaparecen rápidamente de la sangre periférica. Después de un período afebril de 6 a 10 días, aparece una recaída sintomática febril que tiene una duración más corta que el episodio original. En la enfermedad transmitida por piojos suele haber una sola recaída, mientras que son comunes varios episodios adicionales en la fiebre recurrente transmitida por la garrapata.⁹ Cada recaída posterior es más leve y de menor duración, mientras que cada intervalo afebril es más prolongado.

DATOS DE LABORATORIO

El recuento leucocitario suele ser normal. Es frecuente la anemia normocítica leve y puede haber trombocitopenia, aún en ausencia de coagulación intravascular diseminada evidente. La AST llega a estar elevada, y en los casos severos, la bilirrubina sérica aumenta en forma importante. Las pruebas serológicas para la sífilis son positivas en el 5 por ciento de los pacientes.

La observación de laboratorio más importante y de mayor ayuda diagnóstica es el hallazgo de espiroquetas sobre frotis gruesos o delgados de sangre periférica obtenida durante los períodos febriles y teñidas con la técnica de Giemsa o Wright [ver Figura 1]. Se requieren exámenes repetidos para demostrar los microorganismos, particularmente durante las recurrencias, no observándose éstas durante los intervalos afebriles. Las espiroquetas se pueden observar sobre preparaciones frescas examinadas con microscopía de contraste de fase, pero este método es poco confiable en manos de observadores inexpertos, ya que con frecuencia aparecen artefactos que parecen espiroquetas. Cuando los frotis directos son negativos se alcanza una sensibilidad diagnóstica mayor mediante el examen de frotis de sangre de ratones que han sido inoculados previamente con sangre del paciente. La cantidad de espiroquetas en la sangre puede correlacionar con el riesgo de complicaciones.



DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Durante el episodio febril inicial la fiebre recurrente se confunde con muchas infecciones agudas como la leptospirosis, salmonelosis, mononucleosis infecciosa, paludismo y diversas bacterias. Las características epidemiológicas sugieren el diagnóstico, y el examen cuidadoso del frotis sanguíneo lo puede confirmar. La fiebre por la garrapata del Colorado también es endémica en los estados del oeste de los Estados Unidos y tiene un curso bifásico, pero los períodos febriles y afebriles son más cortos y comúnmente existe leucopenia. En las fases iniciales la fiebre de las Montañas Rocosas se parece a la fiebre recurrente, por la presencia de un exantema y el antecedente de exposición a una garrapata vectora. Sin embargo, en la fiebre de las Montañas Rocosas la erupción aparece primero sobre las extremidades y es generalmente más extensa que en la fiebre recurrente.

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección en el adulto es la tetraciclina, 0.5 g por vía oral cuatro veces al día durante 10 días. La tetraciclina elimina con rapidez los microorganismos de la circulación, evitando así la recurrencia. Se ha demostrado que una dosis de 0.1 g de doxiciclina es eficaz en el tratamiento de la enfermedad transmitida por el piojo en áreas endémicas; sin embargo, este fármaco no se ha estudiado en pacientes con enfermedad transmitida por garrapatas. La penicilina también es eficaz en el tratamiento de la fiebre recurrente. La ceftriaxona puede utilizarse en el tratamiento de la fiebre recurrente con afección del sistema nervioso central.

En la mayoría de los casos de fiebre recurrente transmitida por el piojo en la que existe una gran concentración de microorganismos el tratamiento puede causar una reacción de tipo Jarisch-Herxheimer con escalofríos intensos, fiebre elevada, cefalea y taquicardia; se considera que esta reacción se debe a la destrucción de las espiroquetas. La penicilina elimina las espiroquetas de la sangre con más lentitud que las tetraciclinas, por lo que la reacción al tratamiento es más leve, pero puede dar lugar a hipotensión más prolongada que con las tetraciclinas.

La mortalidad durante las epidemias para los casos no tratados de fiebre recurrente transmitida por el piojo alcanza hasta el 40 por ciento. La alta incidencia se debe en parte a las epidemias concomitantes de tifo y salmonelosis. Por otra parte, con el tratamiento apropiado, la mortalidad de la fiebre recurrente, sea transmitida por el piojo o la garrapata, es del 2 al 5 por ciento.

Fiebre por mordedura de rata

La fiebre por mordedura de rata está producida por *Streptobacillus moniliformis* o *Spirillum minus*. Aunque estas dos infecciones producen síndromes clínicos similares, existen suficientes diferencias para justificar su discusión por separado. En los Estados Unidos *S. moniliformis* es la causa más común de fiebre por mordedura de rata.

INFECCION POR *STREPTOBACILLUS MONILIFORMIS*

S. moniliformis es un bacilo gram negativo muy pleomórfico que tiene extraordinaria capacidad para producir formas L estables en los cultivos de rutina. El diagnóstico bacteriológico rápido a partir de los hemocultivos es difícil, debido a que para la identificación es necesaria la incubación prolongada y a que predominan las formas L en los cultivos; por lo tanto, los frotis directos con tinción de Gram tomados de los cultivos iniciales no revelan formas bacilares.

S. moniliformis se encuentra en la nasofaringe de hasta el 50 por ciento de las ratas, consideradas como el probable reservorio natural, siendo excretado el microorganismo por la orina. La fiebre por mordedura de rata es poco común; la mayoría de las infecciones en el hombre son el resultado de mordeduras de ratas silvestres y otros roedores. A nivel mundial la enfermedad aparece más a menudo en áreas urbanas muy pobladas e infestadas de roedores. Rara vez la infección por *S. moniliformis* puede ser epidémica, como consecuencia de la contaminación de alimentos o agua. Los brotes más recientes de enfermedad transmitida por agua (fiebre de Haverhill) han dado lugar a problemas diagnósticos debido a que está ausente el antecedente de mordedura de rata.¹⁰

El período de incubación suele ser de 2 a 10 días. El comienzo es súbito y las manifestaciones iniciales, fiebre, escalofríos, cefalea, malestar y mialgias, no son específicas. La mordedura frecuentemente ha curado cuando aparecen los síntomas. Las características clínicas de la enfermedad epidémica transmitida por el agua y los alimentos por lo general son las mismas que en la enfermedad relacionada con la mordedura de rata, excepto que en la forma epidémica no existe el antecedente de mordedura de rata y que los síntomas de vías respiratorias altas son más frecuentes. En la mayoría de los pacientes se desarrolla, poco después del comienzo de la fiebre, una erupción morbiliforme o petequial, más llamativa sobre las extremidades, particularmente en manos y pies. Son manifestaciones características las artralgias y la poliartritis, que afecta a las articulaciones grandes y pequeñas. La fiebre puede recurrir. Los abscesos complican en ocasiones la infección diseminada.¹¹ Si no se trata, la enfermedad febril y las manifestaciones articulares persisten por varias semanas. La prolongación de los síntomas durante más de algunas semanas debe hacer sospechar una endocarditis.¹²

Diagnóstico

El diagnóstico se hace por aislamiento del organismo en la sangre o, con menos frecuencia, del líquido sinovial. La fiebre, erupción y manifestaciones articulares de la infección por *S. moniliformis* puede recordar las de la meningococcemia, pero la meningitis no suele ser una característica de la infección estreptobacilar. La fiebre manchada de las Montañas Rocosas, la leptospirosis y la infección por ecovirus tienen cuadros clínicos semejantes. Deben tenerse en cuenta los factores epidemiológicos, como la exposición a garrapatas, habitar en un área endémica y la estación del año. La historia de mordedura reciente por una rata debe sugerir la posibilidad de infección por *S. moniliformis* o *S. minus* [ver tabla 1].

Tabla 1 Características de la fiebre por mordedura de rata		
	Infección por <i>Streptobacillus moniliformes</i>	Infección por <i>Spirillum minus</i>
Periodo de incubación	Menos de 10 días	1-4 semanas
Sitio de la mordedura	Cicatrización en el momento que aparecen los síntomas de los síntomas sistémicos	Inflamación; linfangitis y linfadenitis regional al comienzo
Manifestaciones iniciales	Escalofríos, fiebre, manifestaciones articulares	Fiebre sin manifestaciones articulares
Evolución	La recurrencia es rara	La recurrencia es frecuente

Tratamiento

El tratamiento inicial consiste en penicilina G, 600,000 a 1 millón de unidades por vía parenteral cada 4 horas. Los pacientes con endocarditis deben ser tratados con 10 a 20 millones de unidades de penicilina IV al día. Se ha sugerido que puede administrarse estreptomicina, en dosis de 15 mg/kg/día IM en dos dosis divididas, además de la penicilina para los casos complicados, incluyendo los de endocarditis, para proporcionar mayor actividad bactericida y contra las formas L. Para los pacientes con alergia a la penicilina es adecuado administrar tetraciclinas por vía oral, 0.5 g cuatro veces al día. Cuando el tratamiento se administra pronto, puede esperarse la curación. La enfermedad no tratada causa una mortalidad cercana al 10 por ciento.

INFECCION POR *SPIRILLUM MINUS*

La infección aguda causada por *S. minus* (sodoku) también aparece después de una mordedura de rata. El microorganismo, de forma espiral, se encuentra en la sangre y en los líquidos peritoneal y lacrimal de las ratas infectadas, no siendo factible su crecimiento sobre medios artificiales. La identificación a partir de huéspedes humanos requiere la inoculación de sangre o del líquido de una lesión cutánea primaria en ratones o cobayos libres de enfermedad. La sangre o el líquido peritoneal de estos animales se examina posteriormente mediante microscopía en campo oscuro y en frotis teñidos con la técnica de Giemsa para demostrar la presencia del microorganismo.

Varias características de la fiebre por mordedura de rata debida a *S. minus* la distinguen de la fiebre por mordedura de rata producida por *S. moniliformis*: El periodo de incubación es más prolongado, las manifestaciones en el sitio de la mordedura son evidentes, con hinchazón y dolor que ceden al inicio de la enfermedad febril y el curso recurrente que tiene la enfermedad, con períodos febriles de 3 a 4 días y síntomas generales, seguidos de intervalos afebriles, patrón que puede continuar durante varios meses o más si el paciente no recibe tratamiento. Las manifestaciones articulares son raras. Puede aparecer una erupción macular. Son comunes los resultados falsos positivos de las pruebas biológicas para sífilis.

El tratamiento es el mismo que para la fiebre por mordedura de rata por *S. moniliformis*.

Enfermedad de Lyme

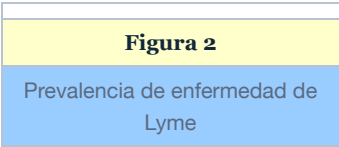
La enfermedad de Lyme es causada por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi* y transmitida por garrapatas. Se divide en enfermedad temprana (etapa 1 y 2) y enfermedad tardía (etapa 3). La etapa 1 se caracteriza por una lesión cutánea característica denominada eritema migratorio o eritema crónico migratorio. La etapa 2 representa la fase diseminada de la infección, con manifestaciones cutáneas, neurológicas, musculoesqueléticas y cardíacas. La enfermedad tardía, o etapa 3, refleja infección persistente con manifestaciones clínicas durante más de un año después de la aparición de la enfermedad.

Desde 1982 se estableció un sistema de vigilancia para enfermedad de Lyme en los Estados Unidos, y se han reportado más de 100,000 casos, aumentando el número de casos por año en alrededor de 20 veces.^{13,14} En la actualidad la enfermedad de Lyme es el padecimiento transmitido por vector notificado con más frecuencia en los Estados Unidos.¹⁴ Probablemente las diversas manifestaciones de esta enfermedad sean responsables de muchos casos no identificados en los Estados Unidos y Europa.

EPIDEMIOLOGIA

En 1975, la distribución geográfica de casos de artritis en varias comunidades rurales en el sureste de Connecticut, incluyendo el pueblo de Lyme, permitió el reconocimiento de la enfermedad de Lyme.¹⁵ La característica dermatológica distintiva de la enfermedad de Lyme, el eritema migratorio, fue descrita en Europa en los primeros años de este siglo, a menudo como manifestación aislada de un trastorno asociado con picaduras de garrapata. Otros padecimientos reconocidos desde hace tiempo, incluidos ahora dentro del complejo de la enfermedad de Lyme, son la acrodermatitis atrófica crónica, una dermatosis observada sobre todo en Europa, y la meningoradiculitis linfocítica, que también se conoce como síndrome de Bannwarth.

En los Estados Unidos existen tres regiones endémicas principales para la enfermedad de Lyme: (1) las regiones madereras y de la costa del sur de Nueva Inglaterra, Nueva York y de los Estados del Atlántico medio (2) la mayor parte de Wisconsin, Minnesota y Michigan, y (3) las regiones madereras y de la costa de California y Oregon [ver figura 2].¹⁶ A pesar de reportes de enfermedad de Lyme en prácticamente todos los estados de la Unión Americana y de la diseminación gradual de la enfermedad a nuevas áreas, se han identificado focos enzoóticos en un número limitado de estados, y en 1996 ocho estados (Connecticut, Rhode Island, New York, New Jersey, Delaware, Pennsylvania, Maryland y Wisconsin) fueron responsables del 91 por ciento de los casos.¹⁴ Incluso dentro de un estado la enfermedad de Lyme es focal y puede afectar solo ciertos condados y poblaciones.¹⁷



Los datos provisionales indican un poco menos de 11,000 casos reportados en 1997, después de un número record de casos (16,455) que se reportaron el año previo [ver figura 2].¹⁴ El mayor conocimiento sobre la enfermedad de Lyme, la mayor disponibilidad de pruebas diagnósticas con confiabilidad variable y la diseminación de las poblaciones de garrapatas infectadas y de los reservorios animales contribuyen a esta prevalencia en los Estados Unidos. El 10 por ciento de las personas asintomáticas que viven en sitios endémicos tienen evidencia serológica de exposición a la espiroqueta de Lyme. Los factores sociales tienen un papel importante en la epidemiología de la enfermedad de Lyme; estos factores incluyen la reforestación de la tierra de agricultura en el noreste, que causa que se expanda la población de ciervos, y la migración humana a estas áreas.¹⁷ Una vez establecida en una nueva localidad, la enfermedad de Lyme se disemina con rapidez a la población humana local. La enfermedad de Lyme se distribuye en forma amplia en áreas de Europa, la antes Unión Soviética, Sudáfrica y Australia, así como en China, Japón y otras partes del Lejano Oriente.^{17,18}

El principal vector de la enfermedad de Lyme en las regiones del noreste y porción superior del medio oeste de los Estados Unidos es la garrapata *Ixodes dammini* (o *I. scapularis*); en la parte occidental, *I. pacificus*, en Europa, *I. ricinus* y en Asia *I. persulcatus*. En las áreas endémicas de Connecticut y Nueva York, hasta el 50 a 70 por ciento de las garrapatas *I. dammini* están infectadas con *B. burgdorferi*.¹⁹ Por el contrario, solo el 1 a 6 por ciento de las garrapatas *I. pacificus* están infectadas en las regiones endémicas de California. Esta baja tasa de infectividad probablemente no es suficiente para mantener a *B. burgdorferi* en California; en lugar de ello, otra garrapata *I. neotomae*, puede servir como el principal vector para los ciclos enzoóticos en este estado.²⁰

Los reservorios del agente causal de la enfermedad de Lyme incluyen una gran variedad de animales y pájaros, domésticos y silvestres; sin embargo, los huéspedes preferidos son el ciervo de cola blanca y el ratón de patas blancas. En el noreste y centro norte de los Estados Unidos, los ratones de patas blancas constituyen el reservorio de mamíferos pequeños más importante de *B. burgdorferi*. El ciervo de cola blanca puede ser parasitado por *I. dammini*, pero puede ser inadecuado como reservorio de *B. burgdorferi*. Después de una estación de gran producción de bellotas el riesgo de transmisión de la enfermedad de Lyme puede aumentar porque la densidad de garrapatas en los bosques de robles correlaciona con la abundancia de este alimento preferido de ratones y venados.²¹ Las aves migratorias pueden dispersar *I. dammini* infectadas con *B. burgdorferi* en grandes regiones de Norteamérica y el norte de Europa.²² En el oeste de los Estados Unidos los lagartos sirven como huéspedes de *I. pacificus*; sin embargo, estos lagartos son resistentes a la infección por *B. burgdorferi* y no son reservorios adecuados, lo que contribuye a la baja frecuencia de infecciones por *B. burgdorferi* en esta especie de garrapata.

El riesgo de que los humanos adquieran la infección por *B. burgdorferi* en regiones endémicas para la enfermedad de Lyme depende de varios factores. La exposición a garrapatas, ocupacional y doméstica, es un factor de riesgo en la seropositividad de la enfermedad de Lyme.²³ Además, el riesgo de infección varía con la época del año. En el noreste de los Estados Unidos el riesgo de transmisión de la enfermedad es mayor durante mayo y junio. En el noreste y la parte norte del centro de los Estados Unidos la enfermedad de Lyme ocurre más de mayo a agosto, con un pico en julio. En el occidente la enfermedad es más común de enero a mayo. Los estudios prospectivos tanto de ratones como de humanos indican que la transmisión de *B. burgdorferi* es muy poco probable cuando la fijación de la garrapata es de menos de 48 a 72 horas (i.e., en ausencia de aumento de volumen de la misma).^{24,25}

ETIOLOGIA

B. burgdorferi había sido previamente aislada de la garrapata *I. dammini* y en 1983 se confirmó que era el agente causal de la enfermedad de Lyme.^{26,27} El organismo conocido originalmente como *B. burgdorferi* incluye en la actualidad por lo menos tres grupos genómicos, o geno-especies, que se definen por su relación y secuencia de ADN cromosómico, sus polimorfismos proteicos y sus diferencias en antigenicidad.¹⁶

Casi todas las cepas de *B. burgdorferi* en los Estados Unidos pueden clasificarse en el grupo genómico *B. burgdorferi* en sentido estricto. Aunque algunas de éstas se han encontrado también en Europa, la otra región endémica importante en el mundo, la mayoría de las cepas europeas pertenecen a los grupos conocidos actualmente como *B. garinii* y *B. afzelii*. En alguna ocasión se pensó que las cepas aisladas de los Estados Unidos eran menos diversas que las europeas; sin embargo, el análisis de la secuencia de ADN revela una diversidad genética importante y comparable entre las primeras (en especial entre las cepas del sureste y occidente) en donde los vectores garrapata también son más diversos.²⁸

A diferencia de otros géneros de bacterias, los grupos genómicos conocidos hasta ahora como *B. burgdorferi* y quizá otras especies *Borrelia*, tienen cromosomas lineales y una mezcla de plásmidos lineales y circulares. A pesar de la evidencia de rearrreglo de plásmidos e intercambio de los mismos en la naturaleza,²⁹ la estructura global de la población entre las cepas de *B. burgdorferi* es clonal. Recientemente se determinó la secuencia genómica completa de la cepa aislada en forma original (B31).³⁰ La secuencia genómica es notable por la escasez de genes que codifican elementos de vías biosintéticas.

Sorprendentemente, el 6 por ciento del cromosoma lineal está dedicado a la motilidad y a la quimiotaxis. La espiroqueta de Lyme contiene alrededor de 21 plásmidos lineales y circulares, algunos de los cuales pueden considerarse como minicromosomas. Muchos de las lipoproteínas codificadas por plásmidos de la superficie exterior (Osps) son inmunodominantes, y algunas, incluyendo las bien caracterizadas Osp A, Osp B y Osp C, son antígenos protectores. Los plásmidos de *B. burgdorferi* pueden proporcionar plasticidad genética a este organismo, ya que muchos de los genes muestran evidencia de recombinación y duplicación. Dependiendo de la cepa y genoespecie, cada una de estas proteínas puede variar en forma considerable.³¹ La capacidad para reconocer los ambientes del huésped y regular la expresión genética de acuerdo con éstos puede ser crucial para la virulencia. Estos datos pueden tener implicaciones importantes para la confiabilidad de algunas pruebas serológicas disponibles en la actualidad para la enfermedad de Lyme y para el desarrollo de una vacuna.^{32,33}

El complejo *B. burgdorferi* es la causa del eritema migratorio, la acrodermatitis crónica atrófica (ACA), el síndrome de Bannwarth y otros padecimientos asociados con enfermedad de Lyme en Europa. Cada genoespecie parece tener una propensión para causar diferentes manifestaciones clínicas.³⁴ En Europa la enfermedad cutánea, como el eritema migratorio y la ACA, pueden asociarse con *B. afzelii*, mientras que la enfermedad extracutánea, como la encefalomiелitis, suele asociarse con *B. garinii*. La diseminación temprana de la infección y la artritis, que son más comunes en los Estados Unidos que en Europa, pueden reflejar las propiedades particulares de *B. burgdorferi* en sentido estricto.

PATOGENIA

Después de la inoculación en la piel del huésped humano, *B. burgdorferi* se replica y disemina dentro de la dermis, produciendo eritema migratorio. Algunos estudios indican que la motilidad de este microorganismo se adapta a las condiciones viscosas, como la sustancia extracelular de la dermis. Durante la fase temprana de la infección (etapa 1), *B. burgdorferi* puede visualizarse y cultivarse de las muestras de las lesiones tomadas por biopsia.³⁵ Posteriormente, los microorganismos se diseminan a varios órganos por vía hematogena. Durante este período *B. burgdorferi* puede aislarse de muestras de sangre.³⁶ Aunque existen informes de casos esporádicos de *B. burgdorferi* aislada de otros tejidos humanos, el microorganismo muestra tendencia especial por alojarse en el corazón, el sistema nervioso central y las articulaciones.

La invasión tisular directa y las respuestas inmunes celular y humoral resultantes participan en la patogenia de la enfermedad de Lyme; sin embargo, no está bien definida su importancia relativa. El ADN de *B. burgdorferi* con frecuencia puede detectarse por RCP en la etapa temprana del proceso infeccioso en muchos de los sitios de afección. Además, se ha observado a *B. burgdorferi* y logrado su crecimiento en el miocardio.³⁷ Sin embargo, el aislamiento de organismos viables de éste y otros sitios de diseminación, incluyendo articulaciones, ocurre con mucho menos frecuencia que la detección de ADN de *B. burgdorferi*. Se obtienen resultados positivos principalmente en pacientes que tienen cuentas de leucocitos relativamente altas y en los que no han sido tratados o recibieron tratamiento solo por periodos cortos. Además, el líquido sinovial parece contener mayor número de blancos de plásmidos de ADN por RCP (v.gr., OspA) que los blancos cromosómicos.³⁸ Por lo tanto, la artritis crónica de Lyme puede ser causada por un número pequeño de organismos persistentes que liberan hacia el líquido sinovial vesículas proinflamatorias de su membrana, que contienen sus plásmidos.

En forma semejante, los cultivos de LCR tomados durante los primeros 10 días de los síntomas son positivos para *B. burgdorferi* en alrededor del 10 por ciento de los pacientes con neuroborreliosis.³⁹ Sin embargo, los resultados de los estudios de RCP han demostrado que dos terceras partes de los pacientes con enfermedad de Lyme diseminada aguda tienen ADN de *B. burgdorferi* en el LCR.⁴⁰ Esta espiroqueta muestra adherencia específica a las células gliales. La definición reciente de toda la secuencia genómica de *B. burgdorferi* facilitará un conocimiento más detallado de los mecanismos patogénicos.³⁰

La respuesta inmune del huésped dentro del LCR y otros órganos puede ser la responsable de parte del daño tisular. En especial existen células T y anticuerpo que reconocen los determinantes antigénicos compartidos por la proteína flagelar 41

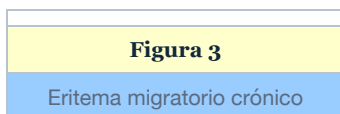
kd de *B. burgdorferi* y las células nerviosas humanas. El papel de la autorreactividad inmune en la patogenia de la enfermedad de Lyme no se ha determinado; sin embargo, ciertos huéspedes humanos pueden estar predispuestos hacia esta forma de la enfermedad. Por ejemplo, los pacientes con alelos HLA-DR4 y HLA-DR2 pueden ser más susceptibles a la artritis crónica de Lyme.⁴¹

MANIFESTACIONES CLINICAS

Durante la etapa 1, las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Lyme son sobre todo cutáneas. Durante la diseminación y la persistencia de la infección, la enfermedad puede afectar, en orden de frecuencia, la piel, el sistema musculoesquelético, el sistema nervioso y el corazón.

Eritema migratorio

Tres a 20 días después de la mordedura de la garrapata (un incidente recordado por el 20 por ciento de los pacientes con enfermedad de Lyme), aparece una mácula o pápula roja en el sitio de la mordedura en alrededor del 60 a 80 por ciento de los casos.⁴² Esta se expande hasta formar una lesión eritematosa grande, anular, con diámetro de 6 a 16 cm o mayor. En ocasiones la lesión muestra una zona central clara y pueden desarrollarse anillos concéntricos secundarios dentro del anillo original [ver figura 3]. Los pacientes suelen describir la lesión como ardorosa. Se desarrollan lesiones cutáneas múltiples en la mitad de los pacientes durante la diseminación de la infección; no hay enantema.



La mayoría de los pacientes tienen diversos síntomas que se asocian con el inicio de la lesión cutánea y duran algunos días. Estos incluyen malestar, fatiga, escalofríos, fiebre, cefalea, rigidez de cuello y dolor de espalda. Con menos frecuencia ocurren mialgias difusas, náusea, vómito y ardor faríngeo. Al examen físico el paciente tiene entre 38 y 39.5°C y la lesión característica de eritema migratorio. En ocasiones existen linfadenopatía regional o generalizada y esplenomegalia; varios pacientes han presentado erupción malar.

En la mayoría de los casos el eritema migratorio desaparece en 3 o 4 semanas y la recuperación es completa. En algunos pacientes se desarrolla enfermedad diseminada y persistente en otros órganos; se han observado artralgias o artritis franca en hasta el 80 por ciento de los pacientes, alteraciones neurológicas en el 15 por ciento y afección cardíaca en el 4 a 8 por ciento.

Carditis de Lyme

En los pacientes con alteraciones de la conducción cardíaca, éstas aparecen desde 4 hasta 80 días después del inicio del eritema migratorio. Los trastornos usualmente consisten en bloqueo aurículoventricular (AV) de grado variable. Las lesiones de la piel (con frecuencia múltiples) y la fiebre pueden estar aún presentes cuando se desarrolla la alteración cardíaca. Así mismo, en muchos de estos pacientes se aprecian manifestaciones neurológicas y articulares.

Puede aparecer bloqueo AV de primer grado, bloqueo tipo Wenckebach y bloqueo cardíaco completo e incluso cambiar de uno a otro en el mismo paciente. El bloqueo cardíaco completo puede ser la única manifestación clínica de la enfermedad de Lyme. Los pacientes con bloqueo AV avanzado pueden sufrir palpitaciones, disnea, dolor retroesternal, mareo o síncope como la principal manifestación de afección cardíaca. La exploración física muestra taquicardia o bradicardia con ondas A en cañón que aparecen de manera irregular en el pulso yugular. A pesar del riesgo de inestabilidad hemodinámica de esta

complicación, el pronóstico es favorable. El bloqueo cardíaco completo en raras ocasiones persiste más de una semana y los grados menores de bloqueo cardíaco también suelen ser reversibles.⁴³ Puede haber enfermedad miocárdica con manifestaciones de miopericarditis, que en algunos pacientes producirá cardiomiopatía crónica;³⁷ el estudio histológico muestra infiltrado linfocítico. En muy raras ocasiones se desarrolla un pequeño derrame pericárdico o se detecta un S₃. No existe afección valvular durante la fase activa de la carditis, ni después de la recuperación de la enfermedad de Lyme.

Alteraciones neurológicas

Las alteraciones neurológicas relacionadas con la enfermedad de Lyme aparecen con mayor frecuencia mientras la lesión cutánea del eritema migratorio aún está presente o en las primeras 6 semanas después de su desaparición (durante la etapa de diseminación al inicio de la enfermedad), aunque algunos pacientes con alteraciones neurológicas no tienen antecedentes de manifestaciones extraneurales.⁴⁴ Es probable que la meningitis y la neuropatía central y periférica sean los síndromes más frecuentes atribuidos a la neuroborreliosis de Lyme. Las manifestaciones neurológicas más frecuentes de la enfermedad de Lyme (cefalea, rigidez de cuello leve y fotofobia) también son síntomas característicos de la meningitis viral, pero pueden acompañarse de parálisis facial o parestesias periféricas. El examen del LCR muestra pleocitosis linfocítica, con 25 a 450 leucocitos/mm³ y concentraciones normales de glucosa y proteínas. Otros tipos de manifestaciones neurológicas incluyen las siguientes:

1. Trastornos de nervios craneales, con mayor frecuencia parálisis facial unilateral o bilateral, que ocurre hasta en el 50 por ciento de los pacientes con manifestaciones neurológicas y puede ser la única manifestación neurológica de la enfermedad. Los nervios craneales III, V y VIII están afectados con menor frecuencia. Estos trastornos suelen resolverse en término de 6 meses.
2. Neuritis periférica, muy a menudo radiculoneuritis motora o sensitiva que afecta las extremidades o el tronco. Por lo general, la neuritis desaparece aproximadamente en un mes. La mononeuritis múltiple y un síndrome similar al Guillain-Barré también han sido relacionados con la enfermedad de Lyme. En algunos pacientes con enfermedad de Lyme en la etapa tardía se ha informado de parestesias intermitentes y existen datos neurofisiológicos de disfunción de nervios periféricos.⁴⁵
3. Encefalitis, que se manifiesta por inestabilidad emocional, depresión, memoria y concentración deficientes, corea (en los niños) y ataxia cerebelosa.
4. Vasculitis cerebral, que ha sido descrita en algunos pacientes.
5. Encefalopatía crónica, que puede desarrollarse durante la etapa tardía de la enfermedad de Lyme. Con mayor frecuencia se manifiesta por alteración de la memoria, cambios afectivos, trastornos del sueño y dificultad para la concentración.⁴⁶ Se desconoce la prevalencia de este trastorno.

Muchos de estos trastornos clínicos pueden ser recurrentes. La producción intratecal de anticuerpos contra *B. burgdorferi* resulta útil como indicador de neuroborreliosis de Lyme activa.⁴⁷

Artritis de Lyme

Hasta el 80 por ciento de los pacientes con enfermedad de Lyme que no reciben tratamiento desarrollan manifestaciones articulares. Cerca del 20 por ciento de los pacientes presentan sólo artralgiás, que aparecen entre el primer día y 8 semanas después del desarrollo del eritema migratorio. En cerca del 50 por ciento de los casos existe artritis evidente, que aparece 4 días a 2 años después del comienzo de la enfermedad. El cuadro clínico más frecuente consiste en artritis oligoarticular o monoarticular asimétrica; la afección poliarticular es rara. La mayoría de los pacientes tienen varias recurrencias de corta

duración, intercaladas con períodos prolongados de remisión completa. Los episodios individuales pueden durar de 3 días a 1 año. En los niños la duración de los episodios de artritis y la frecuencia de recurrencia puede aumentar con la edad.⁴⁷ Alrededor de la tercera parte de los niños refiere artralgiás hasta 10 a 13 años después del inicio de la enfermedad articular.

Se afectan particularmente las grandes articulaciones, especialmente las rodillas. El 10 por ciento de los pacientes con artritis de Lyme tendrá una evolución clínica con formación de pannus y erosión del cartílago de las rodillas u otras articulaciones. En estos casos las rodillas están edematosas y se palpa engrosamiento sinovial. En algunos casos se forman y rompen quistes poplíteos. La disección posterior del líquido hacia la pantorrilla produce un cuadro que simula una tromboflebitis. El mismo fenómeno se observa algunas veces en individuos con el síndrome de Reiter.

Los hallazgos del líquido sinovial son pleocitosis de 2,000 a 72,000 células/mm³, con el 80 por ciento de granulocitos, y una concentración de proteínas de 3 a 6 g/dl. La biopsia de la sinovial muestra hipertrofia, vasos penetrantes e infiltración de linfocitos y células plasmáticas. El HLA-DR4 o HLA-DR2 y los anticuerpos contra OspA u OspB pueden asociarse con artritis crónica que es relativamente resistente al tratamiento antibiótico.⁴⁸

Otras manifestaciones clínicas

B. burgdorferi puede causar alteraciones en diversos tejidos, en una manera similar a la infección por *T. pallidum*. Las manifestaciones oculares son: conjuntivitis, queratitis, uveitis, retinitis y neuritis óptica.⁴⁹ Otras manifestaciones son hepatitis, miositis, dermatomiositis y síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto. Algunos pacientes con enfermedad de Lyme desarrollan signos y síntomas de fibromialgia que el tratamiento antibiótico no resuelve.⁵⁰ Otras formas de morbilidad a largo plazo son la artritis o artralgiás crónicas y recurrentes, las deficiencias en la memoria y concentración y la fatiga.⁵¹ La relación entre estos datos clínicos y la infección por *B. burgdorferi* no es clara. No existe evidencia de que la enfermedad de Lyme tenga un impacto adverso sobre el embarazo [ver adelante, Pronóstico y tratamiento]. Reportes recientes sugieren que la infección concomitante con *Babesia microti* o *Ehrlichia* puede modificar el curso de la enfermedad de Lyme.⁵² En especial, la coexistencia de infección por *Babesia* aumenta la severidad y duración de la enfermedad de Lyme.⁵³

DATOS DE LABORATORIO

Los resultados de los exámenes hematológicos de rutina suelen estar dentro de los límites normales. La mayoría de los individuos con artritis o que muestran signos de afección de otros órganos después de un episodio de eritema migratorio tienen aumento ligero de la velocidad de sedimentación globular.

La respuesta inmune humana contra *B. burgdorferi* consiste en una respuesta temprana de células T, seguida de la respuesta tardía de células B y la formación subsecuente de anticuerpos. Aparecen anticuerpos IgM específicos 3 a 4 semanas después del comienzo de la infección; los anticuerpos IgG específicos comienzan a aparecer después de 4 a 6 semanas. La actividad de la enfermedad se correlaciona con las concentraciones de IgM sérica total y de los complejos inmunes circulantes. Las concentraciones séricas de anticuerpos IgG alcanzan el nivel máximo algunos meses después y pueden persistir durante varios años, provocando confusión en el diagnóstico de trastornos no relacionados en regiones endémicas.

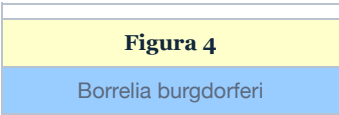
Las respuestas humorales inmunes contra *B. burgdorferi* se dirigen contra la proteína flagelar de 41 kd, con su mezcla de epítopes muy específicos y con amplia reacción cruzada, y contra la OspC. Entre las respuestas inmunes humorales tardías están las dirigidas contra OspA, OspB y proteínas de calor de choque. Los anticuerpos séricos pueden persistir por años independientemente de si existe enfermedad clínicamente aparente.⁵⁴ Se producen anticuerpos específicos, que pueden detectarse en sitios secuestrados de la infección sistémica. El tratamiento antibiótico temprano del eritema migratorio puede abolir la respuesta humoral a *B. burgdorferi*.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la enfermedad de Lyme puede realizarse por la presencia de la lesión del eritema migratorio y el desarrollo subsecuente de manifestaciones neurológicas, cardíacas o articulares. Cuando no están presentes las lesiones cutáneas características, los datos epidemiológicos como la región geográfica, la época del año y el antecedente de exposición a garrapatas, lo mismo que ciertos datos clínicos, pueden indicar el diagnóstico [ver tabla 2]. Los exámenes de laboratorio específicos ayudan en la evaluación de las manifestaciones clínicas atípicas cuando se sospecha enfermedad de Lyme; sin embargo, esta enfermedad se diagnostica con base en el cuadro clínico al inicio de la infección.⁵⁵

Tabla 2 Datos clínicos sugestivos de enfermedad de Lyme* en ausencia de eritema migratorio
• Artritis recurrente • Bloqueo aurículoventricular transitorio • Miocarditis o miopericarditis • Parálisis facial • Meningitis linfocítica • Radiculoneuritis • Queratitis o coroiditis
* Los datos múltiples y los resultados positivos en las pruebas serológicas aumentan la posibilidad del diagnóstico. Cada dato aislado es inespecífico.

En la mayoría de los laboratorios clínicos no se considera práctica la detección directa de *B. burgdorferi* por visualización de los tejidos afectados o por cultivo en el medio de Kelly modificado [ver figura 4]. Sin embargo, la biopsia de piel o el lavado cutáneo del eritema migratorio no tratado para el cultivo subsecuente de *B. burgdorferi* en caldo es un método diagnóstico sensible cuando se realiza por personal experimentado.^{35,56} Las técnicas basadas en RCP ofrecen una mucho mayor sensibilidad y especificidad para detectar al organismo;^{57,58} sin embargo, no están muy disponibles ni se han estandarizado. En consecuencia, las pruebas serológicas siguen siendo la base para el diagnóstico de laboratorio de la enfermedad de Lyme.



La prueba de inmunoabsorción enzimática (ELISA) se ha convertido en el método de detección preferido. Cuando se utilizan los métodos de ELISA de captura de anticuerpos específicos de clase, sólo cerca del 60 por ciento de los pacientes tienen IgM anti-*B. burgdorferi* detectable después de 2 a 3 semanas de la aparición de la infección; por lo tanto, un resultado negativo al inicio de la enfermedad no excluye el diagnóstico. Por el contrario, hasta el 90 por ciento de los pacientes tienen concentraciones importantes de IgM o IgG durante la fase de diseminación o persistencia de la infección. El estudio de inmunoblotting también puede tener una mayor sensibilidad en la detección de la enfermedad de Lyme, aunque esta técnica debe reservarse para la confirmación del diagnóstico.^{55, 59, 60} A pesar de la disponibilidad de pruebas

más rápidas, los médicos deben realizar pruebas serológicas en los pacientes con factores de riesgo y datos clínicos sugestivos de enfermedad de Lyme.

El uso excesivo de pruebas serológicas para el diagnóstico de la enfermedad de Lyme ha incrementado el problema de los resultados positivos falsos y ha provocado la administración innecesaria de antibióticos. Los estudios de pacientes que fueron referidos a clínicas de enfermedad de Lyme encontraron que solo el 23 por ciento de los que pertenecían a un área endémica⁶¹ y 3 por ciento de los que no eran de área endémica⁶² tenían enfermedad activa. Se observan resultados positivos falsos en pacientes con otras infecciones por espiroquetas, incluyendo la sífilis, y con infección por VIH [ver tabla 3]. La prueba VDRL (Venereal Research Laboratory) puede utilizarse para distinguir entre la enfermedad de Lyme y la sífilis. Los resultados negativos falsos pueden ser consecuencia de realizar los estudios serológicos al inicio de la infección o del tratamiento temprano con antibióticos. Las variaciones bien documentadas intra e interlaboratorio en los resultados de las pruebas sugieren que debe confiarse más en los datos clínicos cuando se diagnostica enfermedad de Lyme.⁶³ En algunos casos puede ser apropiado repetir la prueba de ELISA o realizar un VDRL, la prueba para la detección del VIH o los estudios de inmunoblotting para la enfermedad de Lyme. En todos los casos, la extracción de por lo menos dos muestras de suero con intervalo de 6 semanas aumenta la seguridad de los estudios serológicos para el diagnóstico de la enfermedad de Lyme.

Tabla 3 Causas de resultados serológicos falsos positivos en la enfermedad de Lyme
<i>Causas infecciosas</i> • Sífilis y otras infecciones por treponemas • Leptospirosis • Fiebre recurrente • Infección por VIH • Mononucleosis infecciosa • Fiebre de las Montañas Rocosas
<i>Otras causas</i> • Artritis reumatoide • Lupus eritematoso generalizado • Procedimientos inadecuados en el laboratorio y falta de estandarización de las pruebas

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Las consideraciones en el diagnóstico diferencial dependerán de que las manifestaciones de la enfermedad de Lyme sean principalmente las de una artritis o las de una carditis y disfunción neurológica. La artritis de Lyme típica se caracteriza por episodios breves de sinovitis, lo cual la distingue de la mayoría de las enfermedades reumáticas. Una relación temporal entre la singular lesión de eritema migratorio y la artritis apoya el diagnóstico. La coexistencia de lesiones cutáneas anulares con problemas articulares posiblemente sugiera el diagnóstico de eritema marginado y fiebre reumática aguda; sin embargo, las lesiones del eritema marginado son más pequeñas que las del eritema migratorio, y migran rápidamente o aparecen y se disipan en el curso de minutos a horas. En los niños la forma crónica de la artritis de Lyme se confunde con la artritis reumatoide juvenil, pero se puede diferenciar por la ausencia de iridociclitis y de anticuerpos antinucleares. En los adultos la artritis de Lyme crónica puede parecerse a la artritis reactiva que aparece en los hombres después de infecciones

intestinales (debidas a *Salmonella*, *Shigella* o *Campylobacter*) o uretritis por clamidias (síndrome de Reiter). La artritis de Lyme, sin embargo, no tiene las manifestaciones características del síndrome de Reiter, como conjuntivitis, lesiones mucocutáneas y uretritis. La artritis reumatoide del adulto se distingue de la artritis de Lyme por la existencia de rigidez matutina, poliartritis simétrica, nódulos reumatoides y factor reumatoide en la sangre.

Los síntomas cardiacos de la enfermedad de Lyme probablemente sugieran el diagnóstico de fiebre reumática aguda. Ambas enfermedades ocurren en niños; sin embargo, la enfermedad de Lyme es más común en adultos, mientras que la fiebre reumática aguda suele presentarse en niños pequeños. Así mismo, la afectación valvular es común en la fiebre reumática aguda y no existe en la carditis de Lyme. Además, el bloqueo cardiaco completo es frecuente en la carditis de Lyme, mientras que es raro en la fiebre reumática.

Las manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Lyme son diversas y pueden indicar varios diagnósticos, sobre todo meningitis aséptica, parálisis de Bell idiopática, encefalitis, neuritis periférica, síndrome de Behcet o leptospirosis. La presencia de eritema facial no doloroso e induración puede diferenciar la parálisis facial de Lyme de la parálisis de Bell.⁶⁴ La medición de anticuerpos intratecales anti-*B. burgdorferi* ayudará a determinar si algunas enfermedades neurológicas autolimitadas y de causa desconocida están relacionadas con la enfermedad de Lyme.

PRONOSTICO Y TRATAMIENTO

Los estudios iniciales indicaron que el tratamiento de la enfermedad de Lyme temprana localizada, con tetraciclina por vía oral, reduce la posibilidad de complicaciones neurológicas, cardiacas y reumáticas tardías. En la actualidad la doxiciclina es el medicamento de elección para esta fase temprana.⁶⁵

Los esquemas de tratamiento generalmente aceptados para la enfermedad de Lyme localizada temprana en adultos incluyen doxiciclina, 0.1 g por vía oral dos veces al día por 14 a 30 días o amoxicilina, 0.5 g por vía oral tres a cuatro veces al día por 14 a 30 días. Es probable que el axetilo de cefuroxima, 0.5 g por vía oral dos veces al día por 14 a 30 días también sea eficaz.⁶⁵⁻⁶⁷ Los niños menores de 8 años deben recibir amoxicilina, 20 mg/kg/día en dosis divididas o axetilo de cefuroxima, 0.25 g dos veces al día, por 10 a 30 días. La ceftriaxona no es más eficaz que la doxiciclina para tratar la infección diseminada aguda sin meningitis.⁶⁸

El tratamiento de las manifestaciones cardiacas, neurológicas y reumatológicas de la enfermedad de Lyme diseminada y persistente debe incluir la administración parenteral de ceftriaxona. Para el bloqueo AV de primer grado, la parálisis facial sin alteraciones del LCR o la artritis leve, uno de los esquemas antibióticos orales descritos puede ser adecuado. Además, muchos pacientes con artritis de Lyme pueden responder bien a un esquema de 3 semanas de doxiciclina por vía oral o 2 semanas de ceftriaxona IV.⁶⁶ Sin embargo, el tratamiento de la enfermedad de Lyme crónica tiende a ser menos exitoso que el tratamiento de la enfermedad aguda.⁶⁹

La neuroborreliosis de Lyme pueden responder al tratamiento con penicilina G, en dosis de 20 a 24 millones U/día I.V. durante 10 a 21 días,⁶⁵ aunque algunos estudios recientes indican que la ceftriaxona, en dosis de 2 g I.V. una vez al día durante 14 a 21 días, es más eficaz que la penicilina en estos casos.⁷⁰ Sin embargo, el tratamiento de estas alteraciones crónicas tiende a ser menos satisfactorio que el tratamiento de la enfermedad aguda. El tratamiento sintomático de la artritis con antiinflamatorios no esteroides resulta útil. Se ha empleado la sinovectomía en algunos pacientes con artritis crónica de la rodilla y deterioro funcional importante refractario a antibióticos.

Puede aparecer bloqueo cardiaco completo en pacientes con carditis de Lyme y prolongación importante del intervalo PR o bloqueo auriculoventricular avanzado; en estos casos se recomienda el tratamiento con penicilina G o ceftriaxona por vía intravenosa, en las dosis descritas anteriormente, aunque no existen muchos estudios clínicos acerca de estos esquemas. El tratamiento del bloqueo AV avanzado consiste en la colocación de un marcapaso temporal. Puede ser útil la prednisona, en

dosis de 40 a 60 mg por día por una semana, que se disminuye rápidamente. Suele observarse mejoría en el grado del bloqueo en término de 24 a 48 horas; la normalización de la conducción ocurre a menudo en 1 a 2 semanas. Por lo tanto, no es necesaria la implantación permanente de un marcapaso.⁴³

Muchos pacientes con molestias crónicas inespecíficas, como fatiga crónica y mialgia, que tienen resultados positivos en las pruebas serológicas para enfermedad de Lyme reciben antibióticos IV para este padecimiento. Sin embargo, debido a que la incidencia de resultados falsos positivos excede en mucho la verdadera incidencia de enfermedad de Lyme, los costos y riesgos de esta práctica superan con mucho los beneficios.^{71,72}

A pesar de las observaciones clínicas y teóricas iniciales, no existen evidencias convincentes de que la enfermedad de Lyme tenga un efecto adverso sobre el feto durante el embarazo.⁷³ Un estudio prospectivo grande no encontró asociación de la enfermedad de Lyme en la madre con muerte fetal, menor peso al nacer, prematurez o aumento general en la frecuencia de malformaciones fetales.⁷⁴ El tratamiento óptimo de las mujeres embarazadas con enfermedad de Lyme no es claro. Muchos médicos prescriben un esquema de penicilina G en dosis altas o ceftriaxona.⁷³ La amoxicilina y el axetilo de cefuroxima son alternativas razonables para los niños y mujeres embarazadas o lactando. La penicilina y los macrólidos son menos eficaces. Sin embargo, se han reportado casos con complicaciones tardías significativas a pesar del tratamiento antibiótico temprano.

PREVENCION

Las formas más prácticas y menos controvertidas para la prevención de la enfermedad de Lyme son reducir al mínimo la exposición a las garrapatas con ropa protectora y acaricidas y eliminar a las garrapatas de inmediato. Varios estudios han analizado el efecto del tratamiento temprano con antibióticos en el período de incubación de la infección después de la picadura de la garrapata. En un estudio doble ciego y controlado con placebo de amoxicilina, que se realizó en el sureste de Connecticut en donde la enfermedad de Lyme es endémica, solo 2 de 387 personas que fueron mordidos por garrapatas de ciervo desarrollaron eritema migratorio, y ambas habían recibido placebo.⁷⁶ A 1 año de seguimiento, ninguna persona de ambos grupos tenía seroconversión sintomática o desarrolló enfermedad tardía. Las bajas tasas de infección y de enfermedad tardía en personas no tratadas con mordeduras detectadas, la disponibilidad de un tratamiento eficaz para la enfermedad de Lyme temprana y la toxicidad potencial de los antibióticos sugiere que la profilaxis antimicrobiana de rutina no está justificada en las personas mordidas por garrapatas de ciervo.⁶⁵

Recientemente la *Food and Drug Administration* de los EUA autorizó una vacuna derivada de OspA de *B. burgdorferi* recombinante (LYMErix) para usarse en personas de 15 a 70 años de edad que tengan riesgo alto de adquirir la infección. Los estudios han demostrado que este agente es un antígeno protector y bien tolerado;⁷⁷⁻⁸⁰ sin embargo, debido a que la vacuna no evita todos los casos de enfermedad de Lyme, las personas deben continuar las medidas protectoras para evitar las mordeduras por garrapata.

INFORMACION ADICIONAL

El Centro Nacional de Enfermedades Infecciosas de los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades de los EUA proporciona información regular y actualizada sobre la enfermedad de Lyme a través de la red internet (<http://www.cdc.gov/ncidod/>).

Reconocimientos

Figura 2 John Blackford.

Figura 4 Microfotografía cortesía del Dr. Willy Burgdorfer y S. F. Hayes, Rocky Mountain Laboratories, Hamilton, Montana.

Bibliografía

1. Farr RW. Leptospirosis. Clin Infect Dis 21:1, 1995
2. Sasaki DM, Pang L, Minette HP, et al: Active surveillance and risk factors for leptospirosis in Hawaii. Am J Trop Med Hyg 48:35, 1993
3. Vinetz JM, Glass GE, Flexner CE, et al: Sporadic urban leptospirosis. Ann Intern Med 125:794, 1996
4. O'Neil KM, Rickman LS, Lazarus AA: Pulmonary manifestations of leptospirosis. Rev Infect Dis 13:705, 1991
5. Watt G, Padre LP, Tuazon ML, et al: Skeletal and cardiac muscle involvement in severe, late leptospirosis. J Infect Dis 162:266, 1990
6. Watt G, Padre LP, Tuazon ML, et al: Placebo-controlled trial of intravenous penicillin for severe and late leptospirosis. Lancet 1:433, 1988
7. Dupont H, Dupont-Perdrijet D, Perie LJ, et al: Leptospirosis: prognostic factors associated with mortality. Clin Infect Dis 25:720, 1997
8. Restrepo BI, Barbour AG: Antigen diversity in the bacterium *B. hermsii* through "somatic" mutations in rearranged *vmp* genes. Cell 78:867, 1994
9. Southern PM Jr, Sanford JP: Relapsing fever: a clinical and microbiological review. Medicine (Baltimore) 48:129, 1969
10. McEvoy MB, Noah ND, Pilsworth R: Outbreak of fever caused by *Streptobacillus moniliformis*. Lancet 2:1361, 1987
11. Pins MR, Holden JM, Yang JM, et al: Isolation of presumptive *Streptobacillus moniliformis* from abscesses associated with the female genital tract. Clin Infect Dis 22:471, 1996
12. Rupp ME: *Streptobacillus moniliformis* endocarditis: case report and review. Clin Infect Dis 14:769, 1992
13. Summary of notifiable diseases, United States, 1996. MMWR 45(53):1, 1997
14. Lyme disease-United States, 1996. MMWR 46:531, 1997
15. Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR, et al: Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. Arthritis Rheum 20:7, 1977
16. Steere AC: Lyme disease: a growing threat to urban populations. Proc Natl Acad Sci USA 91:2378, 1994
17. Barbour AG, Fish D: The biological and social phenomenon of Lyme disease. Science 260:1610, 1993
18. Barthold SW: Globalisation of Lyme borreliosis. Lancet 348:1603, 1996

19. Burgdorfer W, Barbour AG, Benach JL, et al: Lyme disease-a tick-borne spirochetosis? *Science* 216:1317, 1982
20. Brown RN, Lane RS: Lyme disease in California: a novel enzootic transmission cycle of *Borrelia burgdorferi*. *Science* 256:1439, 1992
21. Jones CG, Ostfeld RS, Richard MP, et al: Chain reactions linking acorns to gypsy moth outbreaks and Lyme disease risk. *Science* 279:1023, 1998
22. Smith RP Jr, Rand PW, Lacomte EH, et al: Role of bird migration in the long-distance dispersal of *Ixodes dammini*, the vector of Lyme disease. *J Infect Dis* 174:221, 1996
23. Schwartz BS, Goldstein MD: Lyme disease in outdoor workers: risk factors, preventive measures, and tick removal methods. *Am J Epidemiol* 131:877, 1990
24. Sood SK, Salzman MB, Johnson BJB, et al: Duration of tick attachment as a predictor of the risk of Lyme disease in an area in which Lyme disease is endemic. *J Infect Dis* 175:996, 1997
25. Piesman J, Mather TN, Sinsky RJ, et al: Duration of tick attachment and *Borrelia burgdorferi* transmission. *J Clin Microbiol* 25:557, 1987
26. Steere AC, Grodzicki RL, Kornblatt AN, et al: The spirochetal etiology of Lyme disease. *N Engl J Med* 308:733, 1983
27. Benach JL, Bosler EM, Hanrahan JP, et al: Spirochetes isolated from the blood of two patients with Lyme disease. *N Engl J Med* 308:740, 1983
28. Mathiesen DA, Oliver JH Jr, Kolbert CP, et al: Genetic heterogeneity of *Borrelia burgdorferi* in the United States. *J Infect Dis* 175:98, 1997
29. Marconi RT, Samuels DS, Landry RK, et al: Analysis of the distribution and molecular heterogeneity of the *ospD* gene among the Lyme disease spirochetes: evidence for lateral gene exchange. *J Bacteriol* 176:4572, 1994
30. Fraser CM, Casjens S, Huang WM, et al: Genomic sequence of a Lyme disease spirochaete, *Borrelia burgdorferi*. *Nature* 390:580, 1997
31. Zhang JR, Hardham JM, Barbour AG, et al: Antigenic variation in Lyme disease borreliae by promiscuous recombination of VMP-like sequence cassettes. *Cell* 89:275, 1997
32. de Silva AM, Fikrig E: Arthropod- and host-specific gene expression by *Borrelia burgdorferi*. *J Clin Invest* 99:377, 1997
33. Fikrig E, Tao H, Kantor FS, et al: Evasion of protective immunity by *Borrelia burgdorferi* by truncation of outer surface protein B. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:4092, 1993
34. Van Dam AP, Kuiper H, Vos K, et al: Different genospecies of *Borrelia burgdorferi* are associated with distinct clinical manifestations of Lyme borreliosis. *Clin Infect Dis* 17:708, 1993
35. Berger BW, Johnson RC, Kodner C, et al: Cultivation of *Borrelia burgdorferi* from erythema migrans lesions and perilesional skin. *J Clin Microbiol* 30:359, 1992

36. Nadelman RB, Pavia CS: Isolation of *Borrelia burgdorferi* from the blood of seven patients with Lyme disease. *Am J Med* 88:21, 1990
37. Stanek G, Klein J, Bittner R, et al: Isolation of *Borrelia burgdorferi* from the myocardium of a patient with longstanding cardiomyopathy. *N Engl J Med* 322:249, 1990
38. Persing DH, Rutledge BJ, Rys PN, et al: Target imbalance: disparity of *Borrelia burgdorferi* genetic material in synovial fluid from Lyme arthritis patients. *J Infect Dis* 169:668, 1994
39. Karlsson M, Hovind-Hougen K, Svenungsson B, et al: Cultivation and characterization of spirochetes from cerebrospinal fluid of patients with Lyme borreliosis. *J Clin Microbiol* 28:473, 1990
40. Luft BJ, Steinman CR, Neimark HC, et al: Invasion of the central nervous system by *Borrelia burgdorferi* in acute disseminated infection. *JAMA* 267:1364, 1992
41. Steere AC, Dwyer E, Winchester R: Association of chronic Lyme arthritis with HLA-DR4 and HLA-DR2 alleles. *N Engl J Med* 323:219, 1990
42. Malane MS, Grant-Kels JM, Feder HM, et al: Diagnosis of Lyme disease based on dermatologic manifestations. *Ann Intern Med* 114:490, 1991
43. McAlister HF, Klementowicz PT, Andrews C, et al: Lyme carditis: an important cause of reversible heart block. *Ann Intern Med* 110:339, 1989
44. Reik L Jr, Burgdorfer W, Donaldson JO: Neurologic abnormalities in Lyme disease without erythema chronicum migrans. *Am J Med* 81:73, 1986
45. Halperin JJ, Little BW, Coyle PK, et al: Lyme disease: cause of a treatable peripheral neuropathy. *Neurology* 37:1700, 1987
46. Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC: Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *N Engl J Med* 323:1438, 1990
47. Szer IS, Taylor E, Steere AC: The long-term course of Lyme arthritis in children. *N Engl J Med* 325:159, 1991
48. Kalish RA, Leong JM, Steere AC: Association of treatment-resistant chronic Lyme arthritis with HLA-DR4 and antibody reactivity to OspA and OspB of *Borrelia burgdorferi*. *Infect Immun* 61:2774, 1993
49. Aaberg TM: The expanding ophthalmologic spectrum of Lyme disease. *Am J Ophthalmol* 107:77, 1989
50. Dinerman H, Steere AC: Lyme disease associated with fibromyalgia. *Ann Intern Med* 117:281, 1992
51. Shadick NA, Philips CB, Logigian EL, et al: The long-term clinical outcomes of Lyme disease: a population-based retrospective cohort study. *Ann Intern Med* 121:560, 1994
52. Persing DH: The cold zone: a curious convergence of tick-transmitted diseases. *Clin Infect Dis* 25(suppl 1):S35, 1997
53. Krause PJ, Telford SR III, Spielman A, et al: Concurrent Lyme disease and babesiosis: evidence for increased severity and duration of illness. *JAMA* 275:1657, 1996

54. Feder HM, Gerber MA, Luger SW, et al: Persistence of serum antibodies to *Borrelia burgdorferi* in patients treated for Lyme disease. Clin Infect Dis 15:788, 1992
55. Tugwell P, Dennis DJ, Weinstein A, et al: Laboratory evaluation in the diagnosis of Lyme disease. Ann Intern Med 127:1109, 1997 [see [Web Link](#)]
56. Nadelman RB, Nowakowski J, Forseter G, et al: Failure to isolate *Borrelia burgdorferi* after antimicrobial therapy in culture-documented Lyme borreliosis associated with erythema migrans: report of a prospective study. Am J Med 94:583, 1993
57. Persing DH, Telford SR III, Spielman A, et al: Detection of *Borrelia burgdorferi* infection in *Ixodes dammini* ticks with the polymerase chain reaction. J Clin Microbiol 28:566, 1990
58. Schmidt BL: PCR in laboratory diagnosis of human *Borrelia burgdorferi* infections. Clin Microbiol Rev 10:185, 1997
59. Recommendations for test performance and interpretation from the Second National Conference on Serologic Diagnosis of Lyme Disease. MMWR 44:590, 1995
60. Tilton RC, Sand MN, Manak M: The western immunoblot for Lyme disease: determination of sensitivity, specificity, and interpretive criteria with use of commercially available performance panels. Clin Infect Dis 25(suppl 1):S31, 1997
61. Steere AC, Taylor E, McHugh GL, et al: The overdiagnosis of Lyme disease. JAMA 269:1812, 1993
62. Burdge DR, O'Hanlon DP: Experience at a referral center for patients with suspected Lyme disease in an area of nonendemicity: first 65 patients. Clin Infect Dis 16:558, 1993
63. Bakken LL, Callister SM, Wand PJ, et al: Interlaboratory comparison of test results for detection of Lyme disease by 516 participants in the Wisconsin State Laboratory of Hygiene/College of American Pathologists Proficiency Testing Program. J Clin Microbiol 35:537, 1997
64. Markby DP: Lyme disease facial palsy: differentiation from Bell's palsy. BMJ 299:605, 1989
65. Treatment of Lyme disease. Med Lett Drugs Ther 39:47, 1997
66. Eckman MH, Steere AC, Kalish RA, et al: Cost effectiveness of oral as compared with intravenous antibiotic therapy for patients with early Lyme disease or Lyme arthritis. N Engl J Med 337:357, 1997
67. Nadelman RB, Luger SW, Frank E, et al: Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in the treatment of early Lyme disease. Ann Intern Med 117:273, 1992
68. Dattwyler RJ, Luft BJ, Kunkel MJ, et al: Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated Lyme disease. N Engl J Med 337:289, 1997
69. Steere AC, Levin RE, Molloy PJ, et al: Treatment of Lyme arthritis. Arthritis Rheum 37:878, 1994
70. Dattwyler RJ, Halperin JJ, Pass H, et al: Ceftriaxone as effective therapy in refractory Lyme disease. J Infect Dis 155:1322, 1987
71. Lightfoot RW, Luft BJ, Rahn DW, et al: Empiric parenteral antibiotic treatment of patients with fibromyalgia and fatigue and a positive serologic result for Lyme disease: a cost-effectiveness analysis. Ann Intern Med 119:503, 1993

72. Appropriateness of parenteral antibiotic treatment for patients with presumed Lyme disease. American College of Rheumatology and the Council of the Infectious Diseases Society of America. *Ann Intern Med* 119:518, 1993
73. Silver HM: Lyme disease during pregnancy. *Infect Dis Clin North Am* 11:93, 1997
74. Strobino BA, Williams CL, Abid S, et al: Lyme disease and pregnancy outcome: a prospective study of two thousand prenatal patients. *Am J Obstet Gynecol* 169:367, 1993
75. Magid D, Schwartz B, Craft J, et al: Prevention of Lyme disease after tick bites: a cost-effectiveness analysis. *N Engl J Med* 327:534, 1992
76. Shapiro ED, Gerber MA, Holabird NB, et al: A controlled trial of antimicrobial prophylaxis for Lyme disease after deer-tick bites. *N Engl J Med* 327:1769, 1992
77. Keller D, Koster FT, Marks DH, et al: Safety and immunogenicity of a recombinant outer surface protein A Lyme vaccine. *JAMA* 271:1764, 1994
78. Meurice F, Parenti D, Fu D, et al: Specific issues in the design and implementation of an efficacy trial for a Lyme disease vaccine. *Clin Infect Dis* 25(suppl 1):S71, 1997
79. Sigal LH, Zahradnik JM, Lavin P, et al: A vaccine consisting of recombinant *Borrelia burgdorferi* outer-surface protein A to prevent Lyme disease. Recombinant Outer-Surface Protein A Lyme Disease Vaccine Study Consortium. *N Engl J Med* 339:216, 1998
80. Steere AC, Sikand VK, Meurice F, et al: Vaccination against Lyme disease with recombinant *Borrelia burgdorferi* outer-surface lipoprotein A with adjuvant. Lyme Disease Vaccine Study Group. *N Engl J Med* 339:209, 1998

Figuras

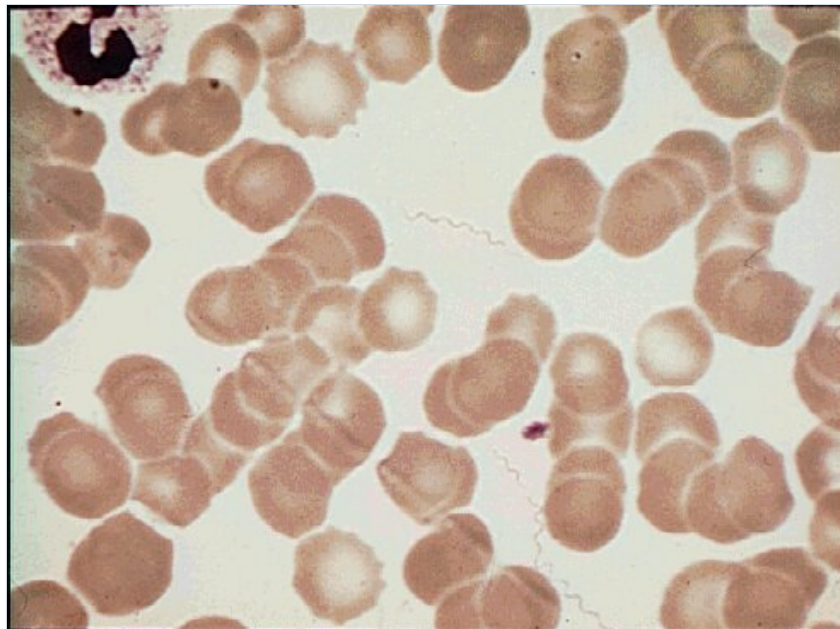


Figura 1 Espiroquetas en fiebre recurrente Varias espiroquetas son visibles en este frotis delgado de sangre periférica teñido con la técnica de Wright, de un paciente en el estadio febril de la fiebre recurrente.

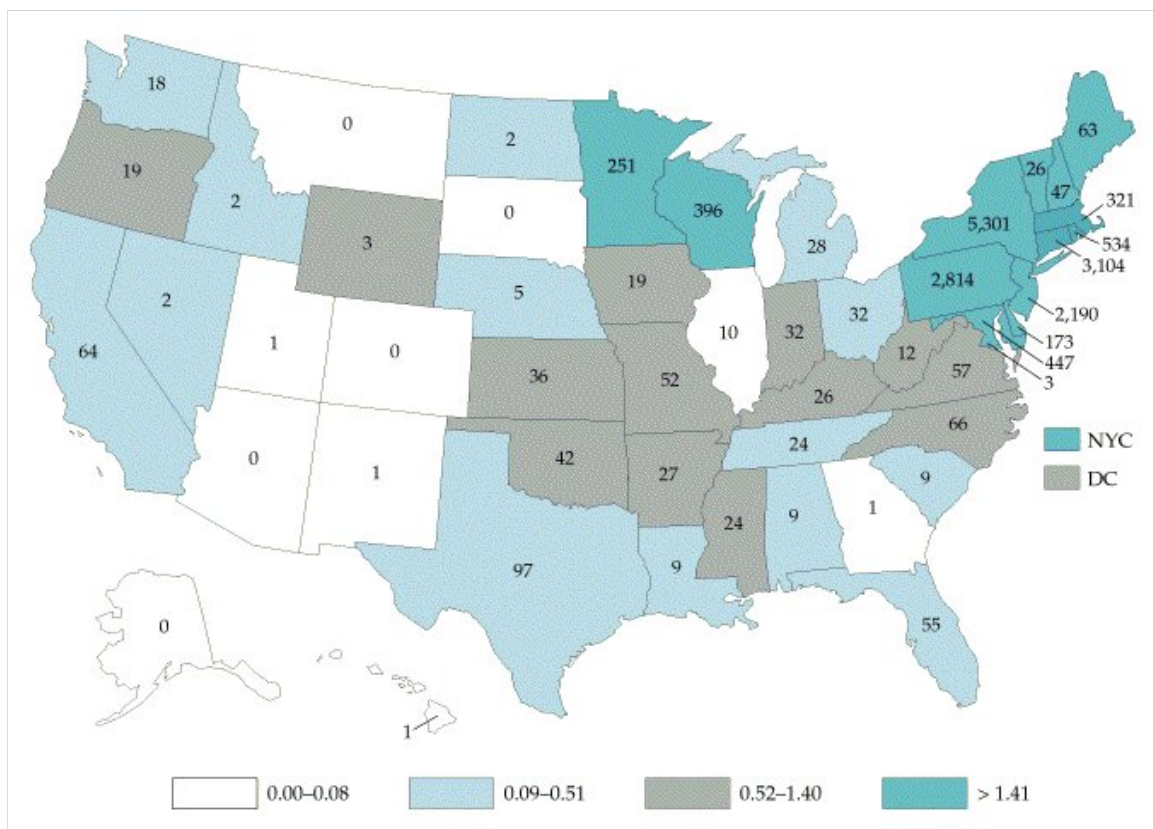


Figura 2 Prevalencia de enfermedad de Lyme Este mapa muestra el número de casos reportados de enfermedad de Lyme para cada estado en 1996, así como el número de casos reportados por cada 100,000 habitantes. 13 (NYC- Ciudad de Nueva York, DC- Distrito de Columbia)



Figura 3 Eritema migratorio crónico Esta lesión de eritema migratorio ha aumentado de tamaño de forma gradual en varios días y ahora tiene un borde rojo con un centro claro.

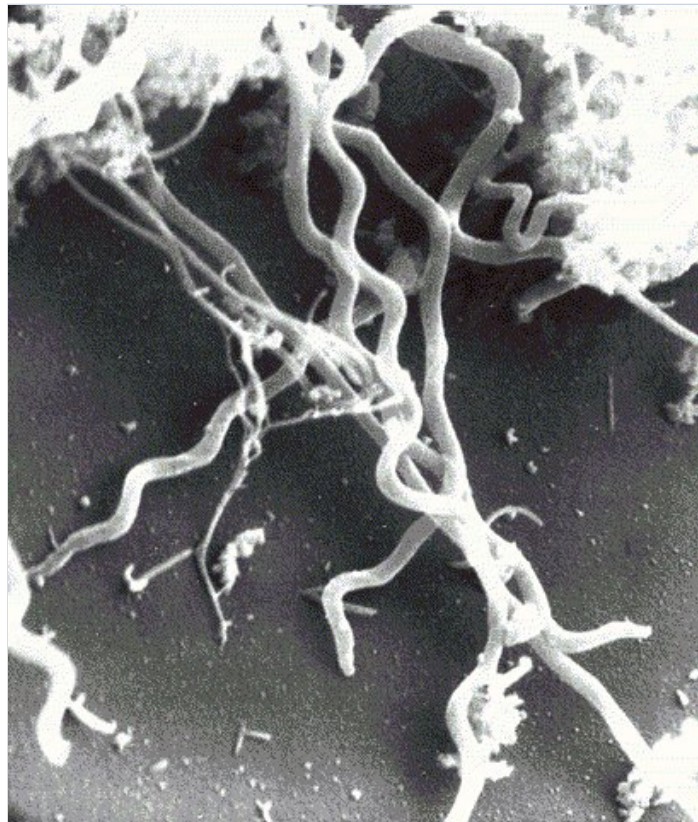


Figura 4 *Borrelia burgdorferi* Se demuestra en esta microfotografía electrónica la *Borrelia burgdorferi* cultivada en el medio de Kelly.

VIII INFECCIONES POR MICOBACTERIAS

DR. HARVEY B. SIMON

Tuberculosis

Las micobacterias son una familia grande, diversa y ampliamente distribuida de bacilos aeróbicos, inmóviles y no esporulados, que tienen un alto contenido de lípidos en la pared celular y una velocidad de crecimiento lento. Los miembros del género varían enormemente en virulencia desde muchos microorganismos inócuos hasta unos cuantos patógenos, entre los que destaca *M. tuberculosis*. Las especies de micobacterias se diferencian por su velocidad de crecimiento, producción de pigmento, virulencia en animales y propiedades bioquímicas [*ver tabla 1*].

Tabla 1 Clasificación de las micobacterias

<i>Microrganismos o grupo</i>	<i>Prueba cutánea</i>	<i>Velocidad de crecimiento (días)</i>	<i>Pigmento</i>	<i>Niacina</i>	<i>Comentario</i>
<i>M. tuberculosis</i>	PPD-S	15 a 40	Ninguno (color de ante)	+	Virulento para el cobayo.
<i>M. bovis</i>	PPD-S	25 a 40	Ninguno	–	Virulento para el conejo y el cobayo Sensible a fármacos
Bacilo de Calmette-Guérin (vacuna BCG)	PPD-S	25 a 40	Ninguno	–	Sensible a fármacos Positivo a la ureasa No virulento para humanos normales
<i>M. leprae</i>	Lepromina				Nunca ha crecido <i>in vitro</i> Ocasiona la lepra (enfermedad de Hansen)
Grupo I Fotocromógenas (el pigmento es dependiente de la luz)	PPD-Y	7 a 21	Amarillo	–	Con frecuencia sensibles a fármacos. Especies representativas: <i>M. kansasii</i> (enfermedad pulmonar: crece a 37°C). <i>M. marinum</i> (granuloma adquirido en piscinas, estanques, balnearios: crece a 30-33°C).
Grupos II Escotocromógenas (el pigmento no es dependiente de la luz)	PPD-G	7 a 21	Amarillo-anaranjado	–	Resistentes a fármacos. Especie representativa: <i>M. scrofulaceum</i> (linfadenitis cervical, o escrófula, en niños).
Grupo III No cromógenas (sin pigmento)	PPD-B PPD-A	7 a 21	Ninguno	–	Resistente a fármacos. Especie representativa: <i>M. avium-intracellulare</i> (enfermedad pulmonar, infección diseminada en SIDA).
Grupo IV De crecimiento rápido	PPD-F	3 a 7	Ninguno	–	Resistente a fármacos. Especie representativa: <i>M. fortuitum</i> (crece en agar de MacConkey).

Nota: Entre los microrganismos que no son micobacterias y que pueden ser acidorresistentes están los

miembros del orden Actinomycetales. A diferencia de las micobacterias, estos microorganismos se tiñen como gram positivos y crecen típicamente en cadenas ramificadas que se parecen morfológicamente a las hifas de los hongos, pero que en realidad están compuestas de células bacterianas individuales. Son más débilmente acidorresistentes que las micobacterias, y algunas veces retienen la carbolfucsina sólo cuando son decolorados con ácido sulfúrico diluido en lugar de alcohol ácido (tinción acidorresistente modificada). Los microorganismos representativos son *Norcadia asteroides* (aeróbico) y *Actinomyces israelii* (anaeróbico). Recientemente, microorganismos acidorresistentes que pertenecen a la taxonomía rhodochrous se han identificado como patógenos humanos oportunistas;²⁶⁴ estos son aerobios, gram positivos, y tienen semejanza con las micobacterias de crecimiento rápido y con la especie *Nocardia*

ETIOLOGIA

M. tuberculosis es un bacilo de 0.2 por 5.0 μ , que tiene algunas propiedades biológicas clínicamente importantes. Primero, es un aerobio obligado, y por tanto, crece mejor en los tejidos humanos que tienen una mayor PO₂, como los vértices pulmonares. Segundo, es un microorganismo que crece lentamente, con un tiempo de generación estimado en 12 a 18 horas; por ello, las lesiones tuberculosas en el hombre evolucionan típicamente con un curso subagudo o crónico, y el aislamiento del agente en el laboratorio requiere de tres a ocho semanas. Tercero, la pared celular tiene un alto contenido de lípidos. Debido a la presencia de varios complejos micósidos, *M. tuberculosis* es hidrofóbico; tiende a agruparse y es impermeable a las tinciones bacteriológicas usuales como la tinción de Gram. Sin embargo, con la exposición prolongada y el calor, las micobacterias toman la carbolfucsina y retienen este colorante rojo, a pesar de la decoloración por el alcohol ácido. Esta acidorresistencia permite el reconocimiento del bacilo tuberculoso con la tinción de Ziehl-Neelsen. Finalmente, a pesar que el bacilo tuberculoso requiere de medios enriquecidos especiales como el de Löwenstein-Jensen (a base de huevo) o el de Middlebrook 7H10 (sintético) para lograr su crecimiento en el laboratorio, estas bacterias son extremadamente resistentes a las condiciones físicas adversas. Las muestras de pacientes con sospecha de tuberculosis pueden almacenarse antes de cultivarse y ser enviadas por correo a laboratorios de referencia sin perder su viabilidad. En el laboratorio las muestras de *M. tuberculosis* son sometidas a procedimientos de digestión y concentración que destruirían a las bacterias ordinarias.

M. tuberculosis se identifica por su baja velocidad de crecimiento y sus colonias amarillentas, convexas y cerebriformes. La prueba de niacina positiva confirma la identificación. Puede utilizarse una sonda de ADN para identificar con rapidez colonias del complejo (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* y *M. microti*). Se utiliza una sonda de ADN yoduro-125 que es complementaria al ADN ribosomal, que ha desplazado el análisis de la niacina en la mayor parte de los laboratorios. El estudio de sensibilidad a los antibióticos requiere de técnicas especializadas.

EPIDEMIOLOGIA

La tuberculosis continúa siendo un problema importante a nivel mundial. Se calcula que dos mil millones de personas están infectadas con *M. tuberculosis*, con ocho a 10 millones de casos nuevos y tres a cinco millones de defunciones cada año a nivel mundial.¹ En los Estados Unidos y en otros países desarrollados la incidencia de tuberculosis ha disminuido gradualmente desde 1900 debido a las mejores condiciones de vida. Asimismo, la introducción del tratamiento antibiótico ha aumentado el control de la enfermedad. Con excepción de 1979 a 1981, cuando la llegada de refugiados de Indochina produjo un ligero aumento en la incidencia, en los Estados Unidos la tuberculosis ha disminuido aproximadamente el seis por ciento anual entre 1953 y 1984. Por desgracia, la incidencia de la tuberculosis ha comenzado a aumentar, en gran parte debido a casos relacionados con la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). El incremento importante en el número de personas sin hogar ha contribuido también a este aumento. En 1990 se notificaron más de 25,000 casos de tuberculosis en los Estados Unidos, un aumento de 9.4 por ciento sobre la cifra total del año previo.²

También la epidemiología de la tuberculosis en los Estados Unidos ha comenzado a cambiar. Casi las dos terceras partes de

los casos ocurren en personas que no son de raza blanca, y el 25 por ciento en individuos nacidos en el extranjero. En las minorías la tuberculosis es una enfermedad de jóvenes, con una edad promedio al inicio de 39 años. La incidencia de tuberculosis en niños menores de cinco años aumentó en un 39 por ciento entre 1987 y 1990, sobre todo entre los niños pertenecientes a los grupos minoritarios que habitan en las grandes ciudades.¹ En las personas de raza blanca que no son de origen hispanico la tuberculosis ocurre a edad avanzada, con una edad promedio de inicio de 62 años.¹ Alrededor del 80 por ciento de estos casos corresponden a tuberculosis pulmonar y el resto a diversas afecciones extrapulmonares. Al menos en el 90 por ciento de los pacientes con tuberculosis activa la enfermedad clínica es resultado de la reactivación de una infección previa, y de este grupo por lo menos el siete por ciento tiene antecedente de tuberculosis clínica que no fue tratada en forma correcta.³ A pesar de la disponibilidad de agentes quimioterápicos excelentes, ocurren más de 1,800 defunciones cada año en los Estados Unidos, y en algunos casos la enfermedad no se confirma sino en el momento de la necropsia.⁴

No es sorprendente que los pacientes con tuberculosis tiendan a acumularse en ciertos grupos de población. La infección es más frecuente entre los varones que residen en la ciudad y poseen malas condiciones socioeconómicas. La tuberculosis constituye un problema en quienes residen en asilos, que presentan una frecuencia de seroconversión del 3.5 por ciento en la prueba cutánea, incluso en ausencia de exposición conocida.⁵ Otros grupos de población con alta incidencia de tuberculosis son los hispanicos,⁶ individuos de raza negra,⁷ inmigrantes,^{8,9} alcohólicos, drogadictos,¹⁰ vagabundos,¹¹ prisioneros,¹² y pacientes con gastrectomía, neoplasia, transplante renal,¹³ uremia¹⁴ y otras afecciones debilitantes. Los empleados de hospitales, incluyendo el personal médico, tienen también un mayor riesgo de sufrir tuberculosis;¹⁵ los médicos no suelen ser muy cuidadosos con los procedimientos recomendados para el control de la tuberculosis.¹⁶

En la actualidad las epidemias de tuberculosis constituyen un motivo de gran preocupación. Estas se han presentado entre trabajadores agrícolas inmigrantes¹⁷ y residentes de asilos,¹⁸ así como en grupos de desamparados¹⁹ y entre indios americanos que viven en reservaciones.²⁰ Las epidemias de tuberculosis con cepas resistentes a múltiples fármacos han causado una mortalidad muy alta entre personas infectadas por VIH en instituciones correccionales,²¹ en enfermos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) que viven en asilos²² y en pacientes hospitalizados.²³⁻²⁵ Se requieren con urgencia esfuerzos vigorosos para detener la diseminación de la tuberculosis entre los grupos minoritarios y los desamparados,²⁶ los individuos que se encuentran en centros correccionales,²⁷ los trabajadores agrícolas inmigrantes,²⁸ y las personas que se encuentran en instituciones de salud.²⁹ Aunque no se ha demostrado su eficacia, se recomienda el uso de mascarillas de alta calidad, mayor ventilación, filtros de aire y radiación germicida ultravioleta para prevenir la transmisión nosocomial de la tuberculosis.³⁰

A pesar que la tuberculosis clínica es relativamente poco frecuente, se calcula que un siete por ciento de la población de los Estados Unidos (unos 15 millones de personas) tienen pruebas cutáneas con reactividad a la tuberculina, indicando infección previa por el microorganismo. A no ser que hayan recibido tratamiento, estos individuos albergan pequeñas cantidades de bacilos tuberculosos latentes pero viables, los cuales se pueden reactivar para causar la enfermedad clínica. Debido a que *M. tuberculosis* está muy adaptado al hombre y no tiene reservorio en la naturaleza, este grupo de población se considera el reservorio de la tuberculosis humana.

Con la virtual eliminación de la tuberculosis bovina en los Estados Unidos, casi todos los casos de tuberculosis se adquieren a través de la transmisión por aerosoles de persona a persona. Los pacientes con tuberculosis pulmonar activa expulsan gotitas infectadas hacia el medio ambiente. Debido a que la mayoría de las personas infectadas expulsan relativamente pocas bacterias, la mayoría de los casos secundarios ocurren entre los miembros de la familia, compañeros de clase y otros contactos estrechos del caso índice. Son más infecciosos los pacientes que tienen enfermedad cavitaria, tuberculosis de la laringe o una expectoración acuosa. La eliminación aumenta al toser, hablar o incluso cantar. Una vez en el ambiente las partículas infectadas pueden permanecer en el aire durante muchas horas, de aquí que la ventilación adecuada sea de suma importancia para el control de la tuberculosis, concretamente en el medio hospitalario. Sin embargo, una vez que las gotitas se depositan sobre la superficie del medio ambiente, no son infecciosas a pesar de que contengan bacilos viables. Por lo tanto, aunque las mascarillas de alta calidad son importantes para proteger a los contactos, las batas, los guantes y la

desinfección de la habitación son medidas innecesarias para los contactos, pero pueden ser importantes para el personal que atiende a los pacientes con tuberculosis cutánea y que con frecuencia no tienen otra evidencia de infección.³¹

PATOGENIA Y FISIOPATOLOGIA

La patogenia de la tuberculosis es única entre las enfermedades infecciosas debido al variable, pero a menudo extremadamente prolongado, periodo de latencia entre la infección y el padecimiento clínico. Esta circunstancia lleva a la categorización inicial de la enfermedad como tuberculosis de la niñez o primaria, y del adulto o de reinfección. Estas manifestaciones clínicas tan diversas, realmente definen un espectro simple, la patogenia de la tuberculosis se comprende mejor en términos del llamado concepto unitario.³²

Aunque un único bacilo tuberculoso teóricamente puede causar la infección, primero debe atravesar los mecanismos de defensa de las vías aéreas superiores y alojarse en los alvéolos pulmonares; por tanto, las partículas con 5 a 10 μ de diámetro transportadas por el aire tienen mayores probabilidades de transmitir la infección. La infección inicial generalmente ocurre en los campos pulmonares inferiores, debido a la gravedad y a la mayor ventilación en las bases pulmonares. Una vez en los alveólos, los bacilos se multiplican lentamente y, debido a que no segregan enzimas ni toxinas, provocan una reacción inflamatoria inicial muy leve en el huésped no inmunizado. En aproximadamente tres semanas un solo microorganismo puede dar lugar a más de un millón de progenie, que invade los linfáticos y se disemina en los ganglios linfáticos regionales. Con multiplicaciones posteriores, los bacilos invaden el torrente sanguíneo y se diseminan por vía hematógena a cualquier órgano. Incluso en esta etapa la gran mayoría de los pacientes están completamente asintomáticos; de aquí que la infección hematógena sea realmente una bacilemia silenciosa.³³

Aunque cualquier tejido puede ser afectado por vía hematógena, los órganos con mayor circulación tienden a recibir más bacilos, y los tejidos con PO_2 más elevada proporcionan un medio ambiente más favorable para la multiplicación. Por tanto, los vértices pulmonares son, con mucho, los depósitos más frecuentes. Otras áreas que se infectan con frecuencia son la corteza renal, la columna vertebral y la metáfisis de los huesos largos. Después de seis a ocho semanas la inmunidad celular está bien establecida y la prueba cutánea a la tuberculina llega a ser positiva. La inflamación granulomatosa tiene lugar en los tejidos pulmonares afectados y las zonas metastásicas. De acuerdo con la teoría inmunológica, la formación del granuloma en la tuberculosis se origina de la interacción de linfocitos T sensibilizados específicamente con bacilos tuberculosos. Los linfocitos estimulados antigénicamente activan a los macrófagos, los cuales aumentan sus potenciales metabólicos, fagocíticos y bactericidas. Los bacilos tuberculosos son capturados por los macrófagos y la gran mayoría de las bacterias son destruidas. Como consecuencia de ello, la mayoría de los pacientes logran la curación completa de estas lesiones tuberculosas iniciales; pero si la inmunidad es incompleta, puede desarrollarse una tuberculosis primaria progresiva o una enfermedad diseminada.

En los pacientes que curan de las lesiones primarias la radiografía de tórax puede ser completamente normal o mostrar calcificaciones focales. La lesión primaria del lóbulo inferior y su ganglio de drenaje se llegan a reconocer radiológicamente como el complejo de Ghon, mientras que las calcificaciones apicales se denominan nódulos de Simon. Sin embargo, estas lesiones aparentemente curadas o inactivadas contienen pequeñas cantidades de bacilos tuberculosos latentes pero viables, que pueden desprenderse y reactivar la infección. Es más fácil que la reactivación inicial ocurra pocos años después de la infección o en el momento que disminuya la resistencia del huésped, como en la adolescencia o en el puerperio. La reactivación de la enfermedad puede ocurrir muchos años después de la infección inicial y, de hecho, es más frecuente en el anciano. Algunas veces pueden encontrarse discretas alteraciones en las defensas del huésped (terapia con esteroides, desnutrición, enfermedad neoplásica, gastrectomía), pero lo más frecuente es que no se identifique la causa de la reactivación. Se estima que la reactivación de la tuberculosis ocurre en el 3 al 5 por ciento de todos los individuos infectados, mientras que el resto tiene pruebas cutáneas reactivas a la tuberculina, pero no enfermedad clínica. Estos individuos infectados previamente son resistentes a la reinfección exógena a partir de la inhalación de bacilos; en ellos ocurre formación acelerada de granulomas, destruyendo los microorganismos recién alojados en los alveólos. Sin embargo, en

algunos pacientes debilitados puede ocurrir reinfección exógena.³⁴

Tuberculosis pulmonar

INFECCION PRIMARIA

Más del 90 por ciento de los pacientes están completamente asintomáticos en el momento de la infección primaria y se identifican solamente a través de la conversión de la prueba cutánea a la tuberculina de negativa a positiva. La mayoría de estos pacientes tienen una radiografía de tórax normal, pero en algunos se demuestran radiológicamente restos fibrocalcificados. Casi todas las tuberculosis primarias solían ocurrir en niños, pero al ir declinando la infección en la niñez³⁵ la infección primaria se puede observar en los adultos.³⁶

Entre los pacientes sintomáticos se pueden distinguir cuatro grandes síndromes. El más frecuente tiene similitud con la neumonía atípica, con fiebre y tos no productiva. La radiografía de tórax muestra infiltrados parenquimatosos difusos y unilaterales en el lóbulo inferior, así como adenopatía hilar o paratraqueal. Aunque estos pacientes deben recibir quimioterapia antifúngica completa cuando se diagnostican, la gran mayoría lograrán la resolución de la enfermedad incluso sin tratamiento.

El mismo pronóstico se aplica a los pacientes que sufren el segundo síndrome: pleuritis tuberculosa con derrame.³⁷ En estos casos existe fiebre alta, tos, dolor torácico de tipo pleurítico y, a veces, disnea. La radiografía de tórax revela derrame pleural unilateral, sin identificarse en la mayoría de las ocasiones lesiones parenquimatosas. El diagnóstico debe sospecharse si existe el antecedente reciente de exposición a la tuberculosis; la prueba de la tuberculina casi siempre es muy positiva. Debido a que los cultivos de esputo o del lavado gástrico revelan las micobacterias en sólo 30 por ciento de los casos de pleuritis tuberculosa, el diagnóstico depende del examen del líquido pleural, el cual contiene invariablemente niveles elevados de proteínas y deshidrogenasa láctica (DHL) y concentraciones bajas de glucosa. El número de leucocitos del líquido pleural oscila entre 1,000 y 6,000 mm,³ con predominio inicial de neutrófilos; posteriormente predominan los linfocitos. Mientras que las tinciones de Ziehl-Neelsen y los cultivos de líquido pleural son positivos en sólo la tercera parte de los pacientes, la biopsia percutánea pleural revelará granulomas caseosos en alrededor de dos tercios de los casos de pleuritis fúngica. Por regla general, la pleuritis tuberculosa primaria se resuelve espontáneamente; sin embargo, sin no reciben tratamiento, hasta un 60 por ciento de los pacientes pueden desarrollar reactivación de la tuberculosis. Por consiguiente, está indicada la quimioterapia en todos los casos. Los esteroides aceleran la mejoría sintomática y la resolución de los derrames pero no influyen en el desarrollo de fibrosis pleural o de mejores resultados a largo plazo.³⁸ Las complicaciones son raras, por lo que la cirugía casi nunca es necesaria en el tratamiento de la pleuritis tuberculosa.

El tercer síndrome de la tuberculosis primaria es la progresión directa hacia una enfermedad de los lóbulos superiores. El cuarto síndrome se manifiesta cuando los pacientes desarrollan tuberculosis extrapulmonar como progresión a partir de una infección primaria. Aunque actualmente este patrón se observa poco, alguna vez fue muy frecuente que los niños pequeños sufrieran adenitis cervical, tuberculosis miliar o meningitis tuberculosa. Además de los síndromes descritos, los individuos con tuberculosis primaria pueden desarrollar eritema nodoso y otras reacciones de hipersensibilidad.

TUBERCULOSIS DE REACTIVACION (POSPRIMARIA)

La tuberculosis de reactivación es la forma clínica más frecuente de la tuberculosis. Se observa con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada y debilitados. Los síntomas comienzan por lo general en forma insidiosa y evolucionan durante semanas o meses antes de que se establezca el diagnóstico. Las molestias generales suelen ser importantes, como anorexia, pérdida de peso y sudores nocturnos. La mayoría de los pacientes cursan con fiebre discreta, pero se observan temperaturas más elevadas, incluso escalofríos, cuando la enfermedad evoluciona de manera relativamente rápida, y la mayoría presenta síntomas pulmonares, como tos y producción de esputo. No obstante, estos síntomas clásicos pueden no existir en

los pacientes de edad avanzada con tuberculosis pulmonar, dificultando el diagnóstico en este grupo de edad.³⁹ La disnea es relativamente rara en ausencia de enfermedad pulmonar crónica subyacente. Asimismo, el diagnóstico de tuberculosis pulmonar puede retrasarse en los pacientes con enfermedad avanzada y que presentan insuficiencia respiratoria, que puede orientar hacia diagnóstico de neumonía no fímica.⁴⁰ Una manifestación frecuente es la hemoptisis, en forma de estrías rojas brillantes producidas por irritación bronquial.

Las radiografías de tórax son muy importantes para el diagnóstico. Las manifestaciones típicas incluyen la infiltración unilateral o bilateral de los segmentos pulmonares apicales posteriores, que progresa hacia la cavitación. Las proyecciones lordóticas apicales y la tomografía torácica ayudan a demostrar la enfermedad cavitaria. En la tuberculosis posprimaria pueden estar afectados los campos pulmonares inferiores,⁴¹ y en raros casos la radiografía puede parecer normal.

La prueba cutánea de la tuberculina muestra reactividad en aproximadamente un 80 por ciento de los individuos con tuberculosis de reactivación, los pacientes con enfermedad avanzada a menudo están desnutridos y pueden ser anérgicos, lo mismo que muchos pacientes con infección por VIH u otros padecimientos inmunosupresores. El diagnóstico pulmonar se confirma, en la mayoría de los casos, mediante el examen de la expectoración. Las muestras deben examinarse al microscopio usando la tinción acidorresistente de Ziehl-Neelsen o con colorante fluorescente de Truan; también deberán cultivarse. La sensibilidad y especificidad de los frotis es de 53.1 y 99.8 por ciento respectivamente, y la del cultivo es de 81.5 y 98.4 por ciento.⁴² Si los pacientes no son capaces de producir esputo en forma espontánea, deben hacerse intentos para inducir la expectoración con la ayuda de fisioterapia pulmonar, de respiración con presión positiva intermitente (RPPI) y de agentes mucolíticos. La broncoscopia puede ser necesaria para la obtención de una buena muestra,⁴³ y debe tenerse cuidado de evitar la infección cruzada por el uso de broncoscopios contaminados.⁴⁴ El lavado broncoalveolar puede ser muy útil en el diagnóstico de tuberculosis pulmonar.⁴⁵ El esputo y el material de los lavados broncoscópicos deben revisarse directamente y después de la concentración mediante centrifugación y digestión. La recolección cuidadosa de muestras individuales es preferible a la recolección de esputo y saliva en un recipiente durante 24 horas. También son útiles los cultivos de los aspirados gástricos en ayuno. Debido a que el ácido gástrico es tóxico para las micobacterias, los envases recolectores deben contener un amortiguador como bicarbonato de sodio. Por la presencia potencial de micobacterias no patógenas los frotis del jugo gástrico no son confiables, y no deben realizarse.

Con la quimioterapia combinada el pronóstico de la tuberculosis pulmonar es excelente. Pero sin tratamiento se presentan complicaciones importantes, como la hemoptisis masiva. Los vasos en las paredes de las cavidades tuberculosis suelen estar trombosados y no sangran, pero si una rama arterial está permeable, la erosión del vaso puede producir un aneurisma de Rasmussen y hemoptisis masiva. Si el tratamiento médico no controla la hemoptisis debe considerarse la embolización de la arteria bronquial antes de la cirugía.⁴⁶ También ocurre la diseminación broncogénica de la infección hacia otros segmentos pulmonares. En los casos extremos éstos originan una neumonía fímica masiva con hipoxia y evolución aguda mortal a pesar del tratamiento médico.⁴⁷ Otras complicaciones de la tuberculosis pulmonar incluyen la diseminación directa de la infección hacia el espacio pleural, produciendo una fístula broncopleural o un empiema tuberculoso, o hacia las vías aéreas superiores, dando lugar a una laringitis fímica. La deglución de los bacilos causa enteritis tuberculosa. La pericarditis fímica se debe a extensión directa de un foco pulmonar adyacente. En otros pacientes la fibrosis tardía da lugar a obstrucción bronquial⁴⁸ y/o fibrosis mediastínica. La linfadenitis tuberculosa puede causar también obstrucción bronquial con compresión extrínseca, los pacientes con obstrucción bronquial tienen gran propensión a desarrollar neumonías bacterianas secundarias. Ocurre tuberculosis endobronquial hasta en el 15 por ciento de los pacientes con tuberculosis pulmonar. El diagnóstico se establece mejor por medio de broncoscopia fibrótica (que revela ulceraciones, masas o estenosis fibróticas),⁴⁹ aunque la TC también puede ser útil.⁵⁰ Se ha recomendado el uso de esteroides como adyuvantes al tratamiento en pacientes con tuberculosis y obstrucción bronquial,⁵¹ pero los datos al respecto son escasos. Una complicación más de la tuberculosis pulmonar es la diseminación hematogénica con enfermedad extrapulmonar simultánea. Puede desarrollarse síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIHAD) como complicación metabólica de la tuberculosis pulmonar. La hipercalcemia puede complicar la infección activa, siendo necesario evitar la vitamina D en estos pacientes.⁵² La anemia es frecuente en los pacientes con enfermedad avanzada o de larga duración.

También son comunes la hiperglobulinemia y la velocidad de sedimentación elevada, aunque son inespecíficas. La amiloidosis secundaria es poco frecuente.

Tuberculosis extrapulmonar

Aunque los pulmones son la puerta de entrada y el órgano que se afecta en forma más importante en la tuberculosis, la enfermedad es en realidad un padecimiento multisistémico. Incluso antes de que la infección por VIH se convirtiera en un problema frecuente, alrededor del 15 por ciento de todos los casos recién diagnosticados de tuberculosis en los Estados Unidos eran extrapulmonares.⁵³ En un estudio realizado en un hospital comunitario, las infecciones extrapulmonares correspondieron al 37 por ciento de todos los diagnósticos nuevos de tuberculosis durante un periodo de 11 años.⁵⁴ En los últimos años ha aumentado el número de pacientes con tuberculosis que tienen afección extrapulmonar, sobre todo porque los individuos infectados con VIH son especialmente susceptibles a la tuberculosis diseminada. En estos pacientes la tuberculosis puede afectar sitios extrapulmonares múltiples y puede ser atípica en su evolución clínica, así como más grave.⁵⁵

A pesar de que las manifestaciones clínicas de la infección fímica extrapulmonar varían mucho, son útiles algunas generalizaciones. Los antecedentes no siempre constituyen una guía confiable para el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar, sólo el 25 por ciento de los casos tiene el antecedente de tuberculosis, pero de manera virtual todos fueron diagnosticados de modo incorrecto. Con excepción de los niños, existe de manera característica un periodo de latencia prolongado entre el primer periodo infeccioso y la presentación extrapulmonar. Alrededor del 50 por ciento de los casos tiene radiografía de tórax normal, y en el resto aparecen estigmas de enfermedad pulmonar antigua e inactiva; una minoría presenta infección pulmonar activa concomitante. Cualquier órgano puede afectarse en forma aislada o en combinación, pero los más frecuentes con el aparato genitourinario, el sistema musculoesquelético y los ganglios linfáticos.⁵⁶

Aun cuando las generalizaciones acerca de la tuberculosis extrapulmonar están sujetas a muchas excepciones, es útil dividir clínicamente la enfermedad en tres grandes categorías. La primera es una enfermedad subaguda y progresiva que pone en peligro la vida. En esta categoría los pacientes están generalmente febriles y cursan con síntomas constitucionales que hacen pensar en infección. La prueba cutánea a la tuberculina es negativa en más del 20 por ciento de los individuos, como consecuencia de la naturaleza abrumadora de la infección. Sin tratamiento estos pacientes evolucionan hacia un deterioro progresivo con una tasa de mortalidad muy elevada; la muerte tiene lugar en cuestión de semanas. Ejemplos importantes de este tipo fulminante son la tuberculosis miliar, la meningitis fímica y la tuberculosis del pericardio y de los grandes vasos.

El segundo tipo es la tuberculosis de las grandes superficies serosas, como la peritonitis. También los pacientes de esta categoría tienen síntomas generales llamativos, sobresaliendo la fiebre. Como regla, sin embargo, la prueba cutánea a la tuberculina es positiva, el curso clínico es más prolongado y el pronóstico (con o sin tratamiento) es mejor que en la enfermedad subaguda.

El tercer tipo, y el más frecuente, es la infección de órganos individuales. En este grupo los pacientes suelen estar afebriles y totalmente libres de molestias generales. La enfermedad sigue un curso muy indolente, caracterizado por disfunción orgánica local y en ocasiones por destrucción, más que por deterioro general progresivo. De hecho, el diagnóstico diferencial sugiere más una enfermedad neoplásica que una infección. Excepto en pacientes con infección por VIH u otro padecimiento inmunosupresor, la prueba de la tuberculina es casi siempre positiva. Los síndromes clínicos de este tipo de tuberculosis extrapulmonar incluyen la tuberculosis genitourinaria, la artritis y osteomielitis fímicas y la linfadenitis tuberculosa.

Tuberculosis miliar La tuberculosis miliar representa menos del uno por ciento de todas las infecciones tuberculosas.^{57,58} Ninguna otra forma de tuberculosis ha cambiado su epidemiología en forma tan radical, primero con el advenimiento de

tratamiento farmacológico y después con el inicio de la epidemia por VIH. La tuberculosis miliar en pacientes VIH negativos se presentaba antes en la infancia, pero ahora es más frecuente en ancianos.⁵⁹ Más de la mitad de los pacientes son mayores de 60 años,⁶⁰ y un tercio tienen enfermedades debilitantes. Por el contrario, los pacientes VIH positivos con tuberculosis miliar son sobre todo adultos jóvenes. El comienzo suele ser subagudo. Los síntomas progresan en un periodo de uno a cuatro meses antes del diagnóstico. La fiebre está presente al menos en el 85 por ciento de los casos, siendo un poco menos frecuente la anorexia, pérdida de peso y debilidad. En más del 60 por ciento de las personas existe tos y disnea, pero la hemoptisis es rara. Pueden existir una gran variedad de síntomas. La cefalea es especialmente importante, ya que puede reflejar una meningitis tuberculosa concomitante. Asimismo, la presencia de dolor abdominal orienta a pensar en una infección peritoneal. Otras formas de presentación son la tuberculosis miliar criptogénica, en la cual los pacientes tienen una radiografía de tórax normal y exhiben datos típicos de fiebre de origen indeterminado (FOI). Tales casos representan alrededor del 10 por ciento de todas las tuberculosis miliares. Debido a que a menudo el diagnóstico se retrasa o pasa desapercibido, la mortalidad de este tipo de tuberculosis es muy alta, alrededor del 80 por ciento.⁶¹ Una presentación rara es la enfermedad pulmonar fulminante, que se caracteriza por insuficiencia respiratoria y con frecuencia por coagulación intravascular diseminada.⁶² La exploración física de los pacientes con tuberculosis miliar suele ser inespecífica, detectándose diversos hallazgos pulmonares en más del 50 por ciento, hepatomegalia en el 30 por ciento y esplenomegalia o linfadenopatía en el 15 por ciento de los casos. Los tubérculos coroides son menos frecuentes, pero mucho más útiles desde el punto de vista diagnóstico.⁶³

Los datos de laboratorio suelen ser poco específicos. El recuento leucocitario varía ampliamente; aunque puede ser normal, se han demostrado alteraciones radicales que van desde la pancitopenia hasta reacciones leucemoides. En el 30 por ciento de los casos se observan alteraciones de las pruebas de función hepática, sobre todo de la fosfatasa alcalina. La hiponatremia es menos frecuente, pero cuando existe debe sospecharse la presencia de secreción inapropiada de HAD, o de insuficiencia suprarrenal. La prueba cutánea a la tuberculina es positiva al comienzo en sólo el 75 por ciento de los pacientes infectados. Mientras que en fases iniciales las radiografías de tórax pueden ser normales, las lesiones miliares intersticiales características se desarrollan finalmente en el 90 por ciento de los casos. Sin embargo, los frotis de esputo son reveladores en sólo el 30 por ciento de los individuos. Los cultivos de esputo y jugo gástrico ofrecen mejores resultados diagnósticos pero no es conveniente que el médico espere los resultados de los cultivos en estos pacientes tan enfermos. La broncoscopia fibroscópica, los cepillados bronquiales y la biopsia transbronquial permiten obtener muestras que confirmen el diagnóstico en más del 70 por ciento de los pacientes con radiografía de tórax anormal, pero frotis de esputo negativo.⁶⁴ La biopsia hepática es de utilidad especial, ya que revela granulomas en el 60 por ciento de los casos. Sin embargo, estos granulomas son a menudo no caseosos y de etiología inespecífica. La biopsia de médula ósea es positiva en alrededor de un tercio de todos los pacientes con tuberculosis miliar y ofrece aún mejores resultados en quienes presentan alteraciones hematológicas.

En la tuberculosis generalizada no reactiva (no granulomatosa), que es una forma poco frecuente pero muy agresiva de tuberculosis miliar, las biopsias no muestran granulomas bien formados, a pesar de que por tinciones especiales se encuentran múltiples organismos.⁶⁵

Alrededor del 40 por ciento de los pacientes con SIDA y tuberculosis extrapulmonar desarrollan tuberculosis diseminada. Estos pacientes tienden a estar más enfermos que otros pacientes con tuberculosis miliar, y solo el 32 por ciento presenta los infiltrados miliares típicos en la radiografía de tórax.⁵⁵ En los enfermos con SIDA la mortalidad por tuberculosis diseminada es del 45 por ciento.⁵⁵ Los frotis de expectoración son positivos en el 25 por ciento de los casos, los cultivos en el 71 por ciento y los hemocultivos en el 56 por ciento. Un patrón histológico denominado no reactivo, caracterizado por inflamación aguda, necrosis tisular y múltiples bacilos, es frecuente en los pacientes con SIDA y tuberculosis miliar grave, pero raro en otros pacientes con tuberculosis miliar.⁶⁶

Puede ser necesaria una prueba terapéutica con drogas antifímicas. La tuberculosis miliar es mortal si no se trata; incluso con quimioterapia combinada, la mortalidad es del cinco al 35 por ciento. Son manifestaciones con pronóstico adverso la

meningitis, la enfermedad subyacente y las edades extremas de la vida. La mejoría clínica con el tratamiento generalmente es muy lenta: la fiebre llega a persistir durante una o tres semanas. El diagnóstico diferencial debe hacerse principalmente con histoplasmosis y otras infecciones micóticas, con sarcoidosis y con procesos malignos.

Meningitis tuberculosa En los pacientes VIH negativos la incidencia de meningitis tuberculosa ha disminuido mucho, cambiando de una enfermedad de la niñez a un padecimiento de ancianos.^{67,68} Aunque es mucho más probable que se desarrolle meningitis tuberculosa en pacientes VIH positivos que en pacientes VIH negativos, sus manifestaciones clínicas y de laboratorio, así como su pronóstico, son semejantes.⁶⁹ La meningitis tuberculosa es el resultado de la siembra hematógena de las meninges o del desprendimiento de un antiguo granuloma parameningeo con ruptura hacia el espacio subaracnoideo. La intensa reacción inflamatoria es más notable en la base del cerebro y da lugar a tres efectos: compresión directa del tejido neural, en especial de los nervios craneales; vasculitis, que causa infartos regionales, y obstrucción del flujo de líquido cefalorraquídeo, produciendo edema cerebral, hidrocefalia o bloqueo subaracnoideo. La TC muestra reforzamiento meníngeo basal e hidrocefalia, y la angiografía revela arteritis.⁷⁰

Clínicamente la meningitis fímica es la forma de tuberculosis que progresa con mayor rapidez; el 50 por ciento de los pacientes están enfermos menos de dos semanas antes del diagnóstico. Sin tratamiento la enfermedad es progresiva, comenzando con cefalea, fiebre y meningismo, siguiendo con paresias de pares craneales y otras deficiencias focales, alteraciones del sensorio, convulsiones y coma; finalmente ocurre la muerte.

Con excepción de los pocos casos en los que el paciente sufre una tuberculosis pulmonar activa o miliar concomitante, la única forma de hacer el diagnóstico es mediante el examen del LCR. La presión del LCR es normal o elevada. La glucosa está disminuida en casi todos los pacientes, mientras que las proteínas suelen elevarse en forma moderada entre 50 y 200 mg/100 ml, pero ocasionalmente llegan a niveles muy altos, sugiriendo la presencia de un bloqueo del líquido cefalorraquídeo. Casi en todos los casos existe pleocitosis moderada, de 100 a 1,000 leucocitos/mm,³ de los cuales al menos un 70 por ciento son linfocitos. Puede haber LCR atípicos, con predominio de polimorfonucleares.⁷¹ Las preparaciones para la búsqueda de bacilos acidorresistentes en el líquido cefalorraquídeo son positivas solamente en el 25 por ciento de los individuos, pero el cultivo del LCR da resultados positivos en hasta el 75 por ciento.

El diagnóstico diferencial debe hacerse principalmente con la criptococosis⁷² y otras formas de meningitis micótica menos frecuentes, con la meningitis carcinomatosa y, si se emplearon antibióticos, con una meningitis parcialmente tratada. Por tanto, cuando las tinciones para hongos, la serología y la citología del LCR sean negativos, debe iniciarse de inmediato el tratamiento antifímico. La isoniácida, la rifampicina y el etambutol son los medicamentos de elección porque todos penetran el líquido cefalorraquídeo; el etambutol solo existe en presentación por vía oral. En los enfermos que tienen una enfermedad detectada en forma temprana y que responden bien al tratamiento, parece ser que los esquemas de corta duración son eficaces.⁷³ Los esteroides son útiles solamente en casos de edema cerebral y bloqueo subaracnoideo.⁷⁴ La derivación ventricular es de ayuda en los pacientes con hidrocefalia que no respondieron a los antifímicos y agentes para disminuir el edema.⁷⁵ Con el tratamiento la mejoría es lenta, y la mortalidad es de alrededor del 20 por ciento, quienes sobreviven pueden tener secuelas neurológicas.

Formas menos comunes de tuberculosis del SNC son la infección de la médula espinal y los tuberculomas cerebrales, que se manifiestan típicamente como lesiones ocupativas que aumentan lentamente y que generalmente se diagnostican como tumores cerebrales antes de la exploración quirúrgica.^{77,78} Si se sospecha firmemente un tuberculoma intracraneal sobre bases clínicas, es preferible una prueba quimioterapéutica a la cirugía inmediata.^{79,80}

Pericarditis tuberculosa La pericarditis fímica es una afección rara que ocurre más frecuentemente en adultos jóvenes o en edad madura.^{81,82} La infección del pericardio es el resultado de la diseminación hematógena del bacilo o de la extensión por contigüedad de los ganglios pulmonares o mediastínicos. Desde el punto de vista patológico, la enfermedad progresa desde inflamación a derrame y finalmente a la organización fibrosa. La fase clínica más temprana se caracteriza

por un comienzo insidioso con fiebre y pérdida de peso. El dolor pericárdico existe sólo en la mitad de los pacientes y es usualmente mucho más leve que el de la pericarditis viral o idiopática. En más de la mitad de los casos de pericarditis fímica existe tos, disnea, ortopnea y edema. Al examen físico, existe frote pericárdico solamente en un tercio de los individuos, siendo más frecuentes la cardiomegalia y los signos de taponamiento pericárdico. Los estudios indirectos, como la fluoroscopia torácica y la ecocardiografía, revelan la presencia de pericarditis, sin poder precisar la etiología. La prueba cutánea a la tuberculina es positiva en casi todos los casos, pero salvo que también esté presente una tuberculosis pulmonar, el diagnóstico de pericarditis fímica dependerá del examen directo del líquido o tejido pericárdico. El derrame pericárdico es turbio o hemorrágico, con un recuento leucocitario que varía característicamente entre 5,000 y 10,000 por mm³, con predominio de linfocitos. Son típicos los niveles altos de proteínas y bajos de glucosa. Las preparaciones microscópicas o los cultivos del líquido pericárdico son positivos en aproximadamente la mitad de los casos, pero la biopsia pericárdica permite un diagnóstico más exacto. El diagnóstico diferencial hay que realizarlo principalmente con la pericarditis viral o idiopática y los tumores.

Si no se trata la pericarditis fímica, su mortalidad excede al 80 por ciento, y en muchos de los supervivientes se desarrolla pericarditis constrictiva. La quimioterapia está indicada en todos los pacientes, pero existe cierta controversia sobre los beneficios de la pericardiectomía temprana contra la tardía.⁸³ La cirugía seguramente será necesaria si recurre el taponamiento clínico a pesar de las pericardiocentesis repetidas. Sin embargo, si no existe esta complicación, por lo general se prefiere el tratamiento médico.⁸⁴ Se ha observado que los esteroides son útiles para reducir la necesidad de cirugía, la incidencia de constricción tardía y la mortalidad en general.^{82,85} En ausencia de contraindicaciones específicas, la quimioterapia antituberculosa para el tratamiento de la pericarditis fímica debe complementarse desde un principio con esteroides; éstos deben suspenderse en forma gradual durante un periodo de dos a tres meses.

Aortitis tuberculosa La aortitis fímica, un trastorno raro, puede deberse a infección hematógena de los *vasa vasorum* o a la diseminación contigua desde el pulmón o los ganglios. La mayoría de los pacientes sufren también tuberculosis pulmonar activa o miliar, y tienen dolor torácico y fiebre. Aunque la quimioterapia y la intervención quirúrgica son útiles, la mortalidad es muy elevada.

Pleuritis tuberculosa La pleuritis fímica es una alteración relativamente frecuente que ocurre más en pacientes jóvenes con tuberculosis pulmonar primaria. Sin embargo, con el aumento en la incidencia de la tuberculosis en individuos de edad avanzada de raza blanca que no son de origen hispano, la pleuritis tuberculosa es cada vez más frecuente en los adultos de edad avanzada; hasta el 20 por ciento de los casos de pleuritis son resultado de la reactivación de una infección latente.⁸⁶ Las manifestaciones clínicas se analizan en la sección sobre tuberculosis primaria (ver antes). Aunque con frecuencia se requiere la biopsia pleural para el diagnóstico, la inoculación de líquido pleural en un sistema de cultivo de micobacterias radiométrico (BACTEC), que se realiza al lado de la cama del paciente, puede facilitar el diagnóstico por cultivo.⁸⁷

Peritonitis tuberculosa Resultado de la siembra hematógena o de la extensión intrabdominal de una salpingitis, enteritis o adenitis tuberculosa,⁸⁸ la peritonitis fímica es más frecuente en las mujeres debido a la contribución de la salpingitis. Clínicamente el comienzo es insidioso y los síntomas aparecen característicamente durante los meses anteriores al establecimiento del diagnóstico. Existe fiebre, pérdida de peso, debilidad, dolor abdominal y aumento del perímetro abdominal. La peritonitis tuberculosa progresa desde una fase temprana húmeda, o exudativa, con líquido abdominal libre a la exploración física, hasta una fase tardía seca, o plástica, con fibrosis, adherencias y un abdomen pastoso al examen físico, a menudo con asas palpables por engrosamiento intestinal y de epiplones. La prueba de la tuberculina casi siempre es positiva. La TC puede revelar nódulos peritoneales ováricos.⁸⁶ El líquido peritoneal muestra por lo general de 100 a 3,000 leucocitos/mm³ con al menos un 75 por ciento de linfocitos, así como niveles altos de proteínas. Las preparaciones microscópicas con la tinción de Ziehl-Neelsen y los cultivos de líquido peritoneal generalmente son negativos, a no ser que se examinen grandes volúmenes. La biopsia peritoneal produce resultados diagnósticos muchos mejores; es preferible la biopsia percutánea con aguja o laparoscopia, a la biopsia a cielo abierto, salvo que existan adherencias que aumenten el riesgo de perforación.⁹⁰ Debe haberse el diagnóstico diferencial con carcinomatosis, linfoma y cirrosis. Cuando no se trata,

la mortalidad es cercana al 50 por ciento y es muy frecuente la obstrucción intestinal en los enfermos que sobreviven. Con el tratamiento el pronóstico es excelente.

Tuberculosis intraabdominal Al igual que la tuberculosis peritoneal, la linfadenitis tuberculosa intrabdominal es más frecuente en pacientes VIH positivos que en los enfermos sin esta infección. Las TC son útiles para el diagnóstico de esta complicación.⁹¹ Con frecuencia la enteritis tuberculosa afecta la región ileocecal, y puede semejar una enfermedad de Crohn o una neoplasia.^{92,93} Las personas de origen asiático pueden ser especialmente vulnerables a sufrir enteritis tuberculosa.⁹⁴ Los estudios radiológicos con bario son útiles, pero suelen requerirse la colonoscopia y la biopsia para el diagnóstico.

Tuberculosis renal La infección renal es la forma más frecuente de tuberculosis extratorácica, ocurre en el tres a cuatro por ciento de todos los pacientes con tuberculosis, pero es relativamente poco frecuente en enfermos con SIDA. Su incidencia es mayor entre los jóvenes y adultos de edad media.⁹⁵ Debido a que la enfermedad se origina por diseminación hematogena, pueden demostrarse granulomas corticales bilaterales en el estudio histológico de la mayoría de los pacientes, aunque desde el punto de vista clínico la enfermedad suele ser unilateral. La tuberculosis renal es un proceso insidioso que produce destrucción renal progresiva durante muchos años antes de que se establezca el diagnóstico. Cerca del 70 por ciento de los pacientes afectados acuden al médico con síntomas urinarios como dolor en el flanco, hematuria, disuria y piuria en diversas combinaciones, pero el 20 por ciento está asintomático y se diagnostican por un sedimento urinario anormal. La fiebre y las molestias generales son poco frecuentes, existiendo en menos del 10 por ciento de los casos. La prueba cutánea a la tuberculina casi siempre es positiva. El sedimento urinario es anormal hasta en el 95 por ciento de los pacientes, revelando piuria y hematuria. La urografía excretora (UE) es anormal en el 60 por ciento de los casos, pero las alteraciones suelen ser inespecíficas. Los hallazgos radiográficos como calcificación, cavitación, estenosis y fibrosis ureterales apoyan el diagnóstico de tuberculosis; la dilatación calicial, las cicatrices corticales y la necrosis papilar son inespecíficas. La TC es tan útil como la UE para visualizar la tuberculosis avanzada del aparato urinario, pero la ecografía es menos precisa.⁹⁶ Debido a la presencia de micobacterias no patógenas, no deben efectuarse tinciones de Ziehl-Neelsen en las muestras urinarias, pues son engañosas. La clave del diagnóstico es el cultivo de la orina, si se estudian tres muestras de la primera orina de la mañana, se obtendrán cultivos positivos en al menos el 90 por ciento de los pacientes. El diagnóstico diferencial debe hacerse con nefrolitiasis, neoplasias e infecciones de las vías urinarias de origen bacteriano. Con tratamiento, el pronóstico es excelente. La cirugía urológica no es necesaria para erradicar la infección, pero puede requerirse para reconstruir los tejidos dañados. Las estenosis ureterales pueden progresar durante el tratamiento médico, por lo que es importante realizar urografías excretoras seriadas en los pacientes con anomalías ureterales.

En ocasiones los pacientes con tuberculosis diseminada presentan nefritis por complejos inmunes, incluso en ausencia de infección directa del riñón.^{64, 65}

Tuberculosis del aparato genital masculino En los hombres la tuberculosis genital puede ser consecuencia de siembra hematogena o de diseminación a partir de la orina

infectada; alrededor del 50 por ciento de los pacientes tienen también tuberculosis renal. Los individuos afectados presentan masas que crecen con lentitud en el epidídimo, la próstata o las vesículas seminales. Los diagnósticos clínicos más frecuentes son tumores o infecciones piógenas. La tuberculosis suele ser un hallazgo durante la cirugía, pero si se sospecha este diagnóstico, puede ser útil la aspiración con aguja fina porque puede demostrar micobacterias.⁹⁹ Los resultados del tratamiento médico son excelentes.

Tuberculosis del aparato genital femenino La diseminación hematogena a las trompas de Falopio causa la tuberculosis genital femenina; es poco frecuente la tuberculosis renal existente. Las manifestaciones clínicas son infertilidad, hemorragia menstrual anormal o dolor pélvico. La exploración física puede ser normal o revelar una masa en los anexos. El legrado endometrial es una buena técnica diagnóstica, mientras que la biopsia endometrial y el cultivo de la sangre menstrual producen resultados menos satisfactorios. La laparotomía suele ser necesaria para el diagnóstico de los

abscesos tubo-ováricos o de la peritonitis pélvica. La quimioterapia controla la infección pero la infertilidad secundaria es frecuente a pesar del tratamiento.

Tuberculosis musculoesquelética En otro tiempo una enfermedad de la infancia, la tuberculosis musculoesquelética ocurre actualmente con más frecuencia en la quinta década de la vida. Esta variedad de infección fímica compite con la infección genitourinaria en frecuencia.¹⁰⁰ Debido al alto flujo sanguíneo, los bacilos se diseminan generalmente por vía hematógena a las caras anteriores de los cuerpos vertebrales y a las metáfisis de los huesos largos. La infección progresa muy lentamente, a menudo durante varios años, llegando a producir erosión a través de las placas epifisiarias, afectando al espacio articular, y causando destrucción progresiva y anquilosis fibrosa, así como diseminación a los tejidos blandos, produciendo algunas veces abscesos fríos. La afección de la columna vertebral (enfermedad de Pott) aparece en cerca del 50 por ciento de los pacientes, le siguen en frecuencia las infecciones de las caderas o rodillas. La tuberculosis ósea se manifiesta generalmente por dolor e incapacidad funcional. La enfermedad vertebral ocasiona la formación de abscesos paraespinales, xifosis y colapso vertebral con paraplejía.¹⁰¹ Radiológicamente la tuberculosis ósea aparece como una colección de lesiones osteolíticas destructivas, con escasa formación ósea reactiva. La biopsia es necesaria en la mayoría de las veces para hacer el diagnóstico definitivo.

La artritis fímica se caracteriza por ser un proceso monoarticular, crónico, destructivo y lentamente progresivo.^{102,103} Cuando se afectan las articulaciones el líquido sinovial tiene proteínas altas, glucosa baja y un coágulo de mucina pobre. La cuenta de leucocitos es variable, entre 10,000 y 20,000/mm³, con predominio de neutrófilos. Las tinciones de Ziehl-Neelsen de líquido sinovial son positivas en sólo un 20 por ciento de los pacientes, mientras que los cultivos lo son en el 80 por ciento y las biopsias en el 90 por ciento. Rara vez los pacientes con tuberculosis musculoesquelética o poliartritis presentan una reacción de hipersensibilidad, más que una infección sinovial directa.¹⁰⁴ Las tenosinovitis y los abscesos musculares son poco frecuentes.^{102,105} La mayoría de los pacientes con tuberculosis musculoesquelética y sinovial tienen reactividad a la prueba cutánea a la tuberculina. El diagnóstico diferencial debe hacerse principalmente con los tumores y las infecciones micóticas y piógenas. Los resultados de la quimioterapia son excelentes; sin embargo, en ocasiones se requiere cirugía ortopédica para lograr la fijación de la columna vertebral y la unión de las articulaciones destruidas.

Linfadenitis tuberculosa Casi todas las formas de tuberculosis afectan a los ganglios y vasos linfáticos regionales. Incluso si se excluyen los ganglios intratorácicos, la linfadenitis fímica es una de las formas más frecuentes de tuberculosis extrapulmonar.¹⁰⁶ Los ganglios cervicales son los que se afectan con más frecuencia (escrófula), pero cualquier nódulo o grupo ganglionar puede afectarse. Los pacientes VIH negativos suelen estar afebriles y presentar lesiones no dolorosas que crecen en forma lenta. Los enfermos con SIDA son especialmente vulnerables a la linfadenitis tuberculosa, y con frecuencia tienen fiebre.¹⁰⁷ Los nódulos tuberculosos son fluctuantes y llegan a drenar a la piel y a los tejidos contiguos. Pueden encontrarse otros síntomas como consecuencia de la compresión de estructuras adyacentes. La prueba de tuberculina casi siempre es positiva en los pacientes VIH negativos, pero negativa en los enfermos con SIDA. El diagnóstico depende de la biopsia y de los cultivos. Debe hacerse diagnóstico diferencial con linfoma y otros tumores, enfermedad micótica, sarcoidosis e infección por micobacterias atípicas.¹⁰⁹ Esta última es importante porque la extirpación quirúrgica es suficiente para curar una infección atípica, mientras que se requiere quimioterapia para la linfadenitis atribuible a *M. tuberculosis*.¹¹⁰ Los esquemas de tratamiento breves han demostrado ser útiles.¹¹¹

Otras formas de tuberculosis Otras formas de tuberculosis extrapulmonar menos frecuente son la infección del aparato digestivo,^{92, 93} hígado,¹¹² piel,¹¹³ vías respiratorias superiores¹¹⁴⁻¹¹⁷ y otros órganos. La infección suprarrenal es particularmente importante, ya que es clínicamente silente a no ser que cause enfermedad de Addison. Pueden encontrarse calcificaciones suprarrenales. Debe pensarse en insuficiencia suprarrenal en todos los pacientes con tuberculosis activa o previa que se encuentran en mal estado general, particularmente si sufren hipotensión, hiponatremia o hipercalemia. La insuficiencia suprarrenal llega a ocurrir incluso después de un tratamiento satisfactorio.

Prevención de la tuberculosis

Todos los pacientes con tuberculosis deben comunicarse a las autoridades de salud pública, de tal forma que los datos del caso sean registrados. El estudio epidemiológico más importante es la prueba cutánea de la tuberculina, la cual es más sensible que la radiografía de tórax en la identificación de la infección por *M. tuberculosis*. La prueba de Mantoux, utilizando la inyección intradérmica de un derivado proteico purificado (PPD) estabilizado con Tween 80, es más confiable que los métodos de punción múltiple.¹¹⁸ Se encuentran disponibles tres potencias (dosificaciones) de PPD: la de primera potencia contiene una unidad de tuberculina, la de potencia intermedia, cinco unidades, y la de segunda potencia, 250 unidades. El PPD de potencia intermedia es el material de prueba usado normalmente. El PPD de primera potencia debe reservarse para los pacientes en quienes se espera una reacción muy intensa, y la de segunda potencia, para los individuos que reaccionan negativamente a una de menor potencia. Una prueba de segunda potencia positiva, con una prueba de potencia intermedia negativa o dudosa, sugiere la infección por una micobacteria atípica, con sensibilización cruzada al PPD.

La prueba cutánea de la tuberculosis debe interpretarse 48 a 72 horas después de la inyección. El diámetro de la induración, más que el grado de eritema, determina la interpretación. Hasta hace poco tiempo la interpretación de la prueba cutánea de la tuberculina se consideraba positiva teniendo en cuenta una única referencia estándar para todos los pacientes, pero la *American Thoracic Society* (Sociedad americana de tórax de los EUA, n. del t.) y los *Centers for Disease Control and Prevention* (Centros para el control y prevención de las enfermedades de los EUA, n. del t.) (CDC) proponen en la actualidad la aplicación de diferentes criterios para interpretar la positividad de la prueba en diferentes grupos de población:²⁷ (1) una induración de 5 mm de diámetro debe considerarse positiva en los pacientes con infecciones por VIH o con otras alteraciones importantes de la inmunidad celular, así como en los pacientes que muy probablemente tengan tuberculosis, como contactos estrechos de casos demostrados y enfermos con datos radiológicos compatibles con un proceso fímico; (2) una induración de 10 mm de diámetro, antes considerada como referencia estándar, es el criterio de positividad a la prueba en los miembros de otros grupos de población con incidencia elevada de tuberculosis, como inmigrantes de áreas endémicas, presidiarios, drogadictos, vagabundos, residentes de asilos y pacientes con enfermedades crónicas; y (3) una induración de 15 mm de diámetro debe considerarse positiva en los individuos que no tienen factores de riesgo.

Todos los individuos infectados por el VIH deben ser sometidos a la prueba cutánea de tuberculina (PPD) y a la investigación de anergia con otras dos pruebas cutáneas adicionales, para ello suelen usarse la prueba cutánea de antígeno de parotiditis, de antígeno de *Candida* y el toxoide tetánico. A menos que existan contraindicaciones, todos los pacientes que desarrollen una induración de 5 mm con la prueba de PPD deben recibir quimioprofilaxis con isoniácida en forma diaria durante un año. Aunque no se requieren pruebas adicionales de anergia, si el paciente infectado por el VIH tiene una prueba de PPD positiva, en la práctica se realizan las tres pruebas en forma simultánea. Si no se detecta induración a las 48 horas en ninguna de las pruebas adicionales, el paciente debe ser considerado anérgico. Debe pensarse en administrar quimioprofilaxis con isoniácida en los pacientes VIH positivos y anérgicos si se calcula que su riesgo de infección por tuberculosis es del 10 por ciento o mayor. Los inmigrantes de países con una prevalencia alta de tuberculosis, los prisioneros, personas desamparadas o adictos a drogas intravenosas suelen tener un riesgo alto de infección.^{119,120} Las pruebas para investigar anergia pueden ser útiles también en otros individuos tuberculino negativos en quienes se sospecha infección por *M. tuberculosis*.

Entre el personal hospitalario y otras poblaciones donde son necesarias las pruebas repetidas, se presenta una reacción cada vez mayor que puede considerarse erróneamente como conversión.¹²¹ Este efecto puede evitarse repitiendo la prueba una semana más tarde en cualquier persona cuya primera reacción sea negativa o dudosa. Cualquier aumento en el diámetro de la induración a la semana puede atribuirse al efecto de refuerzo. Sin embargo, si el tamaño de la induración al repetir la prueba un año más tarde se ha incrementado en 5 mm o más, puede sospecharse infección reciente. La realización de pruebas en dos etapas en poblaciones grandes es costosa y quizá no sea necesaria si la prevalencia de la reactividad a la tuberculina es baja.¹²² El efecto promotor o de refuerzo ha ocurrido en refugiados indochinos,¹²³ en

pacientes hospitalizados por periodos prolongados,¹²⁴ y en ancianos.¹²⁵

Resulta obvio que una prueba de tuberculina positiva no determina por sí misma la presencia de enfermedad activa. Por el contrario, se han observado reacciones negativas en más del 20 por ciento de los pacientes con tuberculosis, concretamente en aquellos individuos con enfermedad avanzada o generalizada, desnutridos o debilitados. Las infecciones virales, incluyendo el sarampión y la rubéola,¹²⁶ pueden deprimir la reactividad de la tuberculina, pero este efecto es pasajero.

La prueba de la tuberculina es un estudio importante para el diagnóstico y la prevención. Con excepción de los pacientes que han recibido quimioterapia, una reacción cutánea positiva implica la presencia de unos cuantos bacilos tuberculosos latentes, pero viables, que pueden reactivarse. El riesgo de reactivación general de los pacientes con reactividad cutánea a la tuberculina es del tres al cinco por ciento. Aunque el riesgo de reactivación siempre está presente, es mayor en los primeros años después de la infección inicial, en la infancia y adolescencia, en los ancianos, en los huéspedes con deterioro inmunológico y en los pacientes con antecedentes de tuberculosis clínica que fueron tratados en forma inadecuada.

Puede decirse que los pacientes con reacción cutánea a la tuberculina sirven como su propio reservorio para una enfermedad clínica futura. Se ha demostrado que la administración de isoniácida diariamente durante un año reduce el riesgo de tuberculosis posterior hasta en más del 80 por ciento. Un estudio europeo sobre 28,000 adultos tuberculina-positivos con lesiones pulmonares fibróticas demostró que el tratamiento con isoniácida durante 52 semanas disminuyó la incidencia de tuberculosis clínica durante un periodo de cinco años en el 75 por ciento, mientras que el tratamiento por 24 semanas produjo una reducción del 65 por ciento. La incidencia total de hepatitis fue solamente del 0.5 por ciento entre quienes recibieron el fármaco, en comparación con el 0.1 por ciento de los que recibieron placebo.¹²⁷ Basándose en estos datos, se considera que la quimioprofilaxis con isoniácida durante seis meses tiene muy buena relación costo-beneficio.¹²⁸

La isoniácida (isonicotinilhidracina) tiene efectos tóxicos, por lo que debe usarse en forma selectiva. El principal problema es su hepatotoxicidad.¹²⁹ Esta rara vez ocurre en personas menores de 20 años de edad que reciben el medicamento, y no aparece en más del 0.3 por ciento de los individuos entre 20 y 34 años. De los pacientes mayores de 50 años, hasta el 2.3 por ciento llega a desarrollar hepatotoxicidad por isoniácida.

Debido a que el tratamiento con isoniácida ha causado ocho casos de insuficiencia hepática lo suficientemente grave para requerir de trasplante de hígado,¹³⁰ este tratamiento debe administrarse en forma cuidadosa.

Los criterios para la quimioprofilaxis con isoniácida¹³¹ dependen de la edad del paciente, la magnitud de la reacción a la tuberculina y la presencia o ausencia de factores de riesgo. Los individuos con infección por VIH con exposición reciente a pacientes con tuberculosis pulmonar activa o con evidencia radiográfica de tuberculosis pulmonar antigua, tienen el mayor riesgo de presentar tuberculosis. Si estos pacientes tienen una reacción cutánea al PPD de 5 mm o mayor, son candidatos a quimio-profilaxis con isoniácida, independientemente de la edad. Los pacientes que tienen factores de riesgo importante pero menos definitivos, como el abuso de drogas intravenosas y la inmunosupresión, son candidatos a la quimioprofilaxis con isoniácida si la prueba cutánea con PPD ha aumentado en 10 mm, también sin importar la edad. Los individuos con conversión reciente y menores de 35 años son candidatos a quimioprofilaxis si la prueba cutánea con PPD ha aumentado en 15 mm.

Los pacientes sin factores de riesgo pero que pertenecen a grupos de alto riesgo, como inmigrantes, individuos con bajo ingreso económico y atención médica inadecuada, reclusos y residentes de unidades de atención crónica, deben ser considerados para quimioprofilaxis con isoniácida si la prueba cutánea con PPD es de 10 mm o mayor y tienen menos de 35 años. Los pacientes sin factores de riesgo y que pertenecen a grupos de baja incidencia deben ser considerados para quimioprofilaxis con isoniácida si la prueba cutánea con PPD es de 15 mm o mayor y tienen menos de 35 años.

Cuando se utiliza isoniácida para la quimioprofilaxis, debe administrarse diariamente durante seis a nueve meses; los

individuos VIH positivos y los pacientes con hallazgos de tuberculosis antigua en la radiografía de tórax deben ser tratados durante un año.

El papel de la profilaxis con isoniácida en pacientes con edad avanzada se está reevaluando.¹³² En un estudio de 1,935 residentes en asilos (edad promedio, 79.4 años), la profilaxis con isoniácida tuvo una relación riesgo-beneficio favorable en personas de edad avanzada con conversiones fímicas demostradas, pero fue menos útil en aquellos que sólo fueron reactivos. Se desarrolló hepatitis por isoniácida en el 4.4 por ciento de los pacientes que recibieron el medicamento, y existieron otras formas de intolerancia al fármaco en el 6 por ciento; no obstante, el medicamento no aumentó la mortalidad.¹³³

La profilaxis con isoniácida está contraindicada en pacientes con infección tuberculosa activa, hepatopatía aguda activa, alcoholismo e intolerancia a la isoniácida. La presencia de hepatopatía crónica, el cumplimiento inadecuado por parte del paciente, y el requerimiento de múltiples medicamentos constituyen una contraindicación relativa. La profilaxis con isoniácida debe posponerse en las mujeres embarazadas hasta después del parto. El estado de portador de la hepatitis B crónica no contraindica la profilaxis con isoniácida.¹³⁴

El bacilo de Calmette-Guérin (BCG) es una cepa de *M. bovis* viva y atenuada que se utiliza para la prevención de la tuberculosis. A pesar de que se introdujo en la práctica médica desde 1921, el uso de la vacuna BCG continúa siendo tema de controversia.¹³⁵ Los primeros estudios en Europa indicaron que la BCG podía prevenir la tuberculosis en más del 80 por ciento de las personas que recibían la vacuna. Estudios más recientes ofrecen resultados contradictorios: estudios a gran escala en la India no lograron demostrar la eficacia de la vacuna,¹³⁶ pero estudios más pequeños en Inglaterra indican que la BCG es protectora cuando se administra a neonatos o adultos jóvenes.^{137, 138} Un estudio de casos controlados entre indígenas en Canadá también encuentra protección al menos de 60 por ciento.^{139, 140} La BCG no se recomienda para uso de rutina en los Estados Unidos. Sin embargo, puede ser útil para lactantes y niños negativos a la tuberculina: (1) que son incapaces de recibir isoniácida pero están expuestos forma continua a la tuberculosis activa, (2) que están expuestos de manera constante a bacilos resistentes a la isoniácida y la rifampicina, o (3) que son miembros de grupos con frecuencia de infecciones nuevas superior al uno por ciento por año. La BCG no se recomienda para adultos, y está contraindicada en individuos inmunosuprimidos, incluyendo aquellos con infección por VIH.¹⁴¹ La vacuna produce prueba de tuberculina positiva en los receptores,¹⁴² y debido a la baja incidencia de infecciones fímicas nuevas en los Estados Unidos (calculada en el 0.03 por ciento), se considera que es más eficaz la búsqueda de casos y la quimioterapia con isoniácida.

En la actualidad se utiliza la BCG en la clínica para el tratamiento intravesical del cáncer superficial de vejiga, y en forma experimental como adyuvante inmunológico en otros pacientes con cánceres. En estos individuos se han detectado algunas complicaciones, incluyendo episodios prolongados de fiebre con alteraciones en las pruebas de función hepática, granulomas pulmonares que semejan enfermedad metastásica, abscesos cerebrales e infección miliar.¹⁴³⁻¹⁴⁶ Aunque la mayoría de los pacientes toleran la BCG intravesical sin complicaciones, sus efectos colaterales varían de malestar leve y fiebre a sepsis fatal. Está indicado el tratamiento antituberculoso para las reacciones graves.¹⁴⁷

Quimioterapia antituberculosa

PRINCIPIOS GENERALES

La quimioterapia de la tuberculosis difiere de otros programas antimicrobianos¹⁴⁸ y deberá aplicarse de acuerdo con cinco principios básicos. El primero es el uso de múltiples fármacos. La razón más importante para emplear dos o más medicamentos simultáneamente es evitar la aparición de cepas resistentes a los medicamentos. El segundo principio indica que en los fracasos terapéuticos el cambio de fármacos debe hacerse en combinación, en lugar de en forma sencilla. La razón es que el paciente que está respondiendo mal al tratamiento probablemente albergue cepas resistentes; por consiguiente, la introducción de sólo un nuevo fármaco permite la selección de los microorganismos de tal forma que

también serán resistentes al nuevo medicamento, Cuando hay fracasos terapéuticos, son obligatorias las pruebas de sensibilidad a los medicamentos. El tercer principio dicta que es preferible administrar los medicamentos en una sola dosis diaria. La terapia con una dosis es tan eficaz como el tratamiento con dosis divididas, probablemente porque el tiempo de generación del bacilo tuberculoso es muy lento, y por el hecho de lograrse una mayor aceptación y cumplimiento por parte del paciente. El cuarto principio es la necesidad de una quimioterapia prolongada. El esquema tradicional emplea múltiples fármacos durante periodos de 18 a 24 meses. Con las combinaciones de los agentes más recientes, se ha encontrado que regímenes más cortos, de seis a nueve meses, tienen la misma eficacia. Independientemente del programa seleccionado, es importante seguir estrechamente a los pacientes para asegurarse del cumplimiento del tratamiento prescrito y vigilar la eficacia y toxicidad de los medicamentos. Los programas terapéuticos son tan eficaces que las recaídas son poco probables, por lo que no es necesaria la vigilancia prolongada.

La mayoría de los pacientes deben ser hospitalizados durante las fases iniciales del tratamiento. Con tan sólo dos semanas de tratamiento combinado disminuye considerablemente el potencial infeccioso de la tuberculosis pulmonar, aun cuando pudieran estar presentes unas cuantas micobacterias en las preparaciones microscópicas y los cultivos de esputo. Por tanto, es preferible una estancia corta en los hospitales generales, con traslado temprano de los pacientes clínicamente estables al domicilio, siempre que exista la seguridad de que seguirán el tratamiento médico.¹⁴⁹ Los individuos con tuberculosis extrapulmonar son mucho menos infecciosos, por lo que algunas veces se pueden tratar en forma ambulatoria.

FARMACOS ANTITUBERCULOSOS DE PRIMERA LINEA

Isoniacida Introducida para uso clínico poco después de 1950, la isoniácida continúa siendo el medicamento antituberculoso más importante. Es bactericida, pero es activa solo contra organismos en división. Su mecanismo de acción no es bien conocido, pero quizá se relacione con deterioro de la síntesis de ácido micólico en la pared celular y con la síntesis del ADN de la micobacteria. La mayoría de las cepas de *M. tuberculosis* son inhibidas por alrededor de 0.05 µg/ml de isoniácida; después de una dosis habitual, las concentraciones máximas exceden los 2.0 µg/ml a las dos horas, lo que proporciona una relación excelente entre las concentraciones séricas y las inhibitorias. De igual importancia es la penetración tisular excelente de esta molécula pequeña e hidrosoluble; la distribución de la isoniácida incluye el SNC, los abscesos tuberculosos y los espacios intracelulares. La principal vía metabólica de la isoniácida es la acetilación hepática, y después los metabolitos son excretados por el riñón. La velocidad de acetilación hepática es un rasgo determinado genéticamente, con una vida media del fármaco de aproximadamente 80 minutos en los acetiladores rápidos y de 180 minutos en los acetiladores lentos. Al parecer la neuropatía periférica es un poco más frecuente en los acetiladores lentos, mientras que la hepatitis es más común en los acetiladores rápidos porque el metabolito acetilhidracina es el responsable de la hepatotoxicidad de la isoniácida. Aunque los metabolitos son excretados por el riñón, no es necesario modificar las dosis, excepto en la insuficiencia renal avanzada. La resistencia a la isoniácida ocurre de forma natural en alrededor de una de cada 10⁵ micobacterias. La isoniácida es un medicamento barato, disponible para su administración oral o parenteral. La preparación parenteral no está disponible en el comercio en este momento, pero en los EUA puede obtenerse en el Servicio de Medicamentos de los CDC (404-639-3670). La dosis habitual de la isoniácida es de 5 mg/kg de peso, con un promedio de 300 mg/día para el adulto. Al iniciar el tratamiento en infecciones graves pueden administrarse dosis de 10 a 15 mg/kg. También se recomienda administrar piridoxina en dosis diaria de 50 mg. Los principales efectos tóxicos de la administración de la isoniácida incluyen:

- 1.Toxicidad neurológica, desde neuropatía periférica (que se previene mediante la administración de 50 mg de piridoxina diariamente) hasta manifestaciones mucho menos frecuentes como encefalopatía, convulsiones, neuritis óptica y trastornos de la personalidad.
- 2.Reacciones de hipersensibilidad, manifestadas por fiebre, exantema y síndromes reumáticos con o sin anticuerpos antinucleares y células de lupus eritematoso.

3. Hepatitis clínica grave, que ocurre en menos del dos por ciento de los pacientes que reciben isoniácida, aunque se observa una elevación temporal y poco significativa en la aspartato aminotransferasa (AST, antes TGO) en el 10 a 20 por ciento de los pacientes. En el enfermo asintomático, las elevaciones transitorias y leves de la AST no requieren la supresión del fármaco, pero debe realizarse un seguimiento estrecho. Por otra parte, deberá suspenderse la isoniácida si el aumento de la AST es persistente, aun cuando la concentración sérica de la misma no llegue a niveles elevados, o cuando exista cualquier signo o síntoma de hepatitis.

La isoniácida, que interactúa con gran variedad de medicamentos, aumenta la concentración sérica de la fenitoína, la carbamacepina, la primidona y los barbitúricos, y disminuye la concentración sérica del ketoconazol. La prednisona disminuye la concentración de la isoniácida.

Rifampicina La rifampicina es el más reciente de los principales medicamentos antifímicos, rivalizando en eficacia con la isoniácida. La rifampicina es bactericida para las micobacterias; actúa impidiendo la síntesis de ARN. La mayor parte de las micobacterias se inhiben por 0.5 µg/ml, concentración mucho menor que el promedio de los niveles séricos máximos que son de 10 µg/ml. Este medicamento es una molécula grande, liposoluble, que logra excelente penetración tisular, incluso en el SNC. El fármaco se excreta por el hígado; no se requiere modificar la dosis cuando existe insuficiencia renal, pero ésta es necesaria en los pacientes con insuficiencia hepática. La rifampicina suele administrarse por vía oral, aunque en 1989 se aprobó en Estados Unidos el uso de una preparación por vía intravenosa.

A diferencia de la isoniácida y el etambutol, la rifampicina es en realidad un antimicrobiano de amplio espectro, actuando contra algunas micobacterias atípicas, *M. leprae*, muchas bacterias (estafilococos, meningococos y varios bacilos gram negativos), *Chlamydia trachomatis* y algunos virus. La dosis promedio en el adulto es de 600 mg por día, administrada en una dosis única. Los pacientes deben ser advertidos de la coloración anaranjada de la orina, el sudor, las lágrimas y la saliva a que da lugar el fármaco. Esta manifestación no tiene importancia clínica, aunque puede ocurrir daño a los lentes de contacto. La rifampicina puede causar efectos inmunosupresores en los humanos y animales de experimentación, pero no se conoce aún la importancia clínica de este fenómeno. La toxicidad se manifiesta por reacciones de hipersensibilidad como fiebre, erupciones o eosinofilia; efectos hematológicos como trombocitopenia, leucopenia y anemia hemolítica, y hepatitis acompañada de elevación de la AST sérica hasta en el 10 por ciento de los pacientes. La sobredosis puede producir edema facial y coloración rojiza de la piel, el llamado síndrome del hombre rojo.¹⁵⁰

Existen interacciones medicamentosas conocidas.¹⁵¹ La rifampicina acelera el metabolismo de la isoniácida a hidracina, lo que puede causar hepatotoxicidad.¹⁵² Por lo tanto, la administración simultánea de isoniácida y rifampicina puede aumentar el riesgo de hepatotoxicidad,¹⁵³ en especial en los portadores de hepatitis B,¹⁵⁴ pero las ventajas del tratamiento combinado son mayores que los riesgos en la mayoría de los casos. La rifampicina antagoniza el efecto de la warfarina, quinidina, anticonceptivos orales y metadona. Además aumenta la depuración de la tiroxina y puede inducir hipotiroidismo en pacientes que reciben tratamiento tiroideo sustitutivo.¹⁵⁵ Deben tomarse precauciones especiales cuando se utiliza la rifampicina como quimioterapia intermitente. Mientras que las dosis bajas (600 mg dos veces a la semana) son bien toleradas,¹⁵⁶ dosis más altas (900 a 1,200 mg dos veces a la semana) llegan a producir reacciones de hipersensibilidad, como hemólisis, trombocitopenia e insuficiencia renal.

FARMACOS ANTITUBERCULOSOS DE SEGUNDA LINEA

Pirazinamida La pirazinamida fue introducida en 1952 como derivado del ácido nicotínico, pero se relegó a un puesto secundario durante años; sin embargo, en la actualidad ha recobrado interés debido a su útil actividad bactericida en los tratamientos antifímicos con programas cortos. La pirazinamida se absorbe bien en el aparato gastrointestinal, alcanzando niveles sanguíneos máximos dos o cuatro veces más elevados que los 12.5 µg/ml requeridos para inhibir a la mayor parte de las micobacterias. El medicamento se distribuye por todos los tejidos y líquidos del organismo, incluyendo el LCR. Aunque su mecanismo de acción no se ha dilucidado por completo, la pirazinamida es bactericida y es activa en especial contra los

bacilos en estado latente en el pH ácido del medio intracelular. La pirazinamida parece excretarse por el hígado y riñón. Los principales efectos tóxicos del fármaco son la insuficiencia hepática, la hiperuricemia y la hipersensibilidad. La dosis habitual de pirazinamida es de 20 a 35 mg/kg/día (dosis máxima de 3 g).

Etambutol Introducido en la práctica médica en los Estados Unidos en 1967, el etambutol representó uno de los principales avances en la quimioterapia de la tuberculosis. Este medicamento es el único bacteriostático contra *M. tuberculosis*. Su mecanismo de acción no se conoce bien, pero puede incluir alteración en la incorporación de los ácidos micólicos en la pared celular. La mayoría de los organismos son inhibidos por 0.05 a 2.0 µg/ml, pero las concentraciones séricas máximas no exceden en mucho esta concentración, y el nivel máximo promedio después de una dosis oral es de alrededor de 5 µg/ml. El etambutol penetra bien en los tejidos, incluyendo el SNC cuando las meninges están inflamadas. El medicamento se excreta por vía renal, por lo que en los pacientes con insuficiencia renal hay que modificar la dosis.¹⁵⁷ En los pacientes con insuficiencia renal deben vigilarse los niveles séricos del etambutol (cuantificables por una técnica elaborada por el fabricante de este producto). El etambutol se encuentra disponible solamente como preparación por vía oral. Muchos autores recomiendan un tratamiento inicial con 25 mg/kg/día durante las primeras seis a ocho semanas, seguido de una dosis de 15 mg/kg/día durante el resto del tratamiento. No obstante los buenos resultados que se obtienen con el uso de dosis bajas durante todo el tratamiento, la relación relativamente estrecha entre los niveles séricos y las concentraciones inhibitorias hace que el esquema de dosis altas al inicio sea más atractivo para los pacientes más enfermos. Los principales efectos tóxicos del etambutol son las reacciones de hipersensibilidad, como fiebre y erupciones, así como neuritis óptica, que se manifiesta primero por incapacidad para percibir los colores y se relaciona con la dosis administrada. Son efectos adversos menos frecuentes la neuritis, la intolerancia digestiva, la cefalea y la hiperuricemia. El precio del etambutol es moderado.

Estreptomycin La estreptomycin fue el primer fármaco antifímico eficaz, y actualmente continúa siendo útil en el tratamiento. También es bactericida; actúa inhibiendo la síntesis proteica. La mayoría de las células de *M. tuberculosis* son sensibles a niveles de estreptomycin que varían desde 0.5 hasta 5 µg/ml y los niveles séricos máximos (promedio de 30 µg/ml) exceden considerablemente esta concentración. Al igual que otros aminoglucósidos, la estreptomycin tiene solamente una distribución tisular moderada; es inactiva a pH ácido o en un medio anaeróbico y penetra muy poco en el LCR. Debido a que la estreptomycin se excreta por los riñones, es necesario reducir la dosis en los pacientes con insuficiencia renal. La estreptomycin se administra por vía parenteral. La dosis promedio en el adulto es de 1 g diario las primeras dos a ocho semanas del tratamiento, seguido de 1 g dos veces a la semana. Los principales efectos adversos consisten en reacciones de hipersensibilidad y toxicidad del octavo par craneal, especialmente en su división vestibular, con el vértigo consecuente.

FARMACOS ANTITUBERCULOSOS DE TERCERA LINEA

Además de los cinco medicamentos principales, se encuentran disponibles otros cinco agentes para el tratamiento de la tuberculosis. Tres de ellos se administran por vía oral, el ácido aminosalicílico (PAS), la etionamida y la cicloserina. Durante muchos años se consideró al PAS como un fármaco de primera elección, pero por su acción tuberculostática relativamente débil y la elevada incidencia de intolerancia gastrointestinal se le ha relegado a una posición alternativa. Por el momento no existe PAS en el comercio, pero puede obtenerse en el Servicio de Medicamentos de los CDC (404-639-3670). Existen otros dos medicamentos útiles para su administración parenteral, la kanamicina y la capreomicina, que son semejantes desde el punto de vista farmacológico a la estreptomycin. Los medicamentos de tercera elección tienden a ser menos eficaces y más tóxicos que los agentes convencionales, pero en ocasiones son de gran importancia para el tratamiento de pacientes con cepas de tuberculosis resistentes a otros fármacos, en infecciones por micobacterias atípicas y en personas con intolerancia a los medicamentos primarios.

NUEVOS MEDICAMENTOS

Aunque no se han autorizado nuevos medicamentos antifímicos para uso general en los Estados Unidos desde la introducción de la rifampicina en 1971, el temor a las infecciones por micobacterias en los pacientes con SIDA ha renovado el interés por la investigación de nuevos fármacos. La rifabutina (ansamicina, LM 427) es un derivado de la rifampicina que es semejante desde el punto de vista estructural y farmacológico a la rifampicina.¹⁵⁸ La rifabutina es activa contra las mismas cepas de *M. tuberculosis* y *M. leprae* que la rifampicina. Sin embargo, a diferencia de la rifampicina, la rifabutina demuestra actividad *in vitro* contra la mayor parte de las cepas de *M. avium-intracellulare*.¹⁵⁹ Este medicamento se utiliza a menudo en combinación con otros para el tratamiento de las infecciones producidas por *M. avium-intracellulare* en pacientes con SIDA.

La clofazimina, un colorante fenazina que se administra por vía oral autorizado por la FDA de los EUA para el tratamiento de la lepra, también tiene actividad contra *M. avium-intracellulare* y se utiliza en forma experimental en pacientes con SIDA.¹⁶⁰ Algunas de las nuevas fluoroquinolonas muestran buena actividad contra varias especies de micobacterias *in vitro*.¹⁶¹ La ciprofloxacina y la ofloxacina son bactericidas contra la mayoría de las cepas de *M. tuberculosis* y muchas micobacterias atípicas.¹¹⁴ Aunque existe poca experiencia clínica con estos medicamentos, la ciprofloxacina, administrada por vía oral en dosis de 750 mg dos veces al día y la ofloxacina, administrada por la misma vía en dosis de 400 mg dos veces al día son eficaces como parte de los esquemas múltiples y bien toleradas por periodos prolongados. Sin embargo, estas nuevas quinolonas son activas sólo contra el 30 a 38 por ciento de las cepas de *M. avium-intracellulare*. Por último, dos nuevos antibióticos macrólidos, la claritromicina y la azitromicina, tienen buena actividad contra *M. avium-intracellulare* y parecen ser promisorias para el uso clínico dentro de los esquemas de tratamiento combinado.

ESQUEMAS TERAPEUTICOS

Reactores a la tuberculina

La isoniácida es el único medicamento que ha demostrado ser eficaz en la quimioprofilaxis de los individuos con conversión de la prueba de tuberculina o de reactores a la tuberculina seleccionados. El tratamiento con rifampicina está indicado cuando se sospecha la presencia de microorganismos resistentes a la isoniácida o cuando la misma no es tolerada por el paciente. Sin embargo, no se cuenta con estudios y se ha observado la aparición de resistencia a la rifampicina cuando este medicamento se utiliza aisladamente para la quimioprofilaxis.¹⁶² Por consiguiente, en estas circunstancias podría ser razonable mantener en observación a los pacientes con bajo riesgo o utilizar rifampicina con etambutol en los individuos con alto riesgo.

Pacientes con tuberculosis activa

Existen tres motivos principales relacionados con el fracaso del tratamiento antituberculoso: la selección de cepas mutantes resistentes, la persistencia de microorganismos latentes y el poco cumplimiento por parte del paciente. Los dos primeros problemas se han intentado resolver mediante el uso simultáneo de múltiples fármacos y por el tratamiento continuo durante periodos prolongados. Sin embargo, desde mediados de la década de 1970 se conoce que si se administran combinaciones de medicamentos bactericidas, incluyendo isoniácida y rifampicina, la duración del tratamiento puede acortarse de 18 a 24 meses hasta seis a 12 meses.¹⁶³ En la actualidad, el llamado ciclo de quimioterapia corta se ha aceptado como pauta terapéutica convencional en pacientes con tuberculosis. Estos esquemas son tan eficaces como los prolongados, sin mayor toxicidad; en algunos casos son también menos costosos. El tratamiento con ciclos cortos también mejora la tolerancia del paciente; el tratamiento intermitente supervisado (ver adelante) es otra posibilidad importante en este programa.

Para los pacientes con tuberculosis activa que cursan con infección mínima pulmonar o moderadamente avanzada con afección extrapulmonar, se recomienda utilizar uno de los dos siguientes esquemas: (1) isoniácida y rifampicina diario durante nueve meses o (2) isoniácida, rifampicina y pirazinamida diario durante dos meses, seguido de cuatro meses más

de isoniacida y rifampicina.^{164,165}

Sin embargo, debido al aumento en la resistencia a los fármacos, el Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos ha emitido nuevos lineamientos para el tratamiento inicial de la tuberculosis.¹⁶⁶ Hasta que se disponga de los datos de sensibilidad, los pacientes con tuberculosis activa deben ser tratados con administración diaria de isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol o estreptomicina. En las comunidades con porcentajes demostrados de resistencia a la isoniacida menores del cuatro por ciento solo se requieren isoniacida, rifampicina y pirazinamida. Después de dos meses de este tratamiento el esquema de los pacientes con organismos sensibles a los fármacos deberá cambiarse a isoniacida y rifampicina administrada diario o dos a tres veces por semana durante cuatro meses más o hasta que los cultivos de expectoración se negativicen durante tres meses.

Se recomiendan dos esquemas alternativos para los pacientes que requieren tratamiento bajo observación directa para asegurar su cumplimiento. En uno se administran isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol en forma diaria durante dos semanas y después dos veces por semana por seis semanas. Después se administra isoniacida y rifampicina dos veces por semana durante cuatro meses o hasta que los cultivos de expectoración sean negativos durante tres meses.

La tuberculosis en pacientes infectados por VIH puede tratarse con cualquiera de estos esquemas, pero el tratamiento debe prolongarse por tres meses hasta un total de nueve meses o hasta que los cultivos de expectoración sean negativos durante seis meses. También se justifica este tratamiento prolongado en pacientes VIH negativos con tuberculosis pulmonar muy avanzada, tuberculosis miliar o tuberculosis del sistema nervioso central.

RESISTENCIA A FARMACOS

La resistencia a los fármacos siempre ha constituido un problema dentro del tratamiento de la tuberculosis, pero desde principios de la década de los 90 este problema ha crecido y se ha complicado en una forma alarmante. La resistencia a los medicamentos puede clasificarse en dos categorías distintas. La primera incluye organismos que típicamente son resistentes a la isoniacida y a la estreptomicina pero que siguen siendo susceptibles a otros medicamentos antituberculosos. La segunda categoría, establecida en forma reciente, incluye bacilos tuberculosos que se han vuelto resistentes a los esquemas de medicamentos múltiples con la mayoría de los agentes habituales.

En los pacientes en quienes se sospecha la presencia de microorganismos resistentes a medicamentos es necesario el tratamiento adicional hasta contar con los resultados de las pruebas de sensibilidad. Tres factores aumentan la probabilidad de aparición de microorganismos resistentes¹⁶⁷ (1) país de origen de la persona en Latinoamérica o sureste de Asia, en donde estos organismos tienen gran prevalencia, (2) residencia relativamente corta en los Estados Unidos (las personas que han vivido menos de diez años en los Estados Unidos tienen mayor probabilidad de ser portadoras de micobacterias resistentes), y (3) tratamiento antifímico previo. La resistencia primaria es mucho más probable para los medicamentos antifímicos más antiguos, como isoniacida y estreptomicina, que para los fármacos más recientes, como rifampicina y etambutol. Por lo menos en algunos casos la resistencia a la isoniacida es resultado de la delección de un gen.¹⁶⁸ En los Estados Unidos el 14.4 por ciento de los bacilos tuberculosos aislados en 1991 fueron resistentes a por lo menos un medicamento, pero solo el 3.3 por ciento fueron resistentes tanto a isoniacida como a rifampicina.¹⁶⁹ Los pacientes que tienen riesgo de infección con el tipo tradicional de organismos resistentes deben ser tratados en un principio con isoniacida, rifampicina, pirazinamida, etambutol o estreptomicina.

Los pacientes infectados con organismos resistentes a la isoniacida o que no toleren este medicamento o la rifampicina deben ser tratados con un esquema combinado durante 18 a 24 meses. Dependiendo de la susceptibilidad de los organismos y la tolerancia del paciente a los medicamentos, el tratamiento debe consistir en isoniacida o rifampicina más etambutol o pirazinamida. La estreptomicina puede ser útil al principio, pero su ototoxicidad limita su empleo por tiempo prolongado. El nuevo y más peligroso tipo de resistencia a múltiples fármacos se relaciona con la diseminación del SIDA.

Aunque la gran mayoría de los pacientes infectados con organismos multirresistentes tienen SIDA avanzado, estos bacilos representan un riesgo futuro para individuos tanto VIH positivos como VIH negativos. Entre 1990 y el principio de 1992 se notificaron a los CDC siete epidemias de tuberculosis resistente a múltiples fármacos.^{170,171} Todos los casos ocurrieron en hospitales o prisiones de Nueva York o Florida. En total se han demostrado más de 200 casos de tuberculosis resistente a múltiples fármacos en los Estados Unidos, en los que alrededor del 90 por ciento de los pacientes estaban infectados por VIH y muchos tenían SIDA avanzado en el momento del diagnóstico. Se ha demostrado la transmisión nosocomial de organismos con resistencia a múltiples medicamentos durante estas epidemias.^{23-25,172} Los principales factores de riesgo de esta infección son el SIDA avanzado y la exposición a otros pacientes con SIDA y que estén infectados por estas cepas resistentes en clínicas de SIDA o salas hospitalarias. Se ha comprobado la transmisión a por lo menos nueve trabajadores de la salud o guardias de prisión, y la mayoría de estos individuos, incluyendo cinco que fallecieron, fueron VIH positivos.

La mayoría de los pacientes con tuberculosis multirresistente tienen enfermedad avanzada en el momento del diagnóstico, con infiltrados alveolares pulmonares, infiltrados intersticiales y cavitaciones. Alrededor de la tercera parte sufren tuberculosis extrapulmonar.¹⁷³ Los estudios histológicos han demostrado inmunosupresión avanzada con pobre formación de granulomas, necrosis diseminada e inflamación aguda, y numerosos bacilos tuberculosos. La mortalidad es muy alta, variando entre 70 y 90 por ciento, la mayoría de los fallecimientos ocurren entre las cuatro y 16 semanas después del diagnóstico y se relacionan con tuberculosis miliar diseminada.

Todos los organismos aislados en estas epidemias son resistentes a la isoniácida, y casi todos a la rifampicina. Muchos son resistentes a los cinco fármacos de primera y segunda elección, y algunos han sido resistentes a los siete fármacos de más uso contra la tuberculosis. Por ejemplo, en una epidemia en la que se desarrolló tuberculosis multirresistente en 62 pacientes,²⁴ el 100 por ciento de los organismos eran resistentes a la isoniácida, el 97 por ciento a la rifampicina, el 58 por ciento al etambutol, el 22 por ciento a la etionamida, el tres por ciento a la cicloserina y el dos por ciento a la estreptomicina.

El tratamiento de la tuberculosis multirresistente es muy difícil, y es indispensable realizar un diagnóstico temprano. Una vez que se sospecha el diagnóstico, los organismos casi siempre pueden identificarse sin dificultad. Para interrumpir la transmisión de la tuberculosis multirresistente se requiere aplicar medidas de aislamiento estricto.³⁰ Es necesario administrar tratamiento agresivo combinado, y la elección de los agentes depende de los resultados de las pruebas de sensibilidad, pero hasta que se dispone de ellas los medicamentos con mayor probabilidad de ser eficaces incluyen pirazinamida, estreptomicina, ciprofloxacina, ofloxacina, cicloserina, etionamida y etambutol. No se han establecido los esquemas farmacológicos más eficaces, y la evolución final puede estar determinada tanto por los factores del huésped como por el tipo de tratamiento que se emplee.

El tratamiento de los individuos expuestos a tuberculosis resistente a múltiples fármacos también es difícil. Estos individuos deben ser evaluados en relación con el grado de contacto que tuvieron con las personas infectadas y su estado inmunológico. Los individuos con alto riesgo de infección son candidatos para recibir tratamiento, y los esquemas posibles consisten en pirazinamida más etambutol en dosis habituales más ciprofloxacina (750 mg dos veces al día) u ofloxacina (400 mg dos veces al día).¹⁷¹

La tuberculosis resistente a múltiples fármacos aún constituye un porcentaje pequeño de todos los casos de tuberculosis. La mayor parte de las fallas del tratamiento antituberculoso se deben a poco cumplimiento del paciente, y no a resistencia farmacológica. La quimioterapia intermitente es útil para los pacientes poco cumplidos que requieren administración supervisada de sus medicamentos.¹⁷⁴ Un programa eficaz consiste en tratamiento diario con isoniácida (300 mg) y rifampicina (600 mg) durante un mes, seguido de la administración de isoniácida (900 mg) y rifampicina (600 mg) dos veces por semana durante ocho meses.^{156,175,176} Pueden usarse esquemas de tratamiento más cortos si se administra isoniácida, rifampicina, pirazinamida y estreptomicina diario durante dos semanas y dos veces por semana durante seis semanas, seguido de isoniácida y rifampicina dos veces a la semana durante 18 semanas.¹⁷⁷ Incluso sin usar estreptomicina,

el tratamiento intermitente puede concluirse en seis meses si se administran isoniácida, rifampicina y pirazinamida en forma diaria durante dos meses, seguidos de isoniácida y rifampicina dos veces a la semana durante cuatro meses.¹⁷⁸ Si es necesario existe un esquema de tratamiento intermitente para los pacientes que no toleran la rifampicina, y que consiste en tres meses de tratamiento diario intensivo con isoniácida, etambutol y pirazinamida o estreptomicina, administrando después isoniácida en dosis altas (900 mg) y etambutol (50 mg/kg por dosis) dos veces por semana durante 18 meses más.

Al parecer la isoniácida, el etambutol, la rifampicina y el PAS son seguros en mujeres embarazadas con tuberculosis.¹⁷⁹ Los niños con tuberculosis deben tratarse del mismo modo que los adultos, con excepción del etambutol, que por lo general debe evitarse en los menores de cinco años de edad. Los esquemas de tratamiento breve son eficaces en los niños.¹⁸⁰ El tratamiento de la tuberculosis extrapulmonar es el mismo que el de la tuberculosis pulmonar.

MODALIDADES TERAPEUTICAS AUXILIARES

La disponibilidad de excelentes agentes farmacológicos ha disminuido en forma considerable el papel de la cirugía en el tratamiento de la tuberculosis. Por lo general, se utilizan los fármacos para erradicar la infección, aunque en ocasiones la cirugía es útil en el tratamiento de las complicaciones, para eliminar y reparar tejidos dañados, o intentar extirpar organismos resistentes a los fármacos.¹⁸¹ Los esteroides son útiles solamente en la meningitis tuberculosa complicada con hidrocefalia o bloqueo del LCR, y quizá en la pericarditis fímica. Los programas de reposo y dieta no son eficaces. Los pacientes deben ser aislados sólo hasta que disminuya su poder infectante. Aunque se considera que dos semanas es el periodo mínimo aceptable de aislamiento, este límite se basa en datos muy escasos.¹⁸²

Otras enfermedades por micobacterias

A pesar de que *M. tuberculosis* es con mucho el patógeno humano más importante, numerosas especies de micobacterias pueden causar enfermedad en el hombre [ver tabla 1]; de éstas, *M. bovis* es el microorganismo más estrechamente relacionado con *M. tuberculosis*. En otros tiempos hasta el cinco por ciento del ganado bovino existente en los Estados Unidos albergaba *M. bovis*, que causaba con frecuencia enfermedad en el hombre, sobre todo linfadenitis, enteritis, infección pulmonar y osteomielitis indistinguibles clínicamente de la enfermedad producida por *M. tuberculosis*. Sin embargo, como resultado del sacrificio de los animales reactivos a la tuberculina y de la pasteurización de la leche, *M. bovis* es ahora una causa poco frecuente de enfermedad humana en ese país. De cualquier manera, es necesaria la vigilancia constante porque aún ocurren epidemias entre el ganado norteamericano.¹⁸³ Cuando aparecen infecciones por *M. bovis*, éstas representan de modo invariable reactivaciones de infecciones latentes antiguas.¹⁸⁴ Se han presentado casos aislados de infecciones nuevas relacionadas con contactos humanos de alces¹⁸⁵ o rinocerontes infectados.¹⁸⁶ *M. bovis* es sensible a la isoniácida y a otros agentes farmacológicos.

Además del *M. tuberculosis*, muchas especies de micobacterias se han reconocido en el laboratorio desde hace muchos años, pero su potencial patógeno en el hombre no se demostró hasta 1951. Un gran problema para el entendimiento de este grupo heterogéneo de bacterias fue la ausencia de un sistema de clasificación funcional, causando su designación como micobacterias anónimas, no clasificables o atípicas. Por su alto contenido en lípidos, propiedades acidorresistentes, metabolismo aeróbico, y ausencia de motilidad y formación de esporas, estos microorganismos son, de hecho, micobacterias típicas. Sin embargo, difieren de *M. tuberculosis* por su velocidad de crecimiento, morfología de las colonias, producción de pigmento, reactividad bioquímica y patogenicidad. Por consiguiente, es mejor referirse a ellas como micobacterias no tuberculosas o atípicas. El conocimiento de estos microorganismos se incrementó considerablemente en 1959 por el desarrollo de un excelente sistema de clasificación ideado por Runyon (grupos I a IV) de acuerdo a su velocidad de crecimiento y a la producción de pigmento [ver tabla 1].

A diferencia de *M. tuberculosis*, que está muy adaptado al hombre, las micobacterias no tuberculosas están ampliamente distribuidas en la naturaleza y en el reino animal.¹⁸⁷ La epidemiología de estos microorganismos es incierta, pero nunca se ha

demostrado la transmisión de persona a persona, por lo que la infección humana tal vez sea resultado de la inhalación o ingestión de los bacilos a partir del medio ambiente. Las micobacterias no tuberculosas pueden aislarse del suelo, y las manifestaciones clínicas son más prevalentes en regiones con mayor número de microorganismos en el suelo.¹⁸⁸ Algunas cepas de micobacterias atípicas están concentradas en ciertas regiones geográficas como *M. kansasii* en el área urbana del medio oeste de los Estados Unidos; otras, como *M. scrofulaceum* y *M. marinum*, están más ampliamente difundidas. Entre las micobacterias patógenas comunicadas a los CDC, el 65 por ciento corresponde a *M. tuberculosis*. *M. avium-intracellulare* es la más frecuente de las atípicas (21 por ciento), seguida de *M. fortuitum* (seis por ciento), *M. kansasii* (tres por ciento) y *M. scrofulaceum* (dos por ciento).¹⁸⁹ Las infecciones producidas por micobacterias no tuberculosas parecen ir en aumento,¹⁹⁰ en gran parte, aunque no en forma exclusiva, como consecuencia de las infecciones producidas por *M. avium-intracellulare* en pacientes con SIDA.

Por las pruebas cutáneas se sabe que 20 millones de estadounidenses han estado infectados por micobacterias no tuberculosas. A pesar del hecho de que tres veces más personas se han infectado con cepas atípicas que con *M. tuberculosis*, no más del uno al cinco por ciento de todas las infecciones clínicas por micobacterias son causadas por cepas no tuberculosas, debido a su virulencia mucho menor. De hecho, el problema más frecuente al que se enfrenta el médico es determinar si una micobacteria atípica aislada por el laboratorio tiene significado clínico. Muchos de estos microorganismos pueden causar enfermedad en el hombre, pero otros no son patógenos y representan contaminantes de laboratorio [ver tabla 2].

Tabla 2 Virulencia relativa de las micobacterias que se encuentran en la práctica clínica		
	Micorganismo	Grupo de Runyon
Patógenas	<i>M. tuberculosis</i>	—
	<i>M. bovis</i>	
	<i>M. leprae</i>	
	<i>M. ulcerans</i>	
Normalmente patógenas	<i>M. marinum</i> (<i>M. balnei</i>)	I
	<i>M. kansasii</i>	I
	<i>N. avium-intracellulare</i> (Battery)	III
A veces patógenas	<i>M. scrofulaceum</i>	II
	<i>M szulgai</i>	II
	<i>M. fortuitum</i>	IV
	<i>M chelonai</i>	IV
	<i>M. xenopi</i>	—
Normalmente no patógenas	<i>M. gordonae</i>	III
	<i>M. smegmatis</i>	IV
No patógenas	<i>M. gastri</i>	III
	<i>M. terrae</i>	III

Los criterios para el diagnóstico de una infección por micobacterias atípicas son el aislamiento repetido de una especie potencialmente patógena, la ausencia de otros patógenos y la presencia de un cuadro clínico, radiológico o histológico compatible. Los pacientes con micobacterias no tuberculosas a menudo tienen una mayor reactividad cutánea a antígenos extraídos de la micobacteria atípica que la observable con la aplicación del PPD habitual.¹⁹¹ Por desgracia, estos antígenos no están disponibles fácilmente; sin embargo, los pacientes infectados por micobacterias atípicas frecuentemente tienen una reacción positiva a la prueba cutánea con PPD de segunda potencia, aunque su reactividad al PPD de potencia intermedia sea débil o negativa.

Las micobacterias no tuberculosas producen diversos síndromes.^{187,192} En los niños la linfadenitis es causada por *M. scrofulaceum* o, con menos frecuencia, por *M. avium-intracellulare*, *M. kansasii* y otras especies. Estos pacientes por lo general presentan un nódulo único submandibular, no doloroso, que aumenta de tamaño lentamente. El cuadro clínico de la escrófula debida a micobacterias no tuberculosas es idéntico a la linfadenitis fímica, dependiendo el diagnóstico diferencial de los cultivos y las pruebas cutáneas.¹⁹³ La extirpación quirúrgica es suficiente para tratar la linfadenitis producida por micobacterias atípicas; si ésta amenaza la integridad del nervio facial, puede ser útil la descompresión mediante aspiración por punción.¹⁹³ Por el contrario, la linfadenitis causada por *M. tuberculosis* requiere tratamiento farmacológico.

La infección pulmonar ocurre con más frecuencia por *M. kansasii* o *M. avium-intracellulare* y puede imitar exactamente a la tuberculosis.^{194,195} Estas infecciones son más frecuentes en hombres de edad media con enfermedad pulmonar crónica y son radiológica y clínicamente similares a la tuberculosis de reactivación. Sin embargo, en algunos casos las radiografías de tórax revelan parches de infiltrados nodulares sin cavitación ni predominio por los lóbulos superiores.¹⁹⁶ Puede ocurrir diseminación a la pleura o a sitios extrapulmonares en los huéspedes inmunosuprimidos.¹⁹⁷ *M. kansasii* es resistente a muchos fármacos antituberculosos en forma individual e *in vitro*, incluyendo el etambutol. Sin embargo, la combinación de etambutol y otros fármacos produce un efecto antibacteriano.¹⁹⁸ Se recomiendan para el tratamiento esquemas que contienen rifampicina, etambutol e isoniacida,¹⁸⁷ pero el indicador pronóstico más importante de la evolución es la enfermedad subyacente del paciente.¹⁹⁷ *M. avium-intracellulare* se encuentra con más frecuencia como un patógeno oportunista en pacientes inmunosuprimidos, en especial en los que tienen SIDA (ver adelante). Cuando se le aísla de pacientes con función inmunológica adecuada, *M. avium-intracellulare* puede ser solo un contaminante¹⁹⁹ o un patógeno verdadero. En esta última circunstancia, el paciente típico es una mujer de edad avanzada que presenta cuatro meses de tos, expectoración purulenta y fiebre. Las radiografías de tórax muestran opacidades nodulares que progresan en forma lenta.²⁰⁰ La mayoría de los pacientes responden al tratamiento antimicobacteriano,²⁰¹ pero pueden ocurrir recaídas.²⁰⁰

La infección cutánea se debe a la inoculación directa de los microorganismos en la piel. El más frecuente de estos síndromes es el granuloma de las piscinas causado por *M. marinum*,^{202, 203} ampliamente distribuido en balnearios y acuarios. Las lesiones son más frecuentes en las extremidades y se observan como pápulas o verrugas que crecen lentamente y llegan a ulcerarse. Los granulomas suelen curar espontáneamente, si bien tardan meses o años, por lo que se han propuesto numerosos tratamientos que incluyen cirugía y quimioterapia. *M. fortuitum*²⁰⁴ y *M. chelonae*,²⁰⁵ ampliamente distribuidas, producen abscesos localizados. *M. ulcerans*, que se encuentra sólo en algunas partes de África, Asia, Australia y México, produce un proceso progresivamente destructivo denominado úlcera de Buruli. La infección diseminada por *M. avium-intracellulare* puede también presentarse con lesiones cutáneas.²⁰⁷

Las micobacterias no tuberculosas son causa rara de bacteremia y endocarditis de prótesis valvulares.²⁰⁸⁻²¹² Las micobacterias atípicas producen enfermedades nosocomiales como infecciones de heridas,²¹³ otitis media,²¹⁴ abscesos, osteomielitis y peritonitis en pacientes con diálisis. *M. chelonae* se ha implicado con frecuencia en infecciones en pacientes sometidos a hemodiálisis.²¹⁵ Se han observado 17 casos de infección por *M. fortuitum*, posteriores a la inserción de prótesis

mamarias de silicón.²¹⁶ Ambas micobacterias de crecimiento rápido pueden relacionarse con infecciones de catéteres intravenosos,²¹⁷ y *M. chelonae* ha sido implicada como causa de fiebre en pacientes neutropénicos.²¹⁸ Los microorganismos de crecimiento rápido (grupo IV), que se multiplican en los depósitos de agua y llegan a sobrevivir a los desinfectantes utilizados más frecuentemente, se han implicado en muchas de estas infecciones nosocomiales.²⁰⁴ Sin embargo, a menudo estos microorganismos son contaminantes de laboratorio, por lo que se requiere ser cuidadoso en el diagnóstico.

Las micobacterias atípicas en ocasiones alcanzan el torrente sanguíneo, produciendo infección localizada (artritis, tenosinovitis, prostatitis) o diseminación similar a la tuberculosis miliar. Es más probable que estos síndromes poco frecuentes ocurran en pacientes inmunosuprimidos, siendo las micobacterias implicadas más a menudo *M. avium-tuberculosis*, *M. kansasii* y *M. fortuitum*. La infección diseminada por *M. avium-intracellulare* representa un problema grave en los pacientes con SIDA (ver adelante).^{219, 220} Los individuos con leucemia de células peludas también son muy vulnerables a las infecciones por micobacterias no tuberculosas.²²¹

El tratamiento de las infecciones por micobacterias no tuberculosas resulta muy difícil debido a que la mayor parte de estos microorganismos poseen gran resistencia a los tratamientos antifímicos convencionales. Son excepciones importantes *M. kansasii*, *M. marinum* y *M. xenopi*, que a menudo son sensibles a los medicamentos y responden a la terapéutica antituberculosa combinada. Con frecuencia *M. fortuitum* es sensible a amikacina, cefoxitina, claritromicina, imipenem, sulfonamidas y las quinolonas ciprofloxacina y ofloxacina. Muchas cepas de *M. chelonae* son también sensibles a estos agentes, con excepción de las sulfonamidas y quinolonas, y algunas cepas son sensibles a doxiciclina o eritromicina. El tratamiento de *M. avium-intracellulare* se analiza más adelante. En todos los casos es obligatorio investigar con cuidado la sensibilidad a fármacos, pero la cirugía puede ser la única modalidad terapéutica útil para la enfermedad localizada.²²² El pronóstico para los pacientes que tienen una infección diseminada por micobacterias no tuberculosas es malo.

Infecciones por micobacterias en pacientes con SIDA

La infección por el VIH suprime la inmunidad celular, y las micobacterias se encuentran entre los muchos microorganismos que pueden producir infecciones serias en pacientes con SIDA. *M. tuberculosis* y *M. avium-intracellulare* son patógenos importantes en enfermos con SIDA; sin embargo, la epidemiología, las manifestaciones clínicas y el pronóstico de estas dos infecciones micobacterianas son muy diferentes.

INFECCION POR MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

La epidemia de infección por VIH ha contribuido en mucho al resurgimiento de la tuberculosis en los Estados Unidos y en todo el mundo.²²³ La tuberculosis es de 200 a 500 veces más frecuente en pacientes con SIDA que en individuos VIH negativos. El riesgo anual de adquirir tuberculosis en pacientes VIH positivos con prueba cutánea positiva a la tuberculina es de ocho por ciento,²²⁴ y este riesgo es aún mayor para individuos VIH positivos anérgicos que pertenecen a grupos con riesgo alto de tuberculosis, como los adictos a drogas intravenosas.

M. tuberculosis causa infección clínica en cerca del 5 por ciento de los pacientes con SIDA; no obstante, en ciertas regiones geográficas como Florida, la prevalencia de tuberculosis en este grupo es del doble. La tuberculosis en pacientes con SIDA suele representar una reactivación de una infección adquirida con anterioridad; por consiguiente, la tuberculosis aparece con más frecuencia en individuos infectados por VIH que presentan una prevalencia alta de infección tuberculosa, como adictos a drogas intravenosas,²²⁵ haitianos que residen en EUA,²²⁶ y otras poblaciones que no son de raza blanca. Debido a que *M. tuberculosis* es más virulento que otros patógenos intracelulares latentes, la tuberculosis tiende a ocurrir en etapas tempranas de la evolución de la infección por VIH, precediendo al diagnóstico de SIDA en más de la mitad de los casos.²²⁷ La tuberculosis, pulmonar o extrapulmonar, se incluye en los criterios de los CDC para el diagnóstico de SIDA en los pacientes VIH positivos.

Cuando la tuberculosis ocurre en etapas tempranas de la evolución de la infección por VIH, antes de que aparezca inmunosupresión grave, las manifestaciones clínicas y radiológicas semejan a las de la tuberculosis en individuos negativos para el VIH.²²⁸ En enfermos con recuento de CD4⁺ más bajos, *M. tuberculosis* tiende a producir infecciones más diseminadas, graves y poco frecuentes en la tuberculosis convencional.²²⁹ Por ejemplo, cuando la tuberculosis precede a otras manifestaciones clínicas de inmunosupresión por VIH, la infección es fundamentalmente pulmonar, pero hasta el 70 por ciento de los pacientes que tienen SIDA asintomático antes del diagnóstico de tuberculosis tienen afección de uno o más lugares extrapulmonares.

Aun cuando la prueba cutánea a la tuberculina es a menudo negativa en los pacientes infectados por VIH que sufren tuberculosis, el diagnóstico suele confirmarse sin mucha dificultad al observar o cultivar *M. tuberculosis* del esputo o de zonas extrapulmonares; además, los hemocultivos pueden ser positivos.²³⁰ Sin embargo, las características radiológicas pueden confundir. Las radiografías de tórax son normales en el 12 por ciento de los pacientes con tuberculosis VIH positivos.²³¹ La consolidación o los infiltrados difusos de los lóbulos inferiores son mucho más frecuentes que las alteraciones en los lóbulos superiores, y la cavitación es muy rara. *Pneumocystis carinii* y otros patógenos oportunistas producen alteraciones indistinguibles de aquellas de la tuberculosis en pacientes con SIDA, pero la presencia de adenopatía intratorácica, derrames pleurales, infiltrados miliares o cavidades es una clave importante de tuberculosis.

La tuberculosis en pacientes positivos para VIH suele responder bien a la quimioterapia.^{232,233} Se recomienda la isoniacida y la rifampicina durante un año, complementada con etambutol o pirazinamida durante los dos primeros meses. Si existe infección del SNC o diseminación de la infección, o si se sospecha resistencia a medicamentos, deben administrarse los cuatro fármacos desde el principio. Sin embargo, incluso si la tuberculosis responde bien al tratamiento, estos pacientes tienen un mal pronóstico, con una supervivencia promedio de 21 meses, que es semejante a las de los pacientes con SIDA sin tuberculosis (la supervivencia promedio se calcula desde el momento del diagnóstico inicial del SIDA).²³⁴ El diagnóstico tardío de la tuberculosis, el poco cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, el SIDA avanzado, la tuberculosis diseminada y la infección con cepas resistentes a múltiples fármacos son indicadores pronósticos adversos.

Todos los pacientes VIH positivos deben ser sometidos a prueba cutánea de la tuberculina. Debido a que con frecuencia estos individuos son anérgicos, incluso el criterio de 5 mm de induración como positivo subestima el porcentaje real de infección por *M. tuberculosis*, por lo menos en los adictos a drogas intravenosas.²³⁵ Los individuos con pruebas positivas deben ser evaluados para descartar tuberculosis activa; si no existe infección activa, la mayoría de los especialistas recomiendan administrar quimioprofilaxis con isoniacida durante un año. Es posible que los individuos VIH positivos anérgicos que tienen un mayor riesgo de tuberculosis, como los adictos a drogas intravenosas, también sean candidatos para recibir quimioprofilaxis.

INFECCION POR MYCOBACTERIUM AVIUM-INTRACELLULARE

Las micobacterias no tuberculosas producen un cuadro clínico muy diferente en pacientes con SIDA. En el 98 por ciento de los individuos con SIDA infectados por micobacterias atípicas, el microorganismo responsable es *M. avium*, pero en el 40 por ciento de los pacientes VIH negativos infectados con este tipo de micobacterias, el organismo es *M. intracellulare*.²³⁶ La infección por *M. avium-intracellulare* ocurre por lo general en etapas tardías del SIDA, cuando ya han aparecido otras infecciones oportunistas y neoplasias. Casi todos los pacientes tienen cuentas de células CD4⁺ menores a 100/mm³.²³⁷ En consecuencia, la infección con *M. avium-intracellulare* es con frecuencia un fenómeno preterminal; la supervivencia promedio desde el momento del diagnóstico de esta infección es de solo 7.4 meses.²³⁸ El modo de adquisición de *M. avium-intracellulare* en los individuos con SIDA no es claro.

M. avium-intracellulare produce una infección muy difundida en enfermos con SIDA.^{236, 237, 239} Predominan los síntomas generales como fiebre, calosfríos, sudores nocturnos y pérdida de peso intenso. Los síntomas gastrointestinales, como diarrea y malabsorción, suelen ser llamativos. Con frecuencia hay afección pulmonar, pero los síntomas son difíciles de

interpretar porque también suelen estar presentes otros patógenos oportunistas como citomegalovirus o *Pneumocystis carinii*; los síntomas pulmonares están ausentes en cerca del 20 por ciento de los pacientes.

La infección diseminada por *M. avium-intracellulare* puede demostrarse fácilmente mediante frotis y cultivos de micobacterias en pacientes con SIDA. Los microorganismos con frecuencia están presentes en pulmones, hígado, bazo, médula ósea y ganglios linfáticos. A pesar de la presencia de muchas micobacterias en los macrófagos, no existen granulomas bien formados; esta alteración histológica, llamada lepromatosa, refleja el importante deterioro de la inmunidad celular en estos pacientes y explica su incapacidad para contener la infección. Cuando se utilizan nuevas técnicas de hemocultivo puede demostrarse bacilemia de alto grado de *M. avium-intracellulare* en casi todos los pacientes con SIDA con dichas infecciones.²⁴⁰ La infección intestinal puede demostrarse en ocasiones mediante cultivos de heces o biopsia colónica,^{218, 241} es probable que *M. avium-intracellulare* contribuya a la diarrea en estos pacientes.

El tratamiento para *M. avium-intracellulare* está cambiando con rapidez. Son obligados los esquemas múltiples, y la elección de los medicamentos debe basarse en los resultados de las pruebas de sensibilidad. Los agentes quimioterapéuticos que suelen ser más eficaces son los nuevos macrólidos que se administran por vía oral azitromicina y claritromicina (que han demostrado ser promisorios en los estudios clínicos iniciales), la amikacina, el etambutol, la clofazimina (autorizada para su uso en lepra), la rifampicina, la rifabutina (autorizada en 1993 para profilaxis de infección por *M. avium-intracellulare* en pacientes con SIDA), y las quinolonas ciprofloxacina y sparfloxacina (experimental). Se requieren estudios clínicos para determinar qué pacientes deben ser tratados y cuáles son los mejores esquemas.

Los pacientes con SIDA tienen muy mala respuesta al tratamiento para *M. avium-intracellulare*. Por consiguiente, antes de intentar la quimioterapia es importante determinar si este microorganismo es responsable de los síntomas del paciente y que el enfermo no se encuentre en estado terminal por otras manifestaciones del SIDA. Es necesario revalorar a los pacientes para detectar la toxicidad medicamentosa y determinar si existe una evidencia clínica y bacteriológica de mejoría. Es probable que sea mejor suspender el tratamiento si no se obtiene mejoría. Por desgracia, la gran mayoría de los pacientes con SIDA no responden al tratamiento de la infección por *M. avium-intracellulare*; sin embargo, se ha observado mejoría sintomática en unos cuantos casos.²⁴²

En raras ocasiones, otras especies de micobacterias pueden producir infección en pacientes con SIDA, como *M. xenopi*,²⁴³ *M. fortuitum*,²⁴⁵ *M. haemophilum*²⁴⁶ y *M. genavense*.²⁴⁷ En un paciente con SIDA que recibió la vacuna BCG, se observó infección diseminada.

Lepra

Reconocida como una de las plagas clásicas de la Europa medieval, la lepra es una enfermedad causada por micobacterias que aflige a un número significativo de personas. Se calcula que existen alrededor de 5.5 millones de personas con la enfermedad activa, y quizá aparezcan un millón de casos nuevos cada año en todo el mundo.²⁴⁹ Sin embargo, en los Estados Unidos se notifican menos de 200 casos nuevos al año, la mayoría de los cuales ocurren en inmigrantes de áreas endémicas.²⁵⁰ La enfermedad es poco frecuente en las regiones templadas, y no se ha detectado transmisión secundaria a partir de casos importados.²⁵¹

El agente de la lepra, *M. leprae*, es un bacilo acidorresistente que se decolora fácilmente, por lo que se visualiza mejor con el método de Fite-Faraco o alguna otra tinción especial. Esta bacteria tiene dos propiedades únicas: es termolábil, creciendo mejor en 27 a 30° C, y se divide muy lentamente, con un tiempo de generación de 12 a 14 días. Como consecuencia de ello, la lepra en el hombre evoluciona de forma característica muy lentamente y afecta sobre todo los tejidos periféricos más frescos. Las lesiones principales se encuentran en la piel y los nervios periféricos. Debido al periodo de incubación tan variable y prolongado de la enfermedad, su epidemiología no se comprende bien. El contacto íntimo prolongado parece ser necesario para la transmisión por inoculación cutánea; no es necesario el aislamiento de los pacientes.

La mutilación característica es consecuencia de la pérdida de la sensibilidad, mientras que la infección de las neuronas motoras produce parálisis. La lepra temprana e indeterminada se manifiesta por lesiones cutáneas aisladas y mal definidas. Para el diagnóstico es necesaria la biopsia de la piel. Si bien muchos pacientes con lepra indeterminada curan espontáneamente, todos ellos deben recibir tratamiento.²⁵²

Las infecciones más avanzadas se dividen en dos formas opuestas, lepra tuberculoide y lepra lepromatosa. Es probable que factores genéticos determinen parcialmente la susceptibilidad a cada tipo.²⁵³ La inmunidad celular de pacientes con lepra tuberculoide está intacta. Los individuos con lepra lepromatosa son anérgicos y muestran un deterioro importante de la inmunidad celular.²⁵⁴ Las lesiones cutáneas de los pacientes con lepra tuberculoide contienen predominantemente linfocitos T cooperadores, granulomas bien formados y unos cuantos microorganismos, mientras que las lesiones de la lepra lepromatosa están prácticamente desprovistas de granulomas y células T cooperadoras, y en su lugar contienen células T supresoras y numerosos bacilos.²⁵⁵ Las células T supresoras inducidas por la lepromina están presentes en sangre periférica en los pacientes con lepra lepromatosa y tal vez contribuyan al estado de inmunosupresión de estos pacientes.²⁵⁶

Sin embargo, el principal defecto parece ser una incapacidad específica de las células T para responder a *M. leprae*. Como resultado, estas células son incapaces de formar las linfocinas que en condiciones normales activan a los macrófagos e incrementan su capacidad para destruir a los organismos.²⁵⁷

La lepra tuberculoide se caracteriza por la presencia de unas cuantas lesiones dérmicas grandes, asimétricas y bien definidas. La piel está áspera, anhidrótica, hipoestésica y puede aparecer curación central. La afección neurológica se limita a unos pocos nervios periféricos y aunque la lesión en ellos puede ser severa, el pronóstico generalmente es bueno. El diagnóstico se establece al demostrar en la biopsia granulomas bien formados y sólo unos cuantos microorganismos.

Los pacientes con lepra lepromatosa sirven como huéspedes para una carga enorme de bacterias, al multiplicarse éstas de forma desenfrenada. Las lesiones cutáneas son numerosas, pequeñas, simétricas y mal definidas. En ocasiones toda la piel llega a afectarse dando lugar a una apariencia cérea difusa. La pérdida de las cejas y la hipertrofia de los lóbulos de las orejas produce la facies leonina característica. El daño neurológico es difuso. La neuropatía periférica simétrica progresa en forma proximal; la pérdida sensorial precede a la parálisis. Otros tejidos, como la cámara anterior del ojo, las vías aéreas superiores y los testículos, se afectan con frecuencia; puede existir una bacilemia sostenida en la infección diseminada.²⁵⁸ El diagnóstico se confirma al demostrar en la biopsia numerosos microorganismos y células espumosas, pero no granulomas, al igual que con el hallazgo de muchos bacilos acidorresistentes en el frotis. Si no se trata, la lepra lepromatosa es inexorablemente progresiva.

Muchos pacientes tienen un tipo de lepra que está entre las formas tuberculoides y lepromatosa y se clasifican como portadores de lepra limítrofe o dimorfa. Además, la evolución de la lepra puede exacerbarse por reacciones inflamatorias agudas denominadas eritema nodoso leproso, y reacción leprosa.

TRATAMIENTO

Las sulfonas constituyen el tratamiento de elección de la lepra, pero la presencia de resistencia primaria a la dapsona ha originado que en la actualidad se recomiende la quimioterapia combinada con rifampicina y clofazimina.^{160,259} La minociclina, la ciprofloxacina y la claritromicina son activas en modelos experimentales,²⁶⁰⁻²⁶² pero no se han probado en la clínica. La cirugía reconstructiva puede ser de utilidad. Los pacientes deben ser tratados por médicos con experiencia en esta enfermedad. En la actualidad se encuentra en estudio una vacuna contra la lepra,²⁶³ y se han iniciado trabajos sobre el uso de linfocinas recombinantes.²⁵⁷

Bibliografia

1. Starke JR, Jacobs RF, Jereb J: Resurgence of tuberculosis in children. J Pediatr 120:839,1992
2. Tuberculosis morbidity-United States, 1992. MMWR 42:363,1993
3. Patients with recurrent tuberculosis. MMWR 30:645,1981
4. Bobrowitz ID: Active tuberculosis undiagnosed until autopsy. Am J Med 72:650, 1982
5. Stead WW , Lofgren JP, Warren E, et al: Tuberculosis as an endemic and nosocomial infection among the elderly in nursing homes. N Engl J Med 312:1483, 1985
6. Tuberculosis among Hispanics in the United states-1980. MMWR 31:237,1982
7. Topics in minority health: tuberculosis in blacks-United states. MMWR 36:212,1987
8. Pitchenik AE, Russell BW, Cleary T, et al: The prevalence of tuberculosis and drug resistance among Haitians. N Engl J Med 307:162, 1982
9. Powell KE, Brown ED, Farer LS: Tuberculosis among Indochinese refugees in the United states. JAMA 249:1455,1983
10. Reichman LB, Felton CP, Edsall JR: Drug dependence, a possible new risk factor for tuberculosis disease. Arch Intern Med 139:337,1979
11. Perspectives in disease prevention and health promotion: tuberculosis control among homeless populations. MMWR 36:257, 1987
12. Braun MM, Truman BL Maguire B, et al: Increasing incidence of tuberculosis in a prison inmate population: association with HIV infection. JAMA 261:393,1989
13. Lichtenstein IH, MacGregor RR: Mycobacterial infections in renal transplant recipients: report of five cases and review of the literature. Rev Infect Dis 5:216, J983
14. Andrew OT, Schoenfeld PY, Hopewell PC, et al: Tuberculosis in patients with end-stage renal disease. Am J Med 68:59, 1980

15. Kantor HS, Poblete R, Pusateri SL: Nosocomial transmission of tuberculosis from unsuspected disease. Am J Med 84:833,1988
16. Geiseler PJ, Nelson KE, Crispen RG: Tuberculosis in physicians: compliance with preventive measures. Am Rev Respir Dis 135:3, 1987
17. Ciesielski SD, Seed JR, Esposito DH, et al: The epidemiology of tuberculosis among North Carolina migrant farm workers. JAMA 265:1715,1991
18. Morris CD, Nell H: Epidemic of pulmonary tuberculosis in geriatric homes. S Afr Med J 74:117,1988
19. Epidemiologic notes and reports: Tuberculosis among residents of shelters for the homeless-Ohio, 1990. MMWR 40:869,1991
20. Topics in minority health: tuberculosis outbreaks on Standing Rock sioux Reservation-North Dakota and South Dakota, 1987-1990. MMWR 40:204, 1991
21. Epidemiologic notes and reports: transmission of multidrug-resistant tuberculosis among immunocompromised persons in a correctional system-New York, 1991. MMWR 41:507,1992
22. Daley CL, small PM, Schechter GF, et al: An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus: an analysis using restriction-frag-ment-length polymorphisms. N Engl J Med 326:231, 1992
23. Edlin BR, Tokars JI, Grieco MH, et al: An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 326:1514,1992
24. Fischl MA, Uttamchandani RB, Daikos GL: An outbreak of tuberculosis caused by multiple-drug-resistant tubercle bacilli among patients with HIV infection. Ann Intern Med 117:177,1992
25. Pearson ML, Jereb JA, Frieden TR, et al: Nosocomial transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*: a risk to patients and health care workers. Ann Intern Med 117:191,1992
26. The Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis: Prevention and control of tuberculosis in US communities with at-risk minority populations and prevention and control of tuberculosis among homeless persons. MMWR 41(RR-5):1, 1992

27. The Advisory Committee for the Elimination of Tuberculosis. Prevention and control of tuberculosis in correctional institutions. MMWR 38:313, 1989
28. The Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis: Prevention and control of tuberculosis in migrant farm workers. MMWR 41:1, 1992
29. Guidelines for preventing the transmission of tuberculosis in healthcare settings, with special focus on HIV-related issues. MMWR 39:1, 1990
30. Iseman MD: A leap of faith: what can we do to curtail intrainstitutional transmission of tuberculosis? Ann Intern Med 117:251, 1992
31. Frampton MW: An outbreak of tuberculosis among hospital personnel caring for a patient with a skin ulcer. Ann Intern Med 117:312, 1992
32. Stead WW: Pathogenesis of the sporadic case of tuberculosis. N Engl J Med 277:1008, 1967
33. Stead WW, Bates JH: Evidence of a "silent" bacillemia in primary tuberculosis. Ann Intern Med 74:559, 1971
34. Nardell E, McInnis B, Thomas B, et al: Exogenous reinfection with tuberculosis in a shelter for the homeless. N Engl J Med 315:1570, 1986
35. Powell KE, Meador MP, Farer LS: Recent trends in tuberculosis in children. JAMA 251:1289, 1984
36. Stead WW, Kerby GR, Schlueter DP, et al: The clinical spectrum of primary tuberculosis in adults: confusion with reinfection in the pathogenesis of chronic tuberculosis. Ann Intern Med 68:731, 1968
37. Berger HW, Mejia E: Tuberculous pleurisy. Chest 63:88, 1973
38. Lee C-H, Wang W-J, Lan R-S, et al: Corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. Chest 94:1256, 1988
39. Alvarez S, Shell C, Berk SL: Pulmonary tuberculosis in elderly men. Am J Med 82:602, 1987
40. Heffner JE, Strange C, Sahn SA: The impact of respiratory failure on the diagnosis of tuberculosis. Arch Intern Med 148:1103, 1988

41. Miller WT, MacGregor RR: Tuberculosis: frequency of unusual radiographic findings. *AJR* 130:867, 1978
42. Levy H, Feldman C, Sacho H, et al: A reevaluation of sputum microscopy and culture in the diagnosis of pulmonary tuberculosis *Chest* 95:1193,1989
43. Wallace JM, Deutsch AL, Harrell JH, et al: Bronchoscopy and transbronchial biopsy in evaluation of patients with suspected active tuberculosis. *Am J Med* 70:1189, 1981
44. Wheeler PW, Lancaster D, Kaiser AB: Bronchopulmonary cross-colonization and infection related to mycobacterial contamination of suction valves of bronchoscopes. *J Infect Dis* 159:954,1989
45. Chan CH, Chan RC, Arnold M, et al: Bronchoscopy and tuberculostearic acid assay in the diagnosis of sputum smear-negative pulmonary tuberculosis: a prospective study with the addition of transbronchial biopsy. *QJ Med* 82:15,1992
46. Muthuswamy PP, Akbik F, Franklin C, et al: Management of major or massive hemoptysis in active pulmonary tuberculosis by bronchial arterial embolization. *Chest* 92:77,1987
47. Dyer RA, Potgieter PD: The adult respiratory distress syndrome and bronchogenic pulmonary tuberculosis. *Thorax* 39:383,1984
48. Caligiuri PA, Banner AS, Jensik RJ: Tuberculous main-stem bronchial stenosis treated with sleeve resection. *Arch Intern Med* 144:1302, 1984
49. Van den Brande PM, Van de Mierop F, Verbeken EK, et al: Clinical spectrum of endobronchial tuberculosis in elderly patients. *Arch Intern Med* 150:2105,1990
50. Choe KO, Jeong HJ, Sohn HY: Tuberculous bronchial stenosis CT findings in 28 cases. *AJR* 155:971, 1990
51. Toppet M, Malfroot A, Derde MP, et al: Corticosteroids in primary tuberculosis with bronchial obstruction. *Arch Dis Child* 65:1222, 1990
52. Abbasi AA, Chemplavil JK, Farah S, et al: Hypercalcemia in active pulmonary tuberculosis. *Ann Intern Med* 90:324, 1979
53. Rieder HL, Snider DE Jr, Cauthen GM: Extrapulmonary tuberculosis in the United States. *Am Rev Respir Dis* 141:347, 1990

54. Weir MR, Thomson GF: Extrapulmonary tuberculosis: experience of a community hospital and review of the literature. *Am J Med* 79:467, 1985
55. Shafer RW, Kim DS, Weiss JP, et al: Extrapulmonary tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Medicine (Baltimore)* 70:384, 1991
56. Alvarez S, McCabe WR: Extrapulmonary tuberculosis revisited: A review of experience at Boston City and other hospitals. *Medicine (Baltimore)* 63:25, 1984
57. Munt PW: Miliary tuberculosis in the chemotherapy era: with a clinical review in 69 American adults. *Medicine (Baltimore)* 51:139, 1972
58. Sahn SA, Neff TA: Miliary tuberculosis. *Am J Med* 56:495, 1974
59. Kim JH, Langston AA, Gallis HA: Miliary tuberculosis: epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, and outcome. *Rev Infect Dis* 12:583, 1990
60. Slavin RE, Walsh TJ, Pollack AD: Late generalized tuberculosis a clinical pathologic analysis and comparison of 100 cases in the preantibiotic and antibiotic eras. *Medicine (Baltimore)* 59:352, 1980
61. Yu YL, Chow WH, Humphries MJ, et al: Cryptic miliary tuberculosis. *Q J Med* 59:421, 1986
62. Heap MJ, Bion JF, Hunter KR: Miliary tuberculosis and the adult respiratory distress syndrome. *Respir Med* 83:153, 1989
63. Olazábal F Jr: Choroidal tubercles. *JAMA* 200:374, 1967
64. Willcox PA, Potgieter PD, Bateman ED, et al: Rapid diagnosis of sputum negative miliary tuberculosis using the flexible fiberoptic bronchoscope. *Thorax* 41:681, 1986
65. Singh R, Joshi RC, Christie J: Generalised non-reactive tuberculosis: a clinicopathological study of four patients. *Thorax* 44:952, 1989
66. Hill AR, Premkumar S, Brustein S, et al: Disseminated tuberculosis in the acquired immunodeficiency syndrome era. *Am Rev Respir Dis* 144:1164, 1991

67. Weiss W, Flippin HF: The prognosis of tuberculous meningitis in the isoniazid era. *Am J Med* 242:423, 1961
68. Hinman AR: Tuberculous meningitis at Cleveland Metropolitan General Hospital 1959 to 1963. *Am Rev Respir Dis* 95:670, 1967
69. Berenguer J, Moreno S, Laguna F, et al: Tuberculous meningitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 326:668, 1992
70. Naheedy MH, Azar-Kia B, Fine M: Radiologic evaluation of tuberculous meningitis. *Invest Radiol* 18:224, 1983
71. Klein NC, Damsker B, Hirschman SZ: Mycobacterial meningitis: retrospective analysis from 1970 to 1983. *Am J Med* 79:29, 1985
72. Stockstill MT, Kauffrnan CA: Comparison of cryptococcal and tuberculous meningitis. *Arch Neurol* 40:81, 1983
73. Alarcon F, Escalante L, Perez Y, et al: Tuberculous meningitis: short course of chemotherapy. *Arch Neurol* 47:1313, 1990
74. O'Toole RD, Thornton GF, Mukherjee MK, et al: Dexamethasone in tuberculous meningitis: relationship of cerebrospinal fluid effects to therapeutic efficacy. *Ann Intern Med* 70:39, 1969
75. Murray HW, Brandstetter RD, Lavyne MH: Ventriculoatrial shunting for hydrocephalus complicating tuberculous meningitis. *Am J Med* 70:895, 1981
76. MacDonell AH, Baird RW, Bronze MS: Intramedullary tuberculomas of the spinal cord: case report and review. *Rev Infect Dis* 12:432, 1990
77. Talamas O, Del Brutto OH, Garda-Ramos G: Brain-stem tuberculoma: an analysis of 11 patients. *Arch Neurol* 46:529, 1989
78. Sibley WA, O'Brien JL: Intracranial tuberculomas: a review of clinical features and treatment. *Neurology* 6:157, 1956
79. Harder E, Al-Kawi MZ, Carney P: Intracranial tuberculoma: conservative management. *Am J Med* 74:570, 1983
80. Vengsarkar US, Ramkrishna PP, Parekh B, et al: Intracranial tuberculoma and the CT scan. *J Neurosurg* 64:568, 1986
81. Fowler NO: Tuberculous pericarditis. *JAMA* 266:99, 1991

82. Sagrista-Sauleda J, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J: Tuberculous pericarditis: ten year experience with a prospective protocol for diagnosis and treatment. *J Am Coll Cardiol* 11:724, 1988
83. Carson TJ, Murray GF, Wilcox BR, et al: The role of surgery in tuberculous pericarditis. *Ann Thorac surg* 17:163, 1974
84. Long R, Younes M, Patton N, et al: Tuberculous pericarditis: longterm outcome in patients who received medical therapy alone. *Am Heart J* 117:1133, 1989
85. Strang JIG, Kakaza HHS, Gibson DG, et al: Controlled trial of prednisolone as adjuvant in treatment of tuberculous constrictive pericarditis in Transkei. *Lancet* 2:1418, 1987
86. Epstein DM, Kline LR, Albelda SM, et al: Tuberculous pleural effusions. *Chest* 91:106, 1987
87. Maartens G, Bateman ED: Tuberculous pleural effusions: increased culture yield with bedside inoculation of pleural fluid and poor diagnostic value of adenosine deaminase. *Thorax* 46:96, 1991
88. Borhanmanesh F, Hekmat K, Vaezzadeh K, et al: Tuberculous peritonitis: prospective study of 32 cases in Iran. *Ann Intern Med* 76:567, 1972
89. Wolfe JH, Behn AR, Jackson BT: Tuberculous peritonitis and role of diagnostic laparoscopy. *Lancet* 1:852, 1979
90. Hulnick DH, Megibow AJ, Naidich DP, et al: Abdominal tuberculosis: CT evaluation. *Radiology* 157:199, 1985
91. Balthazar EJ, Gordon R, Hulnick D: Ileocecal tuberculosis: CT and radiologic evaluation. *AJR* 154:499, 1990
92. Vanderpool DM, O'Leary JP: Primary tuberculous enteritis. *Surg Gynecol Obstet* 167:167, 1988
93. Sherman S, Rohwedder JJ, Ravikrishnan KP, et al: Tuberculous enteritis and peritonitis: report of 36 general hospital cases. *Arch Intern Med* 140:506, 1980
94. Jakubowski A, Elwood RK, Enarson DA: Clinical features of abdominal tuberculosis. *J Infect Dis* 158:687, 1988

95. Simon HB, Weinstein AJ, Pasternack MS, et al: Genitourinary tuberculosis: clinical features in a general hospital population. *Am J Med* 63:410, 1977
96. Premkumar A, Lattimer J, Newhouse JH: CT and sonography of advanced urinary tract tuberculosis. *AJR* 148:65, 1987
97. Shribman JH, Eastwood JB, Uff J: Immune complex nephritis complicating miliary tuberculosis. *Br Med J* 287:1593, 1983
98. Cohen AJ, Rosenstein ED: IgA nephropathy associated with disseminated tuberculosis. *Arch Intern Med* 145:554, 1985
99. Wolf JS Jr, McAninch JW: Tuberculous epididymo-orchitis: diagnosis by fine needle aspiration. *J Urol* 145:836, 1991
100. Davidson PT, Horowitz I: Skeletal tuberculosis: a review with patient presentations and discussion. *Am J Med* 48:77, 1970
101. Janssens J-P, De Haller R: General orthopaedics: spinal tuberculosis in a developed country. *Clin Orthop* 257:69, 1990
102. Cramer K, Seiler JG III, Milek MA: Tuberculous tenosynovitis of the wrist: two case reports. *Clin Orthop* 262:137, 1991
103. Wallace R, Cohen AS: Tuberculous arthritis: a report of two cases with review of biopsy and synovial fluid findings. *Am J Med* 61:277, 1976
104. Dall L, Long L, Stanford J: Poncet's disease: tuberculous rheumatism. *Rev Infect Dis* 11:105, 1989
105. Huang DY: Tuberculous muscle abscess: an unusual presentation of tuberculosis. *Am J Med* 88:57N, 1990
106. Schuit KE, Powell DA: Mycobacterial lymphadenitis in childhood. *Am J Dis Child* 132:675, 1978
107. Shriner KA, Mathisen GE, Goetz MB: Comparison of mycobacterial lymphadenitis among persons infected with human immunodeficiency virus and seronegative controls. *Clin Infect Dis* 15:601, 1992
108. Lau SK, Wei WI, Kwan S, et al: Combined use of fine-needle aspiration cytologic examination and tuberculin skin test in the diagnosis of cervical tuberculous lymphadenitis: a prospective study. *Arch Otolaryngol Head Neck surg* 117:87, 1991
109. Lai KK, Stottmeier KD, Sherman IH: Mycobacterial cervical lymphadenopathy: relation of etiologic agents to age. *JAMA* 251:1286, 1984

110. Appling D, Miller RH: Mycobacterial cervically lymphadenopathy: 1981 update. *Laryngoscope* 1:1259, 1981
111. Jawahar MS, Sivasubramanian S, Vijayan VK, et al: short course chemotherapy for tuberculous lymphadenitis in children. *Br Med J* 301:359, 1990
112. Essop AR, Posen JA, Hodgkinson JH, et al: Tuberculosis hepatitis: a clinical review of 96 cases. *Q J Med* 212:465, 1984
113. Beyt BE Jr, Ortals DW, Santacruz DJ, et al: Cutaneous mycobacteriosis: analysis of 34 cases with a new classification of the disease. *Medicine (Baltimore)* 60:95, 1980
114. Rohwedder JJ: Upper respiratory tract tuberculosis: sixteen cases in a general hospital. *Ann Intern Med* 80:708, 1974
115. Levenson MJ, Ingberman M, Grimes C, et al: Laryngeal tuberculosis: review of twenty cases. *Laryngoscope* 94:1094, 1984
116. Skolnik PR, Nadol JB Jr, Baker AS: Tuberculosis of the middle ear: review of the literature with an instructive case report. *Rev Infect Dis* 8:403, 1986
117. Farer LS, Lowell AM, Meador MP: Extrapulmonary tuberculosis in the United states. *Am J Epidemiol* 109:205, 1979
118. Lunn JA, Johnson AJ: Comparison of the tine and Mantoux tuberculin tests: report of the Tuberculin subcommittee of the Research Committee of the British Thoracic Association. *Br Med J* 1:1451, 1978
119. Purified protein derivative (PPD)-tuberculin anergy and HIV infection: guidelines for anergy testing and management of anergic persons at risk of tuberculosis. *MMWR* 407:27, 1991
120. Selwyn PA, Sckell BM, Alcibes P, et al: High risk of active tuberculosis in HIV-infected drug users with cutaneous anergy. *JAMA* 268:504, 1992
121. Thompson NJ, Glassroth JL, Snider DE Jr, et al: The booster phenomenon in serial tuberculin testing. *Am Rev Respir Dis* 119:587, 1979
122. Valenti WM, Andrews BA, Presley BA, et al: Absence of the booster phenomenon in serial tuberculin skin testing. *Am Rev Respir Dis* 125:323, 1982

123. Morse DL, Hansen RE, Grabau JC, et al: Tuberculin conversions in Indochinese refugees: an assessment of boosting and anergy. *Am Rev Respir Dis* 132:516, 1985
124. Burstin SJ, Muspratt JA, Rossing TH, et al: The tuberculin test: studies of the dynamics of reactivity to tuberculin and Candida antigen in institutionalized patients. *Am Rev Respir Dis* 134:1072, 1986
125. Van den Brande P, Demedts M: Four-stage tuberculin testing in elderly subjects induces age-dependent progressive boosting. *Chest* 101:447, 1992
126. Mori T, Shiozawa K: suppression of tuberculin hypersensitivity caused by rubella infection. *Am Rev Respir Dis* 131:886, 1985
127. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis: Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUA T trial. *Bull WHO* 60:555, 1982
128. Snider DE Jr, Caras GJ, Koplan JP: Preventive therapy with isoniazid: cost effectiveness of different durations of therapy. *JAMA* 255:1579, 1986
129. Kopanoff DE, Snider DE Jr, Caras GJ: Isoniazid-related hepatitis: a US Public Health Service Cooperative surveillance study. *Am Rev Respir Dis* 117:991, 1978
130. Severe isoniazid-associated hepatitis-New York, 1991-1993. *MMWR* 42:545, 1993
131. Recommendations of the Advisory Committee for Elimination of Tuberculosis: Screening for tuberculosis and tuberculous infection in high-risk populations and the use of preventive therapy for tuberculous infection in the United States. *MMWR* 39(RR-8):1, 1990
132. Rose DN, Schechter CB, Silver AL: The age threshold for isoniazid chemoprophylaxis: a decision analysis for low-risk tuberculin reactors. *JAMA* 256:2709, 1986
133. Stead WW, To T, Harrison RW, et al: Benefit-risk considerations in preventive treatment for tuberculosis in elderly persons. *Ann Intern Med* 107:843, 1987
134. McGlynn KA, Lustbader ED, Sharrar RG, et al: Isoniazid prophylaxis in hepatitis B carriers. *Am Rev Respir Dis* 134:666, 1986
135. Clemens JD, Chuong JJH, Feinstein AR: The BCG controversy: a methodological and statistical reappraisal. *JAMA* 249:2362, 1983

136. BCG: Bad news from India (editorial). *Lancet* 1:73, 1980
137. Curtis HM, Leck I, Bamford FN : Incidence of childhood tuberculosis after neonatal BCG vaccination. *Lancet* 1:145, 1984
138. Sutherland I, Springett VH: Effectiveness of BCG vaccination in England and Wales in 1983. *Tubercle* 68:81, 1987
139. Young TK, Hershfield ES: A case-control study to evaluate the effectiveness of mass neonatal BCG vaccination among Canadian Indians. *Am J Public Health* 76:783, 1986
140. Houston S, Fanning A, Soskolne CL, et al: The effectiveness of bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccination against tuberculosis: a case-control study in Treaty Indians, Alberta, Canada. *Am J Epidemiol* 131:340, 1990
141. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP): Use of BCG vaccines in the control of tuberculosis: a joint statement by the ACIP and the Advisory Committee for Elimination of Tuberculosis. *MMWR* 37:663, 1988
142. Snider DE Jr: Bacille Calmette-Guérin vaccinations and tuberculin skin tests. *JAMA* 253:3438, 1985
143. Rosenberg SA, Seipp C, sears HF: Clinical and immunologic studies of disseminated BCG infection. *Cancer* 41:1771, 1978
144. Au FC, Webber B, Rosenberg SA: Pulmonary granulomas induced by BCG. *Cancer* 41:2209, 1978
145. Gupta RC, Lavengood R Jr, Smith JP: Miliary tuberculosis due to intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy. *Chest* 94:1296, 1988
146. Coppes MJ, Olivieri NF, Howes M, et al: Mycobacterial brain abscess possibly due to bacille Calmette-Guerin in an immunocompromised child. *Clin Infect Dis* 14:662, 1992
147. Lamm DL, van der Meijden PM, Morales A, et al: Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol* 147:596, 1992
148. Johnston RF, Wildrick KH: "state of the art" review: the impact of chemotherapy on the care of patients with tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 109:636, 1974

149. Dutt AK, Miller DL, Reagan WP, et al: Follow-up of patients with tuberculosis treated in a general hospital program: treatment largely as outpatients by community physicians. *Chest* 74:19, 1978
150. Bolan G, Laurie RE, Broome CV: Red man syndrome: inadvertent administration of an excessive dose of rifampin to children in a day-care center. *Pediatrics* 77:633, 1986
151. Baciewicz AM, self TH: Rifampin drug interactions. *Arch Intern Med* 144:1667, 1984
152. Sarma GR, Immanuel C, Kailasam S, et al: Rifampin-induced release of hydrazine from isoniazid: a possible cause of hepatitis during treatment of tuberculosis with regimens containing isoniazid and rifampin. *Am Rev Respir Dis* 133:1072, 1986
153. Steele MA, Burk RF, DesPrez RM: Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin: a meta-analysis. *Chest* 99:465, 1991
154. Wu JC, Lee SD, Yeh PF, et al: Isoniazid-rifampin-induced hepatitis in hepatitis B carriers. *Gastroenterology* 98:502, 1990
155. Isley WL: Effect of rifampin therapy on thyroid function tests in a hypothyroid patient on replacement L-thyroxine. *Ann Intern Med* 107:517, 1987
156. Dutt AK, Jones L, stead ww: short-course chemotherapy for tuberculosis with largely twice-weekly isoniazid-rifampin. *Chest* 75:441, 1979
157. Varughese A, Brater DC, Benel LZ, et al: Ethambutol kinetics in patients with impaired renal function. *Am Rev Respir Dis* 134:34, 1986
158. O'Brien RJ, Lyle MA, Snider DE Jr: Rifabutin (ansamycin LM 427): a new rifamycin-s derivative for the treatment of mycobacterial diseases. *Rev Infect Dis* 9:519, 1987
159. Heifets LB, Iseman MD: Determination of in vitro susceptibility of mycobacteria to ansamycin. *Am Rev Respir Dis* 132:710, 1985
160. Clofazimine for leprosy and *Mycobacterium avium* complex infections. *Med Lett Drugs Ther* 29:77, 1987
161. Leysen DC, Haemers A, Pattyn SR: Mycobacteria and the new quinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 33:1, 1989
162. Livengood JR, Sigler TG, Foster LR, et al: Isoniazid-resistant tuberculosis: a community outbreak and report of a rifampin prophylaxis failure. *JAMA* 253:2847, 1985

163. Angel JH: short-course chemotherapy in pulmonary tuberculosis: a controlled trial by the British Thoracic and Tuberculosis Association. *Lancet* 2:1102, 1976
164. American Thoracic Society: Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am Rev Respir Dis* 134:355, 1986
165. Combs DL, O'Brien RJ, Geiter LJ: USPHS tuberculosis short-course chemotherapy trial 21: effectiveness, toxicity, and acceptability. *Ann Intern Med* 112:397, 1990
166. Recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis: Initial therapy for tuberculosis in the era of multidrug resistance. *MMWR* 42(RR-7):1, 1993
167. Barnes PF: The influence of epidemiologic factors on drug resistance rates in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 136:325, 1987
168. Zhang Y, Heym B, Allen B, et al: The catalase-peroxidase gene and isoniazid resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature* 358:591, 1992
169. National action plan to combat multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR* 41(RR-11):1, 1992
170. Meeting the challenge of multidrug-resistant tuberculosis: summary of a conference. *MMWR* 41(RR-11):51, 1992
171. Management of persons exposed to multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR* 41(RR-11):61, 1992
172. Beck-Sague C, Dooley SW, Hutton MD, et al: Hospital outbreak of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* infections: factors in transmission to staff and HIV-infected patients. *JAMA* 268:1280, 1992
173. Fischl MA, Daikos GL, Uttamchandani RB, et al: Clinical presentation and outcome of patients with HIV infection and tuberculosis caused by multiple-drug-resistant bacilli. *Ann Intern Med* 117:184, 1992
174. Sbarbaro JA, Catlin BJ, Iseman M: Long-term effectiveness of intermittent therapy for tuberculosis: final report of three Denver studies. *Am Rev Respir Dis* 121:172, 1980
175. Dutt AK, Moers D, Stead WW: short-course chemotherapy for tuberculosis with mainly twice-weekly isoniazid and rifampin: community physicians' seven-year experience with mainly outpatients. *Am J Med* 77:233, 1984

176. Guidelines for short-course tuberculosis chemotherapy. MMWR 29:97, 1980
177. Cohn DL, Catlin BJ, Peterson KL, et al: A 62-dose, 6-month therapy for pulmonary and extrapulmonary tuberculosis: a twice weekly, directly observed, and cost-effective regimen. Ann Intern Med 112:407, 1990
178. Castelo A, Jardim JRB, Gohman S, et al: Comparison of daily and twice-weekly regimens to treat pulmonary tuberculosis. Lancet 2:1173, 1989
179. Good JT Jr, Iseman MD, Davidson PT, et al: Tuberculosis in association with pregnancy. Am J Obstet Gynecol 140:492, 1981
180. Reis FJ, Bedran MB, Moura JA, et al: six-month isoniazid-rifampin treatment for pulmonary tuberculosis in children. Am Rev Respir Dis 142:996, 1990
181. Pomerantz M, Madsen L, Goble M, et al: surgical management of resistant mycobacterial tuberculosis and other mycobacterial pulmonary infections. Ann Thorac surg 52:1108, 1991
182. Noble RC: Infectiousness of pulmonary tuberculosis after starting chemotherapy: review of the available data on an unresolved question. Am J Infect Control 9:6, 1981
183. Epidemiologic notes and reports: bovine tuberculosis-Pennsylvania. MMWR 39:201, 1990
184. Wilkins EGL, Griffiths RJ, Roberts C: Pulmonary tuberculosis due to *Mycobacterium bovis*. Thorax 41:685, 1986
185. Fanning A, Edwards S: *Mycobacterium bovis* infection in human beings in contact with elk (*Cervus elaphus*) in Alberta, Canada. Lancet 338:1253, 1991
186. Dalovisio JR, Stetter M, Mikota-Wells S: Rhinoceros' rhinorrhea. cause of an outbreak of infection due to airborne *Mycobacterium bovis* in zookeepers. Clin Infect Dis 15:598, 1992
187. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. Am Rev Respir Dis 112:940, 1990
188. Brooks RW, Parker BC, Gruft H, et al: Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria: V. Numbers in eastern United States soils and correlation with soil characteristics. Am Rev Respir Dis 130:630, 1984

189. Isolation of nontuberculous mycobacteria in the United States, 1980. *J Infect Dis* 146:829, 1982
190. O'Brien RJ, Geiter LJ, Snider DE Jr: The epidemiology of nontuberculous mycobacterial disease in the United States: results from a national survey. *Am Rev Respir Dis* 135:1007, 1987
191. Palmer CE, Edwards LB: Identifying the tuberculous infected: the dual-test technique. *JAMA* 205:167, 1968
192. Wolinsky E: Mycobacterial diseases other than tuberculosis. *Clin Infect Dis* 15:13, 1992
193. Alessi DP, Dudley JP: Atypical mycobacteria-induced cervical adenitis: treatment by needle aspiration. *Arch Otolaryngol Head Neck surg* 114:664, 1988
194. Christensen EE, Dietz GW, Ahn CH, et al: Radiographic manifestations of pulmonary *Mycobacterium kansasii*. *AJR* 131:985, 1978
195. Dutt AK, stead WW. Long-term results of medical treatment in *Mycobacterium intracellulare* infection. *Am J Med* 67:449, 1979
196. Albelda SM, Kern JA, Marinelli DL, et al: Expanding spectrum of pulmonary disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Radiology* 157:289, 1985
197. Lillo M, Orengo S, Cernoch P, et al: pulmonary and disseminated infection due to *Mycobacterium kansasii*: a decade of experience. *Rev Infect Dis* 12:760, 1990
198. Hjelm U, Kaustová J, Kubin M, et al: susceptibility of *Mycobacterium kansasii* to ethambutol and its combination with rifamycins, ciprofloxacin and isoniazid. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 11:51, 1992
199. Lavy A, Rusu R, Shaheen S: *Mycobacterium avium-intracellulare* in clinical specimens: etiological factor or contaminant? *Isr J Med Sci* 26:374, 1990
200. Prince DS, Peterson DD, steiner RM, et al: Infection with *Mycobacterium avium* complex in patients without predisposing conditions. *N Engl J Med* 321:863, 1989
201. Reich JM, Johnson RE: *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease: indence, presentation, and response to therapy in a community setting. *Am Rev Respir Dis* 143:1381, 1991

202. Huminer D, Pitlik SD, Block C, et al: Aquarium-borne *Mycobacterium marinum* skin infection: report of a case and review of the literature. Arch Dermatol 122:698, 1986
203. Chow SP, Ip FK, Lau JHK, et al: *Mycobacterium marinum* infection of the hand and wrist: results of conservative treatment in twenty-four cases. J Bone Joint surg 69:1161, 1987
204. Wallace RJ Jr, Swenson JM, silcox VA, et al: spectrum of disease due to rapidly growing mycobacteria. Rev Infect Dis 5:657, 1983
205. Cooper JF, Lichtenstein MJ, Graham Bs, et al: *Mycobacterium chelonae*: a cause of nodular skin lesions with a proclivity for renal transplant recipients. Am J Med 86:173, 1989
206. Wallace RJ Jr. Brown BA, Onyi GO. Skin, soft tissue, and bone infections due to *Mycobacterium chelonae chelonae*: importance of prior corticosteroid therapy, frequency of disseminated infections, and resistance to oral antimicrobials other than clarithromycin. J Infect Dis 166:405, 1992
207. Friedman BF, Edwards D, Kirkpatrick CH: *Mycobacterium avium-intracellulare*: cutaneous presentations of disseminated disease. Am J Med 85:257, 1988
208. Pierce PF, DeYoung DR, Roberts GD: Mycobacteremia and the new blood culture systems. Ann Intern Med 99:786, 1983
209. Laskowski LF, Marr JJ, Curtin JA, et al Follow-up on mycobacterial contamination of porcine heart valve prostheses-United States, MMWR 27:92, 1978
210. Lohr DC, Goeken JA, Doty DB, et al: *Mycobacterium gordonae*: infections of a prosthetic aortic valve. JAMA 239:1528, 1978
211. Rumisek JD, Albus RA, Clarke JS: Late *Mycobacterium chelonae* bioprosthetic valve endocarditis: activation of implanted contaminant? Ann Thoracic surg 39:277, 1985
212. Hoy JF, Rolston KVJ, Hopfer RL, et al: Mycobacterium fortuitum bacteremia in patients with cancer and long-term venous catheters, Am J Med 83:213, 1987
213. Safranek TJ, Jarvis WR, Carson LA, et al: *Mycobacterium chelonae* wound infections after plastic surgery employing contaminated gentian violet skin-marking solution. N Engl J Med 317:197, 1987

214. Lowry PW, Jarvis WR, Oberle AD, et al: *Mycobacterium chelonae* causing otitis media in an ear-nose-and-throat practice, N Engl J Med 319:978, 1988
215. Lowry PW, Beck-sague CM, Bland LA, et al : *Mycobacterium chelonae* infection among patients receiving high-flux dialysis in a hemodialysis clinic in California. J Infect Dis 161:85, 1990
216. Mycobacterial infections associated with augmentation mammoplasty-Florida, North Carolina, Texas. MMWR 27:513, 1978
217. Raad II, Vartivarian S, Khan A, et al: Catheter-related infections caused by the *Mycobacterium fortuitum* complex: 15 cases and review, Rev Infect Dis 13:1120, 1991
218. McWhinney PHM, Yates M, Prentice HG, et al: Infection caused by *Mycobacterium chelonae*: a diagnostic and therapeutic problem in the neutropenic patient, Clin Infect Dis 14:1208, 1992
219. Zakowski P, Aigiel S, Berlin GW, et al: Disseminated *Mycobacterium avium-intracellulare* infection in homosexual men dying of acquired immunodeficiency, JAMA 248:2980, 1982
220. Macher AM, Kovacs JA, Gill V, et al: Bacteremia due to *Mycobacterium avium-intracellulare* in the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med 99:782, 1983
221. Bennett C, Vardiman J, Golomb H: Disseminated atypical mycobacterial infection in patients with hairy cell leukemia. Am J Med 80:891, 1986
222. Moran JF, Alexander LG, Staub EW, et al: Long-term results of pulmonary resection for atypical mycobacterial disease, Ann Thoracic Surg 35:597, 1983
223. De Cock KM, Soro B, Coulibaly IM, et al: Tuberculosis and HIV infection in sub-Saharan Africa. JAMA 268:1581, 1992
224. Barnes PF, Bloch AB, Davidson PT, et al: Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 324:1644, 1991
225. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, et al: A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 320:545, 1989
226. Pitchenik AE, Cole C, Russell BW, et al: Tuberculosis, atypical mycobacteriosis, and the acquired immunodeficiency syndrome among Haitian and non-Haitian patients in south Florida. Ann Intern Med 101:641, 1984

227. Chaisson RE, Schechter GF, Theuer CP, et al: Tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome: clinical features, response to therapy, and survival. *Am Rev Respir Dis* 136:570, 1987
228. Chaisson RE, Slutkin G, et al: Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection, *J Infect Dis* 159:96, 1989
229. Sunderam G, McDonald RJ, Maniatis T, et al: Tuberculosis as a manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *JAMA* 256:362, 1986
230. Shafer RW, Goldberg R, Sierra M, et al: Frequency of *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia in patients with tuberculosis in an area endemic for AIDS. *Am Rev Respir Dis* 140:1611, 1989
231. Pitchenik AE, Robinson HA: The radiographic appearance of tuberculosis in patients with the acquired immune deficiency syndrom(AIDS) and pre-AIDS. *Am Rev Respir Dis* 131:393, 1985
232. Small PM, Schechter GF, Goodman PC, et al: Treatment of tuberculosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 324:289, 1991
233. Diagnosis and management of mycobacterial infection and disease in persons with human immunodeficiency virus infection. Centers for Disease Control. U.S. Department of Health and Human Services. *Ann Intern Med* 106:254, 1987
234. Stoneburner R, Laroche E, Prevots R, et al: Survival in a cohort of human immunodeficiency virus-infected tuberculosis patients in New York City. implications for the expansion of the AIDS case definition. *Arch Intern Med* 152:2033, 1992
235. Graham NM, Nelson KE, Solomon L, et al: Prevalence of tuberculin positivity and skin test anergy in HIV-1-seropositive and -seronegative intravenous drug users. *JAMA* 267:369, 1992
236. Guthertz LS, Damsker B, Bottone EJ, et al: *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* infections in patients with and without AIDS. *J Infect Dis* 160:1037, 1989
237. Havlik JA Jr, Horsburgh CR Jr, Metchock B, et al: Disseminated *Mycobacterium avium* complex infection: clinical identification and epidemiologic trends. *J Infect Dis* 165:577, 1992
238. Horsburgh CR, Selik RM: The epidemiology of disseminated nontuberculous mycobacterial infection in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Am Rev Respir Dis* 139:4, 1989

239. Horsburgh CR Jr: *Mycobacterium avium* complex infection in thacquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 324:1332, 1991
240. Damsker B, Bottone EJ: *Mycobacterium avium-Mycobacterium intracellulare* from the intestinal tracts of patients with the acquired immunodefidency syndrome: concepts regarding acquisition and pathogenesis. J Infect Dis 151:179, 1985
241. Wong B, Edwards FF, Kiehn TE, et al: Continuous high-grade *Mycobacterium avium-intracellulare* bacteremia in patients with the acquired immune deficiency syndrome. Am J Med 78:35, 1985
242. Agins BD, Berman DS, Spicehandler D: Effect of combined therapy with ansamycin, clofazimine, ethambutol, and isoniazid for *Mycobacterium avium* infection in patients with AIDS. J Infect Dis 159:784, 1989.
243. Eng RHK, Forrester C, Smith SM, et al: *Mycobacterium xenopi* infection in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. Chest 86:145, 1984
244. Levine B, Chaisson RE: *Mycobacterium kansasii*: a cause of treatable pulmonary disease associated with advanced human immunodeficiency virus (HJV) infection. Ann Intern Med 114:861, 1991
245. Brady MT, Marcon MJ, Maddux H: Broviac catheter-related infection due to *Mycobacterium fortuitum* in a patient with acquired immunodefidency syndrome. Pediatr Infect Dis 6:492, 1987
246. Dever LL, Martin JW, Seaworth B: Varied presentations and responses to treatment of infections caused by *Mycobacterium haemophilum* in patients with AIDS. Clin Infect Dis 14:1195, 1992
247. Böttger EC, Teske A, Kirschner P, et al: Disseminated "*Mycobacterium genavense*" infection in patients with AIDS. Lancet 340:76, 1992
248. Winters RE, Hanh LQ, Chin J: Disseminated *Mycobacterium bovis* infection from BCG vaccination of a patient with acquired immunodefidency syndrome. MMWR 34:227, 1985
249. Leprosy situation in the world and multidrug therapy coverage. Weekly Epidemiol Rec 67:153, 1992
250. Neill MA, Hightower AW, Broome CV: Leprosy in the United States,1971-1981. J Infect Dis 152:1064, 1985

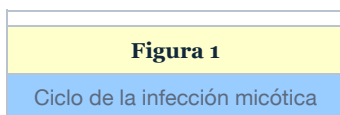
251. Mastro TD, Redd SC, Breiman RF: Imported leprosy in the United States, 1978 through 1988: an epidemic without secondary transmission. *Am J Public Health* 82:1127, 1992
252. Jacobson RR, Trautman JR: The diagnosis and treatment of leprosy. *South Med J* 69:979, 1976
253. Van Eden W, Gonzalez NM, de Vries RRP, et al: HLA-linked control of predisposition to lepromatous leprosy. *J Infect Dis* 151:9, 1985
254. Bullock WE: Leprosy: a model of immunological perturbation in chronic infection. *J Infect Dis* 137:341, 1978
255. Van Voorhis WC, Kaplan G, Sarno EN, et al: The cutaneous infiltrates of leprosy: cellular characteristics and the predominant T -cell phenotypes. *N Engl J Med* 307:1593, 1982
256. Nelson EE, Wong L, Uyemura K, et al: Lepromin-induced suppressor cells in lepromatous leprosy. *Cell Immunol* 104:99, 1987
257. Cohn ZA, Kaplan G: Hansen' s disease, cell-mediated immunity , and recombinant lymphokines. *J Infect Dis* 163:1195, 1991
258. Drutz DJ, Chen TSN, Lu W-H: The continuous bacteremia of lepromatous leprosy. *N Engl J Med* 287:159, 1972
259. Increase in prevalence of leprosy caused by dapsone-resistant *Mycobacterium leprae*. *MMWR* 30:637, 1982
260. Gelber RH, Siu P, Tsang M, et al: Effect of low-level and intermittent minocycline therapy on the growth of *Mycobacterium leprae* in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 35:992, 1991
261. Franzblau SG, White KE: Comparative in vitro activities of 20 fluoroquinolones against *Mycobacterium leprae*. *Antimicrob Agents Chemother* 34:229, 1990
262. Ji B, Perani EG, Grosset JH: Effectiveness of clarithromycin and minocycline alone and in combination against experimental *Mycobacterium leprae* infection in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 35:579, 1991
263. Fine P, Dockrell H: Leprosy vaccines. *Vaccine* 9:291, 1991
264. Haburchak DR, Jeffery B, Higbee JW, et al: Infections caused by rhodochrous. *Am J Med* 65:298, 1978

IX INFECCIONES MICOTICAS

DR. ROBERT H. RUBIN

En los Estados Unidos, la blastomicosis, la coccidioidomicosis y la histoplasmosis son las principales causas de infección micótica en el huésped humano normal. Estas tres infecciones comparten varias características:

1. Las infecciones ocurren en áreas geográficas circunscritas, donde los agentes infecciosos se encuentran en el suelo y pueden ser suspendidos en aerosoles.
2. El agente micótico en cada caso es dimorfo: existen en la naturaleza como un micelio (moho) que porta las esporas infecciosas, las cuales, al entrar al huésped, evolucionan hacia una forma levaduriforme que es la forma patógena tisular definitiva.
3. Si bien la inoculación mucocutánea local es teóricamente una posible vía de infección, la puerta de entrada usual de estas infecciones es la vía respiratoria.
4. Las manifestaciones clínicas y los fenómenos patogénicos se parecen estrechamente a la tuberculosis; es común la infección pulmonar primaria asintomática o leve, mientras que la infección pulmonar crónica, metastásica regional o diseminada ocurre raramente. [ver figura 1].



5. Las respuestas tisulares hacia estos microorganismos son similares, y consisten en la producción de cantidades variables de supuración y en la formación de granulomas.
6. Una respuesta inmune celular intacta esencial para la limitación y control de la infección; la ausencia de tal respuesta se correlaciona con un alto riesgo de enfermedad diseminada.
7. La anfotericina B es la piedra angular del tratamiento en las tres infecciones [ver adelante, Tratamiento con anfotericina B].

En algunas personas con inmunidad normal se desarrolla esporotricosis, la cuarta infección micótica invasora en frecuencia en los Estados Unidos. La esporotricosis difiere de las otras tres micosis profundas: la distribución geográfica es amplia, la puerta de entrada y el foco principal de la infección son la piel y su drenaje linfático, y los yoduros por vía oral producen una buena respuesta terapéutica. En raras ocasiones, se han observado infección pulmonar y enfermedad diseminada. En tal caso, el curso de la enfermedad y su tratamiento son similares a los de otras micosis profundas.

Otros agentes fúngicos diversos, incluyendo especies de *Candida* y de *Aspergillus*, colonizan con cierta frecuencia las superficies mucocutáneas del huésped humano normal. La enfermedad invasora provocada por estos agentes es rara, a

menos que la superficie mucocutánea no esté intacta o exista algún otro defecto específico de las defensas del huésped.

Blastomycosis

La blastomycosis es una micosis profunda producida por el hongo dimorfo *Blastomyces dermatitidis*. La enfermedad es endémica en el sureste y en las porciones centrales del sur de los Estados Unidos, y varios focos de infección se extienden hacia el norte a lo largo de los ríos Mississippi y Ohio hacia el centro de Canadá. Se han observado algunos casos en Canadá, América Central y muchas áreas de África. La blastomycosis se ha observado en pacientes de todas las edades, pero tiene una predilección particular por jóvenes y adultos de edad madura; cuando menos la mitad de los pacientes están entre los 20 y 50 años de edad, con una incidencia de 6 a 10 veces mayor en los hombres que en mujeres, y parece ser más elevada en individuos con ocupaciones o pasatiempos al aire libre. Al parecer, el hábitat natural de *B. dermatitidis* es el suelo húmedo a los lados de los riachuelos, que está enriquecido con material orgánico y excremento de animales. La infección primaria se produce por la inhalación de conidias micóticas que se encuentran en el aire por excavaciones u otras actividades en esos sitios. El periodo promedio de incubación para la infección sintomática primaria es de 45 días.¹⁻⁵

PATOGENIA E HISTOPATOLOGIA

La patogenia de la blastomycosis [*ver figura 1*] es muy parecida a la patogenia bien conocida de la tuberculosis, coccidioidomicosis e histoplasmosis. La puerta de entrada inicial es la vía respiratoria; los microorganismos inhalados se depositan en los espacios aéreos periféricos de los lóbulos inferiores. Los microorganismos provocan una respuesta enérgica de leucocitos polimorfonucleares. Además, el antígeno de *B. dermatitidis* estimula a los linfocitos para producir linfocinas como el interferón gama. Estas linfocinas activan los macrófagos alveolares, que tienen un papel importante en el control de la infección pulmonar, incluyendo el bloqueo de la transformación de las conidias infectantes hacia la fase de levadura, de invasión tisular.^{6,7} En unos cuantos pacientes puede haber progresión de la infección respiratoria aguda, variando desde una enfermedad pulmonar leve a moderada con diseminación a los linfáticos regionales, hasta una supuración pulmonar progresiva con destrucción y formación de cavitación pulmonar.

Durante la infección primaria puede ocurrir diseminación hematológica con dispersión metastásica a diversos sitios, particularmente la piel, el sistema esquelético, los genitales y el sistema nervioso central. Entre el 50 y 70 por ciento de los pacientes con blastomycosis crónica sufre una infección orgánica múltiple simultánea. Una infección miliar verdadera es bastante rara. En los sitios primario y metastásicos, la regla es una infección latente asintomática controlada por las defensas naturales del huésped, en especial por la inmunidad mediada por células.^{1,4}

En la blastomycosis son muy comunes las manifestaciones cutáneas, que en la mayoría de los casos representan infección metastásica a partir de la puerta de entrada pulmonar. Excepcionalmente la infección cutánea primaria se desarrolla en el personal médico que trabaja en laboratorios o salas de autopsia o en veterinarios que son mordidos por un perro con blastomycosis pulmonar.

El dato histológico característico es la inflamación mixta: aguda y crónica. Se observa una lesión granulomatosa que contiene células gigantes tipo Langhans y cuya extensión varía. También llega a apreciarse una franca necrosis caseosa. Para el diagnóstico histológico es necesaria la demostración de los microorganismos en los cortes histológicos. Los microorganismos se observan bien con las tinciones de eosina y hematoxilina de rutina, pero las tinciones micóticas especiales, como la del ácido peryódico de Schiff, y la de metenamina de plata de Gomori, permiten demostrar muchos más microorganismos. El número de células de *B. dermatitidis* en un corte es muy variable; en las lesiones crónicas, particularmente de la piel, se encuentran relativamente pocas células. *B. dermatitidis* aparece como levaduras individuales, de 8 a 15 μ de diámetro (ocasionalmente hasta 20 a 30 μ), con varios núcleos y un doble contorno característico. Algunas levaduras pueden mostrar germinación unipolar [*ver figura 2*].¹

Figura 2

Blastomycosis dermatidis

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Enfermedad pulmonar

La inhalación de las conidias de *B. dermatitis* puede producir diversas formas de enfermedad pulmonar, aunque casi siempre ocasiona infección asintomática. La manifestación más común de la infección aguda es un cuadro parecido a la influenza caracterizado por fiebre, tos, dolor torácico pleurítico, artralgias y mialgias. La pleuresía, que puede variar desde muy leve hasta muy severa, es temporal y desaparece en horas o algunos días.^{1,4} En la mayoría de los pacientes los síntomas clínicos son relativamente leves, pero puede desarrollarse síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto como resultado de la infección masiva, incluso en pacientes no inmunosuprimidos.⁸ Puede presentarse enfermedad pulmonar primaria progresiva con supuración y cavitación pulmonar crónica y diseminación contigua hacia las estructuras adyacentes como las costillas, aunque esta complicación es poco frecuente.⁹ Aún más rara es la enfermedad diseminada aguda con afección orgánica múltiple y evidencia de proliferación reticuloendotelial, hepatoesplenomegalia y linfadenopatía. La infección diseminada es más frecuente en pacientes que tienen defectos importantes en la inmunidad mediada por células, como los receptores de trasplante y las personas con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).¹⁰⁻¹⁴

La mayoría de los pacientes con blastomycosis pulmonar tienen una enfermedad pulmonar crónica sin antecedente de manifestaciones agudas previas. Los síntomas incluyen fiebre, diaforesis nocturna, pérdida de peso, tos productiva, hemoptisis, pleuresía y grados variables de deterioro respiratorio. En la mayoría de los pacientes existe afección de otros órganos y sistemas, en especial de la piel. Rara vez ocurre mediastinitis fibrosa y obstrucción de la vena cava superior semejantes a las observadas en la histoplasmosis.¹⁴

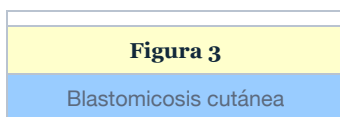
Los pacientes con blastomycosis pulmonar aguda tienen un exudado alveolar inflamatorio difuso, y la radiografía revela consolidación de los espacios aéreos con distribución en parches. La consolidación puede ser bilateral y se localiza sobre todo en los lóbulos inferiores. Aunque el dolor torácico pleurítico es un dato prominente, los derrames pleurales no suelen ser significativos. Puede existir crecimiento de los ganglios linfáticos hiliares. La cavitación es muy poco común en esta fase de la enfermedad; cuando ocurre, las paredes cavitarias suelen ser irregulares y no existen calcificaciones. La resolución de las alteraciones radiográficas en la blastomycosis pulmonar aguda suele tardar dos a tres meses. No existe buena correlación entre la magnitud de los hallazgos radiográficos y los síntomas del paciente.¹⁵⁻¹⁷

La blastomycosis pulmonar crónica es principalmente un padecimiento del lóbulo superior. Radiográficamente se observan diversas alteraciones. La más común es una apariencia fibronodular, donde las densidades nodulares se relacionan con bandas fibróticas lineales. El patrón básico a menudo se complica con cavidades de paredes lisas, no siendo rara la presencia de una masa única que semeja un carcinoma. En unos cuantos pacientes llega a persistir una consolidación no resuelta. En tales casos se deben buscar otros datos que orienten hacia la cronicidad del proceso como fibrosis, calcificación o pérdida de volumen pulmonar. Es evidente la semejanza de estas alteraciones con otros procesos granulomatosos crónicos.¹⁵⁻¹⁷

Enfermedad cutánea

El primer sitio de infección evidente por clínica puede ser la piel; de hecho, la afección cutánea llega a ser el único lugar donde se manifiesta la enfermedad activa. En la blastomycosis cutánea, la lesión característica está elevada, cubierta de

verrugas y costras, con un borde serpenteado, y localizada usualmente en la cara o las extremidades superiores [ver figura 3]. A menudo se demuestran pequeños abscesos si se retira la costra superficial. Puede haber curación en la parte central, que deja una cicatriz atrófica, y se observa un discreto eritema en la piel que rodea la lesión. A menos que se agregue una infección bacteriana, estas lesiones no son dolorosas o pruriginosas. Menos comúnmente se aprecian pequeñas úlceras superficiales o nódulos subcutáneos, algunas veces relacionados con pústulas en la superficie suprayacente. Raras veces ocurren fistulas que drenan en forma crónica. El eritema nodoso es poco común en la blastomicosis.^{1,4}



Enfermedad ósea

Entre un 25 y 50 por ciento de los pacientes tienen afección esquelética. Los sitios más comúnmente implicados son la columna vertebral, la pelvis, el cráneo, las costillas y los huesos largos de las extremidades.¹ Cuando están afectados los huesos largos, la infección tiende a ser subarticular y puede extenderse hacia el espacio articular. En los pacientes con diseminación hematógena e infección en múltiples órganos, puede ocurrir artritis aguda blastomictica sin acompañarse de osteomielitis. La infección ósea también llega a extenderse hacia los tejidos blandos contiguos, produciendo abscesos y trayectos fistulosos subcutáneos y paraespinales.^{1,4}

Los estudios radiológicos a menudo revelan lesiones osteolíticas sin proliferación del periostio. Ocasionalmente se observan múltiples lesiones en sacabocado. La formación de sequestros es poco usual. Las lesiones individuales no permiten distinguir la blastomicosis de otros procesos granulomatosos crónicos diseminados. Sin embargo, la afección de las costillas, sugiere fuertemente la presencia de blastomicosis.^{1, 4, 9}

Enfermedad genitourinaria

Las infecciones del riñón, la vejiga y el aparato genital femenino son poco comunes en la blastomicosis. Hasta en un tercio de los varones ocurren infecciones de la próstata, el epidídimo y, en menor grado, de los testículos. Existen unos cuantos informes de transmisión venérea de *B. dermatidis* de hombres con infección prostática a sus compañeras sexuales.¹ La manifestación clínica más común es la presencia de inflamación escrotal dolorosa o dolor suprapúbico o perineal profundo; al examen rectal se detecta dolor prostático. Puede ocurrir obstrucción urinaria y hematospermia. Se llegan a formar fistulas con drenaje espontáneo de material purulento con numerosos microorganismos vivos. Por lo general, el diagnóstico se realiza mediante biopsia. La disuria es poco común, aunque la regla es que ocurra piuria o hematuria, particularmente después de un masaje prostático.^{1, 4}

Otros sitios de infección

Existen informes de infección con *B. dermatidis* en virtualmente todos los órganos, como consecuencia de la diseminación hematógena o por contigüidad a partir de focos de supuración adyacentes. En la mayoría de los casos, hay afección simultánea de los pulmones, la piel y los huesos.^{1,4} La enfermedad de Addison debida a la blastomicosis está claramente demostrada en unos cuantos pacientes, y este síndrome es más común de lo que se cree.^{1,4} La infección del sistema nervioso central es poco común; sin embargo, puede representar un problema en el caso de la enfermedad aguda diseminada en el huésped inmunosuprimido porque en estos pacientes ocurren tanto meningitis como blastomicomas intracraneanos.¹⁰⁻¹⁴

El diagnóstico definitivo se basa en el aislamiento de los microorganismos en los cultivos. Las muestras de esputo, pus de lesiones cutáneas, material de biopsia o secreciones prostáticas deben inocularse en agar de Sabouraud dextrosa, incubando a una temperatura ambiente o a 30°C, cuando menos durante un mes. Si no hay crecimiento en este tiempo, el resultado es negativo. Las muestras cultivadas pueden tratarse con 10 por ciento de hidróxido de potasio y examinarse al microscopio para hacer un diagnóstico de presunción. Son muy indicadoras de blastomicosis las células, de 8 a 15 μ de diámetro, con una pared gruesa, un doble contorno refráctil y la presencia de una gemación unipolar. Con un cuadro clínico apropiado, este hallazgo es suficiente para iniciar la quimioterapia. Las técnicas de citología exofiliativa utilizando el método de Papanicolaou habitual son de ayuda en la búsqueda del microorganismo en las secreciones pulmonares.⁴

Aunque los métodos inmunológicos antiguos de diagnóstico no tienen adecuada sensibilidad ni especificidad, dos pruebas parecen promisorias: un inmunoensayo enzimático puede detectar los anticuerpos contra el antígeno de *B. dermatitidis*, y un ensayo de transformación de linfocitos in vitro mide la respuesta de los linfocitos al antígeno de *B. dermatitidis*.^{18,19}

TRATAMIENTO

La anfotericina B, en dosis total de 2.5 a 3.0 g durante dos a tres meses [*ver adelante*, Tratamiento con anfotericina B], sigue siendo el tratamiento más eficaz para la enfermedad grave causada por *B. dermatitidis*. El tratamiento con anfotericina B es esencial en pacientes con infección diseminada, enfermedad pulmonar difusa o infección del sistema nervioso central y en pacientes muy inmunosuprimidos. Sin embargo, el advenimiento de los antimicóticos azoles (ketoconazol, itraconazol y fluconazol) ha mejorado en mucho el tratamiento de la blastomicosis. Estos agentes están indicados como primera elección en personas inmunocompetentes cuya enfermedad no afecta el sistema nervioso central (incluyendo las que tienen infección sintomática aguda), como tratamiento complementario en pacientes con infección aguda y grave que ya fue controlada de inicio por el tratamiento con anfotericina B y como tratamiento de mantenimiento de por vida en pacientes inmunosuprimidos como los que tienen SIDA y blastomicosis. El itraconazol, y quizá el fluconazol (ambos en dosis de 400 mg/día durante seis a nueve meses) se absorben en forma más confiable y tienen menos toxicidad que el ketoconazol, por lo que parecen más convenientes. Sin embargo, el ketoconazol es mucho menos costoso y tiene una eficacia del 80 por ciento cuando se usa en dosis de 400 mg/día en pacientes inmunocompetentes con infecciones moderadas que no afectan al sistema nervioso central.^{10-13,20-22}

Coccidioidomicosis

El agente causal de la coccidioidomicosis es el hongo dimorfo *Coccidioides immitis*. En su nicho ecológico en el suelo natural, en los cultivos de rutina e incluso sobre las superficies tisulares como un saprófito no invasor (v.gr., un micetoma dentro de una cavidad pulmonar), este agente crece como un moho compuesto de una red de hifas tabicadas llevando las artrosporas. Estas artrosporas resistentes se desprenden con facilidad y son suspendidas en un aerosol que puede ser inhalado fácilmente por los seres humanos y animales. Dentro del huésped, las artrosporas altamente infecciosas se convierten en esférulas, que son los agentes patógenos tisulares definitivos. Las esférulas crecen hasta un tamaño de 20 a 100 μ y se reproducen por división nuclear y citoplásmica, dando lugar a la esférula madura que contiene 10⁵ o más endosporas. Cuando las endosporas son liberadas dentro de los tejidos, cada una madura hasta convertirse en una esférula, perpetuando el proceso invasor.

El habitat natural de *C. immitis* lo constituye el suelo desértico de las zonas habitables del Desierto de Sonora, área geológica y climática caracterizada por condiciones semiáridas, veranos con calor seco e inviernos con lluvias moderadas. Tales regiones se encuentran en lugares de California (v.gr., El Valle de San Joaquín), sur de Arizona, Utah, Nuevo México, Nevada, suroeste de Texas, áreas de México adyacentes a los Estados Unidos y en diversos sitios de Centro y Sudamérica.

La eficacia de estos agentes en la transmisión de la enfermedad se demuestra por la ocurrencia de coccidioidomicosis aguda

a muchos kilómetros de una región endémica. Las personas que habitan tales áreas reciben paquetes, vestidos y otros artículos contaminados con artrosporas de las localidades endémicas y llegan a infectarse por el aerosol creado durante el manejo de estos objetos. En forma alterna, las tormentas de polvo pueden transportar partículas de polvo cargadas de artrosporas a varios cientos de millas del área endémica, infectando a gran número de personas en el trayecto. En los últimos años ha aumentado mucho el número de casos reportados de coccidioidomicosis, quizá por tres factores: aumento en la incidencia de SIDA, incremento en el número de eventos climáticos y geológicos como tormentas de polvo y terremotos, y mayor detección de la enfermedad por parte del médico.²³ No ocurre transmisión de humano a humano.²⁴

En algunas partes de las regiones endémicas la infección es virtualmente universal: el 80 por ciento o más de la población se infecta en los primeros cinco años de residir en estas áreas. En la población residente, la infección afecta comúnmente a niños pequeños, cursando generalmente con una enfermedad leve o asintomática. En los adultos expuestos recientemente al agente, la severidad de la enfermedad primaria y el riesgo de diseminación son notablemente mayores. Además de la edad al momento de la exposición inicial, la raza y el sexo parecen influir en el riesgo de diseminación. Aproximadamente del 0.5 al 1.0 por ciento de los adultos blancos del sexo masculino con infección primaria desarrollarán enfermedad diseminada, pero el riesgo en las mujeres blancas no embarazadas es de una quinta parte. Las poblaciones india americana, mexicana, filipina y negra parecen ser más susceptibles. El riesgo entre los filipinos es por lo menos 10 veces mayor que en los blancos. Aunque las mujeres no embarazadas adquirieren cierta protección, el embarazo se relaciona con un alto riesgo de infección diseminada.²³⁻²⁵ Las personas con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) tienen mayor riesgo de adquirir infección diseminada por *C. immitis*.²⁶⁻²⁸

PATOGENIA Y PATOLOGIA

La respuesta inicial a la inhalación de las artrosporas de *C. immitis* consiste en una infiltración profusa de leucocitos polimorfonucleares. Las esférulas que maduran en el pulmón liberan grandes cantidades de endosporas. El diferente destino de las endosporas determina considerablemente el curso de la infección. Unas cuantas endosporas pasan a través de los linfáticos pulmonares hacia los ganglios hiliares, causando el desarrollo de inmunidad mediada por células. La mayoría son destruidas por los leucocitos polimorfonucleares, para las cuales parecen ser quimiotácticos específicos. Algunas se diseminan por contigu

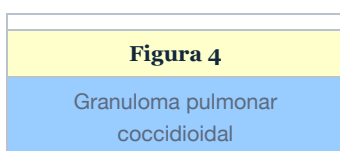
*dad hacia la superficie pleural suprayacente, estimulando una reacción pleural fibrinosa o granulomatosa. Otras endosporas logran acceso al torrente sanguíneo y causan diseminación hematógena, con la posibilidad de producir enfermedad metastásica.²³

El desarrollo de inmunidad mediada por células contra *C. immitis* es un paso crítico para el control de esta infección. Un resultado positivo en la prueba cutánea de coccidioidina, un antígeno preparado de la fase micelial de *C. immitis* disponible en el comercio, se correlaciona con protección eficaz y un pronóstico favorable. Los pacientes con afección diseminada a menudo cursan con deterioro de la inmunidad mediada por células al momento de la diseminación, y la persistencia de un resultado negativo en la prueba cutánea al completar el tratamiento se relaciona con una frecuencia considerablemente alta de recaídas tempranas. Al parecer el antígeno circulante de *C. immitis* inhibe las respuestas inmunes mediadas por células contra los organismos, perpetuando así la diseminación de la infección. Las evaluaciones *in vitro* de la inmunidad celular, como el estudio de linfocinas y blastogénesis de linfocitos, generalmente producen resultados paralelos a los de la prueba cutánea y son útiles principalmente en la vigilancia de los efectos de la inmunoterapia. Existen cada vez más informes de infección diseminada mortal por *C. immitis* en pacientes con estados clínicos relacionados con defectos en la inmunidad mediada por células, incluyendo enfermedad de Hodgkin, trasplante de órganos o SIDA.^{23, 26-30}

En términos generales, las lesiones histopatológicas de la coccidioidomicosis representan una reacción mixta: las endosporas provocan una respuesta de leucocitos polimorfonucleares, y las esférulas maduras y envejecidas estimulan una respuesta de monocitos e histiocitos, causando la formación de granulomas. Los pacientes inmunosuprimidos, incluyendo los que tienen SIDA, tienen mayor número de esférulas y peor respuesta granulomatosa que aquellos cuya función es

normal al inicio. Se aprecian los microabscesos en contigüidad directa con granulomas llenos de células gigantes típicas; la lesión completa es rodeada por una densa cápsula fibrosa. Son comunes la necrosis caseosa verdadera y las calcificaciones tardías, no tan exuberantes como en la histoplasmosis o tuberculosis. Cuando se produce curación de una reacción granulomatosa de larga duración, suele existir hialinización del tejido, a menudo con necrosis central. Este proceso ocasiona la formación de nódulos o cavidades bien limitadas, algunas conteniendo material caseoso franco.

La apariencia histopatológica de la reacción tisular al *C. immitis* no es lo suficientemente singular para permitir la diferenciación de las reacciones tisulares en la tuberculosis y otras micosis profundas. Debe identificarse el hongo específico. En las lesiones activas las esférulas maduras llenas de endosporas pueden proporcionar una identificación positiva, aun con la tinción de eosina-hematoxilina [ver figura 4]. En las lesiones crónicas o inactivas, las esférulas vacías pueden parecerse a *B. dermatitidis*, y las pequeñas endosporas pueden confundirse con *Histoplasma capsulatum* o *Cryptococcus neoformans*. En tales circunstancias las tinciones micóticas especiales ayudan a resolver el problema mediante la demostración de las paredes características de las esférulas rotas o vacías.²³



MANIFESTACIONES CLINICAS

Enfermedad pulmonar

El 40 por ciento de las personas que inhalan las artrosporas de *C. immitis* desarrollarán una afección parecida a la influenza siete a 28 días más tarde. Los síntomas consisten en fiebre, tos, pleuritis, disnea, mialgias, artralgias, anorexia, cefalea y fatiga. El 60 por ciento restante desarrollarán una respuesta cutánea positiva como única evidencia de la infección. Aunque la sintomatología del padecimiento es principalmente respiratoria, las manifestaciones cutáneas ofrecen una guía diagnóstica importante. En el curso de las fases tempranas de la infección, cerca del 10 por ciento de los pacientes, particularmente niños pequeños, mostrarán un exantema macular eritematoso generalizado, prominente especialmente en los pliegues inguinales y sobre las palmas de las manos y plantas de los pies. Esta erupción parece corresponder a un eritema tóxico más que a una reacción de hipersensibilidad. Aproximadamente el 20 por ciento de los individuos tendrán eritema nodoso o eritema multiforme, que coinciden y parecen relacionarse con el desarrollo de inmunidad mediada por células. El eritema nodoso y el eritema multiforme se observan más a menudo en mujeres blancas adultas, y sólo raramente en hombres negros o filipinos. Estas erupciones son un signo pronóstico excelente, ya que cuando están presentes no suele ocurrir diseminación de la infección. Las artralgias y, en menor grado, la conjuntivitis, epiescleritis y faringitis, acompañan comúnmente a los exantemas. La combinación de neumonitis, eritema nodoso o eritema multiforme y artralgias es bien conocida en las áreas endémicas como "fiebre del valle aguda".²³

Debido a que los sitios iniciales de la infección suelen ser subpleurales, no es sorprendente que la afección pleural sea una manifestación importante de la enfermedad aguda. Los dolores pleuríticos son frecuentes y pueden ser de inicio súbito y bastante severos. Se demuestran derrames pleurales en un cinco a 10 por ciento de los pacientes con coccidioidomicosis aguda; en algunos casos los derrames llegan a ser el único signo de la enfermedad. Los derrames pleurales son consecuencia de la extensión por contigüidad de la afección pulmonar subyacente, y ocurren una vez que se ha establecido la hipersensibilidad tardía al microorganismo infectante. Una frecuencia elevada de eritema multiforme y eritema nodoso se relaciona con la presencia de derrames pleurales: aproximadamente el 50 por ciento de los pacientes con derrames pleurales tendrán estas manifestaciones cutáneas.

La afección pleural aguda se relaciona con un pronóstico excelente, y por sí misma no indica diseminación o la necesidad de tratamiento antimicótico. El estudio del líquido pleural de estos individuos revela proteínas elevadas (4 a 5 g/dl), glucosa normal, pleocitosis mononuclear y unos cuantos hongos. La eosinofilia en sangre periférica es muy común al inicio de los derrames pleurales: un hallazgo a favor de la naturaleza alérgica de los derrames. No obstante que los cultivos del líquido pleural suelen ser negativos, los cultivos de biopsia pleural se asocian con frecuencia elevada en la identificación de los microorganismos.³¹

En la mayoría de las neumonitis agudas debidas a infección por *C. immitis*, ocurre curación completa aun cuando algunas cavidades y quistes aparezcan transitoriamente durante las primeras semanas del padecimiento. Solamente un cinco por ciento de los pacientes con afección pulmonar primaria sintomática desarrollan bronquiectasias, nódulos, abscesos o cavidades residuales. Unos cuantos enfermos cursan con un cuadro pulmonar agresivo crónico, que es sintomático desde el momento de la infección inicial. En la mayoría de las infecciones recurrentes las lesiones ocurren por primera vez meses a años después de la aparente curación inicial. Ocasionalmente la enfermedad sigue un curso agudo fulminante que lleva a la muerte como consecuencia de la insuficiencia respiratoria. Unos cuantos pacientes tienen una forma miliar como complicación de la afección aguda.^{23, 32, 33}

La complicación más frecuente a largo plazo de la coccidioidomicosis aguda es la cavitación pulmonar crónica. Las cavidades suelen ser asintomáticas y se descubren accidentalmente en radiografías de tórax de rutina. La mayoría de las veces son solitarias y de pared delgada, acompañadas de escasos cambios inflamatorios alrededor de la cavidad. En algunos pacientes la afección pulmonar cavitaria crónica con supuración persistente se relaciona con un síndrome clínico análogo al observado en la tuberculosis pulmonar cavitaria crónica: los individuos cursan con datos variables de fiebre, diaforesis nocturna, tos productiva y hemoptisis.

En la coccidioidomicosis las cavidades en ocasiones están en relación con la pleura. Cuando se rompen, causan derrame pleural, fistula broncopleural, empiema, neumotórax e, incluso, llegan a extenderse hacia el exterior a través de la pared torácica. También puede ocurrir diseminación por contigüidad al pericardio, causando afección hemodinámica. El crecimiento progresivo de la cavidad puede ser consecuencia de una infección agregada. Raramente, un micetoma causado por *C. immitis* se llega a desarrollar en una de estas cavidades.^{23, 32}

El paciente con una lesión numular localizada, o coccidioidoma, representa un problema de diagnóstico diferencial, ya que la apariencia radiológica de esta lesión se parece mucho a la de un carcinoma broncogénico. En el suroeste de los Estados Unidos los coccidioidomas son responsables de aproximadamente un 50 por ciento de las lesiones numulares que son extirpadas ante la sospecha de malignidad. Estas lesiones pueden abscedarse, generalmente porque se agrega una infección bacteriana.³²

Enfermedad diseminada

La diseminación de la infección por *C. immitis* suele ser un proceso insidioso. El cuadro clínico aparece semanas a meses después de que las manifestaciones pulmonares agudas han desaparecido, aunque en algunos pacientes no hay antecedentes de infección respiratoria. En forma alternativa, puede presentarse infección diseminada después de la manipulación quirúrgica de un foco de infección latente. Por ejemplo, después de la biopsia excisional de una lesión pulmonar. La diseminación puede también seguir pronto a la infección primaria, particularmente en las poblaciones que no son de raza blanca, en las mujeres embarazadas y en los pacientes inmunosuprimidos. La presencia de fiebre prolongada en el curso de una infección primaria, y la recrudesencia de temperatura elevada que había cedido previamente, sirven como datos claves que orientan hacia la posibilidad de diseminación. Las evidencias actuales sugieren que cuando ocurre la diseminación el problema no radica en el tamaño del inóculo infectante o en la virulencia de una cepa de *C. immitis* en particular, sino en la capacidad del huésped para producir una adecuada respuesta inmune mediada por células. Todos los órganos del cuerpo pueden ser infectados, pero los sitios de infección clínica más importantes después de la diseminación

son el sistema nervioso central, el sistema esquelético y el aparato genitourinario.^{23, 32}

Infección del sistema nervioso central La meningitis es la manifestación extrapulmonar más importante de la coccidioidomicosis, explicando aproximadamente el 30 por ciento de los casos de enfermedad diseminada. Es característico que se desarrolle meningitis granulomatosa difusa que rodee al cerebro, sobre todo a nivel de la base, causando hidrocefalia y parálisis de los nervios craneales, en especial del sexto par. La forma de presentación clínica más frecuente (cefalea y rigidez de nuca) refleja este proceso patológico. Si existe aumento de la presión intracraneana pueden desarrollarse vómito y alteraciones de la conciencia. En ocasiones existe vasculitis, que ocasiona alteraciones neurológicas focales como afasia, hemianopsia y hemiparesia. En raros casos la vasculitis provoca aneurismas, que pueden romperse y causar hemorragia subaracnoidea.

Ni la fiebre ni las lesiones ocupativas del cerebro son frecuentes en los pacientes con infección del sistema nervioso central causada por *C. immitis*. El sistema nervioso central puede ser el único sitio de infección o solo uno de varios sitios con infección simultánea, siendo el pulmón uno de los más frecuentes.^{23,32,34-36}

Infección ósea Aproximadamente el 10 al 20 por ciento de los pacientes con afección diseminada desarrollan alteraciones óseas o articulares. Los sitios más comúnmente implicados son las metástasis y las prominencias óseas de los huesos largos, las vértebras, el cráneo (incluyendo los huesos faciales) y las costillas. Los pacientes con diseminación en fases tempranas o con infección crónica indolente a menudo tienen lesiones aisladas. Los individuos con diseminación rápidamente mortal con frecuencia cursan con múltiples sitios de infección ósea. Un aspecto importante de la infección esquelética es la posibilidad de extensión hacia el interior, produciendo meningitis; o hacia el exterior, dando lugar a abscesos de tejidos blandos y a la formación de drenajes fistulosos crónicos.^{23, 32, 37} En la coccidioidomicosis diseminada se han informado casos de hipercalcemia en ausencia de alteración paratiroidea.²⁵

Radiológicamente, las lesiones suelen ser líticas, con escasa proliferación del periostio y con esclerosis tardía. Ocurre formación de secuestros y cavitación en las fases tardías de la infección crónica.

En esta enfermedad ocurren diversas formas de artritis aguda. La más común es una reacción de hipersensibilidad que acompaña al eritema nodoso. Esta reacción usualmente evoluciona hacia la curación completa sin daño o deformidad residual. En una segunda forma de artritis aguda, la sinovial se afecta por extensión directa a partir de un sitio adyacente de osteomielitis. Es poco común la diseminación hematógena directa hacia la articulación, con infección posterior de las superficies articulares del hueso contiguo; en tales casos, el sitio más comúnmente implicado parece ser la rodilla. El cuadro clínico usual es el de una sinovitis destructiva crónica, a menudo acompañada de un drenaje fistuloso. En la sinovectomía se encuentra una membrana sinovial gruesa, vellosa y pastosa, que invade y destruye el cartílago articular, los ligamentos de apoyo, el hueso subyacente, o todas estas estructuras.^{32, 37}

Infección genitourinaria La infección del aparato genitourinario no es rara en la coccidioidomicosis diseminada. Es un grupo de pacientes con afección de las vías urinarias no sospechada clínicamente, se demostró coccidioiduria en los cultivos del sedimento urinario, aun cuando el examen de orina fue negativo; por consiguiente, probablemente la infección genitourinaria sea más común que lo que generalmente se piensa.³⁸ En contraste con la blastomicosis, en la coccidioidomicosis el riñón se afecta más comúnmente que las vías urinarias bajas. La coccidioidomicosis renal es similar a la tuberculosis renal, aunque incluye con menos frecuencia a los uréteros. La prostatitis y epididioritis son raras, pero cuando ocurren tienden a ser crónicas y recurrentes. En la mujer la afección genital es infrecuente, quizá porque en las mujeres no embarazadas la frecuencia de diseminación es muy baja. Cuando ocurre coccidioidomicosis pélvica, suele asociarse con peritonitis granulomatosa. Como en la tuberculosis, puede ocurrir peritonitis como un fenómeno aislado o como una complicación de la diálisis peritoneal continua ambulatoria. La presencia de eosinófilos en el líquido peritoneal puede ser la clave del diagnóstico.^{23,38-40}

DIAGNOSTICO

Las esférulas de *C. immitis* se pueden encontrar en las preparaciones frescas de muestras de esputo o pus tratadas con hidróxido de potasio. El hallazgo de esférulas que contienen endosporas características es diagnóstico de coccidioidomicosis. *C. immitis* se cultiva fácilmente sobre tubos de agar de Sabouraud, pero deben tomarse las precauciones adecuadas para proteger al personal del laboratorio que maneja estas muestras altamente infecciosos. El líquido cefalorraquídeo de pacientes con meningitis con poca frecuencia revela los microorganismos al examen microscópico, y los cultivos producen resultados positivos en menos del 50 por ciento de los casos. El examen de la expectoración puede revelar la presencia del organismo en los pacientes inmunosuprimidos con infección diseminada, pero al parecer el método diagnóstico más sensible es una técnica de hemocultivo mediante lisis de centrifugación.⁴¹

Al igual que en la patogenia de la infección, la respuesta inmunológica al *C. immitis* invasor forma parte esencial en el diagnóstico. La inmunidad mediada por células se observa de 2 a 21 días después de la aparición de los síntomas. El desarrollo de una área de induración de 5 mm o mayor, a las 48 horas después de la inyección intradérmica de coccidioidina, indica la presencia de inmunidad celular. Debido a los altos niveles de inmunidad mediada por células en los pacientes con eritema nodoso, en estos estudios deben utilizarse diluciones iniciales de coccidioidina de 1:10,000, contra las diluciones de 1:100 que emplean usualmente en otros pacientes. Una dilución de 1:10 es útil si una prueba cutánea inicial da resultado negativo. A veces una prueba cutánea positiva parece inducir eritema nodoso. Pueden observarse reacciones cruzadas a la coccidioidina en individuos con histoplasmosis; igualmente, ocurren reacciones cruzadas a la histoplasmina en pacientes con coccidioidomicosis. La coccidioidina puede inducir la formación de anticuerpos contra *H. capsulatum* en fase de levadura, pero tiene escaso efecto sobre los anticuerpos coccidioidales.⁴¹

Las precipitinas, que son anticuerpos IgM, aparecen en las primeras semanas de la enfermedad primaria y usualmente desaparecen en un mes; tienen poca importancia para el pronóstico. Más importantes son los anticuerpos IgG fijadores de complemento, que aparecen en fases tardías en el curso de la infección primaria, incluso después de varios meses. Con frecuencia, los pacientes con enfermedad leve o asintomática nunca desarrollan anticuerpos IgG fijadores de complemento. Aún en individuos con enfermedad primaria severa sin diseminación, el título llega a ser insignificante (< 1.8) al término de seis a ocho meses. Sin embargo, en pacientes con infección diseminada los títulos de estos anticuerpos están casi invariablemente elevados y en aumento ($> 1:16$), indicativos del mal pronóstico. Una evolución satisfactoria con el tratamiento se relaciona con una caída en los títulos y la reaparición de la inmunidad mediada por células. Se observa una excepción a este patrón en los pacientes con SIDA e infección diseminada, que pueden estar tan inmunosuprimidos que ni siquiera desarrollan una respuesta de anticuerpos.^{23,26,27,41}

En el 95 por ciento de los pacientes con meningitis por coccidioides existen anticuerpos fijadores de complemento en el líquido cefalorraquídeo, particularmente del líquido tomado por punción lumbar o cisternal. La demostración de tales anticuerpos en el LCR es una evidencia suficiente de infección como para justificar el inicio de quimioterapia antimicótica. La presencia de estos anticuerpos suele indicar bloqueo al flujo del líquido cefalorraquídeo. Las determinaciones seriadas de los títulos de anticuerpos fijadores de complemento del líquido extraído del mismo sitio son útiles desde el punto de vista pronóstico, ya que los pacientes que responden a la terapia pierden este anticuerpo. En varios aspectos el líquido cefalorraquídeo es similar al de la tuberculosis y otras infecciones por hongos: glucosa disminuida, proteínas elevadas y pleocitosis linfocítica con menos de 500 leucocitos/mm³. Sin embargo en las primeras semanas, llegan a predominar los leucocitos polimorfonucleares, en especial los eosinófilos, pero conforme la enfermedad evoluciona hacia una fase crónica los linfocitos son las células predominantes.^{23, 32, 42}

TRATAMIENTO

La anfotericina B sigue siendo el tratamiento clave de los pacientes graves con coccidioidomicosis [ver adelante, Tratamiento con anfotericina B]. Sin embargo, los nuevos azoles, itraconazol y fluconazol, parecen ser adiciones útiles al

arsenal terapéutico. El itraconazol y fluconazol son sobre todo convenientes en las siguientes circunstancias: para completar el tratamiento después de que se logra el control inicial con anfotericina B, como tratamiento de mantenimiento en pacientes con SIDA u otros padecimientos inmunosupresores (v.gr., en receptores de trasplantes), como protección en enfermos que se someterán a resección quirúrgica de una lesión que se sospecha o se sabe es coccidioidomicótica, en pacientes con enfermedad crónica, sintomática y no meníngea (sobre todo de huesos y articulaciones), en pacientes con enfermedad sintomática primaria que pertenece a uno de los grupos de población con mayor riesgo de diseminación, y en pacientes en los que el tratamiento previo no fue exitoso o en los que la toxicidad de la anfotericina B representa un riesgo excesivo.⁴³⁻⁴⁷ Se requiere la vigilancia de los anticuerpos fijadores del complemento durante y entre los periodos de tratamiento porque es frecuente la recidiva de la infección, en especial en pacientes con infección meníngea, por lo que pueden requerirse varios ciclos de tratamiento.

El procedimiento de elección es la inyección intracisternal, la cual, cuando se realiza por un médico experimentado, tiene la menor proporción de efectos colaterales. Si estos métodos fracasan, puede probarse un sistema de almacenamiento subcutáneo conectado a un catéter intraventricular de Ommaya. Aunque ideales cuando trabajan adecuadamente, los sistemas de depósito Ommaya (que requieren implantación neuroquirúrgica) a menudo sufren disfunción y se relacionan con superinfección bacteriana: menos de la mitad de estos dispositivos tienen resultados satisfactorios. Como un esfuerzo por limitar la toxicidad y controlar la enfermedad, cada vez se prescriben más cursos limitados de anfotericina B sistémica e intratecal, seguidos de la administración prolongada de itraconazol o fluconazol, en los pacientes con infección meníngea. El estudio repetido del LCR, así como la medición de los niveles circulantes de anticuerpos fijadores del complemento, puede ser de utilidad para esta vigilancia. El tratamiento debe continuarse hasta que el LCR se encuentre libre de anticuerpos y las pruebas cutáneas se vuelvan positivas.^{23,32,43-47}

El tratamiento quirúrgico debe considerarse como un adyuvante del tratamiento antimicótico sistémico, que consistirá en cuatro a seis semanas de itraconazol, fluconazol o anfotericina B (en dosis de 500 mg). Debe considerarse la opción de extirpar por medio de cirugía las lesiones pulmonares crónicas (en especial las lesiones en moneda de etiología dudosa), los abscesos, las cavidades de gran tamaño y las lesiones asociadas con hemoptisis recurrente. Las lesiones crónicas de hueso, piel y articulaciones que no responden a la quimioterapia también deben extirparse por medio de cirugía.

Histoplasmosis

La histoplasmosis es una micosis profunda caracterizada por infección de las células fagocíticas fijas y circulantes del sistema reticuloendotelial; es causada por el hongo dimorfo *H. capsulatum*. *H. capsulatum* crece sobre el suelo en muchas áreas del mundo, particularmente en el suelo enriquecido con materia fecal de pollos, estorninos y murciélagos. En los Estados Unidos, el área endémica se encuentra en la porción centro oriental del país; el centro de actividad de la enfermedad está dentro de los valles del río Mississippi y Ohio, pero se extiende hacia el Este hasta Virginia y Maryland. La enfermedad ocurre si el polvo del suelo cargado de hongos es levantado, formando una aerosol de esporas infecciosas.

Aunque la histoplasmosis se ha relacionado por largo tiempo con la vida rural y las granjas, se han informado brotes epidémicos cada vez más frecuentes entre las poblaciones suburbanas y urbanas. El común denominador de tales brotes es la polvareda que se levanta del suelo del gallinero de un estornino, o en los sitios de acúmulo de excremento de murciélagos. Un gran número de individuos susceptibles se infectan siempre que se remueva el polvo del suelo en los sitios contaminados con esporas infecciosas de *H. capsulatum*: construcciones, urbanización o campañas de limpieza de parques o lotes vacíos. Una epidemia de histoplasmosis en Indianapolis afectó a más de 100,000 personas.⁴⁸⁻⁵⁰

A pesar de cierto grado de reacción cruzada en pacientes con otras micosis profundas, la prueba cutánea de la histoplasmina es muy útil para definir la extensión geográfica de la histoplasmosis y para demostrar la elevada frecuencia de infección asintomática dentro de las regiones endémicas (> 90 por ciento en algunas áreas). Un estudio a largo plazo en reclutas de la marina demostró que la frecuencia y tamaño de la reacción cutánea a la histoplasmina es mayor en individuos

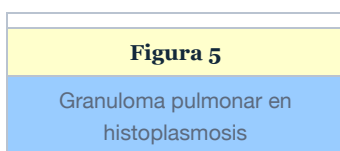
de los valles del río Mississippi y Ohio, donde *H. capsulatum* es endémico.⁵¹ En el suroeste y sureste había menos personas con reacciones positivas y el tamaño de la reacción fue más pequeña; estos hallazgos aparentemente representan reacciones cruzadas que reflejan la presencia de coccidioidomicosis y blastomicosis endémicas en tales regiones.

Debido a que la incidencia de la infección primaria está relacionada con el riesgo de exposición, la histoplasmosis primaria se observa más comúnmente en granjeros, individuos con ocupaciones al aire libre, trabajadores de la construcción y en niños. La infección pulmonar progresiva parece ser una enfermedad predominante en adultos varones de edad madura, probablemente debido a la presencia de enfermedad pulmonar crónica previa. La forma diseminada tiene su mayor incidencia en personas ancianas, niños pequeños, y en los pacientes con inmunosupresión, sobre todo infectados con SIDA.

PATOGENIA Y PATOLOGIA

El fenómeno inicial en el desarrollo de la histoplasmosis es la inhalación de las esporas de *H. capsulatum* y su depósito en la periferia del pulmón. Después ocurre diseminación rápida hacia los ganglios linfáticos regionales y al torrente circulatorio. De una a tres semanas después de la infección inicial se desarrolla inmunidad mediada por células contra el microorganismo, y comienza a aparecer una reacción granulomatosa necrosante (en los nódulos linfáticos y principalmente en los pulmones). Durante este período temprano, se inicia la fagocitosis característica de *H. capsulatum* por las células reticuloendoteliales. La dispersión de estas células infectadas probablemente sea responsable, cuando menos particularmente, de la diseminación hematógena. Aunque la diseminación de *H. capsulatum* puede infectar cualquier órgano del cuerpo, se encuentra más comúnmente en aquellos órganos más dotados con células reticuloendoteliales: hígado, bazo, ganglios linfáticos, médula ósea, glándula suprarrenal, y las mucosas de la boca, orofaringe y tubo gastrointestinal.

En las lesiones primarias, así como en las metastáticas, el patrón histológico característico es el de un granuloma de células epiteliales [ver figura 5]: una lesión que a menudo contiene células gigantes tipo Langhans. Al envejecer las lesiones, las porciones centrales desarrollarán caseum y pueden calcificarse, mientras que las porciones periféricas llegan a ser muy fibróticas. Dentro de dichas lesiones las células de *H. capsulatum* se encuentran usualmente sólo en el material caseoso. Con la tinción de eosina y hematoxilina se les encuentra poco, y algunas veces no se llega a observar, pero se aprecian bien con la tinción de plata metenamina de Gomori.



La evolución clínica de la interacción entre *H. capsulatum* y el huésped humano es bastante variable. Después de la exposición a un pequeño número de microorganismos un adulto normal estará asintomático, pero un niño pequeño puede tener un síndrome agudo parecido a la influenza. Con exposiciones más intensas se desarrolla una infección sintomática aguda en todas las personas. Los individuos con enfermedad pulmonar crónica son más susceptibles al desarrollo de histoplasmosis pulmonar crónica. La forma diseminada ocurre en personas con un defecto inmunitario evidente u oculto, aun cuando la inmunodeficiencia sea pasajera. Ocasionalmente la histoplasmosis aguda puede tener un efecto inmunosupresor.⁴⁸

La inmunidad mediada por células contra *H. capsulatum* disminuye con el tiempo, a menos de que ocurra reexposición. En las áreas endémicas la reinfección es común, aunque la enfermedad causada por reinfección tiende a ser más leve que la observada durante la primera exposición al organismo. Se piensa que la reinfección exógena es más común que la reactivación endógena de una infección latente, excepto quizá en los pacientes con inmunosupresión grave, como los que

tienen SIDA.⁴⁸

La afección mediastínica en la histoplasmosis merece un comentario especial. La forma común de enfermedad mediastinal es análoga a la infección de los ganglios linfáticos por *H. capsulatum* en cualquier lugar del organismo: una cadena de ganglios linfáticos granulosa, fibrocáseos y calcificados dentro del mediastino, que se adhieren, comprimen y ocasionalmente se rompen hacia las estructuras adyacentes. Suelen ser asintomáticos a menos de que ocurra ruptura. Los ganglios linfáticos curan por adición concéntrica de colágena madura y finalmente el proceso cesa. En unos cuantos pacientes, quizás como consecuencia de una respuesta inmunológica excesiva a los antígenos liberados de los ganglios afectados, puede haber proliferación exuberante de tejido fibroso. Esta proliferación da lugar a invasión, atrapamiento y obstrucción de las estructuras mediastinales, síndrome clínico denominado mediastinitis fibrosa.^{48, 52} El papel crítico de los antígenos de *H. capsulatum* en la perpetuación de este proceso se comprueba por la observación de que el tratamiento a largo plazo con ketoconazol es muy útil para inducir la remisión de la enfermedad.⁵³

Por último, se ha descrito un síndrome semejante a la sarcoidosis que responde a esteroides en pacientes con evidencia por laboratorio de infección por *H. capsulatum*. Aún no se sabe si este síndrome es un trastorno independiente, coexistente o representa una respuesta atípica a la infección micótica.⁵⁴

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Histoplasmosis primaria

La mayoría de las personas (60 a 90 por ciento) que inhalan esporas de *H. capsulatum* estarán asintomáticas o desarrollarán un complejo sintomático indistinguible del resfriado común. En los pacientes con enfermedad lo suficientemente severa para conducir a un diagnóstico etiológico, la presentación clínica semeja un síndrome de influenza agudo: tos no productiva, pleuritis, disnea, ronquera, fiebre, diaforesis nocturna, mialgias, artralgias y pérdida de peso. En los individuos que inhalan un gran inóculo infectante, los síntomas y el grado de deterioro respiratorio llegan a ser muy severos; rara vez estos pacientes necesitan apoyo con ventilación mecánica. En estos casos ocasionalmente se observan eritema multiforme.⁴⁸

En la radiografía se observan diversos hallazgos: áreas dispersas bilaterales de bronconeumonía, infección difusa de los espacios aéreos, discretos nódulos diminutos distribuidos extensamente, o un nódulo pulmonar solitario. La adenopatía regional es común, pero los derrames pleurales son raros. La curación llega a ser completa, aunque a menudo hay cicatrización y calcificación. La histoplasmosis cavitaria aguda con curación completa al final se ha demostrado claramente en unos cuantos pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica secundaria a tabaquismo. Las lesiones cicatrizadas o calcificadas, particularmente dentro de los ganglios linfáticos, pueden experimentar más tarde un proceso similar al observado en la tuberculosis; esto es, pueden romperse y producir grandes estructuras quísticas, introducirse en un bronquio (v. gr., síndrome del lóbulo derecho) o, incluso, romperse hacia el árbol bronquial como un bronquiolo. Por lo general, las lesiones pulmonares curadas causan, por sí mismas, pocos problemas, a excepción de la posible confusión de los nódulos solitarios con un carcinoma, lo cual puede conducir a una toracotomía innecesaria.⁴⁸

Histoplasmosis diseminada

Menos de uno en 50,000 pacientes con histoplasmosis primaria desarrollarán afección diseminada sintomática. Sin embargo, no pocas veces ocurren manifestaciones de una diseminación pasajera, como cultivos de sangre y orina positivos, o calcificaciones esplénicas tardías, relacionadas con una infección autolimitada. La histoplasmosis diseminada se manifiesta como un padecimiento generalizado, con afección orgánica múltiple: los pacientes cursan con hepatoesplenomegalia, linfadenopatía generalizada, fiebre, diaforesis nocturna, anorexia, pérdida de peso, anemia y leucopenia. En algunos casos se observan menos manifestaciones generales y se afecta un órgano en forma predominante,

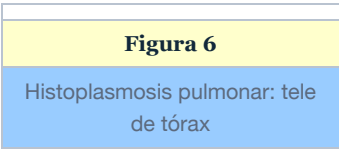
dando lugar a insuficiencia suprarrenal, úlceras solitarias de la boca, faringe, laringe, estómago o intestino, o infección de defectos anatómicos de las superficies cardiovasculares (endocarditis y endarteritis).⁴⁸ La insuficiencia suprarrenal, una combinación particularmente importante, se detecta hasta en el 50 por ciento de los pacientes. Años después de una quimioterapia aparentemente satisfactoria algunos de estos pacientes se convierten en addisonianos.⁴⁸

La mayoría de los pacientes con enfermedad diseminada parecen tener alguna forma sutil de trastorno inmunológico que conduce a una disminución en la capacidad de los macrófagos para destruir a los microorganismos de *H. capsulatum* y a una reacción tisular disminuida ante la presencia de los microorganismos.⁴⁸ En los pacientes con SIDA la histoplasmosis es una infección oportunista frecuente, progresiva y diseminada, y no pocas veces tiene una evolución fulminante o causa manifestaciones inusuales, como en el sistema nervioso central. Pueden ocurrir lesiones ocupativas del cerebro y médula espinal, así como meningitis, cuando la histoplasmosis se disemina al sistema nervioso.⁵⁵ La histoplasmosis diseminada puede ser indicativa de SIDA.⁵⁵⁻⁵⁸ También están en mayor riesgo otros pacientes con deterioro de las defensas, como los niños con leucemia o linfoma y los pacientes que reciben tratamientos inmunosupresores por trasplantes de órganos. Además de los pacientes inmunosuprimidos, las personas mayores de 54 años parecen tener más predisposición al desarrollo de la enfermedad diseminada.

Se ha descrito una forma poco habitual de enfermedad diseminada que se caracteriza por recurrencias múltiples a pesar de dosis grandes de anfotericina B, alta frecuencia de insuficiencia suprarrenal y menor respuesta proliferativa de los linfocitos en el momento de la recaída. Los pacientes en los que se ha observado esta variante no han tenido un trastorno inmunosupresor conocido subyacente.⁵⁹

Histoplasmosis cavitaria crónica

La histoplasmosis pulmonar cavitaria crónica usualmente afecta a los adultos en edad media y ancianos del sexo masculino que sufren enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa. Clínicamente la enfermedad es similar a la tuberculosis cavitaria; los síntomas incluyen tos productiva, elevación moderada de la temperatura, diaforesis nocturna, malestar general, fatiga, debilidad, pleuritis, hemoptisis y dificultad respiratoria progresiva. Dado este cuadro y los cambios en las radiografías de tórax [ver figura 6], no es sorprendente que muchos de estos pacientes sean diagnosticados en forma equivocada como portadores de tuberculosis. La histoplasmosis crónica se implanta generalmente sobre un enfisema buloso o centrolobulillar subyacente. Por lo tanto, el principal determinante del pronóstico suele ser de función pulmonar residual al momento que se instituye el tratamiento.⁴⁸



DIAGNOSTICO

A diferencia de la coccidioidomicosis, el diagnóstico de la histoplasmosis se basa en la identificación de *H. capsulatum* en el cultivo. En la infección primaria, las muestras adecuadas son el esputo, la sangre y la orina; en la forma diseminada, son la médula ósea (la más útil), los ganglios linfáticos, la sangre y las muestras de órganos afectados conocidos. En la enfermedad cavitaria crónica el cultivo de expectoración es confiable. La técnica de hemocultivo por lisis de centrifugación es el método más sensible para detectar organismos *H. capsulatum* en la sangre.⁴⁸ Las técnicas inmunológicas son auxiliares útiles, pero no son tan confiables como en otras enfermedades infecciosas. La prueba cutánea intradérmica con histoplasmina es un procedimiento epidemiológico valioso. Sin embargo, en las áreas endémicas el 90 por ciento o más de la población tienen resultados positivos como consecuencia de infección asintomática, y por lo tanto, es especialmente difícil de interpretar una

reacción cutánea positiva.

Las pruebas serológicas pueden ser de más ayuda que la prueba cutánea de histoplasmina. El estudio convencional es la prueba de fijación de complemento contra dos antígenos: histoplasmina, que es un filtrado de la fase micelial, y células en fase de levadura muertas enteras. El título de la fase micelial comúnmente aumenta al mes después de la infección aguda y desaparece a las pocas semanas o meses. El título de la fase de levadura comienza a elevarse poco tiempo después y persiste durante muchos años. Aunque existe alguna correlación entre el nivel del título de la fase levaduriforme y la presencia de enfermedad cavitaria crónica o diseminada, las reacciones cruzadas con otras enfermedades, como tuberculosis, otras micosis y tumores, así como la presencia de resultados falsos negativos, pueden hacer de la interpretación una tarea difícil. Del 10 al 20 por ciento de los pacientes con pruebas cutáneas de histoplasmina positivas desarrollarán aumento en los títulos fijadores de complemento, usualmente contra el antígeno histoplasmina. La demostración de anticuerpos fijadores de complemento en el LCR es muy útil en el diagnóstico de la meningitis por *H. capsulatum*.^{60, 61}

La inmunodifusión y, más recientemente, la contrainmunolectroforesis se han empleado para detectar las bandas de precipitina M y H. Los anticuerpos precipitantes para el antígeno M aparecen tempranamente en el curso de la infección y persisten durante meses a años. Los anticuerpos precipitantes para el antígeno H ocurren predominantemente en la forma diseminada, en la adenopatía mediastinal crónica o en la enfermedad pulmonar crónica; estos anticuerpos parecen ser métodos diagnósticos prometedores, particularmente cuando se demuestran mediante contrainmunolectroforesis.⁶⁰ La histoplasmosis diseminada puede diagnosticarse con rapidez por medio de la detección de antígenos polisacáridos de *H. capsulatum* en el suero y orina, y la realización de estudios seriados para medir estos antígenos puede ser de utilidad tanto para guiar el tratamiento como para detectar una recaída inminente.^{62,63}

TRATAMIENTO

La quimioterapia con anfotericina B es el elemento fundamental en el tratamiento de la infección severa por *H. capsulatum* [ver adelante, Tratamiento con anfotericina]. La mayoría de los pacientes con infección primaria no necesitan tratamiento, pero los individuos severamente enfermos, como en casos con enfermedad de dos o más semanas de duración, toxicidad grave o, particularmente, deterioro de la función respiratoria, pueden tratarse eficazmente con dosis relativamente bajas de anfotericina B. No está bien establecida la dosis total exacta necesaria, pero debe ser menor de 1,000 mg y probablemente menor de 500 mg. La forma diseminada siempre requiere tratamiento, ya que el promedio de mortalidad sin quimioterapia es mayor del 90 por ciento. El tratamiento con anfotericina B, en una dosis total de 30 a 40 mg/kg, ha disminuido la mortalidad de la infección diseminada a menos del 20 por ciento. El tratamiento de la afección pulmonar crónica con anfotericina B únicamente (dosis total de 25 a 40 mg/kg) es especialmente eficaz cuando no existen cavidades, o las mismas son de pared delgada; en estos pacientes se alcanza una frecuencia de curación hasta del 90 a 100 por ciento. Las cavidades persistentes y de pared gruesa, particularmente las grandes cavidades, se relacionan con una incidencia de fracasos terapéuticos mayor del 40 por ciento cuando se utiliza tratamiento médico únicamente.

El ketoconazol y el itraconazol han sido eficaces en algunos casos de histoplasmosis diseminada, aunque parecen ser menos eficaces que la anfotericina B y las recaídas son más comunes con estos nuevos medicamentos. Debido al peligro de recaídas, el tratamiento con ketoconazol o itraconazol debe reservarse para los pacientes cuya enfermedad no pone en peligro la vida. El itraconazol es especialmente útil como tratamiento de mantenimiento para evitar recaídas en pacientes con SIDA y para prevenir la histoplasmosis diseminada después del tratamiento inicial con anfotericina B. Aún no se ha definido el papel del fluconazol en el tratamiento de la histoplasmosis.^{38,64}

La extirpación quirúrgica combinada con anfotericina B es de utilidad en los pacientes con enfermedad pulmonar cavitaria crónica, síndrome obstructivo bronquial, bronquiectasias, granulomas mediastinales o trayectos fistulosos.

Esporotricosis

Sporothrix schenckii, hongo dimorfo causante de la esporotricosis, es un microorganismo ubicuo que crece bien en diversos suelos y vegetación seca, en clima templado o tropical. Fuentes particularmente ricas en esporas de *S. schenckii* son el musgo esfangíneo, el bebedero o los espinos rosáceos, las astillas de madera vieja podrida, y algunos suelos. La infección usualmente ocurre entre jardineros, granjeros y niños. La enfermedad se debe comúnmente a la inoculación subcutánea con esporas infecciosas por una espina contaminada u otro objeto agudo.⁵¹⁻⁵⁵ También se ha reportado la transmisión zoonótica a través de una herida infectada. Raras veces, las esporas llegan a inhalarse dando lugar a una infección pulmonar primaria. La incidencia de la esporotricosis, particularmente de la enfermedad diseminada, es más elevada en los hombres que en las mujeres; la diferencia no puede explicarse únicamente por el antecedente de exposición. Se ha demostrado reactividad inmunológica cruzada importante entre *S. schenckii* y *C. albicans*. Se ha demostrado la hipótesis de que la respuesta aumentada de la mujer a los antígenos de *Candida*, presumiblemente por colonización crónica de la vagina, sea la responsable de su resistencia relativa contra la esporotricosis.⁶⁵⁻⁶⁷

PATOGENIA E HISTOPATOLOGIA

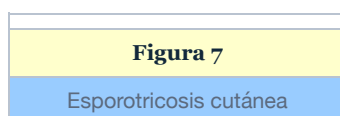
Después de la implantación subcutánea de las esporas infectantes, existe hiperplasia pseudoepiteliomatosa de las capas de la piel, produciendo una lesión verrucosa, algunas veces ulcerativa. A partir de este sitio inicial, hay diseminación lenta a lo largo del drenaje linfático, y se desarrollan lesiones cutáneas secundarias en toda la cadena linfática. La esporotricosis llega a ser difícil de reconocer mediante estudios histológicos, siendo axiomático que el cultivo de las lesiones cutáneas es más útil que el examen microscópico. El patrón histológico básico es una reacción granulomatosa con células gigantes tipo Langhans dispersas, pero con una mezcla de microabscesos piógenos. En las lesiones pulmonares y de otras vísceras, los microorganismos suelen ser más numerosos que en las lesiones cutáneas, aunque la reacción histológica es la misma. Los cortes múltiples de una muestra de biopsia revelan una estructura particular: el cuerpo asteroide; éste consiste en un núcleo levaduriforme basófilo central, de 3 a 5 μ de diámetro, rodeado de una cápsula eosinofílica de aproximadamente 10 μ . Tales estructuras son bastante indicativas de esporotricosis y probablemente representen reacciones antígeno-anticuerpo de fase tisular.

Datos preliminares, pero incompletos, sugieren que la inmunidad mediada por células y los anticuerpos humorales en la esporotricosis tienen una participación fisiopatológica similar a otras micosis profundas.⁶⁵

MANIFESTACIONES CLINICAS

Infección cutáneo-linfática

A las pocas semanas de la implantación de la espora, aparece un nódulo subcutáneo o una úlcera indolora. La piel suprayacente y circundante de la lesión es rosada o purpúrica. La piel paulatinamente se va fijando a la reacción subcutánea y llega a ser necrótica, dando lugar a un chancro esporotricósico. Después hay afección del drenaje ganglionar linfático, que se hincha y supura, así como de los linfáticos intermedios, los cuales llegan a indurarse y engrosarse [ver figura 7]. La mayoría de los pacientes con la forma linfática cutánea experimentan poco dolor o incapacidad; en estos casos también es poco común una evaluación con manifestaciones generales como fiebre, diaforesis nocturna o pérdida de peso.^{65, 68}



Infección pulmonar

Un número relativamente pequeño de pacientes con esporotricosis experimentan manifestaciones pulmonares (incluyendo adenopatía hiliar, enfermedad cavitaria crónica e infiltrado pulmonar persistente) que se parecen mucho a las observadas en la tuberculosis y en otras micosis profundas. Presumiblemente, la puerta de entrada de la infección en estos pacientes es la vía respiratoria. La presentación clínica de la esporotricosis pulmonar es idéntica a la de la tuberculosis. De hecho, en varios pacientes se ha descubierto una esporotricosis pulmonar años después de que se había hecho un supuesto diagnóstico de tuberculosis pulmonar. Aunque puede ocurrir diseminación de la esporotricosis a partir de la infección pulmonar, ésta parece ser bastante rara.⁶⁹⁻⁷³

Infección diseminada

La esporotricosis diseminada suele tener inicio insidioso y las características de una enfermedad crónica. Las molestias de presentación más comunes son fiebre leve, diaforesis nocturna leve, anorexia y pérdida de peso de semanas a meses de duración. Aunque diversos sitios pueden ser afectados en la infección metastásica, el principal foco lo representan los huesos y las articulaciones. Se aprecian dos formas de artritis por *S. schenckii*: una forma unifocal donde la afección de una articulación aislada es la única manifestación de la diseminación, y una forma multifocal donde se afectan simultáneamente muchas articulaciones, así como diversos sitios del organismo. La forma de artritis multifocal se presenta un verdadero padecimiento diseminado. Las articulaciones más afectadas son la rodilla, el tobillo, la muñeca y el codo; la infección ósea sin participación de las articulaciones tiene una distribución anatómica similar.^{68, 69, 71-73}

En pocos casos la diseminación llega a afectar también la piel, la mucosa oral y nasal, y el SNC. Frecuentemente estos pacientes reciben esteroides o tienen una enfermedad diseminada de base como carcinoma, diabetes, alcoholismo o enfermedad linfoproliferativa.^{68, 71-73}

DIAGNOSTICO

El diagnóstico definitivo de la esporotricosis depende de la identificación de microorganismo en el cultivo. El examen microscópico del pus o del material de biopsia por lo general no permite establecer el diagnóstico debido a la escasez de células micóticas. La biopsia en los pacientes con la forma cutáneo-linfática de enfermedad debe diferirse, ya que a menudo obstaculiza el proceso de curación. En su lugar, debe aspirarse material para cultivo. *S. schenckii* crece particularmente bien sobre agar de glucosa-neopeptona en 25 a 35°C y aparece como un micelio de color negro a los pocos días después de la inoculación.⁶⁵ En los pacientes con enfermedad diseminada, en especial los que tienen afección del sistema nervioso central, puede ser de especial utilidad la demostración de anticuerpos contra *S. schenckii* en suero y LCR. En cualquier paciente con meningitis crónica de etiología no determinada debe realizarse medición en LCR de anticuerpos contra *S. schenckii*, así como contra *C. immitis* e *H. capsulatum*.⁷⁴

TRATAMIENTO

Existen varios tratamientos disponibles para el manejo de la esporotricosis. En forma tradicional, la forma cutáneo-linfática de la enfermedad se ha manejado con una solución saturada de yoduro de potasio (1g/ml), administrada por vía oral en dosis de 3 a 4 g tres veces al día. Sin embargo, este tratamiento se ha asociado con varios efectos adversos, incluyendo erupción medicamentosa, edema de las glándulas salivales, disfunción tiroidea, trastornos gastrointestinales y acné. Como resultado, los agentes antimicóticos azoles, en especial el itraconazol y el fluconazol, se usan cada vez más para el tratamiento de esta forma de esporotricosis. El tratamiento debe continuarse hasta dos a cuatro semanas después de que las lesiones hayan desaparecido.⁷⁵⁻⁷⁹

Cuando existe enfermedad pulmonar cavitaria, osteomielitis o artritis, puede administrarse anfotericina B o alguno de los azoles y se realizará extirpación quirúrgica del sitio infectado para eliminar los focos de infección crónica y el tejido desvitalizado. Los pacientes con SIDA e infección diseminada deben tratarse al inicio con anfotericina B y después con

tratamiento de mantenimiento a base de itraconazol o fluconazol.⁷⁵⁻⁷⁹

Tratamiento con anfotericina B

La anfotericina B, un antibiótico poliénico, es la piedra angular de la quimioterapia para las infecciones micóticas profundas. Su efecto terapéutico y toxicidad esperada están en relación con su afinidad por los grupos esteroides de las membranas celulares. Afortunadamente, su afinidad por el ergosterol, el esteroide en las membranas de los hongos, es de 500 veces mayor que su afinidad por el colesterol, el principal esteroide en las membranas celulares de los mamíferos. La unión de la anfotericina B a los esteroides de la membrana celular aumenta la permeabilidad celular, dando lugar a la salida de componentes celulares esenciales y al daño celular subsecuente.

Debido a que la anfotericina B es altamente insoluble, se elabora como una suspensión coloidal con deoxicolato y amortiguador. Se absorbe poco por vía gastrointestinal, por lo que debe administrarse por vía intravenosa. También puede administrarse por vía intratecal con una dosis máxima de 0.5 a 1 mg por administración. Para su empleo clínico, la anfotericina se prepara en frasquitos de agua estéril y luego se agrega a una solución glucosada al cinco por ciento, para alcanzar una concentración final menor de 0.1 mg/ml. Tradicionalmente la anfotericina B se administra durante dos a seis horas para minimizar la toxicidad aguda. Sin embargo, algunos datos sugieren que las infusiones de una hora de duración no se asocian con mayor riesgo de reacciones adversas que las más prolongadas, siempre y cuando se hayan tolerado bien las primeras cuatro dosis infundidas en una hora.⁸⁰ Con objeto de no alterar la suspensión coloidal, no deben añadirse otras drogas en la solución intravenosa o en las líneas de canalización, con la posible excepción de pequeñas cantidades de heparina y de succinato sódico de hidrocortisona para disminuir la posibilidad de flebitis. Con la inyección intravenosa se obtiene en el suero una concentración máxima de 0.5 a 2.0 µg/ml. El fármaco se une rápidamente a los sitios tisulares, y sólo un 10 por ciento del fármaco se retiene en el plasma, donde se une firmemente a las proteínas plasmáticas. La distribución de la anfotericina B dentro del líquido cefalorraquídeo y el ojo es considerablemente pobre, siendo necesario el tratamiento intratecal en casos de infección meníngea severa (v. gr., meningitis por *Coccidioides*), y una droga alternativa (fluocitocina) para las infecciones oftálmicas, de preferencia en combinación con la anfotericina B. La función renal tiene poco efecto sobre la anfotericina B, por lo que no es necesario modificar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal.

Las dosis iniciales diarias recomendadas para la anfotericina B no están aun bien establecidas, aunque las dosis totales para una infección determinada son a menudo razonablemente uniformes (aproximadamente 2.0 a 2.5 g para la mayoría de las micosis). Para los individuos con micosis crónicas está justificando iniciar el tratamiento con 1 mg de prueba y luego aumentar la dosis mediante incrementos diarios de 5 a 10 mg hasta alcanzar el nivel deseado. En los pacientes con infección rápidamente progresiva que pone en peligro la vida, debe darse una dosis inicial de 1 mg de prueba durante un periodo de 30 minutos y, a continuación, una dosis terapéutica de 0.25 a 0.4 mg/kg/día, administrada en un volumen de 1,000 ml en un lapso de seis a ocho horas. La dosis diaria se aumenta progresivamente hasta alcanzar el nivel deseado. Existen esencialmente dos formas de administrar la anfotericina B: una dosis de 10 veces la concentración inhibitoria mínima (CIM), o sea, 1 mg/kg/día durante un periodo de 6 semanas, o una dosis de dos a tres veces la CIM cada día, o sea, 20 a 30 mg/día durante un periodo de 10 semanas. Debido a que se presente nefrotoxicidad muy rápida con el primer régimen, es preferible el último esquema, excepto en las infecciones rápidamente progresivas. Una vez que el paciente se ha estabilizado, puede tratarse como externo, con aplicaciones tres veces a la semana, con pocos cambios en los niveles sanguíneos, toxicidad o eficacia, mediante la duplicación simple de la dosis diaria y su administración en días alternos.

Las muchas reacciones tóxicas posibles relacionadas con la administración de la anfotericina B se pueden dividir en tres grupos: reacciones generales inmediatas, reacciones renales, y reacciones hematológicas y otras. Muchos pacientes desarrollarán calosfríos, fiebre, malestar e hipotensión dentro de las primeras horas de la administración del medicamento. Estos síntomas pueden usualmente reducirse al mínimo mediante la disminución en la concentración de la droga y su velocidad de administración, y por el tratamiento previo con antipiréticos, difenhidramina y, si es necesario, pequeñas dosis de esteroides (10 a 25 mg de hidrocortisona) para disminuir la posibilidad de flebitis. Con la inyección intravenosa se

obtiene en el suero una concentración máxima de 0.5 a 2.0 µg/ml. El fármaco se une rápidamente a los sitios tisulares y sólo un 10 por ciento del fármaco se retiene en el plasma, donde se une firmemente a las proteínas plasmáticas. La distribución de la anfotericina B dentro del líquido cefalorraquídeo y el ojo es considerablemente pobre, siendo necesario el tratamiento intratecal en casos de infección meníngea severa (v.gr., meningitis por *Coccidioides*), y una droga alternativa (fluocitocina) para las infecciones oftálmicas, de preferencia en combinación con la anfotericina B. La función renal tiene poco efecto sobre la anfotericina B, por lo que no es necesario modificar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal.

Las dosis iniciales diarias recomendadas para la anfotericina B no están aún bien establecidas, aunque las dosis totales para una infección determinada son a menudo razonablemente uniformes (aproximadamente 2.0 a 2.5 g para la mayoría de las micosis). Para los individuos con micosis crónicas está justificado iniciar el tratamiento con 1 mg de prueba y luego aumentar la dosis mediante incrementos diarios de 5 a 10 mg hasta alcanzar el nivel deseado. En los pacientes con infección rápidamente progresiva que pone en peligro la vida, debe darse una dosis inicial de 1 mg de prueba durante un periodo de 30 minutos y, a continuación, una dosis terapéutica de 0.25 a 0.4 mg/kg/día, administrada en un volumen de 1,000 ml en un lapso de seis a ocho horas. La dosis diaria se aumenta progresivamente hasta alcanzar el nivel deseado. Existen esencialmente dos formas de administrar la anfotericina B: una dosis de 10 veces la concentración inhibitoria mínima (CIM), o sea, 1 mg/kg/día durante un periodo de 6 semanas, o una dosis de dos a tres veces la CIM cada día, o sea, 20 a 30 mg/día durante un periodo de 10 semanas. Debido a que se presenta nefrotoxicidad muy rápido con el primer régimen, es preferible el último esquema, excepto en las infecciones rápidamente progresivas. Una vez que el paciente se ha estabilizado, puede tratarse como externo, con aplicaciones tres veces a la semana, con pocos cambios en los niveles sanguíneos, toxicidad o eficacia, mediante la duplicación simple de la dosis diaria y su administración en días alternos.

Las muchas reacciones tóxicas posibles relacionadas con la administración de la anfotericina B se pueden dividir en tres grupos: reacciones generales inmediatas, reacciones renales, reacciones hematológicas y otras. Muchos pacientes desarrollarán calosfríos, fiebre, malestar e hipotensión dentro de las primeras horas de la administración del medicamento. Estos síntomas pueden usualmente reducirse al mínimo mediante la disminución en la concentración de la droga y su velocidad de administración, y por el tratamiento previo con antipiréticos, difenilhidramina y, si es necesario, pequeñas dosis de esteroides (10 a 25 mg de hidrocortisona) antes de cada aplicación de anfotericina B. Existen cada vez más evidencias de que la fiebre y los calosfríos inducidos por la anfotericina B son secundarios a la elaboración de factor de necrosis tumoral y de interleucina-1 por los macrófagos en respuesta a la administración del medicamento. Estas citocinas actúan sobre el hipotálamo anterior iniciando la respuesta febril, proceso que incluye la producción local de prostaglandina E₂ (PGE₂). Los esteroides, que bloquean la liberación de factor de necrosis tumoral y los inhibidores de la ciclo oxigenasa, como el ibuprofen, pueden abolir la respuesta febril.⁸¹

La toxicidad renal generalmente representa un problema mayor que las reacciones generales. A menudo el daño renal es el factor limitante que determina la extensión y el grado de eficacia del tratamiento. La disminución en la velocidad de filtración glomerular es inevitable. Por lo general, debe intentarse mantener el nitrógeno de urea en sangre (BUN) en menos de 50 mg/dl y la creatinina sérica en menos de 3 mg/dl mediante la suspensión temporal del tratamiento. La acidosis tubular renal, cilindruria e hipocalemia no son manifestaciones raras, siendo casi siempre necesaria la restitución del potasio. En los pacientes que reciben una dosis terapéutica habitual (2.0 a 2.5 g) la función renal generalmente retorna a niveles normales a los pocos meses de la terminación del tratamiento. En los individuos que reciben 4 g o más, la pérdida de la función renal es importante e irreversible; y puede presentarse nefrocalcinosis.

La toxicidad hematológica es sólo ligeramente menos común que el daño renal. Es frecuente la presencia de anemia significativa, quizá causada por la inhibición de la respuesta normal de la eritropoyetina a la anemia.⁸² La trombocitopenia y la leucopenia no son comunes. Probablemente no ocurren reacciones alérgicas y hepáticas verdaderas secundarias a la anfotericina B.

Se han hecho intentos de disminuir la toxicidad de la anfotericina B mediante la administración concomitante de manitol

intravenoso o bicarbonato de sodio oral, o mediante la administración de mayores dosis de la droga en forma menos frecuente. Estudios clínicos controlados no han demostrado beneficios con el primer método. Aunque el segundo disminuye la frecuencia de las reacciones generales, no tiene efecto sobre la toxicidad renal y hematológica. Aunque el grado de las reacciones varía, la toxicidad renal y hematológica son básicamente acumulativas y relacionadas con la dosis.^{82, 84}

Bibliografía

1. Sarosi GA, Davies SF: Blastomycosis. Am Rev Respir Dis 120:911, 1979
2. Klein BS, Vergeront JM, Weeks RJ, et al: Isolation of Blastomyces dermatitidis in soil associated with a large outbreak of blastomycosis in Wisconsin. N Engl J Med 314:529,1986
3. Vaaler AK, Bradsher RW, Davies SF: Evidence of subclinical blastomycosis in forestry workers in northern Minnesota and northern Wisconsin. Am J Med 89:470, 1990
4. Bradsher RW: Blastomycosis. Clin Infect Dis 14(suppl 1):S82, 1992
5. Baumgardner DJ, Burdick JS: An outbreak of human and canine blastomycosis. Rev Infect Dis 13:898, 1991
6. Brummer E, Stevens DA: Activation of pulmonary macrophages for fungicidal activity by gamma-interferon or lymphokines. Clin Exp Immunol 70:520,1987
7. Sugar AM, Picard M: Macrophage- and oxidant-mediated inhibition of the ability of live Blastomyces dermatitidis conidia to transform to the pathogenic yeast phase: implications for the pathogenesis of dimorphic fungal infections. J Infect Dis 163:371,1991
8. Meyer KC, McManus EJ, Maki DG: Overwhelming pulmonary blastomycosis associated with the adult respiratory distress syndrome. N Engl J Med 329:1231, 1993 .
9. Serneels RA, Marshall GS, Wampler J, et al: Pulmonary sequestration with primary blastomycosis: failure of ketoconazole therapy after resection. Chest 103:1291,1993
10. Pappas PG, Threlkeld MG, Bedsole GD, et al: Blastomycosis in immunocompromised patients. Medicine (Baltimore) 72:311, 1993
11. Serody JS, Mill MR, Detterbeck FC, et al: Blastomycosis in transplant recipients: report of a case and review. Clin Infect Dis 16:54,1993

12. Pappas PG, Pottage JC, Powderly WG, et al: Blastomycosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 116:847, 1992
13. Tan G, Kaufman L, Peterson EM, et al: Disseminated atypical blastomycosis in two patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 16:107, 1993
14. Lagerstrom CF, Mitchell HG, Graham BS, et al: Chronic fibrosing mediastinitis and superior vena caval obstruction from blastomycosis. *Ann Thorac Surg* 54:764, 1992
15. Sheflin JR, Campbell JA, Thompson GP: Pulmonary blastomycosis: findings on chest radiographs in 63 patients. *Am J Roentgenol* 154:1177,1990
16. Brown LR, Swensen SJ, Van Scoy RE, et al: Roentgenologic features of pulmonary blastomycosis. *Mayo Clin Proc* 66:29,1991
17. Winer-Muram HT, Beals DH, Cole FH Jr: Blastomycosis of the lung: CT features. *Radiology* 182:829, 1992
18. Klein BS, Bradsher RW, Vergeront JM, et al: Development of longterm specific cellular immunity after acute *Blastomyces dermatitidis* infection: assessments following a large point-source outbreak in Wisconsin. *J Infect Dis* 161:97,1990
19. Klein BS, Hogan LH, Jones JM: Immunologic recognition of a 25 amino acid repeat arrayed in tandem on a major antigen of *Blastomyces dermatitidis*. *J Clin Invest* 92:330,1993
20. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycosis Study Group: Treatment of blastomycosis and histoplasmosis with ketoconazole: results of a prospective randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 103:861, 1985
21. Dismukes WE, Bradsher RW Jr, Bloud GC, et al: Itraconazole therapy for blastomycosis and histoplasmosis: NIAID Mycoses Study Group. *Am J Med* 93:489,1992 ;
22. Pearson GJ, Chin TW, Fong IW: Case report: treatment of blastomycosis with fluconazole. *Am J Med Sci* 303:313, 1992
23. Update: coccidioidomycosis. California, 1991-1993. *MMWR* 43:421,1994
24. Ampel NM, Wieden MA, Galgiani JN: Coccidioidomycosis: clinical update. *Rev Infect Dis* 11:897, 1989

25. Flynn NM, Hoeprich PD, Kawachi MM, et al: An unusual outbreak of windborne coccidioidomycosis. N Engl J Med 301:358,1979
26. Galgiani JN, Ampel M: Coccidioidomycosis in human immunodeficiency virus-infected patients. J Infect Dis 162:1165, 1990
27. Fish DG, Ampel NM, Galgiani JN, et al: Coccidioidomycosis during human immunodeficiency virus infection: a review of 77 patients. Medicine (Baltimore) 69:384, 1990
28. Ampel NM, Dols CL, Galgiani JN: Coccidioidomycosis during human immunodeficiency virus infection: results of a prospective study in a coccidioidal endemic area. Am J Med 94:235,1993
29. Dodd LJ, Nelson SD: Disseminated coccidioidomycosis detected by percutaneous liver biopsy in a liver transplant recipient. Am J Clin Pathol 93:141,1990
30. Ampel NM, Bejarano GC, Salas SD, et al: In vitro assessment of cellular immunity in human coccidioidomycosis: relationship between dermal hypersensitivity, lymphocyte transformation, and lymphokine production by peripheral blood mononuclear cells from healthy adults. J Infect Dis 165:710, 1992
31. Lonky SA, Catanzaro A, Moser KM, et al: Acute coccidioidal pleural effusion. Am Rev Respir Dis 114:681,1976
32. Knoper SR, Galgiani JN: systemic fungal infections: diagnosis and treatment: I. Coccidioidomycosis. Infect Dis Clin North Am 2:861, 1988
33. Lopez AM, Williams PL, Ampel NM: Acute pulmonary coccidioidomycosis mimicking bacterial pneumonia and septic shock: a report of two cases. Am J Med 95:236, 1993
34. Vincent T, Galgiani JN, Huppert M, et al: The natural history of coccidioidal meningitis: VA-Armed Forces cooperative studies, 1955-1958. Clin Infect Dis 16:247,1993
35. Williams PL, Johnson R, Pappagianis D, et al: Vasculitic and encephalitic complications associated with *Coccidioides immitis* infection of the central nervous system in humans: report of 10 cases and review. Clin Infect Dis 14:673,1992
36. Wrobel CJ, Meyer S, Johnson RH, et al: MR findings in acute and chronic coccidioidomycosis meningitis. Am J Neuroradiol 13:1241, 1992
37. Bayer AS, Guze LB: Fungal arthritis: II. Coccidioidal synovitis: clinical, diagnostic, therapeutic, and prognostic considerations. Semin Arthritis Rheum 8:200,1979

38. Petersen EA, Friedman BA, Crowder ED, et al: Coccidioiduria: clinical significance. *Ann Intern Med* 85:34, 1976
39. Conner WT, Drach GW, Bucher WC Jr: Genitourinary aspects of disseminated coccidioidomycosis. *J Lirol* 113:82, 1975
40. Saw EC, Smale LE, Einstein H, et al: Female genital coccidioidomycosis. *Obstet Gynecol* 45:199, 1975
41. Pappagianis D, Zimmer BL: Serology of coccidioidomycosis. *Clin Microbiol Rev* 3:247, 1990
42. Ragland AS, Asura E, Ismail Y, et al: Eosinophilic pleocytosis in coccidioidal meningitis: frequency and significance. *Am J Med* 95:254, 1993
43. Tucker RM, Dertning DW, Dupont B, et al: Itraconazole therapy for chronic coccidioidal meningitis. *Ann Intern Med* 112:108, 1990
44. Graybill JR, Stevens DA, Galgiani N, et al: Itraconazole treatment of coccidioidomycosis: NIAID Mycoses study Group. *Am J Med* 89:282, 1990
45. Diaz M, Puente R, de Hoyos LA, et al: Itraconazole in the treatment of coccidioidomycosis. *Chest* 100:682, 1991
46. Galgiani JN, Catanzaro A, Cloud GA, et al: Fluconazole therapy for coccidioidal meningitis. The NIAID-Mycoses study Group. *Ann Intern Med* 119:28, 1993
47. Schwartz DN, Fihn SD, Miller RA: Infection of an arterial prosthesis as the presenting manifestation of disseminated coccidioidomycosis: control of disease with fluconazole. *Clin Infect Dis* 16:486, 1993
48. Wheat LJ: systemic fungal infections: diagnosis and treatment: I. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North Am* 2:841, 1988
49. Sorley DL, Levin ML, Warren JW, et al: Bat associated histoplasmosis in Maryland bridge workers. *Am J Med* 67:623, 1979
50. Ward JI, Weeks M, Allen D, et al: Acute histoplasmosis: clinical, epidemiologic and serologic findings of an outbreak associated with exposure to a fallen tree. *Am J Med* 66:587, 1979
51. Edwards LB, Acquaviva FA, Livesay VT: Further observations on histoplasmin sensitivity in the United States. *Am J Epidemiol* 98:315, 1973

52. Loyd JE, Tillman BF, Atkinson JB, et al: Mediastinal fibrosis complicating histoplasmosis. *Medicine (Baltimore)* 67:295,1988
53. Urschel HC Jr, Razzuk MA, Netto GJ, et al: Sclerosing mediastinitis: improved management with histoplasmosis titer and ketoconazole. *Ann Thorac surg* 50:215,1990
54. Wheat LJ, French ML, Wass JL: Sarcoidlike manifestations of histoplasmosis. *Arch Intern Med* 149:2421, 1989
55. Wheat LJ, Batteiger BE, Sathapatayavongs B: *Histoplasma capsulatum* infections of the central nervous system: a clinical review. *Medicine (Baltimore)* 69:244,1990
56. Johnson PC, Khardori N, Najjar AF, et al: Progressive disseminated histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 85:152, 1988
57. Graybill JR: Histoplasmosis and AIDS. *J Infect Dis* 158:623, 1988
58. Wheat LJ, Connolly-stringfield PA, Baker RL, et al: Disseminated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: clinical findings, diagnosis and treatment, and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 69:361, 1990
59. Paya CV, Hermans PE, Van Scoy RE, et al: Repeatedly relapsing disseminated histoplasmosis: clinical observations during longterm follow-up. *J Infect Dis* 156:308,1987
60. Davies SF: Serodiagnosis of histoplasmosis. *Seminars in Respiratory Disease* 1:9,1986
61. Wheat J, French M, Batteiger B, et al: Cerebrospinal fluid *Histoplasma* antibodies in central nervous system histoplasmosis. *Arch Intern Med* 145:1237,1985
62. Wheat LJ, Connolly-Stringfield P, Blair R, et al: Histoplasmosis relapse in patients with AIDS: detection using *Histoplasma capsulatum* variety *capsulatum* antigen levels. *Ann Intern Med* 115:936,1991
63. Wheat LJ, Connolly-stringfield P, Blair R, et al: Effect of successful treatment with amphotericin B on *Histoplasma capsulatum* variety *capsulatum* polysaccharide antigen levels in patients with AIDS and histoplasmosis. *Am J Med* 92:153, 1992
64. Wheat LJ, Hafner R, Wulfsohn M, et al: Prevention of relapse of histoplasmosis with itraconazole in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases Clinical Trials and Mycoses study Group

Collaborators. Ann Intern Med 118:610, 1993

65. Winn RE: systemic fungal infections: diagnosis and treatment: I. sporotrichosis. Infect Dis Clin North Am 2:899,1988
66. Coles FB, Schuchat A, Hibbs JR, et al: A multistate outbreak of sporotrichosis associated with sphagnum moss. Am J Epidemiol 136:475, 1992
67. Reed KD, Moore FM, Geiger GE, et al: Zoonotic transmission of sporotrichosis: case report and review. Clin Infect Dis 16:384, 1993
68. Crout JE, Brewer NS, Tompkins RB: sporotrichosis arthritis: clinical features in seven patients. Ann Intern Med 86:294, 1977
69. Comstock C, Wolson AH: Roentgenology of sporotrichosis. Am J Roentgenol 125:651, 1975
70. Khan FA, Guameri JJ, Sierra MF: Primary pulmonary sporotrichosis complicated by perirectal abscess. Am Rev Respir Dis 112:119, 1975
71. Kostman JR, DiNubile MJ: Nodular lymphangitis: a distinctive but often unrecognized syndrome. Ann Intern Med 118:883, 1993
72. Bayer AS, Scott VJ, Guze LB: Fungal arthritis: III. Sporotrichal arthritis. Semin Arthritis Rheum 9:66, 1979
73. Heller HM, Fuhrer J: Disseminated sporotrichosis in patients with AIDS: case report and review of the literature. AIDS 5:1243,1991
74. Scott EN, Kaufman L, Brown AC, et al: Serologic studies in the diagnosis and management of meningitis due to *Sporothrix schenckii*. N Engl J Med 317:935, 1987
75. Calhoun DL, Waskin H, White MP, et al: Treatment of systemic sporotrichosis with ketoconazole. Rev Infect Dis 13:47,1991
76. Castro LG, Belda Junior W, Cuce LC, et al: successful treatment of sporotrichosis with oral fluconazole: a report of three cases. Br J Dermatol 128:352,1993
77. Sharkey-Mathis PK, Kauffman CA, Graybill JR, et al: Treatment of sporotrichosis with itraconazole: NIAID Mycoses study Group. Am J Med 95:279, 1993
78. Winn RE, Andersson J, Piper J, et al: systemic sporotrichosis treated with itraconazole. Clin Infect Dis 17:210,1993

79. Diaz M, Negróni R, Montero-Gei F, et al: A Pan-American 5-year study of fluconazole therapy for deep mycoses in the immunocompetent host. Pan-American study Group. Clin Infect Dis 14(suppl 1):S68,1992
80. Oldfield EC III, Garst PD, Hostettler C, et al: Randomized, doubleblind trial of 1- versus 4-hour amphotericin B infusion durations. Antimicrob Agents Chemother 34:1402,1990
81. Chia JK, Pollack M: Amphotericin B induces tumor necrosis factor production by murine macrophages. J Infect Dis 159:113, 1989
82. Lin AC, Goldwasser E, Bernard EM, et al: Amphotericin B blunts erythropoietin response to anemia. J Infect Dis 161:348,1990
83. Gallis HA, Drew RH, Pickard WW: Amphotericin B: 30 years of clinical experience. Rev Infect Dis 12:308,1990
84. Brajtburg J, Powderly WG, Kobayashi GS, et al: Amphotericin B: current understanding of mechanism of action. Antimicrob Agents Chemother 34:183,1990

Figuras

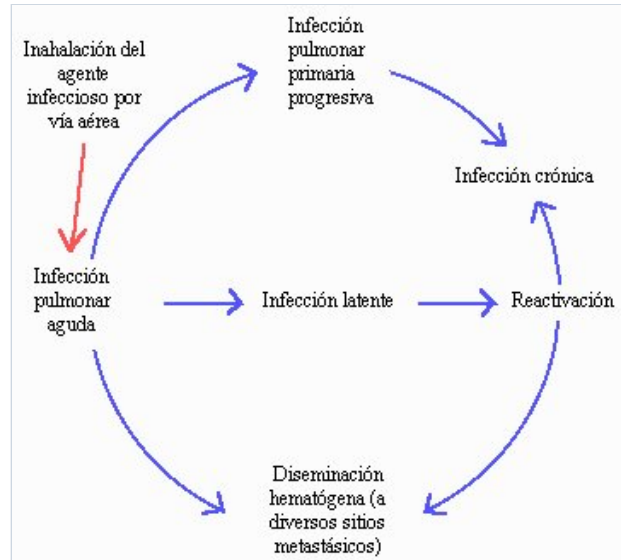


Figura 1 Ciclo de la infección micótica. Dependiendo del estado inmunológico del huésped, del número y virulencia de los microorganismos infectantes y de las consideraciones anatómicas, la infección micótica profunda puede expresarse en cualquiera de las diferentes formas. En la mayoría de los individuos la micosis nunca progresa más allá de una infección pulmonar aguda.

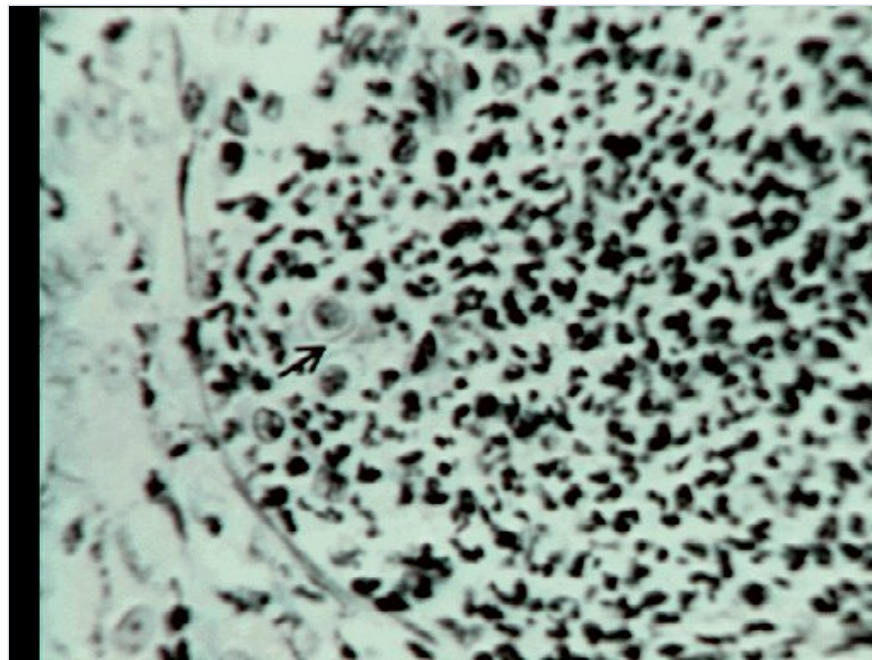


Figura 2 Blastomycosis dermatitis. En un microabsceso producido por *B. dermatitis*, la flecha señala dos células de *B. dermatitis* típicas rodeadas por leucocitos polimorfonucleares.

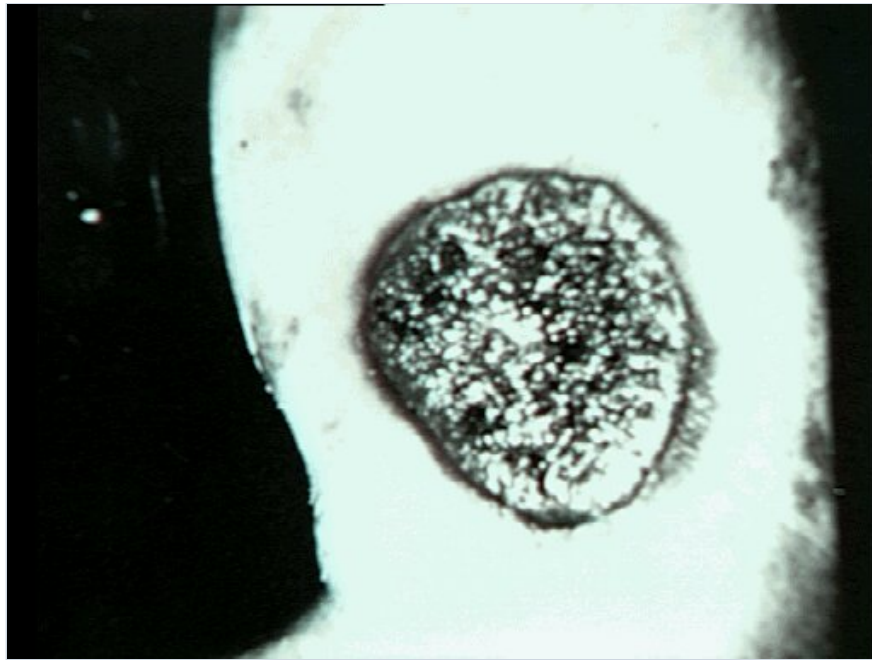


Figura 3 Blastomicosis cutánea Un paciente con blastomicosis tiene una lesión cutánea verrucosa sobre el brazo.

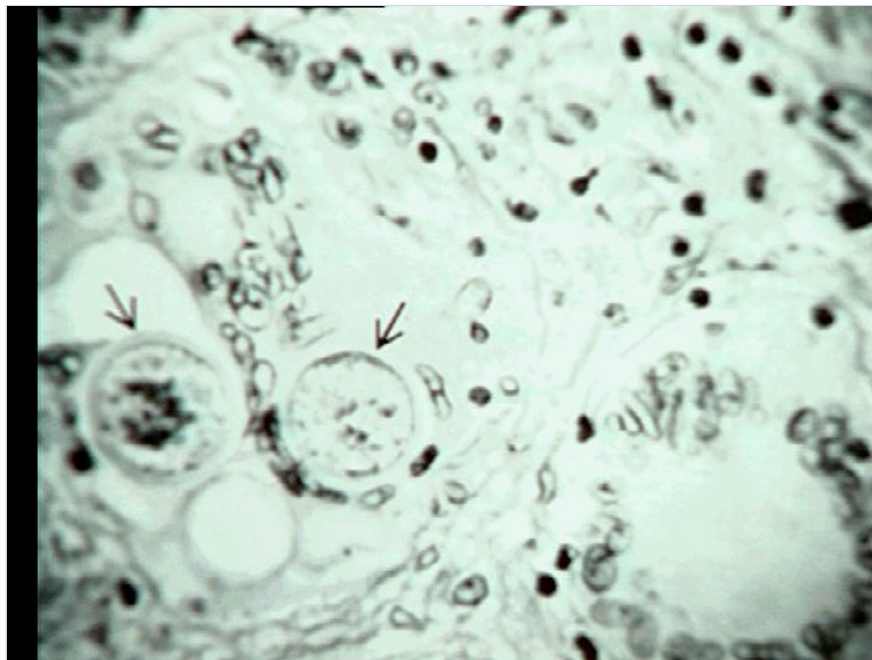


Figura 4 Granuloma pulmonar coccidioidal En un granuloma pulmonar por *Coccidioides*, hay dos esférulas intactas que contienen endosporas (flechas) y una esférula vacía adyacente que ha evacuado sus endosporas.

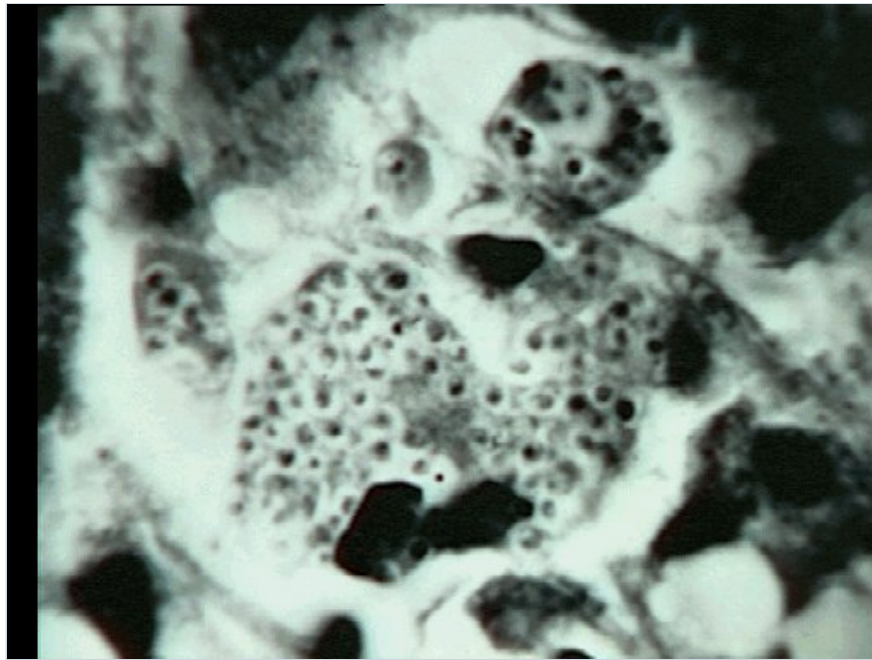


Figura 5 Granuloma pulmonar en histoplasmosis Un granuloma pulmonar por histoplasmosis muestra un racimo de macrófagos que contienen microorganismos de *H. capsulatum* en fase de levadura.

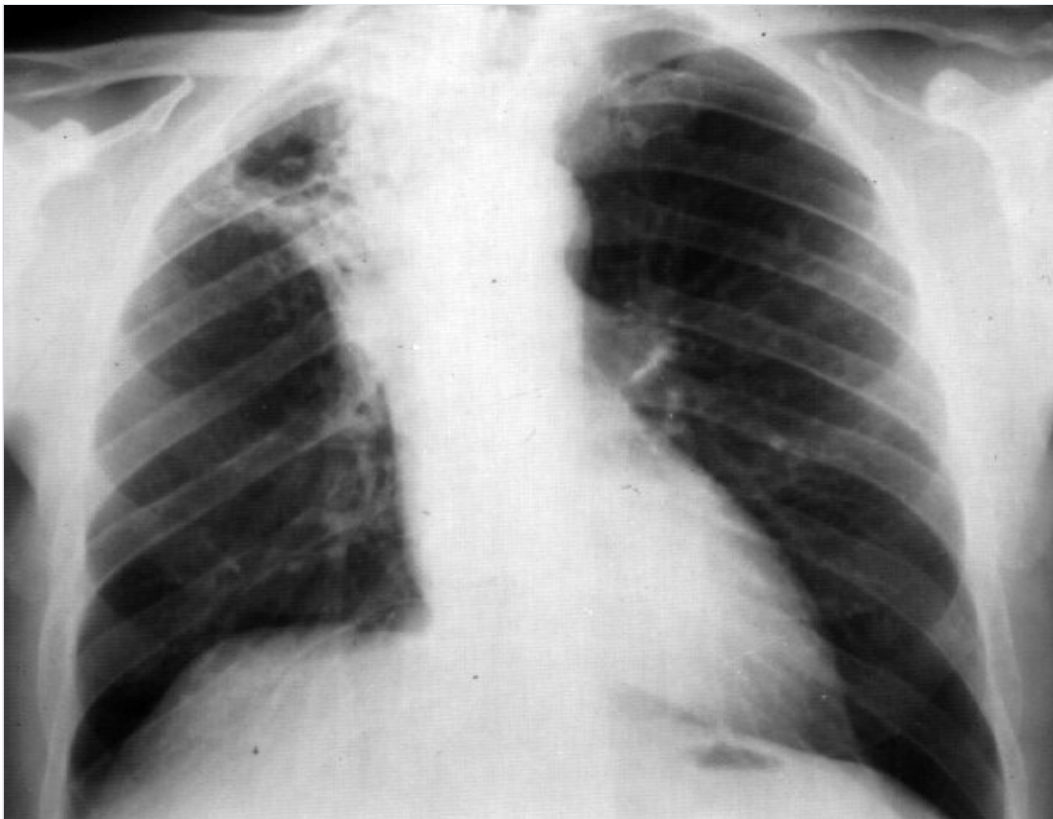


Figura 6 Histoplasmosis pulmonar: tele de tórax En un paciente con histoplasmosis pulmonar cavitaria crónica del lóbulo superior derecho, la radiografía de tórax muestra imágenes similares a las obtenidas en los pacientes con tuberculosis cavitaria crónica.



Figura 7 Esporotricosis cutánea El antebrazo de un jardinero muestra la forma cutáneo-linfática de la esporotricosis. La lesión primaria ulcerativa es el chancro esporotricósico (parte inferior). Lesiones secundarias se desarrollan a lo largo de los drenajes linfáticos.

X INFECCIONES EN EL HUESPED INMUNOSUPRIMIDO

DR. ROBERT H. RUBIN

Defectos específicos e inespecíficos de las defensas del huésped

El sistema inmunológico humano consiste en una serie de mecanismos de defensa organizados en forma jerárquica que han evolucionado para proteger contra la invasión microbiana y los antígenos extraños. El sistema inmunológico puede caracterizarse por dos componentes principales: una respuesta de urgencia no específica, denominada inmunidad natural, y una respuesta muy específica e inducible, denominada inmunidad específica o adquirida. Los diversos efectores de la inmunidad natural existen antes de la exposición a los microbios u otras sustancias extrañas, no aumentan por esta exposición y no discriminan entre las diferentes sustancias extrañas. Por el contrario, la inmunidad específica está dirigida hacia macromoléculas extrañas particulares, y cada encuentro con ellas aumenta la especificidad, magnitud y eficacia de la respuesta. Debido a que la respuesta inmunológica específica amplifica y dirige los mecanismos protectores que se inician por la respuesta inmune natural, los dos sistemas actúan en forma sinérgica para eliminar a los agresores [ver tabla 1]. En general, la inmunidad natural, apoyada por la inmunidad específica desencadenada si han existido encuentros previos con las macromoléculas extrañas (v.gr., inmunización), evita el inicio de los procesos infecciosos, y la inmunidad específica, por otro lado, es crítica en el proceso de recuperación.

Tabla 1 Inmunidad natural y específica (adquirida), los dos componentes de la defensa del huésped		
Mecanismo	Efectores de la inmunidad natural	Efectores de la inmunidad específica
Barreras fisicoquímicas	Piel, mucosas	Sistemas inmunes cutáneos y mucosos, anticuerpos en las secreciones mucosas
Moléculas circulantes	Complemento	Anticuerpos
Células	Fagocitos (macrófagos, neutrófilos, eosinófilos), células asesinas naturales	Linfocitos
Mediadores solubles activos en otras células	Citocinas derivadas de macrófagos (v.gr., interferón alfa, interferón beta, factor de necrosis tumoral)	Citocinas derivadas de linfocitos (v.gr. interferón gama)

En los últimos años se han hecho grandes adelantos en el trasplante de órganos y en el tratamiento de las enfermedades difusas del tejido conectivo, la enfermedad inflamatoria intestinal y el cáncer como consecuencia del uso exitoso de tratamientos que suprimen los mecanismos de inmunidad tanto específicos como naturales. En muchos casos estos esfuerzos han demostrado ser tan útiles que la principal causa de morbilidad en los pacientes afectados no es la

enfermedad primaria, sino las infecciones causadas por el tratamiento. Debido a que los signos y síntomas de la infección pueden estar muy atenuados por la inmunosupresión, debe tenerse gran cuidado para detectar los detalles de la presentación clínica si se desea lograr un diagnóstico temprano, que es la clave del tratamiento eficaz.

HIPOGAMAGLOBULINEMIA

La manifestación más importante de la hipogamaglobulinemia es la producción inadecuada de anticuerpos opsonizantes y bactericidas después de la inmunización o de la exposición natural a un antígeno. Clínicamente, esta deficiencia se expresa como una mayor susceptibilidad a sufrir bacteremias graves, neumonía o sinusitis, en particular debidas a bacterias encapsuladas como *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae* tipo B o *Neisseria meningitidis*. Los pacientes con hipogamaglobulinemia tienden a ser más susceptibles a infecciones por parásitos como *Giardia lamblia*, al hongo *Pneumocystis carinii*, a enterovirus (incluyendo poliovirus), rotavirus y quizá *Mycoplasma pneumoniae*. Las infecciones por otros virus y por hongos no parecen ser un problema importante en estos pacientes.^{1,2}

El mieloma múltiple y la leucemia linfocítica crónica (LLC) son las enfermedades más frecuentes que pueden deprimir en forma notable los niveles de anticuerpos en adultos. Además, el tratamiento agresivo de la enfermedad de Hodgkin disminuye la capacidad del paciente para responder a las vacunas para *S. pneumoniae*, *H. influenzae* tipo B y *N. meningitidis* del grupo C².

DEPRESION DE LA INMUNIDAD CELULAR

La depresión de la inmunidad celular causa una mayor incidencia y severidad de infecciones por bacterias capaces de establecer infecciones intracelulares crónicas, incluyendo micobacterias, *Salmonella* y *Listeria*; todos los hongos, pero más comúnmente las especies de *Candida*, *P. carinii*, *Cryptococcus neoformans* y los agentes de las micosis sistémicas; varios virus, en particular los herpes virus, el virus vaccinia y el virus del sarampión; y parásitos como *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium*, *Isopora belli* y la especie nemátoda *Strongyloides stercoralis*. La depresión de la inmunidad celular es frecuente en pacientes adultos con linfoma (en especial en los que tienen enfermedad de Hodgkin), en los enfermos con trasplantes de órganos y en los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).^{1,2}

DISMINUCION DEL NUMERO DE GRANULOCITOS CON FUNCION INTEGRA

Los defectos en la estructura y función de los granulocitos incluyen anormalidades en la migración al azar, respuesta quimiotáctica, función fagocítica y actividad bacteriana. Todos se asocian con mayor frecuencia a infecciones bacterianas, particularmente abscesos recurrentes de la piel, ganglios linfáticos y órganos viscerales debidos a *Staphylococcus aureus* o diversos bacilos gram negativos. Sin embargo, el defecto más común consiste en la disminución del número absoluto de neutrófilos funcionantes, defecto característico de pacientes que tienen leucemia o anemia aplásica o que han sido tratados con radiación o tratamiento citotóxico. En estos casos la neutropenia se asocia con una alta frecuencia de bacteremia y neumonía bacteriana rápidamente progresiva, así como mayor riesgo de infección micótica por *Candida* y *Aspergillus*. El número absoluto de neutrófilos circulantes que se necesitan no se ha establecido, pero el riesgo de infecciones aumenta en forma significativa con recuentos menores de 1,000 mm³, mucho más con niveles por debajo de 500 mm³ y es máximo cuando las cuentas celulares son menores de 100/mm^{3,2} En los pacientes en tratamiento quimioterápico, la velocidad del descenso en el número de neutrófilos es tan importante como el grado de neutropenia.²

Condiciones que predisponen a infecciones

UREMIA

En los pacientes urémicos, las toxinas urémicas, per se, parecen ser responsables del rechazo tardío de injertos de piel y

renales, de la anergia cutánea, de la aparición tardía de los leucocitos en los sitios de inflamación, de la respuesta atenuada de anticuerpos a las vacunas, de la menor producción de interferones y de la menor depuración de partículas opsonizantes por el bazo. Además, los tratamientos utilizados en muchos de estos pacientes pueden contribuir al estado de inmunosupresión y a la frecuencia de infecciones. La necesidad de un acceso vascular o peritoneal para la diálisis crea una puerta de entrada a los microorganismos, las deficiencias nutricionales (protéicas, de zinc y de piridoxina) alteran aún más las defensas del huésped, la movilización de las reservas de hierro por el tratamiento con desferroxamina aumenta en forma marcada el riesgo de mucormicosis y quizá otras infecciones y, por último, la hemodiálisis se asocia con activación del complemento y cambios en la función de los leucocitos. El resultado neto es que los pacientes urémicos tienen mayor riesgo de una amplia gama de procesos infecciosos.^{2,3}

DIABETES

Los factores más importantes que determinan el riesgo de infección en el paciente diabético son la presencia de enfermedad vascular y neuropatía, no la presencia de defectos en los mecanismos de defensa clásicos del huésped. Por lo tanto, los pacientes con vejiga neuropática tienen mayor riesgo de urosepsis, mientras que los que no tienen este problema no. En forma semejante, las infecciones de los tejidos blandos y de hueso en el pie son resultado principalmente de la insuficiencia vascular en áreas susceptibles a lesiones traumáticas por la neuropatía diabética. Las infecciones mucocutáneas por *Candida* ocurren en mayor porcentaje en personas con hiperglucemia como resultado de mayores concentraciones de glucosa y glucógeno en las secreciones corporales. Los diabéticos están más propensos a sufrir tuberculosis pulmonar, mucormicosis rinocerebral (en especial en asociación con cetoacidosis) y otitis externa maligna causada por *Pseudomonas aeruginosa*.

Se han descrito alteraciones sutiles de las defensas del huésped, como la glucosilación de las inmunoglobulinas y de C3, el retraso en la respuesta inflamatoria y la menor función de los leucocitos, en asociación con pobre control de la glucosa en la diabetes.² Sin embargo, la correlación de estos datos con un mayor riesgo de infección in vivo ha sido difícil de demostrar.

HEMOLISIS

La hemólisis crónica causa sobrecarga de pigmentos en el sistema reticuloendotelial y disminución de la función de la serie de monocitos-macrófagos. La depresión de la función del sistema reticuloendotelial predispone en gran medida a los pacientes a bacteremia por *Salmonella* e infección metastásica, particularmente osteomielitis, y quizá a infecciones por otros parásitos intracelulares. Las transfusiones administradas antes de una cirugía pueden también aumentar el riesgo de infección por diversos microorganismos.⁴

ESPLENECTOMIA

El papel del bazo como centro de fagocitosis y de filtración explica por que los pacientes sometidos a esplenectomía o con asplenia funcional tienen mayor riesgo de bacteremias graves. Los patógenos incluyen organismos que poseen una cápsula polisacárida, como *N. meningitidis*, *Capnocytophaga canimorsus* (antes conocido como bacilo DF-2), y especialmente *S. pneumoniae* y *H. influenzae* tipo b.² Los pacientes funcionalmente asplénicos incluyen a los individuos con anemia de células falciformes, personas que han sido sometidas a radiación esplénica, y algunos pacientes con lupus eritematoso generalizado (LEG). El riesgo de desarrollar una infección catastrófica es mayor en niños esplenectomizados por una enfermedad maligna hematológica que en adultos esplenectomizados por lesiones traumáticas. La vacuna neumocócica está indicada en todos los pacientes con esplenectomía, sobre todo en niños y adolescentes. En pacientes sometidos a esplenectomía electiva se observa mayor respuesta a la vacuna si ésta se administra antes de la cirugía.²

ULCERACIONES Y NECROSIS MUCOCUTANEAS

La primera barrera contra las infecciones invasoras es la cubierta mucocutánea que separa al huésped del mundo microbiano. En pacientes con deterioro de las defensas, especialmente neutropenia, es de gran importancia la integridad de la piel y superficies mucosas. Los hábitos intestinales y la higiene bucal se deben manejar con mucho cuidado para evitar traumatismos e infecciones. Se debe proteger la piel de maceraciones y otras lesiones; cuando se usen catéteres intravenosos, se debe tener cuidado extremo para no introducir infecciones.⁵

DESNUTRICION

La desnutrición calórico-proteica es endémica en los pacientes médicos y quirúrgicos de hospitales americanos y europeos. Por lo general, los pacientes hospitalizados que sufren de desnutrición también están inmunocomprometidos por enfermedades malignas, medicamentos citotóxicos, administración crónica de esteroides, radioterapia, cirugía extensa y otros factores que conducen de manera más directa a un estado de supresión inmunológica. La desnutrición calórico-proteica tiene un efecto adverso sobre la integridad de la piel y membranas mucosas, en la función de las células fagocíticas, en la inmunidad celular, en las respuestas primarias de anticuerpos y en la función de las vías clásica y alterna del complemento. Estos efectos se potencian con los efectos causados directamente por la enfermedad o el tratamiento; el resultado es una susceptibilidad mucho mayor a una amplia variedad de infecciones. Debido a que es difícil corregir la desnutrición cuando se ha desarrollado una infección seria, la desnutrición debe corregirse antes de que esto ocurra.^{2,6,7}

TRATAMIENTOS QUE PUEDEN CAUSAR INMUNOSUPRESION

Los tratamientos inmunosupresores más comunes son la radioterapia y la administración de esteroides, agentes citotóxicos y agentes inmunomoduladores como la ciclosporina, el tacrolimus (FK506) y los anticuerpos antilinfocito. La radioterapia tiene el riesgo de efectos colaterales generales y locales. Puede disminuir el número y función de los neutrófilos y linfocitos circulantes, así como la función bactericida de los monocitos y macrófagos fijos y circulantes, y dañar en forma significativa las superficies mucocutáneas y tejidos, especialmente del intestino, abriendo de esta manera una puerta de entrada a los microorganismos residentes. Las consecuencias a largo plazo de la radioterapia sobre los tejidos incluyen el desarrollo de endarteritis obliterativa, que causa mala perfusión y altera la llegada de nutrientes, oxígeno y antibióticos. Este ambiente hace al paciente susceptible a la infección (en especial por anaerobios), y ésta es difícil de tratar.¹

Los esteroides producen los efectos adversos más numerosos. Deterioran de manera notable la hipersensibilidad tardía al reducir el nivel de linfocitos y de monocitos circulantes, bloquear la sensibilización primaria de los linfocitos y disminuir la capacidad de respuesta de los monocitos a los estímulos quimiotácticos. Se deteriora la quimiotaxis de los neutrófilos y la función bactericida de los neutrófilos, de macrófagos alveolares pulmonares y de monocitos. Los corticoides afectan en forma adversa la función del sistema reticuloendotelial e inhiben la producción de interferón. El uso a largo plazo se asocia con retraso en la cicatrización de las heridas y alteración de la integridad de la piel y otros tejidos, lo que aumenta su propensión a lesiones y la posibilidad de rupturas en la barrera mucocutánea a la infección.^{7,8}

Como resultado de esta amplia gama de efectos sobre las defensas del huésped, los pacientes que son tratados con esteroides tienen riesgo de infección con gran variedad de microorganismos, incluyendo *S. aureus*, *Mycobacterium tuberculosis*, *P. carinii*, *A. fumigatus*, virus varicela zoster y *T. gondii*. Para disminuir el riesgo, los esquemas modernos incluyen otros inmunosupresores, como azatioprina, ciclofosfamida y metotrexate, de modo que pueda disminuirse la dosis diaria de esteroides. Como regla general, si se requieren más de 15 mg de prednisona diarios durante más de cuatro a seis semanas para lograr el efecto terapéutico deseado, debe considerarse la adición de uno o más agentes para minimizar el riesgo del tratamiento esteroideo. Además, una vez controlada la enfermedad, deben hacerse todos los esfuerzos por cambiar el tratamiento a días alternos, porque los esquemas de administración diaria se asocian con un riesgo mucho más grande de complicaciones infecciosas.^{2,8}

Los agentes citotóxicos también pueden tener un efecto inmunodepresor amplio. Pueden deteriorar la síntesis de

anticuerpos, disminuir o lesionar la inmunidad celular y disminuir la función y número de neutrófilos. También pueden lesionar las superficies mucocutáneas. Sin embargo, el uso diario durante tiempo prolongado de medicamentos como azatioprina o ciclofosfamida es, en general, mejor tolerado que el de esteroides en dosis altas, siempre y cuando las dosis administradas permitan mantener una función de la médula ósea normal.^{2,8}

Durante los últimos 15 años el tratamiento inmunosupresor sufrió una revolución con el advenimiento de la ciclosporina, el tacrolimus y los anticuerpos antilinfocito. La ciclosporina y el tacrolimus bloquean el crecimiento y diferenciación de células T dependiente de IL-2, lo que las convierte en medicamentos ideales para prevenir el rechazo del aloinjerto en el trasplante, pero también aumenta el riesgo de infección con patógenos intracelulares por el deterioro en la inmunidad mediada por células.^{1,8} Los anticuerpos antilinfocito, la globulina antitimocito policlonal y el OKT3 monoclonal, alteran la respuesta inmunológica al depletar con rapidez las células T del huésped, inactivando en forma aguda la inmunidad mediada por células.^{1,8}

Al aumentar la complejidad de los esquemas medicamentosos para la inmunosupresión, se ha vuelto aparente que los efectos de estas combinaciones sobre la infección son mayores que la suma de sus componentes individuales. Este dato ha sido más claro en relación con la infección más importante en el trasplante de órganos, la causada por citomegalovirus (CMV). Por ejemplo, mientras que los anticuerpos antilinfocito son muy potentes para reactivar la infección latente por CMV, otros agentes, como los esteroides, la ciclosporina, la rapamicina y el tacrolimus no lo son. Sin embargo, una vez que existe virus activo y en replicación, estos últimos agentes (en especial la ciclosporina y el tacrolimus) amplifican el nivel de replicación viral y la magnitud de la diseminación sistémica al abolir la respuesta citotóxica de células T específica contra virus en forma dependiente de la dosis. Estos agentes tienen un efecto semejante sobre las infecciones causadas por organismos relacionados, como el virus Epstein Barr, el virus varicela-zoster y el virus del herpes simple. Como resultado, los efectos del tratamiento combinado con anticuerpos antilinfocito y otro agente inmunosupresor, como la ciclosporina, son mucho mayores que los efectos de cada uno en forma aislada, y deben incluirse estrategias antivirales específicas según el esquema inmunosupresor que se use.^{8,10}

Evaluación clínica de la infección

RIESGO DE INFECCION

El riesgo de infección en los pacientes inmunosuprimidos, en especial por gérmenes oportunistas, está determinado en gran parte por la interacción de dos factores: el estado neto de inmunosupresión y el tipo de exposición del paciente a los patógenos. Si el estado neto de inmunosupresión es lo suficientemente grande, incluso las exposiciones leves a microbios inocuos pueden causar infecciones graves.⁸

El estado neto de inmunosupresión es una función compleja que incluye diversas condiciones [*ver antes*, Defectos específicos e inespecíficos de las defensas del huésped], aunque el tipo de tratamiento administrado tiene el papel principal. El principal determinante será la duración del tratamiento (área bajo la curva o la concentración del medicamento en la circulación sistémica en función del tiempo), más que las dosis diarias. Como resultado, ocurren diferentes tipos de infección en diferentes momentos durante el tratamiento con fármacos inmunosupresores. Aunque cada tipo de huésped inmunosuprimido tiene su propio calendario de infección, el principal riesgo en las primeras semanas a días después del inicio del estado de inmunosupresión está dado por infección bacteriana convencional, y las infecciones más exóticas, por hongos y protozoarios, ocurren solo después de un período considerable de tiempo de compromiso de las defensas del huésped.⁸

La exposición patogénica puede dividirse en dos categorías generales: la que ocurre en la comunidad y la hospitalaria. En la comunidad la principal preocupación es la exposición reciente y previa a *M. tuberculosis*, las micosis sistémicas del área geográfica (i.e, blastomycosis, coccidioidomycosis e histoplasmosis) y *S. stercoralis*, así como exposición aguda a patógenos

respiratorios como el virus de la influenza, el virus sincicial respiratorio y los adenovirus. En el hospital, la exposición a especies de *Aspergillus*, *Legionella*, *P. aeruginosa* y otros patógenos puede ocurrir en una de dos formas: exposición domiciliaria, en la que la exposición ocurre en la sala del paciente (en donde los brotes son relativamente fáciles de identificar por la asociación de varios casos) y exposición no domiciliaria, en la que la exposición ocurre en un quirófano o una sala de rayos X (en donde los brotes son más difíciles de identificar). La clave principal para la presencia de un riesgo no habitual es la ocurrencia de una infección en un momento en que el estado neto de inmunosupresión del paciente no la explica per se.^{7-9,11}

PREVENCION DE INFECCIONES

La primera consideración en pacientes inmunocomprometidos es la prevención de infecciones a través de las siguientes medidas: (1) limitando la entrada de microorganismos patógenos, (2) evitando las técnicas cruentas, (3) disminuyendo el número de microorganismos patógenos capaces de colonizar al paciente, y (4) mejorando los mecanismos de defensa del paciente [ver tabla 2]. Aunque por lo general estos enfermos se infectan por su propia flora colonizadora, esta flora está muy influida y modificada por la exposición al ambiente hospitalario. Menos del 10 por ciento de los pacientes con leucemia recién diagnosticada albergan *Pseudomonas* en su flora normal; sin embargo, a las cuatro semanas de hospitalización, más del 50 por ciento de dichos pacientes se habrán colonizado y la septicemia por *Pseudomonas* afectará a la mayoría de los individuos colonizados.^{11,12} Se pueden observar patrones similares con otros bacilos gram negativos resistentes a los antibióticos, con frecuencia *Klebsiella*, *Serratia*, *Enterobacter* o especies de *Acinetobacter*.^{11,12} El diseño apropiado y el mantenimiento de los sistemas de ventilación, la vigilancia regular de los sistemas de agua y la preparación de alimentos con bajo contenido microbiano ayudan a prevenir estas infecciones.¹³

Tabla 2 Principios generales en la prevención de infecciones en el huésped inmunosuprimido

Disminuir la entrada de microorganismos procedentes del medio hospitalario

- Evitar la hospitalización para estudios que pueden realizarse en consulta externa
- Separar a los pacientes con enfermedades potencialmente transmisibles
- Evitar el hacinamiento en salas de hospitalización y unidades de cuidados intensivos
- Vigilar que se cumplan las medidas estrictas de higiene entre médicos, enfermeras y ayudantes

Evitar procedimientos invasivos siempre que sea posible

- Emplear catéteres intravenosos y urinarios sólo cuando sea absolutamente necesario
- Cambiar diariamente las venoclisis, canalizaciones y frascos intravenosos colocados en las venas del cuerpo cabelludo
- Utilizar aparatos de asistencia respiratoria, en particular aquellos que requieren intubación, con gran cuidado y con vigilancia estrecha para asegurar que estén descontaminados de forma adecuada

Disminuir el número de microorganismos colonizantes

- Eliminar o disminuir las zonas de infección previa
- Considerar el empleo de profilaxis con isoniácida en pacientes con pruebas cutáneas o cambios radiológicos compatibles con tuberculosis antigua
- Vigilancia estrecha de las pruebas serológicas y del curso clínico en pacientes con evidencia de coccidioidomicosis o histoplasmosis antigua y que actualmente se encuentran inmunosuprimidos
- Considerar el aislamiento preventivo y técnicas de descontaminación gastrointestinal*

Reforzar los mecanismos de defensa del huésped

- Tratamiento satisfactorio de la enfermedad subyacente
- Prescribir nutrición y ejercicio adecuados
- Mejorar el trabajo respiratorio
- Control de la diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca congestiva o insuficiencia respiratoria
- Disminuir la obstrucción local causada por tumores
- Proteger la integridad de la mucosa oral y anorrectal
- Considerar la inmunoterapia
- Inmunización activa con vacunas contra la influenza y neumocócica
- Inmunización pasiva contra varicela, hepatitis y sarampión inmediatamente después de la exposición
- Inmunoglobulina intravenosa profiláctica (en pacientes con hipogamaglobulinemia)

*En la actualidad deben considerarse procedimientos de investigación

Los pacientes con neutropenia severa, en particular aquellos con leucemia aguda, tienen mayor riesgo de adquirir infecciones que amenazan la vida, por lo general causadas por flora endógena. Las técnicas de protección del ambiente (grandes sistemas de aislamiento de pacientes conocidos como islas de la vida o, más recientemente, cuartos con flujo aéreo

laminar), agentes antisépticos y antimicrobianos tópicos, dietas estériles y descontaminación intestinal con antibióticos no absorbibles, son las principales medidas usadas para prevenir infecciones en estos pacientes. Todas son tensionantes y costosas. Sin embargo, a la fecha no se ha demostrado que causen mayor supervivencia a largo plazo del paciente. El uso rutinario de aislamiento protector sólo no ayuda a evitar las infecciones en pacientes granulocitopénicos.¹¹

Se ha definido un fenómeno que ayuda a evitar ciertas infecciones nosocomiales: la resistencia a la colonización en el tubo digestivo. La flora bacteriana intestinal normal, en particular los organismos anaeróbicos, protegen contra ciertos patógenos potenciales adquiridos en el hospital tales como *Pseudomonas* y *Klebsiella*. Cuando se administra un tratamiento con antibióticos de amplio espectro, que deprimen la flora anaeróbica normal, se requiere un inóculo mucho más pequeño de lo normal para iniciar una infección: es decir, de 10^1 a 10^2 organismos en vez de 10^6 organismos. La mayor experiencia con las fluoroquinolonas, como la ciprofloxacina y la ofloxacina, que son activas contra flora aeróbica pero ineficaces contra anaerobios, y que mantienen intacta la resistencia a la colonización, sugiere que estos esquemas constituyen la manera más práctica de prevenir la sepsis por gram negativos en los pacientes neutropénicos.^{11,14-17}

La administración profiláctica de inmunoglobulina por vía intravenosa se ha usado en la prevención de infecciones en pacientes con LLC o con hipogamaglobulinemia primaria, y también puede ser útil en los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea y en enfermos pediátricos con SIDA. Sin embargo, es claro que antes de administrar este tratamiento y otras terapias inmunomoduladoras, debe evaluarse el costo beneficio.¹⁸⁻²¹ El tratamiento con inmunoglobulina intravenosa en dosis altas puede causar meningitis aséptica, en especial en individuos con historia de migraña.²²

Una nueva manera de aumentar las defensas en los huéspedes inmunosuprimidos incluye la administración de modificadores de la respuesta inmune,²³ citocinas y factores estimuladores de colonias. Por ejemplo, se ha demostrado que el interferón alfa corrigió el defecto inmunológico en un paciente con leucemia de células peludas, logrando la erradicación de una infección por *Mycobacterium avium* intracelular.²⁴ El interferón gama es útil para la prevención de infecciones en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica,²⁵ y el factor estimulador de colonias de granulocitos evita la fiebre y la neutropenia en enfermos sometidos a quimioterapia por cáncer pulmonar de células pequeñas,²⁶ además de que puede acortar la duración de la neutropenia febril en otros pacientes que reciben quimioterapia antineoplásica intensiva.²⁷

SINDROMES CLINICOS RELACIONADOS CON INFECCION

Fiebre sin datos de localización

Quizá el síndrome clínico de presentación más frecuente en pacientes inmunosuprimidos es el de fiebre sin datos clínicos de localización. Esta claro que existen causas no infecciosas que explican dicha fiebre, enfermedades malignas (en especial linfomas o leucemias, y con menor frecuencia otros tumores como el cáncer de células renales y el hepatoma), rechazo de aloinjertos en pacientes con trasplante de órganos, administración de tratamientos como suero antilinfocítico de origen equino o antibióticos. Sin embargo, más del 50 por ciento de estos casos de fiebre están causados por infecciones. Los pacientes inmuno suprimidos con fiebre y sin datos de localización pueden no mostrar signos usuales de inflamación.

La vía de entrada más frecuente es a través de pequeños desgarros en la mucosa gastrointestinal, sobre todo en la boca, faringe y región anorrectal. Las lesiones leves pueden causar bacteremia grave y dar lugar a abscesos evidentes. La otra vía de entrada son los pulmones (ver adelante), en donde un infiltrado mínimo a menudo se relaciona con bacteremias que ponen en peligro la vida.¹¹ Los organismos aislados con más frecuencia han sido bacilos gram negativos (v.gr., *Escherichia coli*, *Klebsiella* y *Pseudomonas*) y *Candida*.¹²

En los últimos años, debido a los efectos de la profilaxis con fluoroquinolonas y al aumento en el uso de catéteres de Hickman-Broviac para acceso intravenoso en el cuidado de pacientes con neutropenia, los microorganismos gram positivos se están convirtiendo en la causa más frecuente de bacteremias demostradas en este grupo de pacientes. Los organismos

involucrados incluyen los estreptococos que habitan el intestino y organismos gram positivos de origen cutáneo, como *S. epidermidis*, *S. aureus*, *Corynebacterium* (en especial del grupo JK) y *Clostridium*. Aproximadamente el 85 por ciento de estas infecciones pueden erradicarse sin retirar el catéter. Las principales excepciones para esto son los casos en que existe inflamación importante en el lugar de la salida del catéter o de un trayecto subcutáneo. De manera similar, las infecciones por especies de *Bacillus*, *Corynebacterium* grupo JK y especies de *Candida* en el lugar de salida del catéter también requieren la extracción del mismo para que el tratamiento sea satisfactorio. Cuando se utilizan catéteres con doble o triple vía resulta importante distribuir el tratamiento antimicrobiano esterilizante en forma rotatoria en cada una de las vías de entrada del catéter.^{12,15,28,29}

La rapidez es decisiva en el tratamiento del paciente neutropénico. Si el examen físico inicial, la radiografía de tórax, la tinción de Gram en orina no centrifugada y otras evaluaciones no aportan información, se debe comenzar el tratamiento empírico con antibióticos una vez que se han tomado muestras para cultivo. Para administrar una cobertura antimicrobiana amplia y aumentar el potencial de destrucción bacteriana sinérgica, el autor suele combinar una cefalosporina G una penicilina antipseudomona, o ambas, con un aminoglucósido. Las dosis únicas diarias de un aminoglucósido y ceftriaxona puede ser el método con mejor costo-beneficio para administrar este tratamiento.³⁰ La llamada monoterapia con los fármacos beta-lactámicos de amplio espectro como imipenem y ceftazidima se usa cada vez más,³¹ en especial para (1) pacientes con cuenta de granulocitos mayor de 100/mm³ y cuya única manifestación de sepsis es la fiebre, y (2) en pacientes con un motivo suficiente para evitar el tratamiento con aminoglucósidos (sobre todo aquéllos con deterioro o enfermedad renal u otológica). Incluso en pacientes con catéteres intravenosos, el tratamiento con vancomicina para la posible infección por gram positivos no suele iniciarse hasta demostrar dicha infección. Sin embargo, bajo las siguientes circunstancias debe considerarse la adición inmediata de vancomicina al esquema empírico: (1) si el paciente esta críticamente enfermo y hay datos evidentes de sepsis, (2) si el paciente muestra signos de progresión de la infección después de una respuesta inicial favorable con el tratamiento dirigido contra bacterias gram negativas, (3) si el sujeto presenta una estructura cardiovascular anormal que podría ser sembrada con facilidad por bacterias gram positivas invasoras, o (4) cuando existe un brote institucional de infección por gram positivos.^{12,15,17,19}

El tratamiento antibiótico empírico y la repetición de los cultivos y de las radiografías se mantiene durante cinco a siete días. Si no hay respuesta y los cultivos siguen siendo negativos, debe revalorarse al paciente. Dicha valoración incluye la repetición de cultivos en busca de bacterias patógenas, un examen cuidadoso en busca de enfermedades anatómicas como abscesos perirectales o neumonía oculta, y la exclusión de infecciones no bacterianas, en particular infecciones por *Candida* y *Aspergillus*. Cuando se demuestre una infección por estudios microbiológicos o exista una respuesta clínica definida a los antibióticos, se debe continuar con el tratamiento durante una o dos semanas después de que desaparezcan los signos clínicos. Están indicadas dos semanas de tratamiento en la mayoría de los pacientes con neutropenia grave.¹²

Una forma de infección oculta que amerita atención especial es la infección meníngea. Más del 90 por ciento de las meningitis en este grupo se deben a dos organismos: *C. neoformans* [ver adelante, Criptococosis] y *L. mono cytogenes*. Dicha infección se puede presentar de manera insidiosa y la única clave para el diagnóstico de infección meníngea grave puede ser la fiebre, la cefalea o la alteración del estado de conciencia.³²

Fiebre y neumonitis

La neumonía es la causa de muerte más frecuente en los pacientes inmunosuprimidos. Aunque aparecen infecciones por organismos exóticos en pacientes con fiebre y neumonitis, las infecciones bacterianas siguen siendo la causa más frecuente de neumonía [ver tabla 3]. Entre los pacientes inmunosuprimidos relativamente estables que adquieren neumonías, los neumococos son la causa más frecuente; entre los pacientes hospitalizados, los bacilos gram negativos son los agentes etiológicos más comunes. La neumonía bacteriana en pacientes inmunosuprimidos se parece a la de la población general: inicio agudo durante unas cuantas horas, aspecto radiológico característico y respuesta rápida al tratamiento, a menos que aparezca una infección agregada. Si esto ocurre, la situación es crítica, porque las infecciones asociadas causadas por

bacterias u hongos resistentes a los antibióticos son la causa principal de muerte en este grupo. El virus sincial respiratorio, un patógeno frecuente en los niños, es una causa importante de neumonía nosocomial y de neumonía adquirida en la comunidad en los adultos inmunodeprimidos.⁸

Tabla 3 Posibilidades diagnósticas en el paciente inmunosuprimido que presenta fiebre y un infiltrado pulmonar
Causas infecciosas • Neumonía bacteriana • Infección por <i>Legionella</i> y microorganismos parecidos a <i>Legionella</i> • Infección por <i>Nocardia</i> • Tuberculosis • Infección micótica • Infección viral (citomegalovirus, herpes simple, adenovirus, influenza) Causas no infecciosas • Tumores • Neumonitis por radiación • Neumonitis inducida por fármacos (bleomicina, busulfán, metotrexate, ciclofosfamida) • Reacción de leucoaglutininas • Hemorragia pulmonar • Embolia pulmonar • Insuficiencia cardíaca congestiva • Embolización pulmonar poslinfangiografía

Las infecciones debidas a *Mycobacterium tuberculosis* o *Nocardia*, *Aspergillus* o *Mucor* comparten varias características: presentación subaguda o crónica, en general en una a varias semanas, alto grado de cavitación en la radiografía, oxigenación relativamente conservada en los pacientes con enfermedad pulmonar muy extensa hasta etapas muy avanzadas de la enfermedad, y alta frecuencia de infecciones metastásicas hematógenas. La infección agregada es frecuente y las infecciones mixtas no son raras, sobre todo en el momento de la muerte. Con frecuencia, en pacientes inmunosuprimidos que mueren de neumonía tratada durante más de una semana se identifican varios agentes, por lo que es imposible encontrar el agente infeccioso primario en el estudio de autopsia. Dos organismos que pueden encontrarse en los pulmones en la autopsia son el virus del herpes simple y *Candida*. Estas son causas raras de infección primaria, pero a menudo están presentes en el momento de la muerte como parte de una infección agregada mixta.³³

El diagnóstico inmediato es esencial. La información basada en la cronicidad de la enfermedad, los antecedentes (en particular la naturaleza de la enfermedad subyacente y del tratamiento empleado) y el aspecto radiográfico, pueden disminuir de manera notable las posibilidades diagnósticas. La enfermedad de aparición aguda, en horas o en un día, es compatible con una infección bacteriana común o por *Legionella*, una reacción de leucoaglutininas, embolia pulmonar, hemorragia pulmonar o edema pulmonar agudo. Un comienzo subagudo sugiere infecciones por virus, *Pneumocystis*, o en algunos casos, *Aspergillus* o *Nocardia*. La evolución subaguda o crónica, durante una o varias semanas, es compatible con neumonitis por radiación, neumonitis inducida por tumores o medicamentos, o una infección por hongos, *Nocardia*, o tuberculosa. Aunque ningún aspecto radiológico es específico de la infección por un determinado microorganismo, ciertos

patrones son más característicos de algunos procesos que de otros. Una consolidación densa con broncograma aéreo fácilmente visible sugiere una infección neumocócica o por *Klebsiella*, una hemorragia pulmonar u otro proceso que afecte las vías aéreas distales. Un patrón intersticial sugiere una infección viral o por *Pneumocystis*, reacción por leucoaglutinas o enfermedad inducida por medicamentos. La aparición de nódulos cavitados sugiere infecciones por hongos, *Nocardia*, o tuberculosa.³³

Se debe buscar exhaustivamente el diagnóstico final con tinción de Gram y cultivo de muestras de expectoración. Cuando no se dispone de expectoración, muchos pacientes con neumonitis requieren un procedimiento diagnóstico más cruento. La elección del siguiente procedimiento diagnóstico depende de si la condición del paciente se deteriora y de la disponibilidad de expertos. Si la función pulmonar se está deteriorando rápidamente, una biopsia pulmonar a cielo abierto establecerá el diagnóstico en forma más rápida. Si la evolución es subaguda o crónica, existen otras alternativas: cepillado bronquial, aspiración pulmonar percutánea con aguja, lavado broncoalveolar o broncoscopia de fibra óptica con cepillado y/o biopsia transbronquial. Este último procedimiento aporta la mayor cantidad de datos.³³

Aspergilosis

El término aspergilosis cubre un grupo de diferentes enfermedades que tienen un impacto clínico importante en el pulmón y son causadas por varias especies del hongo dimorfo *Aspergillus*. Las enfermedades principales son la aspergilosis invasiva (que en raras ocasiones aparece en los individuos inmunocompetentes), un grupo de trastornos alérgicos, y el micetoma, en el cual *Aspergillus* coloniza una cavidad pulmonar preexistente o un área de bronquiectasia. Estas entidades se pueden superponer. Puede desarrollarse un micetoma en los pulmones lesionados por la aspergilosis alérgica broncopulmonar o por la enfermedad invasora. Puede desarrollarse enfermedad invasora en pacientes con enfermedad alérgica broncopulmonar que son tratados con dosis altas de esteroides.

Aspergillus puede ser inoculado directamente en varios lugares, incluyendo las válvulas cardíacas, lesiones dérmicas y el ojo después de procedimientos quirúrgicos. En la invasión tisular verdadera, el hongo crece en forma de hifas características que se ramifican por dicotomía en ángulos de 45°. En la naturaleza o como saprófito en humanos (v.gr., en un micetoma), se desarrolla una forma secundaria con micelios, que presenta los conidióforos característicos que producen las esporas infectantes.

Una sola especie de *Aspergillus*, *A. fumigatus*, es responsable de la mitad a dos tercios de la enfermedad clínica causada por estos hongos, y *A. flavus* produce la mayor parte de los casos restantes. En algunas ocasiones las enfermedades pueden estar causadas por *A. niger*, *A. glaucus* y, excepcionalmente, por otras especies.

EPIDEMIOLOGIA

En su habitat usual, como saprófitos en vegetales en descomposición, los organismos *Aspergillus* no son contagiosos. Las infecciones se producen cuando las esporas de estos hongos ubicuos adoptan la forma de aerosol en un medio de abiosis. No existe predisposición de raza, edad o sexo a las infecciones por *Aspergillus*.

Aunque la infección puede adquirirse en la comunidad, el principal riesgo para el paciente inmunosuprimido es la exposición a aire contaminado en el ambiente hospitalario. Algunos pacientes que se han sometido a cirugía cardíaca a cielo abierto, trasplante de órganos o médula ósea, o que con neutropenia prolongada después de la quimioterapia antineoplásica, han desarrollado infecciones que han puesto en peligro su vida al exponerse en su cama (exposición domiciliaria) o cuando son llevados al quirófano, a rayos X o al laboratorio de cateterismo para un procedimiento necesario (exposición no domiciliaria). La construcción en un hospital, que causa la liberación de gran número de esporas al medio ambiente, es especialmente riesgosa para estos pacientes.^{8,11} Aunque existe considerable heterogeneidad genética entre las cepas de *Aspergillus*, los nuevos sistemas de tipificación molecular han demostrado que los pacientes suelen infectarse con

una sola cepa, un dato que permite al clínico evaluar con rapidez si dos o más casos provienen del mismo origen ambiental.³⁴

La marihuana es otra causa posible de infecciones por *Aspergillus* en pacientes inmunosuprimidos. En un estudio controlado se cultivaron *Aspergillus* en 11 de 12 muestras de marihuana y se encontraron precipitinas contra *Aspergillus* en el suero en 11 de 21 fumadores.³⁵

PATOGENIA Y PATOLOGÍA

La infección por *Aspergillus* siempre es transmitida por el aire, de manera que su impacto en el pulmón no es sorprendente; también puede colonizar los senos paranasales, paladar y epiglotis. Puede haber implantación directa en las superficies lesionadas y, en raros casos, la infección se origina a partir de una fuente endógena gastrointestinal.³⁵

La forma más letal es la aspergilosis invasiva, que se observa principalmente en individuos muy inmunosuprimidos: pacientes con neutropenia severa y prolongada después de quimioterapia citotóxica, pacientes con enfermedades granulomatosas crónicas y pacientes que reciben esteroides u otros fármacos inmunosupresores, como los receptores de trasplantes. En raras ocasiones la aspergilosis invasiva se ha observado en pacientes con insuficiencia hepática o infecciones virales sistémicas y en individuos aparentemente normales.³⁵ Puede ocurrir aspergilosis pulmonar invasora en las etapas tardías del SIDA, en especial cuando coexisten otros factores de riesgo, como uso de esteroides, neutropenia, infecciones pulmonares previas, uso de marihuana o administración de antimicrobianos de amplio espectro.^{36,37}

La lesión patológica característica es una bronconeumonía necrosante acompañada de bronquitis e invasión de los vasos sanguíneos pequeños. Con cierta frecuencia los vasos pulmonares de mediano y gran calibre también pueden ser invadidos, ocluidos e incluso destruidos, produciendo de esta manera hemorragias abundantes o infartos. La invasión rápida y extensa de los vasos sanguíneos proporciona una vía de acceso al torrente circulatorio, produciendo una tasa elevada de diseminación metastásica, especialmente al cerebro, corazón, riñones, hígado y bazo.³⁵

Estudios experimentales han demostrado que existen dos mecanismos principales de defensa del huésped contra la aspergilosis pulmonar invasiva. En primer lugar, los macrófagos broncoalveolares bloquean la germinación de las esporas inhaladas de *Aspergillus*, impidiendo de esta manera la proliferación endobronquial de hifas necesaria para la invasión tisular (la función de los macrófagos es inhibida por la administración de esteroides). En segundo lugar, los neutrófilos, y posiblemente los monocitos, eliminan las hifas que se desarrollan.³⁵ Los neutrófilos y los monocitos de personas con SIDA tienen un defecto en su actividad antimicótica contra *A. fumigatus*, que puede explicar la mayor incidencia de aspergilosis invasiva en pacientes con SIDA avanzado.^{38,39}

Ciertos inmunomoduladores, como el factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (FEC-GM), el FEC-G y el interferón gama, corrigen estos defectos en la actividad *anti-Aspergillus*, ofreciendo nuevas opciones terapéuticas.⁴⁰⁻⁴²

Las especies *Aspergillus* generan tres formas diferentes de reacciones de hipersensibilidad pulmonar. La primera, que ocurre en pacientes con asma atópica, es mediada por una reacción de hipersensibilidad inmediata por anticuerpos IgE y produce broncoconstricción. La segunda, llamada aspergilosis broncopulmonar, también ocurre en individuos atópicos. Esta reacción se caracteriza por la colonización de las mucosas por *A. fumigatus* (otras especies de *Aspergillus* u otras especies de hongos son raras). Los componentes de la aspergilosis broncopulmonar incluyen reacciones de hipersensibilidad inmediata tipo I mediada por IgE que produce broncoespasmo; una reacción tipo III (reacción de Arthus o depósito de complejos inmunes) que produce inflamación bronquial y peribronquial, y quizá una reacción de hipersensibilidad tipo IV que ocasiona la formación de granulomas y la presencia de células mononucleares dentro del pulmón. Una variante probable de aspergilosis broncopulmonar es la sinusitis alérgica, que se ha observado en individuos atópicos con antecedentes de pólipos nasales. De nuevo, un defecto en la mucosa permite la colonización del

microorganismo y la implantación de hifas en la mucosa de los senos paranasales con eosinófilos reactivos y un conjunto de manifestaciones de hipersensibilidad. Finalmente, puede desarrollarse alveolitis alérgica extrínseca y presentarse como una neumonitis por hipersensibilidad en personas no atópicas después de la exposición repetida a esporas de *Aspergillus*. Esta respuesta suele observarse entre los agricultores. En estas personas parece estar relacionada una respuesta inmunológica tipo IV con lesión tisular mediada por linfocitos.^{35,43}

Las especies de *Aspergillus* pueden colonizar cualquier superficie mucocutánea anormal, la forma de colonia más común es el micetoma. En el micetoma, la forma saprófita del hongo dimorfo se encuentra como una bola micótica en una cavidad preexistente, como una caverna tuberculosa cicatrizada o una región de bronquiectasia. Un indicador del micetoma pulmonar es la presencia de conidióforos en la masa de mecelios. Los conidióforos se encuentran con muy poca frecuencia, a pesar de que existan infecciones masivas por *Aspergillus* en los tejidos.³⁵

MANIFESTACIONES CLINICAS Y DIAGNOSTICO

Aspergilosis invasiva

Las manifestaciones clínicas principales reflejan por lo general la vía de entrada primaria. En el 90 por ciento o más de las infecciones que se inician en los pulmones, los primeros síntomas son disnea, taquicardia, tos seca, dolor torácico de tipo pleurítico, hemoptisis, fiebre y calosfríos. La producción de esputo suele ser mínima. Los síntomas por lo general pueden correlacionarse fácilmente con los hallazgos radiológicos y patológicos de bronconeumonía necrosante, infarto pulmonar hemorrágico o ambos. Sin embargo, al principio de la enfermedad pueden existir síntomas pulmonares en ausencia de hallazgos radiológicos hasta en un tercio de los pacientes. En estos pacientes pueden ser útiles los gammagramas pulmonares con el fin de demostrar defectos de perfusión compatibles con el proceso patológico. El cuadro radiológico más característico muestra uno o más infiltrados nodulares que avanzan rápidamente, con frecuencia se cavitan y, a menudo, cruzan las fisuras pulmonares. También puede haber infecciones mixtas: *Aspergillus* puede complicar una neumonía bacteriana o viral primaria, o puede haber infección simultánea con *N. asteroides* o *M. tuberculosis*.³³

Cuando los pulmones no son la vía de entrada, los síntomas de presentación reflejan la patología básica de los órganos invadidos, incluyendo necrosis, infarto y hemorragia. Por ejemplo, en la invasión a los senos paranasales, puede haber cefalea, dolor a la palpación local, extensión a los senos venosos a la órbita, infarto y hemorragia. La invasión primaria de la piel por *Aspergillus* aparece en pacientes inmunosuprimidos cuando la piel ha sido traumatizada por una intervención quirúrgica, tela adhesiva o por la colocación de catéteres intravenosos. La lesión consiste en una placa eritematosa o violácea, edematosa e indurada, que progresa a una úlcera necrótica con una escara negra. La diseminación sistémica puede tener su origen en estas lesiones.³⁵

La diseminación suele aparecer en etapas relativamente tempranas en el curso de la enfermedad y se diagnostica en un 25 a 50 por ciento de todos los casos. Sin embargo, como los focos metastásicos de infección en el cerebro, ojos, piel, riñones, corazón y otros órganos pueden ser los primeros datos de aspergilosis invasiva, el diagnóstico puede no hacerse hasta una etapa muy avanzada de la enfermedad.^{35,44}

Se han descrito dos variantes de aspergilosis pulmonar invasiva. La primera, traqueobronquitis ulcerativa o pseudomembranosa, se observa en pacientes con SIDA y con otras formas de inmunosupresión. Suele consistir en una enfermedad localmente invasiva de las vías respiratorias, con frecuencia con diseminación sistémica y en ocasiones con invasión pulmonar concomitante. Sin tratamiento agresivo esta condición es rápidamente fatal.^{45,46} La aspergilosis pulmonar necrosante crónica (seminvasiva) es una variante de curso más lento. Los pacientes con esta variedad suelen tener inmunosupresión moderada debida a factores como desnutrición, administración de esteroides a dosis bajas, diabetes y alcoholismo, y tienden a padecer una enfermedad pulmonar crónica subyacente. Estos pacientes muestran datos clínicos de un proceso inflamatorio crónico progresivo fiebre, pérdida de peso, diaforesis nocturna y tos. Las radiografías muestran

destrucción progresiva del parénquima pulmonar. El manejo requiere tratamiento de la enfermedad subyacente y antimicótico.³⁵

El diagnóstico de aspergilosis invasora es difícil. Los cultivos repetidos de la expectoración o de las secreciones faríngeas o traqueales son positivos sólo en alrededor del 10 a 30 por ciento de los pacientes con enfermedad activa. Por lo general, los cultivos sólo son positivos en forma temporal, y los organismos se aíslan en número relativamente bajo. Para complicar aún más este aspecto, *Aspergillus* es un contaminante frecuente en los laboratorios. Sin embargo, es posible que se exagere el problema. El aislamiento de *Aspergillus* en un paciente inmunosuprimido que tiene síntomas concordantes, en especial si sufre neutropenia severa, debe ser motivo de gran atención, y más si la especie aislada es *A. fumigatus* o *A. flavus*.^{35,47}

Sin embargo, incluso con el estudio de expectoración y otros cultivos, el diagnóstico pasa inadvertido en el 75 por ciento de los pacientes. Los hemocultivos suelen ser negativos. Las pruebas serológicas para anticuerpos tienen poco valor diagnóstico, aunque la demostración de antígeno circulante puede ser útil. Se requiere de una biopsia agresiva para realizar un diagnóstico temprano y proporcionar un tratamiento eficaz.^{47,48}

Enfermedad alérgica

En pacientes con asma atópica aparece bronco constricción aguda como respuesta a la inhalación de esporas de *Aspergillus*. Otro tipo de reacción que afecta a los individuos atópicos es la aspergilosis broncopulmonar alérgica: un defecto de la mucosa ocasiona la colonización del árbol bronquial por el hongo. Los pacientes presentan sibilancias, fiebre, infiltrados pulmonares segmentarios, eosinofilia en el esputo y en la sangre, y precipitinas contra *Aspergillus*. El esputo es mucoso y contiene tapones macroscópicos de color café, que en realidad son fragmentos de la especie *Aspergillus*. Si no se interrumpe el proceso por medio de tratamiento con esteroides, finalmente se desarrollarán broncoquiequias saculares proximales y fibrosis pulmonar.³⁵ Esta entidad puede constituir un problema especial en los pacientes con fibrosis quística.³⁵

En individuos sin asma atópica puede desarrollarse alveolitis alérgica extrínseca por la inhalación de esporas de *Aspergillus*, aparecen disnea, tos seca, malestar general, mialgias, estertores e infiltrados pulmonares micronodulares difusos. Se pueden demostrar precipitinas séricas contra los antígenos del *Aspergillus*. Las pruebas de función pulmonar revelarán un defecto restrictivo claro. Se desarrolla fibrosis intersticial crónica si la entidad no se trata y continúa la exposición a esporas del *Aspergillus*. Esta enfermedad es bastante similar a la alveolitis alérgica extrínseca que se asocia con el pulmón del granjero y otras entidades similares.³⁵

El diagnóstico de las formas alérgicas de la aspergilosis depende de la identificación del síndrome clínico y la demostración de alteraciones inmunológicas específicas. Las pruebas cutáneas y los ensayos de precipitina son los métodos más útiles. En la aspergilosis broncopulmonar alérgica casi siempre puede demostrarse *Aspergillus* en la expectoración.⁴³

Micetoma

La manifestación clínica más importante del micetoma es la hemorragia, que puede poner en peligro la vida. En esta situación, *Aspergillus* rara vez es invasor, aún en el huésped inmunocomprometido. En la mayoría de los pacientes que tienen cavernas pulmonares grandes colonizadas por la bola micótica, el micetoma permanece asintomático durante mucho tiempo. Es probable que aparezca tos crónica, relacionada con la enfermedad pulmonar de fondo y con los efectos del *Aspergillus*.^{49,50} En un estudio británico clásico, 554 pacientes con cavernas mayores de 2.5 cm de diámetro fueron revisados dos veces en un periodo de tres años. Aproximadamente, el 15 por ciento tenía micetoma en la primera investigación y el 20 por ciento lo tenía tres años después, a pesar de un siete a 10 por ciento de incidencia de lisis espontánea entre los pacientes originalmente identificados. No se ha definido bien el riesgo de hemorragia. Se ha publicado que del 50 al 85 por ciento de los pacientes con micetoma tendrán hemoptisis en su vida, y una vez que esto ocurre existe un

riesgo del 20 al 30 por ciento de sufrir una hemorragia mortal posterior.^{49,50}

Los micetomas casi siempre se diagnostican en las radiografías simples.

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección para la aspergilosis invasora es la anfotericina B en dosis de 0.75 a 1.0 mg/kg/día, generalmente hasta una dosis total de 2 a 4 g. La ablación quirúrgica o la debridación de las lesiones necróticas solitarias puede ser un adyuvante útil al tratamiento médico. Muchos especialistas recomiendan asociar fluocitosina o rifampicina al esquema terapéutico cuando se demuestra infección metastásica por dos razones: se obtienen pocos resultados favorables cuando se administra anfotericina B sola en estos casos, y los estudios in vitro indican que un esquema de dos agentes es más eficaz que la anfotericina B aislada. En la actualidad se dispone de varias preparaciones lípidas o liposomales de anfotericina B, que pueden disminuir la toxicidad renal; sin embargo, aún no se ha establecido si estas preparaciones son tan eficaces como la fórmula original para tratar a pacientes inmunosuprimidos con enfermedad invasora. El itraconazol, un agente oral con actividad contra *Aspergillus*, requiere de un pH ácido en el estómago para su absorción y, en especial en pacientes graves, no se absorbe en forma confiable. Debido a esto, el autor reserva tanto el itraconazol como las fórmulas de lípidos de anfotericina B para usarse en el llamado tratamiento final para pacientes no graves que aún requieren tratamiento pero cuya función renal se ha deteriorado en forma significativa.^{35,47}

Los síndromes de aspergilosis alérgica se tratan eliminando el antígeno agresor, con administración cuidadosa de esteroides, y para los pacientes que tienen el síndrome asmático, con desensibilización. Sin embargo, la eficacia de esta última es discutible.^{35,43} Se ha demostrado que el uso de filtros electrostáticos contra polvo en los hogares de los pacientes es eficaz para eliminar el antígeno desencadenante y mejorar el estado clínico.⁵¹ El tratamiento adyuvante con itraconazol puede ser útil para esta condición, en especial en pacientes que requieren esteroides.⁵²

El tratamiento antimicótico por vía sistémica para los micetomas por *Aspergillus* no resulta de utilidad, el tratamiento de elección es la resección quirúrgica. La principal justificación para la cirugía es el riesgo de sufrir hemorragias que ponen en peligro la vida, las cuales se asocian con una mortalidad del cinco al 10 por ciento. Se desarrollan complicaciones posoperatorias importantes en alrededor del 20 por ciento de los pacientes;⁴⁷ que incluyen fístulas broncopleurales, problemas persistentes de espacio muerto, hemorragias y empiemas. La extensión de la enfermedad pulmonar subyacente es un dato predictivo importante de los resultados. Aunque se ha recomendado la extirpación quirúrgica de todos los micetomas, parece más lógico individualizar el tratamiento. Los factores a considerar son el estado general y la supervivencia esperada, el nivel de función pulmonar, el patrón de hemoptisis y el tipo de control médico disponible. Para el paciente con hemoptisis importante, pero con muy poca reserva pulmonar para permitir la cirugía, puede intentarse la insuflación intracavitaria de anfotericina B.

Mucormicosis

El término mucormicosis comprende varias infecciones invasivas por hongos de la familia *Mucoraceae*. Los patógenos principales son las especies de *Rhizopus*, *Mucor* y *Absidia*. Aunque los *Mucoraceae* están taxonómicamente separados de las especies de *Aspergillus*, la mucormucosis se parece mucho a la aspergilosis invasora.

EPIDEMIOLOGIA

Los hongos de la familia *Mucoraceae* son ubicuos, crecen como saprófitos de los vegetales en descomposición y otras materias orgánicas. No son contagiosos. La infección se limita, con pocas excepciones, a tres grupos de pacientes: diabéticos, en general aquellos con cetoacidosis, individuos inmunocomprometidos por enfermedades, en particular leucemia o linfomas, o por el tratamiento, en especial por corticosteroides, pacientes con sobrecarga de hierro que están en

tratamiento con desferroxamina (en especial los pacientes en hemodiálisis), adictos a drogas intravenosas y en individuos con superficies cutáneas o mucosas gravemente traumatizadas, con mayor frecuencia en aquellos con quemaduras o piel dañada por cinta Elastoplast contaminada con esporas del hongo. La mayor parte de los pacientes del último grupo tienen también alteraciones de fondo en los mecanismos de defensa.^{53,54}

PATOGENIA Y PATOLOGIA

La mucormicosis se inicia cuando los huéspedes susceptibles inhalan esporas en aerosol de Mucoraceae que se alojan en las vías respiratorias inferiores o en los senos paranasales. Las esporas también pueden ser inoculadas directamente en áreas de lesiones térmicas importantes o en otras superficies anormales. En el individuo normal, la respuesta intensa de los leucocitos polimorfonucleares controla y destruye el inóculo infectante, tal vez inhibiendo la germinación de las esporas y por actividad directa contra las hifas. En individuos con cetoacidosis esta respuesta está inhibida, quizá en parte por la ausencia o la baja actividad de factores séricos termoestables y dializables que inhiben normalmente el crecimiento del hongo. La corrección de la cetoacidosis normaliza el nivel de actividad de estos factores inhibidores. La hiperglucemia sin cetoacidosis puede ser incapaz de inhibir la respuesta del huésped. Por el tipo de pacientes que desarrollan mucormicosis es razonable suponer que la inmunidad celular también participa en la defensa del huésped contra las mucoráceas.^{53,54}

El tratamiento con desferroxamina se asocia con un mayor riesgo de mucormicosis en pacientes en hemodiálisis y en pacientes con síndromes de sobrecarga de hierro secundario a trastornos hematológicos. El complejo hierro-desferroxamina permite la captación de hierro por las especies *Rhizopus* y promueve su crecimiento, otros quelantes de hierro no tienen este efecto.^{54,57} La característica patológica de la mucormicosis es la invasión de vasos sanguíneos por hifas anchas y no septadas que se ramifican en ángulo recto, produciendo de esta manera infartos tisulares y un exudado inflamatorio negruzco característico. La invasión patológica de los vasos sanguíneos también causa hemorragia y predispone a la diseminación hematógena. La participación vascular en la mucormicosis quizá sea más notable que en la aspergilosis invasora, y aún dosis muy altas de agentes antimicóticos pueden no llegar a los tejidos afectados, por lo que resulta esencial la debridación quirúrgica extensa.^{53,54}

MANIFESTACIONES CLINICAS

Existen cuatro formas principales de mucormicosis: rinocerebral, pulmonar, diseminada y cutánea. En raras ocasiones los pacientes llegan a desarrollar enfermedad invasora en el tubo digestivo (por lo general, en sitios previamente dañados por otras enfermedades), en válvulas cardíacas (sobre todo válvulas artificiales), infección de prótesis vasculares, o infección de algunos otros sitios.^{53,54} Se han descrito lesiones cerebrales profundas en adictos a drogas intravenosas, se piensa que éstas son causadas por inyección directa de las esporas en la circulación.⁵⁸

Mucormicosis rinocerebral

La mucormicosis rinocerebral aparece típicamente en diabéticos, en especial en aquellos con cetoacidosis. Deberá investigarse la presencia de mucormicosis en cualquier paciente con depresión del estado de conciencia que no se recupere una vez que se han controlado las alteraciones metabólicas. La infección se observa con menos frecuencia en pacientes leucémicos o sometidos a trasplante renal, muchos de los cuales también son diabéticos o han recibido dosis elevadas de esteroides.^{53,54}

La infección rinocerebral comienza por lo general sobre el paladar o en los senos nasales, diseminándose dentro de la órbita y luego hacia el cerebro. También puede existir diseminación hematógena no contigua. Los síntomas iniciales son fiebre, cefalea, letargo y pérdida de la visión. Es posible que el signo más temprano sea una escara negra sobre el paladar o la mucosa nasal. Al diseminarse la infección es común la afección temprana de la arteria retiniana (dando lugar a ceguera, proptosis y trombosis del seno cavernoso), trombosis de la arteria carótida interna o ambas. Al progresar la infección de la

órbita resultan afectados los nervios craneales segundo, tercero, cuarto y sexto. El cuadro típico es el de un ojo ciego con proptosis que drena secreción purulenta negra necrótica, acompañada de ptosis, dilatación pupilar y oftalmoplejia completa. La extensión al cerebro causa mayor obnubilación y diversos síndromes neurológicos, debidos principalmente a invasión vascular y producción de infartos. En pacientes con defensas menos deterioradas la infección puede permanecer localizada en los senos paranasales o en la órbita, sin invadir el tejido nervioso.^{53,54}

El diagnóstico debe sospecharse por los datos clínicos y confirmarse mediante biopsia; no son de utilidad los hallazgos en el LCR ni los hemocultivos. Las imágenes tomográficas de los senos paranasales y el estudio gamagráfico de los huesos pueden ser muy útiles para dirigir la toma de la biopsia.

Mucormicosis pulmonar

La mucormicosis pulmonar se observa generalmente en pacientes con leucemia o linfoma. Como en la aspergilosis invasora, las manifestaciones cardinales son la hemorragia y el infarto pulmonar, siendo mínima la producción de esputo. Las radiografías muestran lesiones nodulares progresivas que se cavitan. Los síntomas principales son tos, fiebre, pleuritis, toxicidad y grados variables de disnea. La gamagrafía pulmonar perfusoria ayuda a demostrar la importante invasión vascular que aparece tempranamente en el curso de esta infección. Para hacer el diagnóstico es necesario realizar biopsia pulmonar.^{53,54,59}

Mucormicosis diseminada

La mucormicosis puede diseminarse virtualmente a cualquier órgano por vía hematógena, en particular en los pacientes con leucemia o linfoma. Los pulmones son a menudo la vía de entrada inicial. Dondequiera que los microorganismos produzcan metástasis, causan la combinación típica de invasión vascular, trombosis y hemorragia, dando lugar a infarto tisular, y produciendo diversos síndromes clínicos. Los intentos de cultivarlos microorganismos a partir de la sangre; LCR, orina o esputo fallan casi invariablemente, y con mucha frecuencia el diagnóstico no se confirma hasta el momento de la autopsia.^{53,54}

Mucormicosis cutánea

La mucormicosis cutánea se desarrolla cuando los organismos *Mucoraceae* se depositan en piel lesionada por traumatismos, quemaduras, catéteres para infusión intravenosa o incluso mordeduras de arañas, o como resultado de diseminación hematógena. Una causa importante de infección invasora es la aplicación de cita de Elastoplast en heridas quirúrgicas o sitios de punción intravenosa. Cualquiera que sea la forma inicial de la lesión cutánea, la invasión por *Mucoraceae* causa alteraciones cutáneas que varían de infarto tisular con una escara negra a alteraciones semejantes al ectima gangrenoso. Puede ocurrir diseminación hematógena desde estos sitios, y es indispensable que se realice una biopsia diagnóstica temprana para lograr la supervivencia del paciente.^{53,54,60}

DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

El único método inequívoco para el diagnóstico de la mucormicosis es la biopsia, que demuestra los microorganismos. Los métodos de inmunodiagnóstico y los cultivos de rutina no tienen valor en el diagnóstico de esta infección. Para lograr que el paciente sobreviva es necesario el diagnóstico y el tratamiento tempranos.

La anfotericina B es el único agente eficaz contra *Mucoraceae*, aunque han surgido algunas controversias acerca de la posibilidad de resistencia. Debido a que las áreas trombosadas e infartadas son difíciles de alcanzar, por lo común son necesarias dosis de 1 a 1.5 mg/kg/día (dosis total de 2.5 a 4.0 g), las cuales son significativamente mayores a las empleadas en el tratamiento de otras infecciones micóticas. El tratamiento antimicótico debe considerarse, incluso a estas dosis, como

auxiliar de la extirpación quirúrgica del tejido afectado. Debido a la naturaleza de la enfermedad, el tratamiento primario es la cirugía radical similar a la que se practica para el cáncer. En ocasiones puede requerirse cirugía mutilante, por lo que es fundamental hacer el diagnóstico de mucormicosis en una etapa inicial.

Candidiasis

La candidiasis (moniliasis) comprende un grupo de infecciones clínicas muy diferentes que van desde entidades triviales hasta las que ponen en peligro la vida, y son causadas por distintos hongos dimórficos que pertenecen al género *Candida*. Las especies de *Candida* más virulentas son *C. albicans* y *C. tropicalis*, las cuales pueden mantenerse en crecimiento micelial así como levaduriforme en los tejidos humanos. Estas especies son responsables de la mayoría de las infecciones clínicas, en especial en el huésped normal. Las especies menos virulentas (v.gr., *C. krusei*, *C. parapsilosis* o *C. guilliermondii*) existen por lo general en los tejidos sólo en fase de levadura y causan enfermedad sobre todo en pacientes inmunosuprimidos, individuos tratados con antimicóticos en los que la condición subyacente que causó la infección por cándida no se corrigió o después de la inoculación directa de tejidos lesionados (v.gr., heridas quirúrgicas o líneas intravenosas). Todos estos microorganismos se cultivan con facilidad sobre agar sangre o chocolate o sobre el medio de Sabourau.

EPIDEMIOLOGIA

Las especies de *Candida*, en particular *C. albicans*, son parte de la flora gastrointestinal y orofaríngea normal en la mitad de la población, de la flora de la piel de un cinco por ciento de la población en forma intermitente, de la flora habitual de la vagina del 20 por ciento de las mujeres no embarazadas y del 30 por ciento de las embarazadas. Los individuos con más riesgo de padecer infecciones por *Candida* son los diabéticos, las mujeres embarazadas o que están tomando anticonceptivos orales, los enfermos que reciben corticosteroides o antibióticos, los que tienen enfermedades inmunosupresoras como leucemia, linfoma o SIDA, los que reciben tratamiento inmunosupresor como parte del trasplante de órganos, los pacientes sometidos a cirugía mayor, en especial intrabdominal, y los que tienen alteraciones en la barrera mucocutánea de defensa que permiten que se produzca una infección invasora (v.gr., pacientes con sondas vesicales, intraperitoneales o catéteres intravenosos, adictos a drogas y pacientes con lesiones cutáneas). En los últimos años las nuevas técnicas de tipificación molecular disponibles han demostrado epidemias nosocomiales de candida invasora, en especial en pacientes quirúrgicos, que son causadas por transmisión a través de las manos del personal médico, por persistencia de estos organismos en equipo médico no desechable y en objetos inanimados en el hospital, y por crecimiento en líquidos intravenosos que contienen glucosa. De especial interés es el dato de que muchas de estas infecciones nosocomiales son causadas por cepas y especies de *Candida* que son relativamente resistentes a los agentes antimicrobianos.^{61,65}

PATOGENIA Y PATOLOGÍA

Los organismos *Candida* se adhieren a las superficies epiteliales al fijarse a receptores específicos sobre la superficie de las células. El grado de replicación del hongo depende de la cantidad de glucosa y glucógeno presente en las secreciones que bañan estas superficies mucosas. En las personas con diabetes, en las mujeres embarazadas y en los pacientes que toman anticonceptivos orales o esteroides existe una mayor disponibilidad de nutrientes. Al suprimir la flora bacteriana normal, los antibióticos de amplio espectro permiten que exista mayor cantidad de nutrientes y pueden eliminar a bacterias como los lactobacilos vaginales, que antagonizan el crecimiento de *Candida*. Este tratamiento puede crear un vacío ecológico que *Candida* llena con rapidez.

Incluso con la proliferación, la infección no tiene importancia a menos que se penetren las superficies mucocutáneas. Los traumatismos, tumores, instrumentación e inmunosupresión pueden proporcionar un acceso al torrente sanguíneo con diseminación. Lo mismo ocurre con el tratamiento intravenoso, en especial la nutrición parenteral, y con el uso de drogas

intravenosas.

Las defensas del huésped que parecen más importantes para prevenir la infección por *Candida* son un número adecuado de neutrófilos funcionalmente normales, y una función e interacción normal entre los linfocitos y los monocitos. La fagocitosis a través del sistema de mieloperoxidasas-peróxido de hidrógeno y un grupo de proteínas candidiásicas dentro de los gránulos de los neutrófilos, ayudan a limitar la invasión por *Candida*. La relativa propensión (o resistencia) a estos mecanismos destructores parece correlacionar con la virulencia inherente a las diferentes especies de *Candida*.^{66,67}

En los pacientes neutropénicos con cáncer, la proliferación y la invasión participan en la candidiasis. El tratamiento antibacteriano permite la proliferación y la escasez de neutrófilos permite la invasión candidiásica. Por tanto, no es sorprendente que exista una relación entre el grado de colonización y la probabilidad de enfermedad invasora en estos pacientes.⁶⁸ En los pacientes quirúrgicos graves se ha observado una relación similar entre el grado de colonización y el riesgo de enfermedad invasora.⁶⁹

El aumento de la virulencia de *C. albicans* y de *C. tropicalis* se relaciona aparentemente con su fase de micelio, la cual es más resistente a los sistemas de los neutrófilos y de los linfocitos-monocitos del huésped que la fase levaduriforme de las otras especies de *Candida*. Asimismo, al parecer *C. albicans* y *C. tropicalis* se adhieren a los tejidos del huésped y a las prótesis con más firmeza que otras especies de *Candida*.⁷⁰

La lesión típica de la infección por *Candida* es la formación de un microabsceso de neutrófilos, en lugar de la reacción granulomatosa que se observa con otros hongos. En la candidiasis diseminada son comunes los microabscesos miliares en los riñones, corazón, piel, pulmones y cerebro; en estos casos la afección ocular suele ser granulomatosa. Rara vez, con la infección crónica de larga duración, llega a aparecer una reacción granulomatosa en otros tejidos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Candidiasis de mucosas

La proliferación de *Candida* sobre las superficies mucosas de la orofaringe, aparato gastrointestinal o de la vagina puede dar lugar a síntomas locales que son moderadamente severos en el individuo normal. En el paciente inmunosuprimido, la sintomatología es más severa y quizá se acompañe de invasión y diseminación. En la orofaringe se observan placas blancas, aisladas y elevadas sobre una base eritematosa; pueden acompañarse de dolor, pero a menudo son asintomáticas. En el esófago los síntomas habituales son disfagia y dolor retroesternal intenso; el comienzo con frecuencia se relaciona con la administración de tratamiento antimicrobiano de amplio espectro. A pesar de que suele hacerse un diagnóstico de probabilidad, este debe confirmarse mediante esofagoscopia (la técnica más sensible) o deglución de bario. El trago de bario revela pliegues mucosos irregulares que en ocasiones semejan várices esofágicas; la presencia de atonía y peristalsis disminuida son características constantes. En pocos casos la luz esofágica puede reducirse de manera notable. Pueden observarse cambios similares en pacientes con esofagitis herpética severa.⁷⁰

La paciente con candidiasis vaginal usualmente se quejará de exudado vaginal cremoso, dispareunia, prurito y disuria. La infección clínica habitualmente se presenta después de un tratamiento antimicrobiano, sobre todo en pacientes que están embarazadas o están tomando anticonceptivos orales.

Candidiasis cutánea

Varios síndromes cutáneos pueden ser causados por la infección por *Candida* y se discuten en la sección de Dermatología.

Candidiasis mucocutánea crónica

La candidiasis mucocutánea crónica afecta la piel, pelo, uñas y mucosas, y está causada por defectos en la función de los linfocitos T. Cerca de la mitad de los pacientes también cursan con hipoparatiroidismo, enfermedad de Addison o, con menor frecuencia, hipotiroidismo o diabetes con autoanticuerpos contra la glándula disfuncionante. Otros estados autoinmunes pueden estar presentes, como anemia perniciosa, insuficiencia ovárica y hepatitis crónica activa. En la mayoría de los casos el defecto de la inmunidad celular se limita a las defensas del huésped contra las especies de *Candida* y los dermatofitos antigénicamente relacionados. Debido a que la inmunidad mediada por células contra otros organismos permanece normal y los sistemas de anticuerpos, complemento, neutrófilos y retículoendotelial continúan funcionando, estos pacientes no desarrollan candidiasis generalizada ni infecciones con otros microorganismos que pongan en peligro la vida.

Peritonitis por Candida

La peritonitis por especies de *Candida* suele ocurrir después de cirugía del intestino (especialmente después de una úlcera de duodeno perforada), después de trasplantes de hígado o como complicación de la diálisis peritoneal ambulatoria crónica. Tanto en los individuos inmunocompetentes como en los pacientes inmunodeprimidos, las manifestaciones clínicas de la peritonitis por *Candida* (fiebre, dolor abdominal y alteraciones funcionales intestinales) son mucho más leves comparadas con las infecciones bacterianas y, por lo general, no se asocian con enfermedad diseminada. En los pacientes con alteraciones en las defensas del huésped puede ocurrir enfermedad diseminada.⁷⁰

Endocarditis por Candida

La endocarditis por *Candida* aparece en pacientes sometidos a cateterismo intravenoso prolongado, en individuos en quienes los microorganismos *Candida* fueron introducidos en el momento de someterlos a cirugía cardíaca y en los adictos a la heroína que se inyectan por vía intravenosa drogas ilícitas contaminadas. La endocarditis por *Candida* es muy parecida a la endocarditis producida por las bacterias convencionales, con excepción de dos características: las vegetaciones por *Candida* son mucho más grandes y friables que las bacterianas, y los fenómenos embólicos principales que incluyen las grandes arterias del cerebro, riñones, bazo y extremidades, son la regla más que la excepción. El tratamiento antimicrobiano aislado fracasa casi siempre; es necesaria la cirugía (sustitución de la válvula contaminada), combinada con el tratamiento médico.⁷⁰

Candidiasis pulmonar

Con frecuencia se cultiva *Candida* del esputo y muestras de secreción bronquial, o a partir de las biopsias pulmonares en los estudios de autopsia. Los microorganismos de *Candida* suelen encontrarse como comensales que colonizan el árbol traqueobronquial pero no invaden el parénquima pulmonar. Aunque la neumonía primaria por *Candida* existe como una entidad clínica en el enfermo inmunosuprimido, es rara, no puede diagnosticarse en forma inequívoca por el examen del esputo o mediante pruebas serológicas, y su diagnóstico debe aceptarse sólo cuando se demuestra por biopsia pulmonar. *Candida* también llega a invadir el pulmón y produce microabscesos como parte de una diseminación hematógena generalizada. Rara vez las especies de *Candida* producen síndromes clínicos semejantes a los causados por las especies de *Aspergillus*, esto es, enfermedad broncopulmonar alérgica o un micetoma dentro de una cavidad preexistente.^{33,71}

Candidiasis de vías urinarias

La forma más frecuente de candidiasis de las vías urinarias se relaciona con el uso crónico de sondas. La diseminación a partir del tracto urinario es muy rara, incluso en pacientes con un trasplante renal, a menos de que exista manipulación operatoria o neutropenia severa. Es posible que grandes bolas micóticas de *Candida* contribuyan a una uropatía obstructiva sin ser verdaderamente invasiva, en especial en niños que tienen alteraciones anatómicas importantes del aparato urinario

La infección ascendente primaria del riñón por *Candida* es muy rara, aunque los riñones son quizá el principal lugar de siembra metastásica cuando existe invasión del torrente sanguíneo a partir de otro foco infeccioso.

Candidiasis diseminada

La invasión del torrente sanguíneo y la diseminación metastásica posterior aparecen en tres situaciones clínicas. Con mucho, la más frecuente es la del paciente con un catéter intravenoso, llegando a ser relativamente común la candidiasis diseminada en esta situación, sobre todo en relación con la hiperalimentación intravenosa.⁷⁰ En segundo lugar, los pacientes que son sometidos a cirugía y tienen zonas de proliferación de *Candida* (a menudo dentro del aparato digestivo) llegan a desarrollar infección diseminada cuando son manipulados o traumatizados de alguna manera. Finalmente, los individuos con neutropenia, sobre todo los que tienen leucemia y también reciben esteroides y tratamiento citotóxico, o los pacientes con defectos importantes de la función e interacción linfocito-monocito, ocasionalmente desarrollan invasión del torrente circulatorio a partir de un foco gastrointestinal.^{70,72-74} Los receptores de trasplante hepático tienen especial riesgo de infección invasora por *Candida* como un resultado combinado de cirugía mayor en sitios colonizados por estos organismos, cuidados intensivos con múltiples accesos venosos, tratamiento inmunosupresor intensivo y, con frecuencia, uso de antibióticos de amplio espectro.^{8,75,76}

La lesión metastásica más frecuente por la invasión del torrente sanguíneo es la endoftalmitis por *Candida*, en especial en los pacientes que reciben hiperalimentación. El examen repetido del fondo del ojo es obligatorio si se sospecha candidiasis diseminada o cuando se prolonga la hiperalimentación.^{70,74} La lesión consiste en áreas blancas de coriorretinitis como pelotas de algodón que se extienden hacia el vítreo. Otros lugares de infección metastásica incluyen las meninges, los huesos y articulaciones, y el miocardio. Algunos pacientes con infección diseminada presentan una dermatosis que sugiere el diagnóstico; se caracteriza por lesiones cutáneas macronodulares, eritematosas, algunas veces hemorrágicas que miden de 0.5 a 10 cm. Para poder realizar un diagnóstico precoz, dichas lesiones deben biopsiarse.

Cada vez se identifica con más frecuencia la infección hepatoesplénica focal, anteriormente una rara consecuencia de candidiasis diseminada en el paciente neutropénico. Los datos claves para identificar esta entidad incluyen fiebre persistente en pacientes neutropénicos cuyo recuento de granulocitos está volviendo a cifras normales, dolor en la parte superior del abdomen, elevación de la fosfatasa alcalina, y con menos frecuencia, leucocitosis de rebote. Durante la etapa de neutropenia severa, el ultrasonido y la tomografía computarizada a menudo son negativos, y los hallazgos característicos de infección local no aparecen sino hasta que se observa un nivel adecuado de neutrófilos circulantes. El diagnóstico, laparoscópico cuando sea posible, requiere de biopsia para estudio morfológico y cultivo.^{77,78}

La evolución clínica de la invasión sanguínea por *Candida* se relaciona en forma importante con la función inmunológica. En los individuos inmunológicamente normales con candidemia transitoria secundaria a un catéter intravenoso es rara la infección metastásica; la funguemia puede tratarse satisfactoriamente eliminando el foco de infección. En el enfermo inmunocomprometido, la funguemia pasajera es muy importante. Más del 50 por ciento de estas candidemias se relacionan con infección visceral profunda y, por consiguiente, es obligatorio el tratamiento antibiótico sistémico.^{74,77}

DIAGNOSTICO

La infección mucocutánea puede diagnosticarse en forma simple por el examen microscópico y cultivo de muestras obtenidas de los sitios afectados. El diagnóstico de endoftalmitis se hace usualmente mediante examen fundoscópico. La identificación de la endocarditis e infección diseminada constituye la principal dificultad diagnóstica: en más del 50 por ciento de los casos los hemocultivos de rutina son negativos o tardan un tiempo antes de volverse positivos, incluso cuando se utiliza el método más sensible, la lisis por centrifugación. Varios estudios demuestran que el diagnóstico premortem de la candidiasis diseminada se realiza en solo al 15 al 40 por ciento de los pacientes. Por ello se ha dedicado un gran esfuerzo al desarrollo de técnicas que no dependan del cultivo para un diagnóstico temprano. Desafortunadamente, la

frecuencia de resultados falsos positivos y falsos negativos es muy elevada. Sin embargo, recientemente la detección de antígenos como la enolasa en suero ha correlacionado con la presencia de infección invasora; este estudio parece promisorio para el diagnóstico temprano de la infección clínicamente importante.^{70,74,79,80}

TRATAMIENTO

Para el tratamiento óptimo de la infección por *Candida* es necesaria la corrección del problema de fondo, que predispone a la proliferación, y el inicio de quimioterapia específica para el síndrome clínico. Para corregir los factores predisponentes debe suspenderse la administración de antibióticos de amplio espectro, controlarse la hiperglucemia, detener la maceración de la piel, disminuir el tratamiento citotóxico y con corticosteroides, tratar la infección por VIH y retirar los catéteres intravenosos y urinarios.

La elección entre el tratamiento tópico o sistémico depende de la naturaleza de la infección. La infección mucocutánea normalmente responde a la corrección de los factores predisponentes y al tratamiento tópico en los pacientes inmunocompetentes, en los receptores de trasplante de órganos y en los pacientes con tumores sólidos. La candidiasis cutánea y vaginal se trata de manera eficaz con cremas o lociones que contienen nistatina, clotrimazol y miconazol. En pacientes con candidiasis vulvovaginal recurrente puede ser más eficaz el tratamiento sistémico con fluconazol o itraconazol que el tratamiento tópico.⁸¹ En ocasiones el tratamiento concomitante de la pareja sexual aumenta la eficacia del tratamiento. Las tabletas de clotrimazol, los gargarismos y la deglución de suspensiones de nistatina o anfotericina B, cuatro o seis veces al día, suelen eliminar la enfermedad orofaríngea y ayudan a eliminar la infección esofágica. Es necesario recalcar que el tratamiento con nistatina oral y vaginal no tienen utilidad en el síndrome de hipersensibilidad por candidiasis (o asociación con levaduras), que consiste en la atribución de varios síntomas (como malestar general, fatiga y falta de concentración mental) a la proliferación candidiásica.⁸² Sin embargo, la existencia de este síndrome está aún en duda.

Se necesita un tratamiento sistémico para los pacientes con infección mucocutánea que no responde al tratamiento tópico y para los pacientes con inmunodepresión importante, como los pacientes con SIDA, pacientes neutropénicos con cáncer y receptores de trasplante de médula ósea. En la actualidad se utilizan cuatro esquemas sistémicos: fluconazol (150 a 400 mg/día por vía oral o I.V.), itraconazol (200 a 400 mg/día por vía oral), ketoconazol (200 a 400 mg/día por vía oral) y dosis bajas de anfotericina B (5 a 10 mg/día I.V.). La facilidad de administración del fluconazol, así como su eficacia y ausencia de efectos colaterales lo convierten en el medicamento de elección [ver adelante, Tratamiento antimicótico con azoles para el huésped inmunosuprimido].

En los individuos con infección diseminada, el tratamiento de elección sigue siendo la anfotericina B por vía intravenosa a dosis completas (dosis total de 1.0 a 2.5 g). Sin embargo, experiencias recientes sugieren que el fluconazol (400 a 800 mg/día por vía oral o I.V.) ofrece una eficacia comparable con mucho menos toxicidad que la anfotericina B para el tratamiento de *C. albicans* o *C. tropicalis*.⁸³ Se ha demostrado que el fluconazol es especialmente útil en pacientes con candidiasis hepatoesplénica⁸⁴ y puede ser útil en el tratamiento temprano de pacientes quirúrgicos graves en los que puede ser difícil distinguir entre la colonización extensa y la invasión por *Candida*.⁸⁵

Se ha intentado administrar tratamiento con fluconazol en pacientes neutropénicos con cáncer y receptores de trasplante de médula ósea para prevenir la candidiasis invasora. El fluconazol oral parece prevenir la infección superficial e invasora por *C. albicans* y *C. tropicalis* en estos pacientes.⁸⁶ Algunas instituciones han observado un aumento concomitante en el número de infecciones por *C. krusei*, *C. glabrata* y quizá otras especies menos comunes que son más resistentes al tratamiento.⁸⁷ La profilaxis con fluconazol es por lo menos tan eficaz como la anfotericina B por vía oral para prevenir la infección micótica invasora y tiene menos toxicidad.⁸⁸ Sin embargo, aún no se ha definido el beneficio exacto de la intervención con fluconazol en pacientes con neutropénicos con cáncer y en receptores de trasplante de médula ósea.

Criptococosis

La criptococosis (torulosis) es una enfermedad micótica generalizada causada por el microorganismo levaduriforme *C. neoformans*, que afecta principalmente al sistema nervioso central. El microorganismo se encuentra en todo el mundo; los lugares contaminados con excretas de palomas, y con menos frecuencia con excretas de pollos, son de mayor peligro. *C. neoformans* puede cultivarse sin mucha dificultad en agar chocolate o en los medios habituales para hongos, como el medio de Mycosel o de Sabouraud; el hongo usualmente crece entre cuatro a siete días después de la inoculación.⁸⁹

EPIDEMIOLOGIA

Se considera que la infección con *C. neoformans* se adquiere por inhalación de partículas que contienen el microorganismo. La transmisión de persona a persona nunca se ha demostrado. La exposición a las excretas de paloma parece ser la principal causa de la enfermedad. La infección asintomática probablemente esté bastante difundida. La criptococosis aparece con más frecuencia en el sexo masculino, quizá por la mayor exposición al microorganismo por motivos ocupacionales o vocacionales. La raza y la edad no implican una predisposición especial, aunque la mayoría de los pacientes son adultos. La mayoría de los pacientes que desarrollan criptococosis clínica tienen defectos detectables en las defensas del huésped. Sin embargo, la infección invasora por criptococos puede desarrollarse en individuos sanos, al parecer después de una exposición intensa.⁸⁹

PATOGENIA Y PATOLOGÍA

Es probable que la patogenia de la criptococosis sea muy similar a la de la tuberculosis y a la de micosis sistémicas. Los microorganismos en aerosol son inhalados y depositados hasta la periferia de los pulmones, donde se establece una infección subpleural. Posteriormente la infección se extiende a través de los linfáticos regionales hacia los ganglios linfáticos que drenan los hilos pulmonares. Lo más común es que la infección sea erradicada de estos sitios, lo que permite la curación. En ocasiones la infección se disemina, o se desarrolla una lesión pulmonar persistente. Aunque se desconoce la incidencia real de la criptococosis, parece ser relativamente elevada.⁸⁹

En la naturaleza los criptococos no suelen estar encapsulados, pero después de ser inhalados muchos comienzan a formar una cápsula de polisacáridos. Los macrófagos alveolares pueden detener la infección, pero no destruyen a los microorganismos. Las cepas no encapsuladas son vulnerables a los neutrófilos y monocitos, pero el desarrollo de la cápsula tiene un efecto antifagocítico notable. *C. neoformans* no produce toxinas y es más bien inerte como estímulo, provocando al menudo una respuesta inflamatoria escasa o nula. En ocasiones se produce una reacción de cuerpo extraño en lugar de la reacción usual con abundantes leucocitos.

La inmunidad celular tiene un papel primordial limitando la extensión de la infección: tanto las células T como las células asesinas naturales son capaces de inhibir el crecimiento de los criptococos.⁹⁰ Existe una mayor incidencia de la enfermedad entre los pacientes con disfunción de los linfocitos T (v.gr., pacientes con SIDA, enfermedad de Hodgkin, sarcoidosis o en aquellos que están recibiendo corticosteroides).⁸⁹ El polisacárido capsular de *C. neoformans* parece aumentar la infección por VIH y puede acelerar la evolución del SIDA.⁹¹

Una función adecuada de monocitos y macrófagos también parece ser importante en la limitación de la extensión de la enfermedad.⁹² Los anticuerpos anticapsulares potencializan la destrucción de los criptococos por los mononucleares humanos y aumentan el efecto terapéutico de la anfotericina B.⁹³

Pueden observarse diversas alteraciones patológicas, desde inflamación escasa o nula hasta lesiones que muestran una respuesta inflamatoria aguda o crónica. El tipo de reacción observada refleja en parte la edad de la lesión, la formación de granulomas sin calcificación es diagnóstica de lesiones antiguas. El tejido necrótico varía considerablemente, desde

ninguno en la mayoría de los casos, hasta la caseificación extensa con cavitación en unos cuantos pacientes. En el sistema nervioso central el hallazgo más común es una meningitis basal en la que existe un exudado mucoide adherente. Algunas veces llega a encontrarse en el cerebro una estructura gelatinosa, mucoide, parecida a un tumor, que contiene muchos microorganismos y mínima reacción tisular. Los efectos clínicos están causados principalmente por la presencia física de la masa más que por la virulencia del microorganismo. Lesiones similares se observan en los pacientes inmunosuprimidos, aunque una variante en particular está aparentemente limitada a los individuos con defectos graves en la inmunidad celular (v.gr., SIDA). En esta variedad se produce diseminación miliar de criptococos que pueden demostrarse en lesiones individuales, sin ninguna reacción inflamatoria.⁸⁹

En las lesiones que sólo contienen unas cuantas células inflamatorias, las tinciones con hematoxilina y eosina a menudo muestran el microorganismo criptocócico rodeado por un número variable de histiocitos. En otras lesiones son necesarias las tinciones para hongos de Gridley y la de ácido periódico de Schiff (PAS) para observar con claridad los microorganismos; la tinción de mucicarmina de Mayer es relativamente específica para *C. neoformans*.

MANIFESTACIONES CLINICAS

Criptococosis pulmonar

La infección del pulmón con *C. neoformans* tiende a ser subaguda o crónica, con poca reacción o toxicidad sistémica. A menudo es relativamente asintomática, incluso en casos con enfermedad pulmonar difusa demostrable por radiografía de tórax. La criptococosis pulmonar progresiva es una causa rara de muerte.⁸⁹

Los huéspedes inmunosuprimidos presentan un patrón similar. Sin embargo, estos pacientes tienen una tasa más alta de diseminación, especialmente a las meninges. La mayoría de los casos de enfermedad miliar ocurren en esta situación. En el paciente con SIDA suele existir enfermedad intersticial, que se detecta, en forma típica, durante el estudio radiológico, casi siempre asociada a infección diseminada. No es sorprendente que la mortalidad en estos casos sea hasta del 50 por ciento.⁹⁴

El dato radiológico típico de la infección criptocócica pulmonar es una masa o una consolidación segmentaria, en ocasiones con cavitación. La lesión llega a confundirse fácilmente con un tumor u otras causas de lesión redondeada. También pueden observarse nódulos múltiples o enfermedad diseminada, ya sea con un patrón intersticial o miliar. La identificación de *C. neoformans* en los cultivos de esputo no demuestra que la lesión observada con los rayos X sea causada por este microorganismo, ya que *Cryptococcus* puede estar solo colonizando el árbol traqueobronquial. Pueden aparecer infecciones mixtas, debidas a criptococos y otros microorganismos, usualmente *N. asteroides* o *M. tuberculosis*.^{33,89}

Criptococosis del sistema nervioso central

La manifestación más importante de la infección criptocócica es su efecto sobre el SNC. Las lesiones ocupativas del cerebro y la médula espinal son una complicación bien reconocida, aunque relativamente poco frecuente. La meningitis y la meningoencefalitis por criptococos son infecciones relativamente comunes del sistema nervioso central. Los criptococos son una causa típica de meningitis crónica que es mortal de forma inexorable si no se trata. El comienzo clínico pocas veces es agudo y durante las semanas que transcurren antes de que la enfermedad sea diagnosticada, los intervalos asintomáticos no son raros. El síntoma inicial más frecuente es la cefalea persistente, con o sin fiebre. Del 5 al 20 por ciento de los pacientes no presentan cefalea. La náusea, el mareo, la ataxia, el deterioro mental y la irritabilidad son síntomas frecuentes. Las convulsiones son excepcionales al comienzo, pero algunas veces se desarrollan al progresar la enfermedad, así como la disminución de la agudeza visual, diplopia y paresia o hiposensibilidad facial. Existe papiledema en cerca de una tercera parte de los casos y parálisis de nervios craneales en la quinta parte. Además, puede ocurrir endorralmitis, lo que contribuye a la degeneración visual. Recientemente se ha demostrado que puede presentarse pérdida visual catastrófica causada por invasión del nervio óptico en pacientes con meningitis criptocócica.⁹⁵ Aunque algunas veces el paciente

manifiesta rigidez de nuca, el desarrollo de meningismo franco es poco frecuente. Las lesiones neurológicas focales son bastante raras, con excepción de las debidas a los efectos de la meningitis basilar sobre los nervios craneales. Al progresar la enfermedad puede desarrollarse hidrocefalia. El curso de la infección llega a ser más rápido en los pacientes inmunosuprimidos, en especial en los que tienen SIDA o enfermedad de Hodgkin en estado avanzado o que han recibido corticosteroides en dosis altas durante tiempo prolongado. En estos enfermos la meningitis se relaciona a menudo con infección extraneural de la piel, pulmones, sistema esquelético y vías urinarias.^{89,96,97}

En los pacientes con meningitis criptocócica, los factores pronósticos asociados con una mala evolución clínica son la presencia de infección por VIH o un proceso linforreticular maligno de fondo, la necesidad de continuar el tratamiento con esteroides en dosis mayores de 20 mg de prednisona al día, un examen de líquido cefalorraquídeo que revela presión inicial elevada, nivel bajo de glucosa, menos de 20 leucocitos/mm³ y criptococos en el frotis, la identificación de criptococos de sitios extramedulares y títulos altos de antígeno criptocócico en el LCR o en el suero.⁸⁹

Otros lugares de infección criptocócica

C. neoformans puede diseminarse por vía hematógena a cualquier lugar del organismo, más comúnmente a la piel, sistema esquelético y vías urinarias. La piel resulta afectada en un 10 a 20 por ciento de los casos. La infección cutánea puede ser el primer indicio de enfermedad diseminada y, sobre todo en el enfermo inmunosuprimido, debe servir como un aviso de la presencia de una enfermedad más seria. Las lesiones cutáneas suelen aparecer como pápulas eritematosas o lesiones acneiformes, pero también como una celulitis muy similar a la celulitis bacteriana y lesiones vesiculares parecidas a las vesículas herpéticas. Todas estas lesiones pueden ulcerarse.^{44,89,98}

La afección del sistema esquelético es menos frecuente (cerca del 10 por ciento de los casos), pero se ha observado osteomielitis y artritis. Las lesiones osteolíticas lentamente progresivas sin proliferación perióstica agregada son la regla y son muy parecidas a las lesiones observadas en otras infecciones micóticas. La infección ósea de tiempo prolongado casi siempre se asocia con extensión directa a la piel. Las infecciones óseas solitarias pueden confundirse en la biopsia con enfermedad de Hodgkin o sarcoma osteogénico, a menos que el patólogo utilice tinciones especiales para hongos.^{89,99}

Como ocurre con otras infecciones micóticas, los riñones pueden infectarse por vía hematógena y los microorganismos pueden aislarse algunas veces del tejido renal o de los urocultivos. *C. neoformans* también puede causar un síndrome de necrosis papilar, pielonefritis y piuria no bacteriúrica similar al que aparece en la tuberculosis.¹⁰⁰ Otros lugares de infección en el aparato genitourinario incluyen la próstata, el epidídimo y los testículos. En los varones con SIDA, los organismos que persisten en la próstata pueden constituir un reservorio importante para el desarrollo subsecuente de una infección sistémica recurrente.¹⁰¹

DIAGNOSTICO

El diagnóstico se basa en la identificación del microorganismo o en la demostración del antígeno criptocócico en algún líquido corporal. El antígeno polisacárido cápsular criptocócico puede encontrarse en sangre, LCR, orina o lavado broncoalveolar de los pacientes infectados. Los cultivos de las secreciones pulmonares son positivos en porcentajes variables en los pacientes con criptococosis pulmonar.^{89,94,102,103}

Todo paciente con infección criptocócica debe someterse a estudio del LCR, independientemente del sitio de la infección, y los resultados de esta evaluación determinan en mucho el pronóstico y la intensidad del tratamiento.

Los datos clásicos en el LCR incluye aumento de la presión, aumento de proteínas, disminución de la glucosa y pleocitos linfocítica con un recuento total de leucocitos menor de 500/mm³, y frecuentemente menor de 100/mm³. Pueden observarse los microorganismos en las preparaciones del LCR con tinta India en el 40 al 60 por ciento de los casos, los

linfocitos y los eritrocitos no deben confundirse con las partículas micóticas. La identificación de formas en germinación es muy sugestiva de infección verdadera por *C. neoformans*. El examen citológico de las preparaciones del LCR teñidas con técnica de Papanicolaou suele mostrar con mucha claridad los microorganismos. Algunas veces los criptococos están presentes en ausencia de leucocitos o alteraciones en los niveles de glucosa o proteínas en el LCR; por el contrario, se puede encontrar un incremento de la presión intracraneal y otras alteraciones citológicas del LCR a pesar de cultivos negativos. Rara vez el examen del LCR es negativo a pesar de infección activa.⁸⁹

Cuando el microorganismo no puede demostrarse por los medios convencionales y el diagnóstico se sospecha clínicamente, la probabilidad de confirmarlo puede elevarse cultivando grandes volúmenes de LCR (20 ml o más), con toma de muestras en sitios distintos al saco lumbar, sobre todo en el LCR de las cisternas, y con pruebas séricas y del LCR para la determinación de antígenos capsulares polisacáridos de criptococos. La prueba del antígeno es quizá la más útil, resulta positiva en el 75 a 100 por ciento de los casos de meningitis criptocócica, y la titulación de antígenos se correlaciona con el pronóstico y la indicación de tratamiento adicional. El hecho de contar con la prueba del antígeno de ninguna manera elimina la necesidad de los otros dos procedimientos. Se han observado casos en los que la prueba de antígenos criptocócicos fue negativa y los cultivos del LCR lumbar o los estudios cisternales fueron positivos.⁸⁹

TRATAMIENTO

La anfotericina B ha disminuido la mortalidad producida por la meningitis criptocócica del 100 al 40 por ciento. Se recomienda una dosis total de 2 a 3 g cuando el fármaco se utiliza con forma aislada⁸⁹. La combinación de dosis bajas de anfotericina B (0.3 mg/ kg/día) y flucitosina (150 mg/kg/día, dividida en cuatro dosis) durante un periodo de seis semanas, proporciona resultados por lo menos tan buenos y quizá mejores que el tratamiento convencional más intenso con anfotericina B.¹⁰⁴ La combinación parece asociarse con menos recaídas y fracasos terapéuticos, una esterilización más rápida del líquido cefalorraquídeo y menos nefrotoxicidad. Algunos clínicos señalan que, debido al exceso de toxicidad global por el tratamiento combinado, es preferible administrar anfotericina B sola o cuando exista deterioro de la función de la médula ósea, enfermedad hepática o trastornos gastrointestinales que interfieran con la ingestión y absorción constante de los medicamentos orales. También es preferible la anfotericina B sola en los pacientes sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal.⁸

La mayoría de los pacientes no inmunosuprimidos con infección pulmonar por criptococos no necesitan tratamiento, pero es necesario que estén bajo vigilancia estrecha. El tratamiento está indicado cuando existe evidencia de enfermedad extrapulmonar en los cultivos o determinación del antígeno, si la lesión pulmonar es grande, múltiple o difusa, o cuando la lesión muestra signos de progresión o colapso en las radiografías seriadas. Cuando se encuentre una lesión pulmonar importante en un paciente muy inmunosuprimido debe considerarse el tratamiento temprano, aunque estén ausentes los otros criterios.

Asimismo, debe considerarse la necesidad de administrar tratamiento antimicótico en pacientes que serán sometidos a la resección quirúrgica de una lesión criptocócica. Existe un riesgo pequeño (aproximadamente un 15 por ciento) pero definido de que los pacientes sometidos a resección pulmonar por infección debida a criptococos desarrollen meningitis en el posoperatorio.⁸⁹ Los riesgos del tratamiento con anfotericina B se consideran demasiado importantes para justificar su uso profiláctico en estos casos. La disponibilidad de medicamentos menos tóxicos y más fáciles de administrar, como el fluconazol, han eliminado la necesidad de emplear anfotericina B en estos casos, y un ciclo transoperatorio con alguno de estos fármacos previene con seguridad el desarrollo de meningitis posoperatoria. En los enfermos inmunosuprimidos que van a ser sometidos a resección pulmonar por una infección criptocócica puede prescribirse un ciclo corto perioperatorio de anfotericina B (dosis total menor de 500 mg) o un ciclo de dos semanas con dosis completas de fluconazol, para prevenir la meningitis. En los pacientes inmunosuprimidos sometidos a resección pulmonar por infección criptocócica puede prescribirse tratamiento breve con anfotericina B (con dosis total de < 500 mg) o un tratamiento de dos semanas a dosis completas de fluconazol durante el preoperatorio para prevenir la meningitis.

La infección por criptococos en el paciente con SIDA constituye un problema particularmente difícil de tratar. En estos casos las infecciones diseminadas y del sistema nervioso central son la regla, siendo casi inevitables las recaídas después de los programas de tratamiento convencionales. Los organismos aislados después de la recaída siguen siendo susceptibles a los agentes antimicóticos empleados. Por lo tanto, el enfoque terapéutico tiene un componente agudo (tratamiento inductor de la remisión, dirigido a controlar la enfermedad) después del cual se instituye tratamiento de mantenimiento de por vida. Puede usarse para el tratamiento agudo anfotericina B en dosis de 0.75 mg/kg/día (sin flucitosina, que parece ser tóxica en estos pacientes) o fluconazol (400 a 800 mg/día). El autor emplea anfotericina B para el manejo inicial de los pacientes graves y después cambia a fluconazol. Para el tratamiento de mantenimiento el fluconazol (200 a 400 mg/día) es el tratamiento de elección. El tratamiento con fluconazol, 20 mg/día en los pacientes con SIDA que tienen cuentas de linfocitos TCD4 de menos de 50/mm³ reduce la frecuencia de criptococosis, candidiasis esofágica e infecciones micóticas superficiales. Además, el fluconazol parece prevenir las infecciones locales y sistémicas con *C. neoformans* después de accidentes por punción de la piel con agujas contaminadas con este organismo.¹⁰⁵⁻¹¹¹

Tratamiento antimicótico con azoles para el huésped inmunosuprimido

El tratamiento de las infecciones por hongos tradicionalmente ha requerido de anfotericina B, sola o combinada con flucitocina. La *Food and Drug Administration* de los EUA (FDA) ha aprobado cuatro derivados azoles, el miconazol, el ketoconazol, el fluconazol y el itraconazol para el tratamiento de las infecciones micóticas sistémicas. Estos agentes actúan inhibiendo la dimetilación del C-14 que es crucial para la síntesis de ergosterol, el componente principal de las membranas de los hongos, aumentan la permeabilidad de la membrana del hongo, inhiben la captación de precursores del ARN y ADN y bloquean la síntesis de diversas enzimas oxidativas peroxidativas. El miconazol, un agente parenteral, fue abandonado hace tiempo debido a las importantes restricciones de su eficacia y toxicidad.

El ketoconazol, disponible sólo por vía oral, tiene actividad contra diversos organismos micóticos como: *C. immitis*, *C. neoformans*, *Candida*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* y varios dermatofitos. Sin embargo, su utilidad clínica está limitada por sus características farmacocinéticas y sus efectos colaterales: la absorción de este fármaco administrado por vía oral depende de su conversión a una sal en el medio ácido del estómago; por lo tanto, el medicamento no puede utilizarse si el paciente tiene aclorhidria o está recibiendo bicarbonato, antiácidos o cimetidina. La penetración en el líquido cefalorraquídeo y la orina es escasa lo cual limita su eficacia en el SNC y en las infecciones del aparato urinario. Aunque los efectos colaterales del ketoconazol son más leves que los de la anfotericina B, su uso tiene algunos riesgos. En cerca del 20 por ciento de los pacientes el fármaco produce náusea, vómito o anorexia. Aparece disfunción hepática en uno o dos por ciento de los individuos. El ketoconazol parece bloquear la síntesis de testosterona y adrenocorticoides, y puede producir insuficiencia suprarrenal persistente. En la actualidad, el ketoconazol se usa como tratamiento de elección a largo plazo en la candidiasis mucocutánea crónica y en la infección por dermatofitos, así como para erradicar cualquier infección micótica residual después de un ciclo terapéutico con anfotericina B. El tratamiento primario de la infección micótica invasiva con ketoconazol se ha relacionado con fracaso primario y recaídas tardías.^{112,113}

El fluconazol parece tener una ventaja importante sobre los compuestos azoles previos. El espectro de la actividad antimicótica es similar, pero es considerablemente más eficaz tanto en modelos experimentales como en el hombre. Sus características farmacocinéticas son más favorables, tiene menos efectos colaterales y su absorción no depende de la acidez gástrica, además de que es posible dar una sola dosis al día. Por ser un derivado bistriazólico N- sustituido polar, su penetración a través de los tejidos del cuerpo y a los líquidos corporales como la orina y el LCR es excelente. Los efectos colaterales gastrointestinales, toxicidad hepática y los efectos en la síntesis de esteroides son considerablemente menores con el fluconazol, comparados con el ketoconazol. Los estudios clínicos sugieren que el tratamiento con fluconazol (en especial en dosis de 400 mg/día o mayor) es tan eficaz como la anfotericina B para el tratamiento primario de infecciones invasivas con *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. neoformans*, por lo menos en pacientes no graves. Incluso si al inicio se usa anfotericina B, la conversión temprana a tratamiento con fluconazol oral representa un adelanto importante. Sin embargo,

debe enfatizarse que ciertos hongos, como *Aspergillus*, *Mucoraceae*, *C. krusei*, *C. glabrata* y otras especies candidiásicas menos comunes, no son susceptibles al fluconazol. Además, si la condición subyacente no se corrige los organismos que al inicio son sensibles al fluconazol pueden volverse resistentes después de la exposición al mismo. Se han reportado casos raros de resistencia primaria al fluconazol en cepas de *C. albicans* obtenidas en pacientes inmunosuprimidos. Aunque es probable que este problema aumente en forma lenta al usarse cada vez más este medicamento, el fluconazol sigue siendo un componente esencial en el tratamiento de las infecciones por levaduras, tanto como tratamiento principal para procesos subagudos como para tratamiento de mantenimiento después de que se logró un control inicial con anfotericina B.^{83-88,107,110,114,116}

El itraconazol es el agente azol aprobado más recientemente para el tratamiento sistémico de las infecciones micóticas. Sus propiedades farmacocinéticas se parecen a las del ketoconazol en que está disponible solo en fórmula oral, es poco hidrosoluble y requiere de la acidez gástrica para su absorción. Como resultado, en muchos pacientes es difícil lograr una absorción confiable, así como niveles terapéuticos en sangre y tejidos. Aunque pueden alcanzarse concentraciones elevadas de itraconazol en los tejidos, no se alcanzan niveles terapéuticos en la orina y el LCR. Su principal ventaja es el amplio rango de actividad antimicótica: es eficaz contra *Aspergillus*, *Candida* (incluyendo especies que son resistentes al fluconazol), *H. capsulatum* y *Sporothrix schenckii*. El principal uso del itraconazol es como alternativa a la anfotericina B para infecciones micóticas que son resistentes al fluconazol. Debido a su perfil poco confiable de absorción, el itraconazol no se usa en pacientes graves.¹¹⁷⁻¹¹⁹

Infecciones por *Pneumocystis carinii*

P. carinii es un oportunista que produce neumonías intersticiales en muchos pacientes inmunosuprimidos. Este agente ha sido clasificado tradicionalmente como un protozooario y se trata en forma eficaz con tratamiento antiparasitario. Los estudios más recientes sobre el ARN ribosomal de *P. carinii* indican que el organismo es una variedad de hongo.¹²⁰

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por *Pneumocystis* adopta dos patrones generales: la primera se relaciona con los trastornos sociales en tiempos de guerra y se observó como un patrón infantil-endémico entre los huérfanos muy desnutridos en Europa, durante la II Guerra Mundial, y en épocas más recientes en Vietnam. Esta forma de infección se caracteriza por un patrón insidioso y crónico de afección respiratoria en niños que sufren desnutrición calórico-proteica. La segunda forma aparece en los Estados Unidos y Europa, consiste en una neumonitis aguda o subaguda en pacientes inmunosuprimidos por un proceso maligno, por el tratamiento recibido por una enfermedad maligna, por el tratamiento esteroideo de una enfermedad autoinmune o por las necesidades terapéuticas del trasplante de órganos. La neumonía por *Pneumocystis* es también la infección oportunista predominante en el SIDA.

La epidemiología no se comprende por completo, se desconoce el reservorio natural. El microorganismo puede encontrarse en los pulmones de los seres humanos y de otras muchas especies de mamíferos. Pequeñas cantidades de quistes de *Pneumocystis*, aparentemente inactivos, pueden estar presentes en el tejido pulmonar de individuos sanos, sugiriendo que la inmunosupresión reactiva las lesiones latentes, causando así una neumonitis clínica.¹²⁰⁻¹²² La mayoría de los investigadores considera que la mayoría de los casos son causados por la reactivación de una infección latente por *Pneumocystis*. Sin embargo, una publicación de la ciudad de Nueva York sobre un grupo de casos de infección por *Pneumocystis* en ancianos sin enfermedad inmunosupresora¹²³ y un reporte de mayor incidencia de esta infección en pacientes con cáncer¹²⁴ han aumentado la atención sobre este tema, en especial por la epidemia actual de SIDA. Un reporte de transmisión horizontal de *P. carinii* en monos rhesus infectados con virus simiano de inmunodeficiencia ha aumentado esta preocupación.¹²⁵

PATOGENIA Y PATOLOGÍA

Al parecer, *Pneumocystis* es un parásito poco nocivo, con excepción de los enfermos muy inmunosuprimidos. En las ratas infectadas con este parásito, el tratamiento con corticosteroides o ciclofosfamida puede activar la enfermedad. En comparación, la radiación, la administración de mecloretamina o 6-mercaptopurina, la esplenectomía y la timectomía neonatal no producen infección activa.¹²¹ Las ratas mantenidas a base de una dieta libre de proteínas desarrollan enfermedad activa, y los efectos de la administración de corticosteroides y de la desnutrición proteica parecen ser sinérgicos.^{120,121}

Se observa infección por *P. carinii* en pacientes con una gran variedad de trastornos médicos: pacientes con SIDA, enfermos sometidos a trasplante de órganos o médula ósea, pacientes con trastornos reumatológicos como granulomatosis de Wegener o LEG, con enfermedad de Hodgkin u otra neoplasia linfoproliferativa, y enfermos con otros tipos de cáncer, incluyendo tumores cerebrales. El común denominador es un defecto profundo en la inmunidad mediada por células. Este defecto es causado por infección por VIH o por el uso de inmunosupresores, en especial esteroides, ciclofosfamida, metotrexato y fludarabina. En el caso de los esteroides, la infección por *Pneumocystis* puede volverse clínicamente aparente solo después de que se ha reducido la dosis.¹²⁶⁻¹³⁰

El estado nutricional parece ser muy importante en la infección por *Pneumocystis* en el huésped inmunosuprimido y en los niños. Estudios de pacientes que recibieron trasplante de órganos y que después tuvieron neumonía por *Pneumocystis* sugieren que la infección por CMV es un factor predisponente importante. Aunque este virus tiene muchos efectos adversos sobre las defensas del huésped, es posible que el más importante sea la supresión de la inmunidad celular y la interferencia con la función de los macrófagos alveolares. Ambos efectos contribuyen a la patogenia de la neumonía por *Pneumocystis*.⁸ La activación de los macrófagos alveolares y la secreción de citocinas como el factor de necrosis tumoral parecen ser de importancia crítica para la destrucción local de *P. carinii*.¹³¹

Los focos patológicos de la enfermedad son los intersticios pulmonares y los alveolos. El engrosamiento de los septos alveolares es causado por hiperplasia de las células de revestimiento alveolar. En la forma infantil pueden observarse grandes cantidades de células plasmáticas infiltrantes en los septos, que a menudo están ausentes en el enfermo inmunosuprimido. Los cortes de pulmón teñidos con hematoxilina y eosina revelan un material eosinófilo espumoso con alto contenido en carbohidratos que ocupa los espacios alveolares. Al teñir este material con la tinción de plata metenamina de Gomori se demuestran abundantes microorganismos *Pneumocystis*. La lesión característica es un quiste de 4 a 6 mm que contiene de seis a ocho cuerpos ovales, los merozoitos; el quiste se observa mejor en improntas teñidas con Giemsa de tejido pulmonar recién infectado.

En algunas ocasiones, después de un tratamiento eficaz se puede desarrollar fibrosis intersticial y calcificaciones pulmonares. También se pueden observar reacciones granulomatosas, necrosis severa y cavitación del parénquima pulmonar, especialmente, en pacientes con SIDA. Además la incidencia de infecciones diseminadas está aumentando en estos pacientes, en especial en quienes han recibido tratamiento profiláctico con pentamidina en aerosol.^{120,121}

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección por *P. carinii* puede cursar asintomática, sobre todo en individuos con inmunidad normal. El comienzo puede ser gradual aunque más bien es súbito, pero rara vez es tan súbito como el comienzo de la infección neumocócica aguda. Sin embargo, la neumonía severa por *P. carinii* puede producir un cuadro clínico hiperdinámico comparable al de la neumonía bacteriana con sepsis.¹³¹ El modo de presentación se caracteriza por el rápido desarrollo de fiebre, tos seca no productiva, taquipnea y disnea progresiva sin pleuritis concomitante en el curso de unos cuantos días. Por lo general, la exploración no es llamativa, con excepción de la fiebre y de la frecuencia respiratoria rápida. El grado de hipoxia y la extensión de los infiltrados en las radiografías de tórax se correlaciona mejor con la frecuencia respiratoria y no con la presencia o ausencia de estertores o signos de consolidación en el momento de la exploración. Existen pocos datos clínicos que permitan

distinguir esta forma de infección de otras, incluyendo las infecciones virales, en particular la producida por CMV.^{8,120,121}

El aspecto radiológico de la neumonía clásica por *P. carinii* muestra un patrón alveolar e intersticial difuso, bilateral y simétrico, con distribución predominantemente hilar. Sin embargo, la presencia de densidades nodulares y consolidaciones unilaterales se ha relacionado con esta infección. Según la experiencia del autor, cerca del 80 por ciento de los pacientes adultos tienen el cuadro clásico. Los derrames pleurales, cavitación y linfadenopatía en los rayos X son bastante raros, y cuando se presentan sugieren una infección agregada. Existen observaciones de varios casos con infección simultánea por *Pneumocystis* y otros gérmenes oportunistas; una radiografía de tórax o una evolución clínica atípica orientan hacia la posibilidad de una infección mixta.^{33,120,121}

Con excepción de la determinación de los gases sanguíneos arteriales, otras pruebas de laboratorio de rutina ofrecen poca ayuda diagnóstica o pronóstica en los pacientes con enfermedad por *Pneumocystis*. Es más probable que cualquier alteración denote los efectos de una enfermedad de fondo y de su tratamiento, que los producidos por la infección por *Pneumocystis*. Los gases sanguíneos arteriales son indicadores muy sensibles de la afección pulmonar, ya que reflejan alteraciones en la diferencia alveolar arterial de PO₂, en el espacio muerto y en la distensibilidad demostradas en las pruebas convencionales de función pulmonar.^{33,120,121}

DIAGNOSTICO

El diagnóstico definitivo requiere la demostración del *Pneumocystis* en las secreciones respiratorias o en las muestras de tejido pulmonar, teñidos con Giemsa o metenamina de plata de Gomori o con anticuerpos mononucleares marcados con fluorescencia dirigidos contra *Pneumocystis*. En los pacientes con SIDA y neumonía por *Pneumocystis*, el examen de inmunofluorescencia del esputo provocado proporciona el diagnóstico en más del 80 por ciento de los casos y el lavado broncoalveolar prácticamente en el resto.^{120,121} Cuando el estudio del esputo provocado es negativo, es preferible realizar una broncoscopia con lavado broncoalveolar para el diagnóstico específico en lugar de iniciar tratamiento empírico.^{132,133} En otros pacientes inmunosuprimidos, como los receptores de trasplante y los pacientes con linfoma, estas técnicas menos cruentas son positivas en menos del 20 por ciento de los casos debido a que hay menos organismos *Pneumocystis* que en los pacientes con SIDA. La biopsia pulmonar a cielo abierto o transbronquial está indicada en los pacientes inmunodeprimidos sin SIDA con sintomatología compatible con el diagnóstico y con resultados negativos con las técnicas menos cruentas.

TRATAMIENTO

El primer avance importante en el tratamiento de infección por *P. carinii* fue la demostración de que el isotianato de pentamidina, una diamidina aromática, reducía la mortalidad del 100 al 25 por ciento. El esquema recomendado de tratamiento con pentamidina es la administración de 4 mg/kg/día en una dosis única intramuscular durante un periodo de 10 a 15 días. En pacientes con diátesis hemorrágica importante, el tratamiento debe administrarse por vía intravenosa, aunque por esta vía son comunes la anafilaxia y la hipotensión. Las principales desventajas del tratamiento con pentamidina son sus efectos colaterales, como hipotensión, taquicardia, náusea, vómito, rubor facial, pleuritis, irritación local, hipoglucemia, azoemia, inhibición de la médula ósea (en particular neutropenia) y la formación de abscesos estériles en los puntos de inyección.¹²¹

Debido a la toxicidad de la pentamidina, se han buscado formas alternativas de tratamiento. El principal avance terapéutico ha sido la demostración de que el trimetoprim con sulfametoxazol (administrado por vía oral en dosis de 20 y 100 mg, respectivamente, por kilogramo por día en tres a cuatro dosis divididas durante dos semanas) es tan eficaz como el tratamiento con pentamidina durante dos semanas, y tiene mucho menos toxicidad. El tratamiento combinado con pentamidina y trimetoprim-sulfametoxazol no ofrece ventajas sobre cualquiera de los esquemas aislados.^{120,121} Es importante destacar que la administración de ácido fólico para prevenir la toxicidad a la médula ósea por el trimetoprim-

sulfametoxazol se asocia con mayor incidencia de fracaso terapéutico y muerte en pacientes con SIDA tratados por una neumonía por *Pneumocystis*.¹³⁴ Puede ocurrir hipercalcemia como consecuencia de las dosis altas de trimetoprim-sulfametoxazol necesarias para tratar este tipo de infección, que es resultado de una reacción semante a la del amiloride en la nefrona distal.^{135,136}

Los pacientes con SIDA tienen una incidencia significativamente mayor de reacciones adversas al tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol, si ocurren reacciones adversas, la pentamidina será la alternativa de elección. Para la neumonía leve a moderada el atovaquone parece ser una alternativa útil.^{137,138}

Otros esquemas eficaces incluyen dapsona-trimetoprim, trimetrexate con rescate con leucovorín y clindamicina-primaquina.^{120,121,139}

El principal adelanto en el tratamiento de la neumonía por *P. carinii* consiste en la demostración de que los esteroides, aunados al tratamiento contra *Pneumocystis*, reducen la posibilidad de muerte, insuficiencia respiratoria y deterioro de la oxigenación en pacientes con neumonía moderada a severa. El esquema de esteroides que se ha estudiado en mayor número de pacientes consiste en: 40 mg de prednisona dos veces al día durante cinco días, seguido de 40 mg al día durante cinco días y después reducción a 20 mg al día durante 11 días (aunado a un esquema de 21 días de tratamiento contra *Pneumocystis*). A pesar de que los datos que apoyan esta recomendación provienen de estudios en pacientes con SIDA, este tratamiento puede ser adecuado para cualquier paciente con neumonía por *Pneumocystis*, independientemente de la enfermedad subyacente.¹⁴⁰⁻¹⁴³ Debe tenerse cuidado, en especial en las personas con SIDA avanzado, de que no exista en forma concomitante otra infección oportunista que pueda exacerbarse por el tratamiento esteroideo.¹²¹

El trimetoprim-sulfametoxazol, administrado en una dosis diaria menor de 5 mg de trimetoprim y 25 mg de sulfametoxazol por kilogramo por día dividida en dos dosis, puede emplearse profilácticamente con gran eficacia en las poblaciones con riesgo elevado. Este tratamiento profiláctico es eficaz sólo mientras se administra el medicamento. La profilaxis está indicada en las siguientes poblaciones: niños sometidos a quimioterapia intensiva para inducir la remisión de una leucemia linfocítica aguda; pacientes con un órgano trasplantado y cualquier paciente inmunosuprimido que se encuentre en un ambiente donde previamente se han detectado varios casos de neumonía por *Pneumocystis*.¹²⁰

Actualmente existen datos definitivos de que la profilaxis anti-*Pneumocystis* es benéfica para los pacientes con SIDA completamente desarrollado, en pacientes con infección por VIH y niveles reducidos de CD4 (recuento menor de 200 linfocitos T CD4 /mm³ o menos del 20 por ciento de linfocitos T CD4⁺ circulantes) y pacientes con antecedentes de infección por VIH y episodios previos de neumonía por *Pneumocystis*. El uso de zidovudina (también conocido como AZT) para el tratamiento de las infecciones por VIH no impide la necesidad de profilaxis contra *Pneumocystis*. El trimetoprim-sulfametoxazol por vía oral es el agente profiláctico de elección cuando el paciente puede tolerarlo. La pentamidina en aerosol es una alternativa útil, aunque como consecuencia puede presentarse neumocistosis extrapulmonar, neumonía del lóbulo superior y enfermedad bulosa pulmonar. Otras alternativas incluyen la administración intravenosa o intramuscular de pentamidina cada dos a cuatro semanas, el atovaquone, la dapsona sola, la dapsona con trimetoprim o pirimetamina y la pirimetamina con sulfadoxina.¹²¹

Reconocimientos

Tabla 1 Reimpreso de *Cellular and Molecular Immunology*, Segunda edición, por A.K. Abbas, A.H. Lichtman y J.S. Pober. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1994. © 1994 W.B. Saunders Company, Philadelphia. Usado con autorización.

Tabla 2 Modificada de "Hematologic Malignancies and Other Marrow Failure States: Progress in the Management of Complicating Infections," por A.S. Levine, S.C. Schimpff, R.G. Graw y cols, en *Seminars in Hematology* 11:141, 1974.

Bibliografia

1. Abbas AK, Uchtman AH, Pober JS: Cellular and Molecular Immunology , 2nd ed. WB Saunders Co, Philadelphia, 1994
2. Van de Meer JWM: Defects in host-defense mechanisms. Clinical Approach to Infection in the Compromised Host, 3rd ed. Rubin RH, Young LS, Eds. Plenum Publishing Corp, New York, 1994, p 33
3. Tolkoff-Rubin NE, Rubin RH: Uremia and host defenses (editorial). N Engl J Med 322:770, 1990
4. Braga M, Vignali A, Radaelli G, et al: Association between perioperative blood transfusion and postoperative infection in patients having elective operations for gastrointestinal cancer. Eur J Surg 158:531, 1992
5. Schimpff SC: Empiric antibiotic therapy for granulocytopenic cancer patients. Am J Med 80(suppl 5C):13,1986
6. Cosimi AB: Surgical aspects of infection in the compromised host. Clinical Approach to Infection in the Compromised Host, 3rd ed. Rubin RH, Young L.S, Eds. Plenum Publishing Corp, New York, 1994, p 707
7. Rubin RH, Cosimi AB: Infections in the immunocompromised host. Surgical Infectious Diseases, 3rd ed. Appleton & Lange, Norwalk, Connecticut, 1994, p 1303
8. Rubin RH: Infection in the organ transplant recipient. Clinical Approach to Infection in the Compromised Host, 3rd ed. Rubin RH, Young LS, Eds. Plenum Publishing Corp, NewYork, 1994, p 629
9. Rubin RH, Tolkoff-Rubin NE: Antimicrobial strategies in the care of organ transplant recipients. Antimicrob Agents Chemother 37:619,1993
10. Hibberd PL, Tolkoff-Rubin NE, Conti D, et al: Preemptive ganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease in cytomegalovirus antibody-positive renal transplant recipients. Ann Intern Med 123:18,1995
11. Wade JC: Epidemiology and prevention of infection in the compromised host. Clinical Approach to Infection in the Compromised Host, 3rd ed. Rubin RH, Young L.S, Eds. Plenum Publishing Corp, New York, 1994, p 5
12. Young L.S: Management of infections in leukemia and lymphoma. Clinical Approach to Infection in the Compromised Host, 3rd ed. Rubin R, Young LS, Eds. Plenum Publishing Corp, New York, 1994, p 551

13. Newman KA, Schimpff SC: Hospital hotel services as risk factors for infection among immunocompromised patients. *Rev Infect Dis* 9:206, 1987
14. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell' Adulto: Prevention of bacterial infection in neutropenic patients with hematologic malignancies: a randomized, multicenter trial comparing norfloxacin with ciprofloxacin: the GIMEMA Infection Program. *Ann Intern Med* 115:7, 1991
15. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al: Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *J Infect Dis* 161:381, 1990
16. Verhoef J, Rozenberg-Arska M, Dekker A: Prevention of infection in the neutropenic patient. *Rev Infect Dis* 11(suppl 7):51545, 1989
17. Pizzo PA: Considerations for the prevention of infectious complications in patients with cancer. *Rev Infect Dis* 11(suppl 7):S1551, 1989
18. Sullivan KM, Kopecky KJ, Jocom J, et al: Immunomodulatory and antimicrobial efficacy of intravenous immunoglobulin in bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 323:705, 1990
19. The National Institute of Child Health and Human Development Intravenous Immunoglobulin Study Group: Intravenous immune globulin for the prevention of bacterial infections in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 325:73, 1991
20. Berkman SA, Lee ML, Gale RP: Clinical uses of intravenous immunoglobulins. *Ann Intern Med* 112:278, 1990
21. Buckley RH, Schiff RL: The use of intravenous immune globulin in immunodeficiency diseases. *N Engl J Med* 325:10, 1991
22. Sekul EA, Cupler EJ, Dalakas MC: Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factors. *Ann Intern Med* 121:259, 1994
23. Hassner A, Adelman DC: Biologic response modifiers in primary immunodeficiency disorders. *Ann Intern Med* 115:294, 1991
24. Maziarz RT, Tepler I, Antin JH, et al: Reversal of infection with *Mycobacterium avium intracellulare* by treatment with alpha-interferon in a patient with hairy cell leukemia. *Ann Intern Med* 109:292, 1988

25. The International Chronic Granulomatous Disease Cooperative Study Group: A controlled trial of interferon gamma to prevent infection in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 324:509, 1991
26. Crawford J, Ozer H, Stoller R, et al: Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 325:164,1991
27. Maher DW, Lieschke GJ, Green M, et al: Filgrastim in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 121:492,1994
28. Groeger JS, Lucas AB, Thaler HT, et al: Infectious morbidity associated with long-term use of venous access devices in patients with cancer. *Ann Intern Med* 119:1168, 1993
29. Chanock SJ, Pizzo PA: Infectious complications in children with cancer and children with human immunodeficiency virus infection. *Clinical Approach to Infection in the Compromised Host*, 3rd ed. Rubin RH, Young LS, Eds. Plenum Publishing Corp, New York, 1994, p 491
30. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer: Efficacy and toxicity of single daily doses of amikacin and ceftriaxone versus multiple daily doses of amikacin and ceftazidime for infection in patients with cancer and granulocytopenia. *Ann Intern Med* 119:584, 1993
31. De Pauw BE, Deresinski SC, Feld R, et al: Ceftazidime compared with piperacillin and tobramycin for the empiric treatment of fever in neutropenic patients with cancer: a multicenter randomized trial. *Ann Intern Med* 120:834, 1994
32. Hooper DC, Pruitt AA, Rubin RH: Central nervous system infection in the chronically immunosuppressed. *Medicine (Baltimore)* 61:166,1982
33. Rubin RH, Greene R: Clinical approach to the compromised host with fever and pulmonary infiltrates. *Clinical Approach to Infection in the Compromised Host*, 3rd ed. Rubin RH, Young LS, Eds. Plenum Publishing Corp, New York, 1994, p 121
34. Birch M, Anderson MJ, Denning DW: Molecular typing of *Aspergillus* species. *J Hosp Infect* 30(suppl):339, 1995
35. Levitz SM: Aspergillosis. *Infect Dis Clin North Am* 3:1, 1989
36. Denning DW, Follansbee SE, Sclaro M, et al: Pulmonary aspergillosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 324:654,1991

37. Pursell KJ, Telzak EE, Armstrong D: *Aspergillus* species colonization and invasive disease in patients with AIDS. Clin Infect Dis 14:141,1992
38. Roilides E, Holmes A, Blake C, et al: Defective antifungal activity of monocyte-derived macrophages from human immunodeficiency virus-infected children against *Aspergillus fumigatus*. J Infect Dis 168:1562, 1993
39. Roilides E, Holmes A, Blake C, et al: Impairment of neutrophil antifungal activity against hyphae of *Aspergillus fumigatus* in children infected with human immunodeficiency virus. J Infect Dis 167:905, 1993
40. Roilides E, Uhlig K, Venzon D, et al: Enhancement of oxidative response and damage caused by human neutrophils to *Aspergillus fumigatus* hyphae by granulocyte colony-stimulating factor and gamma interferon. Infect Immun 61:1185, 1993
41. Roilides E, Uhlig K, Venzon D, et al: Prevention of corticosteroid-induced suppression of human polymorphonuclear leukocyte-induced damage of *Aspergillus fumigatus* hyphae by granulocyte colony-stimulating factor and gamma interferon. Infect Immun 61:4870,1993
42. Roilides E, Holmes A, Blake C, et al: Antifungal activity of elutriated human monocytes against *Aspergillus fumigatus* hyphae: enhancement by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interferon gamma. J Infect Dis 170:894, 1994
43. Goldstein MF, Atkins PC, Cogen FC, et al: Allergic Aspergillosis sinusitis. J Allergy Clin Immunol 76:515, 1985
44. Wolfson JS, Sober AJ, Rubin RH: Dermatologic manifestations of infections in immunocompromised patients. Medicine (Baltimore) 64:115, 1985
45. Hines DW, Haber MH, Yaremko L, et al: Pseudomembranous tracheobronchitis caused by *Aspergillus*. Am Rev Respir Dis 143:1408, 1991
46. Kemper CA, Hostetler JS, Follansbee SE, et al: Ulcerative and plaque-like tracheobronchitis due to infection with *Aspergillus* in patients with AIDS. Clin Infect Dis 17:344,1993
47. Denning DW, Stevens DA: Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis: review of 2,121 published cases. Rev Infect Dis 12:1147,1990
48. Duthie R, Denning DW: *Aspergillus* fungemia: report of two cases and review. Clin Infect Dis 20:598,1995

49. Hargis JL, Bone RC, Stewart J, et al: Intracavitary amphotericin B in the treatment of symptomatic pulmonary aspergillomas. *Am J Med* 68:389, 1980
50. Davies D, Citron KM, Davies PDB, et al: Aspergilloma and residual tuberculous cavities-the results of a resurvey: a report from the Research Committee of the British Thoracic and Tuberculosis Association. *Tubercle* 51:227, 1970
51. Jacobs RL, Andrews CP, Jacobs FO: Hypersensitivity pneumonitis treated with an electrostatic dust filter. *Ann Intern Med* 110:115, 1989
52. Denning DW, Van Wye JE, Lewiston NJ, et al: Adjunctive therapy of allergic bronchopulmonary aspergillosis with itraconazole. *Chest* 100:813, 1991
53. Lehrer RI, Howard DH, Snyder PS, et al: Mucormycosis (Pt 1). *Ann Intern Med* 93:93, 1980
54. Sugar AM: Mucormycosis. *Clin Infect Dis* 14(suppl 1): 5126, 1992
55. Boelaert JR, de Locht M, Van Cutsem J, et al: Mucormycosis during deferoxamine therapy is a siderophore-mediated infection: in vitro and in vivo animal studies. *J Clin Invest* 91:1979, 1993
56. Boelaert JR, Fenves AZ, Coburn JW: Deferoxamine therapy and mucormycosis in dialysis patients: report of an international registry. *Am J Kidney Dis* 18:660, 1991
57. Boelaert JR, Van Cutsem J, de Locht M, et al: Deferoxamine augments growth and pathogenicity of *Rhizopus*, while hydroxypyridinone Chelators have no effect. *Kidney Int* 45:667, 1994
58. Hopkins RJ, Rothman M, Fiore A, et al: Cerebral mucormycosis associated with intravenous drug use: three case reports and review. *Clin Infect Dis* 19:1133, 1994
59. Tedder M, Spratt JA, Anstadt MP, et al: Pulmonary mucormycosis: results of medical and surgical therapy. *Ann Thorac Surg* 57:1044, 1994
60. Adam RD, Hunter G, DiTomaso J, et al: Mucormycosis: emerging prominence of cutaneous infections. *Clin Infect Dis* 19:67, 1994
61. Sanchez V, Vazquez JA, Barth-Jones D, et al: Nosocomial acquisition of *Candida parapsilosis*: an epidemiologic study. *Am J Med* 94:577, 1993

62. Johnston BL, Schlech WF III, Marrie TJ: An outbreak of *Candida parapsilosis* prosthetic valve endocarditis following cardiac surgery. J Hosp Infect 28:103, 1994
63. Rangel-Frausto MS, Houston AK, Bale MJ, et al: An experimental model for study of *Candida* survival and transmission in human volunteers. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 13:590, 1994
64. Jarvis WR: Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. Clin Infect Dis 20:1526, 1995
65. Pertowski CA, Baron RC, Lasker BA, et al: Nosocomial outbreak of *Candida albicans* sternal wound infections following cardiac surgery traced to a scrub nurse. J Infect Dis 172:817, 1995
66. Marodi L, Korchak HM, Johnston RB Jr: Mechanisms of host defense against *Candida* species: I. Phagocytosis by monocytes and monocytederived macrophages. J Immunol 146:2783, 1991
67. Marodi L, Forehand JR, Johnston RB Jr: Mechanisms of host defense against *Candida* species: II. Biochemical basis for the killing of *Candida* by mononuclear phagocytes. J Immunol 146:2790, 1991
68. Martino P, Girmenia C, Micozzi A, et al: Prospective study of *Candida* colonization, use of empiric amphotericin B and development of invasive mycosis in neutropenic patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 13:797, 1994
69. Pittet D, Monod M, Suter PM, et al: *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. Ann Surg 220:751, 1994
70. Crislip MA, Edwards JE Jr: Candidiasis. Infect Dis Clin North Am 3:103, 1989
71. Haron E, Vartivarian S, Anaissie E, et al: Primary *Candida* pneumonia: experience at a large cancer center and review of the literature. Medicine (Baltimore) 72:137, 1993
72. Marshall JC, Christou NV, Meakins JL: The gastrointestinal tract: the "undrained abscess" of multiple organ failure. Ann Surg 218:111, 1993
73. Eubanks PJ, de Virgilio C, Klein S, et al: *Candida* sepsis in surgical patients. Am J Surg 166:617, 1993
74. Serdloff JN, Filler SG, Edwards JE Jr: Severe candidal infections in neutropenic patients. Clin Infect Dis 17(suppl 2): 5457, 1993

75. Paya CV: Fungal infections in solid-organ transplantation. Clin Infect Dis 16:677,1993
76. Collins LA, Samore MH, Roberts MS, et al: Risk factors for invasive fungal infections complicating orthotopic liver transplantation. J Infect Dis 170:644, 1994
77. Thaler M, Pastakia B, Shawker TH, et al: Hepatic candidiasis in cancer patients: the evolving picture of the spectrum. Ann Intern Med 108:88,1988
78. Gordon SC, Watts JC, Veneri RJ, et al: Focal hepatic candidiasis with perihepatic adhesions: laparoscopic and immunohistologic diagnosis. Gastroenterology 98:214,1990
79. Lew MA: Diagnosis of systemic Candida infections. Annu Rev Med 40:87,1989
80. Walsh TJ, Hathom JW, Sobel JD, et al: Detection of circulating candida enolase by immunoassay in patients with cancer and invasive candidiasis. N Engl J Med 324:1026,1991
81. Sobel JD: Pathogenesis and treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. Clin Infect Dis 14(suppl 1): 5148, 1992
82. Dismukes WE, Wade JS, Lee JY, et al: A randomized double-blind trial of nystatin therapy for the candidiasis hypersensitivity syndrome. N Engl J Med 323:1717,1990
83. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, et al: A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. N Engl J Med 331:1325,1994
84. Flannery MT, Simmons DB, Saba H, et al: Fluconazole in the treatment of hepatosplenic candidiasis. Arch Intern Med 152:406, 1992
85. Schwartz SI, Howard RJ, Rubin RH, et al: Opportunistic infections in surgery. Contemporary surgery 43:245, 1993
86. Winston DJ, Chandrasekar PH, Lazarus HM, et al: Fluconazole prophylaxis of fungal infections in patients with acute leukemia: results of a randomized placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. Ann Intern Med 118:495, 1993
87. Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG, et al: Increase in *Candida krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. N Engl J Med 325:1274, 1991

88. Menichetti F, Del Favero A, Martino P, et al: Preventing fungal infection in neutropenic patients with acute leukemia: fluconazole compared with oral amphotericin B. *Ann Intern Med* 120:913,1994
89. Diamond RD: *Cryptococcus neoformans*. Principles and Practice of Infectious Diseases, 3rd ed. Mandell GL, Douglas RG Jr, Berulett JE, Eds. Churchill Livingstone, New York, 1990, p 1980
90. Levitz SM, Dupont MP, Smail EH: Direct activity of human T lymphocytes and natural killer cells against *Cryptococcus neoformans*. *Infect Immun* 62:194, 1994
91. Pettoello-Mantovani M, Casadevall A, Kollmann TR, et al: Enhancement of HIV-1 infection by the capsular polysaccharide of *Cryptococcus neoformans*. *Lancet* 339:21, 1992
92. Levitz SM, Farrell TP, Maziarz RT: Killing of *Cryptococcus neoformans* by human peripheral blood mononuclear cells stimulated in culture. *J Infect Dis* 163:1108, 1991
93. Mukherjee J, Zuckier LS, Scharff MD, et al: Therapeutic efficacy of monoclonal antibodies to *Cryptococcus neoformans* glucuronoxylomannan alone and in combination with amphotericin B. *Antimicrob Agents Chemother* 38:580, 1994
94. Cameron WL, Bartlett JA, Gallis HA, et al: Manifestations of pulmonary cryptococcosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Rev Infect Dis* 13:64,1991
95. Rex JH, Larsen RA, Dismukes WE, et al: Catastrophic visual loss due to *Cryptococcus neoformans* meningitis. *Medicine (Baltimore)* 72:207,1993
96. Denning DW, Armstrong RW, Lewis BH, et al: Elevated cerebrospinal fluid pressures in patients with cryptococcal meningitis and acquired immunodeficiency syndrome. *Ann J Med* 91:267,1991
97. Crump JR, Elnor SG, Elnor VM, et al: Cryptococcal endophthalmitis: case report and review. *Clin Infect Dis* 14:1069,1992
98. Anderson DJ, Schmidt C, Goodman J, et al: Cryptococcal disease presenting as cellulitis. *Clin Infect Dis* 14:666,1992
99. Behrman RE, Masci JR, Nicholas P: Cryptococcal skeletal infections: case report and review. *Rev Infect Dis* 12:181,1990
100. Randall RE Jr, Stacy WK, Toone EC, et al: Cryptococcal pyelonephritis. *N Engl J Med* 279:60,1968

101. Bozzette SA, Larsen RA, Chiu J, et al: Auconazole treatment of persistent *Cryptococcus neoformans* prostatic infection in AIDS. Ann Intern Med 115:285, 1991
102. Baughman RP, Rhodes JC, Dohn MN, et al: Detection of cryptococcal antigen in bronchoalveolar lavage fluid: a prospective study of diagnostic utility. Am Rev Respir Dis 145:1226,1992
103. Chapin-Robertson K, Bechtel C, Waycott S, et al: Cryptococcal antigen detection from the urine of AIDS patients. Diagn Microbiol Infect Dis 17:197,1993
104. Dismukes WE: Management of cryptococcosis. Clin Infect Dis 17(suppl 2):S507,1993
105. Casadevall A, Spitzer ED, Webb D, et al: Susceptibilities of serial *Cryptococcus neoformans* isolates from patients with recurrent cryptococcal meningitis to amphotericin B and fluconazole. Antimicrob Agents Chemother 37:1383,1993
106. Casadevall A, Mukherjee J, Yuan R, et al: Management of injuries caused by *Cryptococcus neoformans*-contaminated needles. Clin Infect Dis 19:951,1994
107. Powderly WG, Finkelstein D, Feinberg J, et al: A randomized trial comparing fluconazole with clotrimazole troches for the prevention of fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 332:700, 1995
108. Chuck SL, Sande MA: Infection with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 321:794,1989
109. Bozzette SA, Larsen RA, Chiu J, et al: A placebo-controlled trial of maintenance therapy with fluconazole after treatment of cryptococcal meningitis in the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 324:580,1991
110. Saag MS, Powderly WG, Cloud GA, et al: Comparison of amphotericin B with fluconazole in the treatment of acute AIDS-associated cryptococcal meningitis: the NIAID Mycoses Study Group and the ADS Clinical Trials Group. N Engl J Med 326:83, 1992
111. Graybill JR: Future directions of antifungal chemotherapy. Clin Infect Dis 14(suppl 1):S170, 1992
112. Sugar AM, Alsip SG, Galgiani JN, et al: Pharmacology and toxicity of high-dose ketoconazole. Antimicrob Agents Chemother 31:1874,1987

113. Dismukes WE, Stamm AM, Graybill JR, et al: Treatment of systemic mycoses with ketoconazole: emphasis on toxicity and clinical response in 52 patients: National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antifungal Study. *Ann Intern Med* 98:13,1983
114. Brammer KW, Farrow PR, Faulkner JK: Pharmacokinetics and tissue penetration of fluconazole in humans. *Rev Infect Dis* 12(suppl 3):S318, 1990
115. Goldman M, Pottage JC Jr, Weaver DC: *Candida krusei* fungemia: report, of 4 cases and review of the Literature. *Medicine (Baltimore)* 72:143, 1993
116. Rex JH, Rinaldi MG, Pfaller MA: Resistance of *Candida* species to fluconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 39:1,1995
117. Grant SM, Clissold SP: Itraconazole: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in superficial and systemic mycoses. *Drugs* 37:310,1989
118. Coppola S, Angarano G, Montagna MT, et al: Efficacy of itraconazole in treating AIDS-associated infections due to *Candida krusei*. *Eur J Epidemiol* 11:243,1995
119. Wheat LJ: Fungal infections in the immunocompromised host. *Clinical Approach to Infection in the Compromised Host*, 3rd ed. Rubin RH, Young LS, Eds. Plenum Publishing Corp, New York, 1994, p 211
120. Masur H, Lane HC, Kovacs JA, et al: NIH conference: *Pneumocystis pneumonia*: from bench to clinic. *Ann Intern Med* 111:813, 1989
121. Fishman JA: *Pneumocystis carinii* and parasitic infections in the immunocompromised host. *Clinical Approach to Infection in the Compromised Host*, 3rd ed. Rubin RH, Young LS, Eds. Plenum Publishing Corp, New York, 1994, p 275
122. Peglow SL, Smulian AG, Linke MJ, et al: Serologic responses to *Pneumocystis carinii* antigens in health and disease. *J Infect Dis* 161:296, 1990
123. Jacobs JL, Libby DM, Winters RA, et al: A cluster of *Pneumocystis carinii* pneumonia in adults without predisposing illness. *N Engl J Med* 324:246,1991
124. Haron E, Bodey GP, Luna MA, et al: Has the incidence of *Pneumocystis carinii* pneumonia in cancer patients increased with the AIDS epidemic? *Lancet* 2:904, 1988

125. Vogel P, Miller CJ, Lowenstine LL, et al: Evidence of horizontal transmission of *Pneumocystis carinii* pneumonia in simian immunodeficiency virus-infected rhesus macaques. J Infect Dis 168:836,1993
126. Sepkowitz KA: *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without AIDS. Clin Infect Dis 17(suppl 2):S416, 1993
127. Slivka A, Wen PY , Shea WM, et al: *Pneumocystis carinii* pneumonia during steroid taper in patients with primary brain tumors. Am J Med 94:216,1993
128. Ognibene FP, Shelharner JH, Hoffman GS, et al: *Pneumocystis carinii* pneumonia: a major complication of immunosuppressive therapy in patients with Wegener's granulomatosis (pt 1). Am J Respir Crit Care Med 151:795,1995
129. Byrd JC, Hargis JB, Kester KE, et al: Opportunistic pulmonary infections with fludarabine in previously treated patients with low-grade lymphoid malignancies: a role for *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis. Am J Hematol 49:135, 1995
130. Duerksen DR, Blondel-Hill E, Bailey RJ: *Pneumocystis carinii* pneumonia complicating methotrexate treatment of primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol 90:1886, 1995
131. Parker MM, Ognibene FP, Rogers P, et al: Severe *Pneumocystis carinii* pneumonia produces a hyperdynamic profile similar to bacterial pneumonia with sepsis. Crit Care Med 22:50, 1994
132. Huang L, Hecht FM, Stansell JD, et al: Suspected *Pneumocystis carinii* pneumonia with a negative induced sputum examination: is early bronchoscopy useful? Am J Respir Crit Care Med 151:1866,1995
133. Bennett CL, Homer RD , Weinstein RA, et al: Empirically treated *Pneumocystis carinii* pneumonia in Los Angeles, Chicago, and Miami: 1987-1990. J Infect Dis 172:312,1995
134. Safrin S, Lee BL, Sande MA: Adjunctive folinic acid with trimethoprim-sulfamethoxazole for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients is associated with an increased risk of therapeutic failure and death. J Infect Dis 170:912, 1994
135. Greenberg S, Reiser IW, Chou SY, et al: Trimethoprim-sulfamethoxazole induces reversible hyperkalemia. Ann Intern Med 119:291,1993
136. Velazquez H, Perazella MA, Wright FS, et al: Renal mechanism of trimethoprim-induced hyperkalemia. Ann Intern Med 119:296,1993
137. Hughes W, Leoung G, Kramer F, et al: Comparison of atovaquone with trimethoprim-sulfamethoxazole to treat *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. N Engl J Med 328:1521, 1993

138. Dohn MN, Weinberg WG, Torres RA, et al: Oral atovaquone compared with intravenous pentamidine for *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 121:174,1994

139. Lane HC, Laughon BE, Falloon J, et al: NIH conference: recent advances in the management of AIDS-related opportunistic infections. *Ann Intern Med* 120:945,1994

140. Gagnon S, Boota AM, Fischl MA, et al: Corticosteroids as adjunctive therapy for severe *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome: a double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 323:1444,1990

141. Bozzette SA, Sattler FR, Chiu J, et al: A controlled trial of early adjunctive treatment with corticosteroids for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 323:1451,1990

142. The National Institutes of Health-University of California Expert Panel for Corticosteroids as Adjunctive Therapy for *Pneumocystis* Pneumonia: Consensus statement on the use of corticosteroids as adjunctive therapy for *Pneumocystis* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 323:1500,1990

143. Montaner JGS, Lawson LM, Levitt N, et al: Corticosteroids prevent early deterioration in patients with moderately severe *Pneumocystis carinii* pneumonia and the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med* 113:14,1990

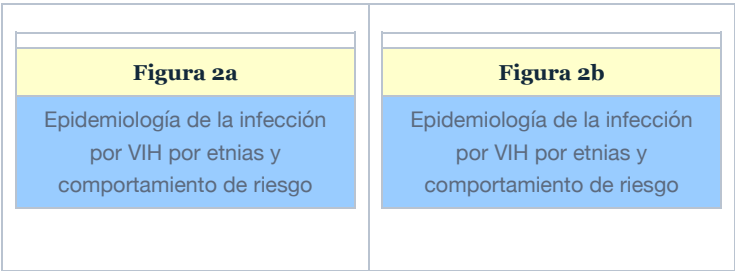
XI SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

DR. ROBERT T. SCHOOLEY

Epidemiología

Desde la identificación inicial de cinco casos del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en Los Angeles en 1981, el número de casos reportados ha aumentado en forma progresiva y la epidemia se ha diseminado hasta volverse una pandemia mundial.¹ Para 1995 se habían reportado a la Organización Mundial de la Salud 1.25 millones de casos de SIDA. Sin embargo, este número es significativamente menor al número real de casos en todo el mundo. De mayor significado son los datos que sugieren que alrededor de 20 millones de personas están infectadas con el principal agente etiológico del síndrome, el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1). Un retrovirus relacionado, el VIH-2, puede causar también SIDA, aunque por lo general es menos patógeno que el VIH-1. El VIH-2 se distribuye principalmente en África Occidental, aunque se han encontrado algunos casos en Estados Unidos. Alrededor de la mitad de todos los casos de infección por VIH-1 se localizan en la región sub-Sahara de África. Asia, con más de cinco millones de casos, es el continente en el que la infección se disemina con más rapidez. La epidemia continúa expandiéndose en Sudamérica, pero parece haber alcanzado una meseta en Norteamérica y en Europa.

El VIH-1 se transmite por contacto sexual íntimo, por contaminación por sangre y por transmisión vertical. La epidemiología mundial del VIH-1 es un reflejo directo de los patrones de transmisión del virus. La distribución de los casos de SIDA varía de una localización geográfica a otra, dependiendo de las rutas iniciales por las que se introdujo el VIH-1 a la población. En los Estados Unidos la epidemia se concentró al inicio en los varones homosexuales. El patrón epidemiológico observado al principio en los Estados Unidos ha evolucionado en forma continua desde los primeros años de la epidemia y es diferente a la de otras partes del mundo, en especial los países en vías de desarrollo. En los Estados Unidos la epidemia se concentró al inicio entre los hombres homosexuales y fue cambiando en forma gradual para incluir una mayor proporción de personas que adquirieron el VIH-1 por uso de drogas intravenosas o contacto heterosexual íntimo [ver figura 2]. El número de mujeres, afroamericanos e hispanicos infectados con el VIH-1 ha crecido también en forma constante. En los países en vías de desarrollo el virus se disemina principalmente por contacto heterosexual y afecta a ambos sexos en forma más equilibrada que en los países occidentales.



La eficacia de la transmisión del VIH-1 varía con la vía, la cantidad del virus y ciertas características fenotípicas del virus que no se han definido por completo. El contacto sexual es un modo relativamente ineficaz de transmisión. Se ha calculado que el riesgo de transmisión sexual hombre a hombre es de uno en 300, el de hombre a mujer es de uno en 500 y el de mujer a hombre es de uno en 1,000. Sin embargo, debe enfatizarse que algunas personas infectadas parecen ser mucho más eficaces que otras para transmitir el virus a sus parejas sexuales, mientras que algunas personas no se infectan a pesar de exposición

intensa al virus por contactos sexuales íntimos sin protección.² Aunque los datos recientes sugieren que la resistencia al VIH-1 puede relacionarse en parte con la respuesta a reguladores de la respuesta inmunológica, como el receptor 5C-C quimocina, quizá también participen factores virales.³

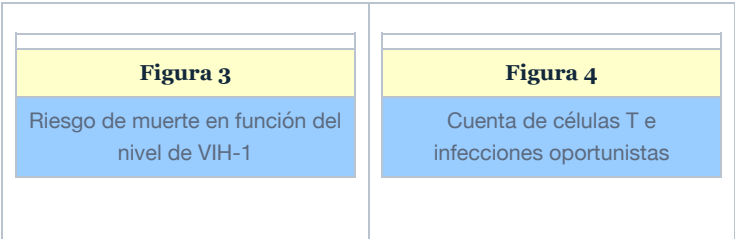
Comparado con la transmisión sexual, el contacto con sangre y la transfusión de derivados de la sangre infectados son vías más eficaces de transmisión del VIH-1. Si no se emplea una medida antirretroviral, entre el 15 a 35 por ciento de los hijos de madres infectadas por el VIH-1 adquirirán el virus.⁴ Al inicio de la epidemia existía preocupación de que el virus pudiera transmitirse por contacto casual en el lugar de trabajo, escuelas u hospitales. Sin embargo, después de una década y media, la concentración continua del virus exclusivamente entre personas con los comportamientos de riesgo identificados al principio de la epidemia constituye una evidencia certera de que el VIH-1 no se trasmite por contacto casual. Esta observación es una base importante para las decisiones públicas actuales.

El conocimiento sobre los modos de transmisión del VIH-1 ha tenido un impacto importante sobre el tipo de diseminación del virus. La transmisión por contacto sexual íntimo ha disminuido mucho con el uso adecuado de preservativos.⁵ La transmisión del VIH-1 a través de sangre y sus derivados y de trasplante de órganos se ha eliminado casi por completo al no aceptar donadores de alto riesgo y emplear escrutinio serológico para VIH-1. Se calcula que en los Estados Unidos el riesgo de adquirir el VIH-1 después de recibir una unidad de sangre es de uno en 500,000.⁶ El uso de zidovudina (también conocida como AZT) en el periodo perinatal se asocia con una reducción aproximada del 67 por ciento en el riesgo de transmisión del VIH-1.⁷ Se calcula que la profilaxis posexposición con la zidovudina después de lesiones con agujas contaminadas reduce el riesgo de adquirir el VIH-1 hasta en un 80 por ciento.⁸

Manifestaciones clínicas e historia natural

El SIDA es la última fase de un proceso patológico que tiene una evolución promedio de una década. Las fases iniciales de la infección por el VIH-1 pueden ser subclínicas o asociarse con un síndrome semejante a la mononucleosis caracterizado por una combinación de síntomas que pueden incluir fiebre, una erupción maculopapular fugaz, meningitis aséptica y linfadenopatía.^{9,10} Esta constelación de síntomas se observa en el 40 a 60 por ciento de los pacientes con infección primaria por VIH-1, y su identificación depende en mucho de la capacidad de sospecha por parte del médico. Cuando se observa, el síndrome de infección primaria suele presentarse cuatro a ocho semanas después de la adquisición del virus y se resuelve en forma espontánea en dos a cuatro semanas, después de lo cual la mayoría de los pacientes no presentan manifestaciones clínicas durante un periodo de seis a 10 años.

A pesar del silencio clínico después de la infección primaria, ocurre replicación viral a gran velocidad.^{11,134} La velocidad de progresión de la enfermedad varía en cada persona y parece depender de factores tanto virales como del huésped. Las concentraciones en plasma del ARN del VIH-1 son muy predictivas de la velocidad de progresión inmunológica y clínica [ver figura 3].¹⁴ El grado de disfunción inmunológica se mide de la mejor forma por medio de la cuenta de células T CD4⁺. Al disminuir las células T CD4⁺ por debajo de 200 células/mm³, el riesgo de infecciones oportunistas asociadas al VIH-1 aumenta y el número de personas asintomáticas disminuye en forma progresiva [ver figura 4].



Se hace el diagnóstico formal de SIDA cuando la cuenta de células T CD4⁺ disminuye de 200 células/mm³ o cuando un paciente presenta la primera infección oportunista o neoplasia relacionada al SIDA. Sin embargo, esta distinción tiene poca relación con el tratamiento clínico y su utilidad principal es de tipo histórico y epidemiológico. Al progresar la infección por VIH-1 los pacientes tienen mayor riesgo de manifestaciones clínicas relacionadas en forma directa con la enfermedad, incluyendo encefalopatía por VIH-1 (también conocida como demencia por SIDA) y emaciación asociada al VIH-1. La muerte suele ser el resultado de la emaciación o de una infección o una neoplasia oportunistas.

Diagnóstico y evaluación clínica inicial

La infección por VIH-1 suele diagnosticarse después de un resultado positivo en la prueba serológica que fue realizada por alguna manifestación clínica o por factores de comportamiento de riesgo. El clínico debe conocer las manifestaciones clínicas iniciales y los comportamientos relacionados con la adquisición del virus para poder recomendar a los pacientes la prueba serológica de detección del VIH-1.

Los principales factores de riesgo de infección por VIH-1 son el contacto íntimo heterosexual u homosexual entre varones con una persona infectada y el uso de drogas por vía parenteral. Sin embargo, es importante enfatizar que al progresar la epidemia en los Estados Unidos y afectar otros segmentos de la población además de las categorías de alto riesgo, ha sido necesario considerar otras situaciones en las que debe tenerse un alto índice de sospecha para sugerir la realización de la prueba de VIH-1. En algunos casos, como en un embarazo, se recomienda realizar la prueba en prácticamente todas las pacientes. Existe un menor riesgo con la exposición laboral en hospitales y ante el antecedente de transfusión sanguínea o trasplante de un órgano, en especial si el procedimiento tuvo lugar después de 1985, cuando se inició la prueba serológica en todas las unidades de sangre en los Estados Unidos. Los síntomas clínicos que justifican la realización de la prueba de VIH-1 incluyen cualquier infección oportunista que se asocie con VIH-1 (v.gr., neumonía por *Pneumocystis carinii*, criptococosis e infección por citomegalovirus [CMV]), neoplasias oportunistas (v.gr., sarcoma de Kaposi), o los signos llamados más suaves, como moniliasis oral o vaginal, leucoplasia peluda, herpes zoster (sobre todo en personas menores de 50 años), eccema de reciente aparición o que empeora o dermatitis seborreica en un adulto, o linfadenopatía o pérdida de peso. Las alteraciones de laboratorio que obligan a realizar una prueba de VIH-1 incluyen leucopenia inexplicable (en especial con linfopenia concomitante) y trombocitopenia. En ocasiones personas asintomáticas son diagnosticadas como con infección por VIH-1 cuando su prueba es positiva al donar sangre o cuando se someten al estudio para solicitar un seguro de vida. Las pruebas serológicas actuales, la mayoría de las cuales se basan en un ensayo inmunsorbente ligado a enzimas (ELISA) son muy sensibles y específicas para el VIH-1. Los resultados positivos con ELISA deben confirmarse por una segunda prueba, como Western blot, que detecta anticuerpos contra los antígenos específicos del VIH-1. Si el paciente ha tenido una exposición reciente la prueba serológica debe repetirse a las seis, 12 semanas y seis meses después de la exposición para dar suficiente tiempo para la posible seroconversión. Cuando se piensa en la posibilidad de infección primaria por VIH-1 durante el periodo de seroconversión, se recomienda buscar el antígeno p24 del VIH-1 o el ARN del mismo en plasma o suero. Esto permite la detección de la infección en el periodo llamado de ventana, antes de la aparición de anticuerpos contra el VIH-1.

Una vez que se establece el diagnóstico de infección por VIH-1, lo mejor es referir al paciente a un médico especializado en este padecimiento.¹⁵ La evaluación inicial debe incluir la revisión del estado clínico del paciente, consejo sobre el riesgo de transmitir la infección a otras personas, y la discusión sobre si debe realizarse prueba de VIH a otras personas que han tenido contacto íntimo con el paciente. Las dimensiones psicosociales de esta entrevista inicial son muy grandes, y deben incluir una evaluación del estado mental del paciente y del apoyo social disponible.

Deben investigarse en forma cuidadosa los síntomas y signos clínicos de infección por VIH-1, y se realiza una evaluación de laboratorio para determinar la severidad de la infección y el riesgo de reactivación de patógenos oportunistas [ver tabla 1]. Ciertas manifestaciones clínicas, incluyendo moniliasis oral o los síntomas generales importantes conocidos como síntomas B, sugieren una enfermedad más avanzada y propensión a progresión más rápida de la enfermedad. La cuenta de células T

CD4⁺ es el indicador más útil de riesgo inmediato para infecciones oportunistas, mientras que el nivel de ARN de VIH-1 en el plasma es el mejor predictor de la velocidad de progresión clínica e inmunológica. El riesgo de infecciones oportunistas asociadas al VIH-1 aumenta en forma progresiva al disminuir la cuenta de células T CD4⁺ a menos de 200 células/mm³ [ver figura 4]. Ciertos patógenos, como *P. carinii* y *Mycobacterium tuberculosis*, tienen más probabilidad de presentarse como manifestación inicial de la infección por VIH-1 con cuentas de células T CD4⁺ más altas (v.gr., alrededor de 200 células/mm³), mientras que otros patógenos, como CMV y *Toxoplasma gondii*, suelen encontrarse con cuentas de células TCD4⁺ más bajas (v.gr., 50 a 100 células/mm³). Debe enfatizarse que la ocurrencia de estas infecciones varía mucho de paciente a paciente, y que el riesgo de infecciones específicas aumenta en forma progresiva al empeorar la disfunción inmunológica. El riesgo de progresión de la enfermedad correlaciona en forma directa con la concentración de ARN del VIH- 1 en el plasma [ver figura 3]. Esta información pronostica suele ser de interés para el paciente y proporciona datos útiles para planear las estrategias iniciales de tratamiento antirretroviral [ver adelante, Tratamiento antirretroviral].

Es importante establecer la presencia de patógenos (incluyendo *T. gondii*, *M. tuberculosis* y CMV) que pueden reactivarse si no se toman medidas preventivas al disminuir la función inmunológica. También deben investigarse patógenos que comparten vías de transmisión con el VIH-1, como *Treponema pallidum* y virus de la hepatitis B (VHB). Estos datos deben tabularse y ser parte de un flujograma que se usará para la toma de decisiones terapéuticas.

Vacunas y profilaxis para infecciones oportunistas

Las personas infectadas por el VIH-1 tienen mayor riesgo de infección por patógenos específicos virales, micóticos, bacterianos y micobacterianos. Muchos de estos patógenos pueden causar también infección en personas con inmunodeficiencia congénita, adquirida o inducida. En la mayoría de los casos de infección por VIH-1, los síndromes clínicos producidos por los patógenos oportunistas representan la reactivación de infecciones latentes adquiridas en etapas tempranas de la vida y que se vuelven asintomáticas al disminuir la inmunidad celular. Por lo tanto, la distribución de los síndromes clínicos en una población determinada depende en parte del reservorio de patógenos latentes en esa población. En los Estados Unidos, las infecciones oportunistas observadas con más frecuencia incluyen la neumonía por *P. carinii*, la infección por CMV, la infección diseminada por complejo *M. avium* y la encefalitis por *T. gondii*. La complicación neoplásica más común incluye el sarcoma de Kaposi y el linfoma de células B. La morbilidad por estas complicaciones se ha reducido mucho por el uso más agresivo de profilaxis primaria y secundaria (ver adelante) y la mejor capacidad de los clínicos para reconocer las manifestaciones clínicas tempranas, facilitando el tratamiento temprano eficaz de los individuos con infección inicial.

El tratamiento médico inicial de la infección por VIH-1 se determina principalmente por la fase de la enfermedad e incluye tratamiento antirretroviral [ver adelante, Tratamiento antirretroviral] y profilaxis contra las infecciones oportunistas por medio de vacunas y medicamentos. Las vacunas producen mejores respuestas inmunológicas en las personas con cuentas más altas de células T CD4⁺. Aunque los datos son insuficientes como para indicar un número específico de células T CD4⁺ por debajo del cual las vacunas pierdan su eficacia, el consenso de la mayoría de los investigadores es que la respuesta a las vacunas disminuye cuando las células T CD4⁺ son menos de 500 a 200/mm³. Ciertas vacunas de virus vivos atenuados, como la vacuna de polio oral y la de la vaccinia, no deben administrarse a las personas con infección por VIH-1.

Datos aislados muestran que el tratamiento antirretroviral se asocia con una mejor respuesta a la vacuna neumocócica, por lo que algunos clínicos recomiendan que si se piensa administrar esta vacuna en personas candidatos a tratamiento antirretroviral, la vacunación se posponga hasta cuatro a seis semanas después de iniciado el primero.¹⁶ Esta medida tiene la ventaja de bloquear cualquier inicio de replicación viral que pudiera asociarse con la activación de las células T inducida por la vacuna.^{17,18} Aunque faltan datos sobre eficacia clínica, la mayoría de los especialistas recomiendan el uso de vacuna neumocócica en todos los pacientes no vacunados antes.

Algunos especialistas recomiendan que la vacunación contra la hepatitis B se reserve para los pacientes con mayor riesgo. La vacuna de la influenza es motivo de controversia por los datos que indican que la vacunación se asocia con un aumento transitorio en el ARN del VIH-1, aunque no se ha demostrado que este cambio implique algún riesgo. Debido a que la infección de la influenza puede tener un efecto más profundo y prolongado sobre los niveles del ARN del VIH-1 en el plasma, es aconsejable vacunar a las personas que puedan tener una respuesta inmunológica cubriéndolos con tratamiento antirretroviral.

La profilaxis contra patógenos oportunistas también es un componente importante del manejo del paciente. Los enfermos con prueba positiva para la prueba cutánea con derivado proteico purificado de tuberculina (PPD) deben recibir tratamiento profiláctico con isoniácida. Aunque las pruebas con PPD pueden ser falsas negativas en personas con infección por VIH-1 avanzada que residen en áreas donde el riesgo de tuberculosis es alto, no se recomienda el tratamiento profiláctico empírico. Se recomienda la profilaxis contra *P. carinii* en pacientes con historia de neumonía por este germen y cuyas cuentas de células T CD4⁺ sean menores de 200 células/mm³. La presencia de moniliasis oral, síntomas sistémicos B o ambos, es un dato predictor independiente de neumonía por *P. carinii* e indica la necesidad de instituir profilaxis primaria.¹⁹ También debe administrarse profilaxis contra *T. gondii* en personas infectadas por el VIH-1 que sean seropositivas para este organismo. Debido a que *T. gondii* rara vez causa encefalitis en personas con cuentas de células T CD4⁺ mayores de 50 células/mm³, la profilaxis debe retrasarse hasta las fases tardías del SIDA. El uso de trimetoprim

sulfametoxazol para la profilaxis contra *P. carinii* proporciona también profilaxis contra *T. gondii*. Los datos sobre la eficacia del dapsona o atovaquone como agentes profilácticos son menos concluyentes.

La profilaxis primaria contra otros patógenos asociados al VIH-1 es más compleja, pero debe ser parte integral de la estrategia de tratamiento inicial. Se ha demostrado que la infección por complejo *M. avium* en pacientes con SIDA puede prevenirse en parte por el uso de rifabutina, claritromicina o azitromicina.^{20,22} La mayoría de los clínicos reservan estos agentes para personas con cuentas de células T CD4⁺ por debajo de 75 a 100 células/mm³. El uso de estos agentes aumenta el costo, complejidad y toxicidad del tratamiento de los pacientes con SIDA, en especial en la etapa de tratamiento de inhibidor de la proteasa del VIH-1, además de las interacciones medicamentosas [ver adelante, Tratamiento antirretroviral, Inhibidor de la proteasa del VIH-1]. Además, el uso de macrólidos para profilaxis primaria puede inducir resistencia, con lo que estos agentes no serán útiles para el tratamiento de infecciones establecidas posteriores. Sin embargo, por lo menos uno de estos agentes (i.e., claritromicina) parece aumentar la supervivencia. La profilaxis primaria contra la infección por el complejo *M. avium* en pacientes con SIDA es cada vez más importante, y debe emplearse siempre que sea factible y el paciente la tolere.

Se comprobó que el tratamiento con ganciclovir disminuyó el riesgo de retinitis por CMV en un estudio aleatorio controlado con placebo en el que los pacientes fueron vigilados en forma prospectiva por oftalmólogos.²³ En otro estudio, en el que se vigiló a los pacientes de cerca (i.e., detectando molestias clínicas visuales y no por oftalmoscopia indirecta), el ganciclovir no evitó los síntomas de enfermedad retiniana.²⁴ Debido al costo y toxicidad del ganciclovir, comparado con sus beneficios, en la actualidad no se recomienda la profilaxis contra CMV con este agente.

Enfoque clínico para el tratamiento antirretroviral

En algún momento fue posible ofrecer un flujograma relativamente simple para el uso de agentes antirretrovirales en el tratamiento de la infección por el VIH-1. Sin embargo, al aumentar el número de agentes antirretrovirales con toxicidad que no se superpone y al aumentar los perfiles de resistencia, el número de posibles combinaciones y secuencias de los medicamentos aumenta cada vez más rápido. Por lo tanto, no es una opción el seleccionar esquemas específicos comparando todas las combinaciones posibles con base en los estudios clínicos reportados. El uso adecuado de los agentes antirretrovirales requiere del conocimiento de los conceptos actuales sobre patogenia del VIH-1, de conocer las herramientas virológicas, inmunológicas y clínicas para estadificar la enfermedad, y de comprender a fondo la actividad, farmacología, toxicidad y resistencia de los agentes antirretrovirales autorizados y experimentales. Aunque no es adecuado el mismo esquema en todos los pacientes, varios principios generales pueden guiar al clínico en este aspecto del tratamiento del paciente.²⁵

El tratamiento antirretroviral no es necesario en todas las personas infectadas por el VIH-1. Sin embargo, gracias a una mejor apreciación del papel de la replicación viral en la patogenia de la infección por el VIH-1 y a la disponibilidad de mayor número de agentes menos tóxicos, en la actualidad se recomienda que una gran proporción de los pacientes infectados por VIH-1 sean tratados con agentes antirretrovirales. La mayoría de los especialistas recomiendan el tratamiento para todas las personas infectadas con cuenta de células T CD4⁺ menor de 500 células/mm³, aunque algunos difieren el inicio del tratamiento en personas con cuentas estables en el rango de 300 a 500 células/mm³ y menos de 5,000 copias/mm³ de ARN de VIH-1 en plasma. El mayor riesgo de progresión de la enfermedad para personas con cuentas celulares por arriba de 500 células/mm³ y 5,000 a 10,000 copias de ARN de VIH-1 en plasma sugiere que debe ofrecerse también quimioterapia antirretroviral a las personas asintomáticas en esta categoría, aunque no existen en la actualidad datos clínicos de estudios prospectivos que apoyen esta recomendación.

Varios estudios clínicos han demostrado que el monoterapia con zidovudina es inferior al monoterapia con didanosina (2',3'-dideoxinosina, también conocida como ddI) o la combinación de zidovudina y didanosina.²⁶⁻²⁸ Sin embargo, los esquemas fijos empleados en estos estudios reflejan el momento en que se planearon y realizaron estos

estudios, en lugar del enfoque actual.

Cuando se inicia el tratamiento antirretroviral el objetivo en la mayoría de los casos es disminuir el número de copias de ARN de VIH-1 en plasma a menos de 500 copias/mm³. Este enfoque proporciona el máximo beneficio agudo en términos de reconstitución del sistema inmunológico y reducción de la progresión de la enfermedad, y es mucho más probable que retrase la aparición de variantes virales resistentes a los medicamentos que el enfoque previo, en el que los medicamentos se empleaban en forma aislada y secuencial, con efectos antivirales subóptimos.

En general, el tratamiento debe comenzar con por lo menos dos agentes [*ver adelante*, Tratamiento antirretroviral]. Muchos clínicos recomiendan a la zidovudina y la lamivudina [(-)-2'-deoxi-3'-tiacitidina, también conocida como 3TC] como el esquema inicial de elección para la mayoría de los pacientes. Para los enfermos que no toleran la zidovudina, también es aceptable una combinación de didanosina y estavudina (2'-3'-didehidro-3'-deoxitimidina, también conocida como D4T). Para algunos pacientes es adecuado agregar un tercer agente al esquema inicial, esta decisión depende de varios factores, que son la fase de la enfermedad, la velocidad de progresión, la concentración inicial de ARN de VIH-1 en plasma y la respuesta virológica inicial al tratamiento. Las opciones para un tercer medicamento incluyen al indinavir, el ritonavir y el nevirapine. Los pacientes deben notificar sobre efectos tóxicos y avisar a su médico si tienen dificultades para cumplir con el tratamiento.

Independientemente del esquema que se emplee, todos los pacientes deben revisarse cuatro a seis semanas después del inicio del tratamiento, momento en el que el esquema debe intensificarse o modificarse si el paciente no lo está cumpliendo o si no se observa una reducción sustancial en los niveles de ARN de VIH-1 en el plasma. Aunque la mayor parte de la reducción en el nivel de ARN de VIH-1 en el plasma se observa en las primeras dos a tres semanas después del inicio del tratamiento, se presenta una fase terminal más lenta de reducción en la carga viral con varios de los esquemas de combinación. Por lo tanto, es adecuado tomar una decisión final sobre la utilidad del esquema terapéutico ocho a 16 semanas después de iniciado si se observa una reducción sustancial en la carga viral a las dos o cuatro semanas. Si no se presenta cambio o este es mínimo en el ARN del VIH-1 en plasma después de varias semanas de tratamiento, debe ponerse en duda el cumplimiento del mismo o suponer resistencia previa a uno o más medicamentos del esquema.

Una vez que el esquema inicial ha logrado un control adecuado de la replicación viral, los pacientes deben ser citados aproximadamente cada tres meses para evaluar toxicidad y pérdida del efecto antirretroviral, que se evidencia por la concentración en plasma del ARN del VIH-1. Debe enfatizarse que las vacunas y las infecciones intercurrentes pueden aumentar en forma transitoria el nivel de ARN del VIH-1 en plasma, y no deben tomarse decisiones terapéuticas con base en una sola determinación.^{17,18,29} Cuando se pierde el control de la replicación viral el clínico debe modificar el esquema, generalmente sustituyendo por lo menos dos medicamentos por agentes nuevos. Estos se eligen con base en la tolerancia y la posibilidad de reacción cruzada con el agente administrado antes. Aunque la progresión clínica y la pérdida de células T CD4⁺ se han usado como indicadores del fracaso del tratamiento antirretroviral, estos parámetros son menos sensibles que los parámetros virológicos y no deben usarse más como indicadores primarios de fracaso terapéutico.

El manejo de los esquemas retrovirales en las fases tardías del SIDA se complica por la mayor frecuencia de intolerancia y de interacción medicamentosa. Sin embargo, incluso en las fases tardías del SIDA, la mayoría de los pacientes pueden tratarse con uno o más medicamentos antirretrovirales. El tratamiento debe suspenderse si no se toleran los medicamentos por interacción con otros agentes que requiera el paciente o si no puede demostrarse evidencia de actividad antirretroviral por técnicas de cuantificación del ARN del VIH-1 en el plasma.

Tratamiento antirretroviral

El interés en el papel del tratamiento antirretroviral para la infección por VIH-1 se renovó al conocer mejor la patogenia del SIDA. La infección por VIH-1 es un proceso dinámico caracterizado por niveles constantemente altos de replicación viral

desde las fases iniciales de infección hasta las etapas tardías^{12,13,30}. Aunque aún deben definirse muchos de los mecanismos por los que la infección por VIH-1 causa disfunción inmunológica, estudios recientes in vivo de parámetros virales e inmunológicos en el contexto de intervenciones antirretrovirales más potentes han establecido con firmeza una relación directa entre la replicación viral, la depleción de células T CD4⁺ y el estadio clínico de progresión de la enfermedad.^{14,31} Estos estudios han demostrado que se crean diario 10¹⁰ viriones, aunado con la destrucción de alrededor de 10⁹ células T CD4⁺.¹⁴ Cuando se emplean los medicamentos de tal forma que permiten que continúe la replicación viral en presencia de presión selectiva, el nivel masivo de replicación viral y la velocidad de mutación causan una amplia diversidad del virus y la aparición de cepas resistentes a los medicamentos en días a meses después de iniciado el tratamiento.

Los agentes antirretrovirales están dirigidos contra dos enzimas virales principales: la transcriptasa inversa y la proteasa del VIH-1. Los agentes se han desarrollado bajo la suposición de que puede lograrse inhibición específica de estos pasos esenciales en el ciclo vital del virus sin un impacto significativo en el metabolismo de las células huésped. Los agentes dirigidos contra la enzima transcriptasa inversa viral incluyen a los análogos de nucleósido y a los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI). También se ha desarrollado un grupo diverso de inhibidores de la proteasa (ver adelante).

ANALOGOS DE NUCLEOSIDO INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA

Los análogos de nucleósido inhibidores de la transcriptasa inversa han demostrado ser una clase útil, aunque relativamente débil, de inhibidores de la replicación del VIH-1. En general, se observa una reducción en el nivel de ARN de VIH-1 en plasma de menos de 1 log₁₀ cuando se inician estos medicamentos como monoterapia en personas no tratadas antes.²⁶ Sin embargo, incluso este grado de reducción en la replicación viral se asocia con un aumento temporal en el número de células T CD4⁺ y, dependiendo de la población estudiada, un beneficio clínico moderado.^{32,34}

Zidovudina

La zidovudina se desarrolló al inicio, antes de la época del SIDA, como un posible agente antineoplásico. Se administra en dosis de 500 a 600 mg por vía oral diario en tres dosis divididas. Desde el punto de vista práctico, los pacientes pueden tomar dos tabletas de 100 mg por la mañana, una o dos al medio día y dos por la noche. En Europa el medicamento suele administrarse en dosis de 250 mg dos veces al día.

Farmacocinética La zidovudina se absorbe con rapidez por el tubo digestivo. Se acumula en los linfocitos, monocitos y otras células y debe fosforilarse dentro de la célula por enzimas de la célula huésped para formar su análogo trifosfato que es el que tiene actividad antiviral. Aunque la vida media en plasma de la molécula original es de menos de una hora, la vida media de seis horas del trifosfato de zidovudina en el compartimiento intracelular permite administrarla en intervalos de 8 a 12 horas. La zidovudina se glucoroniza por las enzimas hepáticas y se excreta en la orina.

Toxicidad El principal efecto tóxico que limita la dosis de la zidovudina es la supresión de la mielopoyesis y la eritropoyesis.³³ Se desarrolla macrocitosis de la serie eritrocítica con tanta regularidad durante las primeras seis a 12 semanas de tratamiento que el aumento en el volumen corpuscular medio puede tomarse como un indicador indirecto del cumplimiento del tratamiento. El desarrollo de anemia y granulocitopenia se relaciona con la dosis y la fase de la enfermedad, aunque algunas personas con fases tempranas de infección por VIH-1 pueden desarrollar anemia o granulocitopenia severas. La supresión de la médula ósea se exacerba por el uso concomitante de otros medicamentos inmunosupresores, como ganciclovir y los antimetabolitos usados en el tratamiento de las complicaciones oncológicas asociadas al VIH-1.

Además de los efectos de la zidovudina sobre la médula ósea, el medicamento causa anorexia, cefalea o ambas en alrededor del 15 por ciento de los pacientes.³³ Estos efectos tóxicos se resuelven las primeras una a dos semanas de tratamiento en la

mitad de los pacientes afectados. Sin embargo, en hasta el 10 por ciento de los pacientes los síntomas son tan molestos que obligan a suspender el medicamento. En general, los efectos adversos no justifican administrar medicamentos adicionales para intentar aliviarlos.

Se han notificado otros efectos adversos menos comunes de la zidovudina. Aunque muy raro, el más serio es la falla hepática, que puede ser mediada por un mecanismo semejante al de la fialuridina.³⁵ Debido a que esta complicación parece ocurrir con más frecuencia en pacientes con daño hepático previo, obesidad o ambos, han surgido dudas sobre si existe una verdadera relación causal entre el uso de zidovudina y la falla hepática. Sin embargo, los médicos que usan zidovudina y otros análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa deben estar al pendiente de este efecto tóxico y de su asociación con ciertas condiciones predisponentes.

Utilidad clínica El primer estudio clínico sobre la zidovudina para el tratamiento de la infección por VIH-1 se realizó con personas en fase avanzada y antes de la época de la profilaxis primaria y secundaria para las infecciones oportunistas asociadas al SIDA.^{32,33} En estas circunstancias, el medicamento tenía un impacto importante pero breve sobre la progresión de la enfermedad y la supervivencia del paciente.³² El tratamiento con zidovudina se asoció con aumento en las cuentas de células T CD4⁺, mejoría en la inmunidad mediada por células (evaluada por reacciones cutáneas de hipersensibilidad tardía) y un incremento importante en la progresión y mortalidad por la enfermedad. En estudios subsecuentes realizados en poblaciones más sanas durante la época de profilaxis contra *P. carinii*, el monoterapiamiento con zidovudina se asoció con beneficios clínicos más modestos.^{34,36-41} Aunque algunos investigadores han interpretado estos estudios como evidencia de que el uso de zidovudina no causa beneficio clínico, los resultados son completamente compatibles con los nuevos conceptos sobre patogenia de la enfermedad. La zidovudina tiene una actividad antiviral relativamente modesta cuando se usa sola, y han surgido especies resistentes como resultado de la replicación viral persistente en presencia de transcripción inversa con errores.^{42,43} Estos estudios clínicos han demostrado que el monoterapiamiento con zidovudina retrasa la evidencia clínica de progresión de la enfermedad en pacientes sin tratamiento previo con cuentas de células T CD4⁺ por debajo de 500/mm³. La zidovudina también previene o revierte la encefalopatía por VIH o el complejo de demencia por SIDA.⁴⁴ Solo se han demostrado reducciones en la mortalidad en personas en las fases más tardías de la enfermedad.³² Se ha comprobado que los tratamientos que incluyen didanosina o combinaciones de zidovudina y didanosina o zalcitabina se asocian con evoluciones significativamente mejores que el monoterapiamiento con zidovudina. Por lo tanto, quedan pocas indicaciones para el uso de zidovudina como agente aislado.^{27,28}

Didanosina

La didanosina fue el segundo análogo de nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa que se evaluó.^{45,46} Al igual que la zidovudina, la didanosina surgió de un gran grupo de agentes potencialmente antineoplásicos que se habían desarrollado antes de que se descubriera el SIDA. La didanosina se dosifica por peso. Los pacientes de 60 kg o más deben recibir 200 mg dos veces al día, los que pesan menos de 60 kg deben recibir 125 mg dos veces al día.

Farmacocinética La didanosina se administra por vía oral como un profármaco inosina y está compuesto con un amortiguador dirigido al ácido gástrico por la labilidad de la dideoxiadenosina al ácido. La dideoxiadenosina se metaboliza a su derivado trifosfato en el compartimiento intracelular. Se fabrica como una tableta masticable que no todos los pacientes aceptan por ser de gran tamaño y consistencia firme; sin embargo, en la actualidad se cuenta ya con una tableta de menor tamaño. La absorción de la didanosina disminuye con los alimentos. El medicamento se administra dos veces al día. Los niveles en líquido cefalorraquídeo son de alrededor del 20 por ciento de los niveles séricos.

Toxicidad Los principales efectos tóxicos asociados con la didanosina son la pancreatitis y la neuropatía periférica.⁴⁵⁻⁴⁸ Estos efectos adversos se relacionan con la dosis y son más comunes en personas de edad avanzada. La neuropatía periférica asociada con didanosina suele ser reversible al suspender el medicamento. Muchos pacientes toleran su reanudación a dosis menor. Por desgracia, las personas que han sufrido neuropatía periférica tienen mayor riesgo de

desarrollar esta complicación al recibir zalcitabina o estavudina.

La pancreatitis asociada con didanosina es potencialmente mortal. Ocurre con más frecuencia en pacientes con enfermedad avanzada, con diabetes y en enfermos que han tenido episodios previos de pancreatitis (en los que, por lo general, es mejor evitar este medicamento). La pancreatitis puede ocurrir en cualquier momento después del inicio del fármaco y con tal rapidez que la vigilancia regular de la amilasa o lipasa séricas no es útil para prevenir esta complicación.⁴⁷ Los pacientes que inician el tratamiento con didanosina deben ser advertidos sobre la posibilidad de neuropatía periférica y pancreatitis y se les indicará suspender de inmediato el medicamento si se desarrolla neuropatía o dolor abdominal. Si se presenta dolor abdominal el paciente debe solicitar atención médica inmediata e investigarse la posibilidad de pancreatitis antes de reiniciar el tratamiento con didanosina.

Utilidad clínica La didanosina se ha evaluado en personas con manifestaciones moderadas a avanzadas de la infección por VIH-1.⁴⁵⁻⁵⁰ Muchas de estas investigaciones estudiaron a personas que habían usado antes zidovudina. Se demostró que la didanosina es superior a la zidovudina respecto a sus efectos antivirales e inmunomoduladores y confiere beneficios clínicos adicionales en pacientes que han usado zidovudina.^{45-48,50} Recientemente se ha demostrado que la didanosina es superior a la zidovudina en pacientes sin tratamiento previo y que tienen cuentas de células T CD4⁺ de 200 a 500/mm³.^{3,27} Este estudio examinó pacientes que se encontraban en fases más tempranas de la infección por VIH-1 que los pacientes en un estudio previo en que la zidovudina pareció ser mejor que la didanosina como tratamiento inicial.⁴⁹ Las diferencias en estos dos estudios pueden atribuirse a la fase de la enfermedad (en vista de la fosforilación preferencial de la zidovudina en linfocitos activados) o a la mayor duración del estudio del *AIDS Clinical Trial Group 175* (lo que sugiere un efecto más duradero de la didanosina). Ambos estudios sugieren que la monoterapia con didanosina es una opción muy razonable como tratamiento inicial en personas en las que se elige monoterapia y que la mayoría de los enfermos tratados con zidovudina durante un periodo prolongado deben cambiar a didanosina o a un esquema de combinación.

Zalcitabina

La zalcitabina (también conocida como dideoxycitosina o ddC) es un análogo de nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa que tiene una potente actividad antirretroviral in vitro. Sin embargo, el aumento en la dosis está limitado por que causa neuropatía periférica, por lo que la zalcitabina solo se usa en esquemas de combinación o para el tratamiento de pacientes que no toleran o no responden a la zidovudina y a la didanosina. La zalcitabina se administra en dosis de 0.75 mg tres veces al día.

Farmacocinética La zalcitabina está disponible para administración oral y tiene una vida media intracelular de tres a cuatro horas como su derivado trifosfato, lo que es suficiente para poder administrarla tres veces al día.⁵¹ Su biodisponibilidad no se afecta de modo significativo con los alimentos.

Toxicidad La neuropatía periférica es el efecto tóxico más importante que limita la dosis de la zalcitabina. Esta complicación, que se relaciona con la dosis y la fase de la enfermedad, ocurre en dosis por debajo de las que tienen actividad antirretroviral máxima in vivo.⁵¹ Cuando el medicamento se suspende pronto la neuropatía suele ser reversible, después de la resolución de los síntomas muchos pacientes toleran el reinicio del medicamento en dosis menores. Pocos pacientes presentan evidencia subjetiva u objetiva de toxicidad por la zalcitabina diferente a la neuropatía periférica. Debido a su fórmula adecuada y al esquema de dosificación, la zalcitabina se ha usado mucho en personas con SIDA avanzado que no toleran otros agentes antirretrovirales.

Utilidad clínica Debido a la limitación en la dosis, la zalcitabina tiene muy poca utilidad como agente único. Se ha demostrado que es tan bueno o mejor que la didanosina en personas con SIDA avanzado que son intolerantes al tratamiento con zidovudina o en quienes la zidovudina ha fracasado.⁴⁷ Con pocas excepciones, el medicamento no debe usarse como agente único. Es posible que el tratamiento con zalcitabina como agente único cada vez se use menos al

aparecer nuevos agentes terapéuticos.

Estavudina

Como la zidovudina, la estavudina es un análogo de la timidina con actividad antirretroviral significativa in vitro.⁵² El medicamento se ha probado en pacientes con infección moderada a avanzada, en especial en los que han usado zidovudina antes.⁵³⁻⁵⁵ La estavudina se administra de acuerdo con el peso del paciente. Las personas que pesan 60 o más kg deben iniciar con 40 mg de estavudina dos veces al día, mientras que las que pesan menos de 60 kg deben recibir 30 mg dos veces al día.

Farmacocinética La estavudina se absorbe bien después de su administración oral y tiene una vida media intracelular de 3.5 horas como su derivado trifosforilado, lo que permite administrarla tres veces al día.⁵³ El medicamento alcanza niveles en LCR que corresponden al 25 a 50 por ciento de la concentración en suero. Como con la zalcitabina, la dosis está limitada por la neuropatía periférica.

Toxicidad La neuropatía periférica, que se ha observado en alrededor del 15 por ciento de los pacientes que reciben estavudina, es el principal efecto adverso.⁵⁴⁻⁵⁶ Este efecto tóxico se relaciona con la dosis y se observa con más frecuencia en pacientes con infección avanzada por VIH-1 y en pacientes que han tenido ya neuropatía periférica asociada a otros análogos de nucleósido. La neuropatía periférica asociada a la estavudina es reversible si el medicamento se suspende pronto, alrededor de la mitad de los pacientes toleran reanudar el medicamento a la mitad de la dosis original. También se ha observado hepatitis como efecto adverso,^{54,55,57} que se presenta en la misma proporción de pacientes en los que se desarrolla la neuropatía periférica y casi siempre es reversible al suspender el medicamento.⁵⁷ Aunque ocurre hepatitis en una fracción significativa de pacientes, esta rara vez es grave si el medicamento se suspende al detectar elevaciones significativas en las enzimas hepatocelulares séricas. La estavudina causa macrocitosis de eritrocitos, pero rara vez se asocia con anemia.

Utilidad clínica La estavudina está indicada principalmente para usarse en pacientes con historia de exposición a la zidovudina. El estudio clínico más extenso que comparó la estavudina con la zidovudina en personas con tratamiento previo con zidovudina durante un promedio de 18 meses, la estavudina causó aumento en las células T CD4⁺, alrededor de 50 células/mm³ más que el tratamiento continuo con zidovudina. Existió una franca tendencia hacia la mejoría clínica, aunque la diferencia en la progresión de la enfermedad y la muerte entre los dos grupos de estudio no tuvo significado estadístico.^{55,57} El medicamento es muy bien tolerado por la mayoría de los pacientes y es más adecuado para quienes ya han usado zidovudina pero que no son candidatos a tratamiento combinado.

Lamivudina

La lamivudina es un agente que debe usarse principalmente en combinación con la zidovudina por las interacciones únicas entre estos dos medicamentos respecto a las mutaciones resistentes. La lamivudina se administra en dosis de 150 mg dos veces por día.

Farmacocinética La lamivudina tiene potente actividad antirretroviral in vitro y fue muy bien tolerada en los estudios clínicos iniciales de fase I.^{56,58} El medicamento se absorbe en forma rápida y completa después de su administración oral y, como en el caso de otros análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa, se fosforila dentro de la célula a su derivado trifosforilado.

Toxicidad La lamivudina es muy bien tolerada por la mayoría de los pacientes. El medicamento puede asociarse con supresión de los elementos eritroides y mieloides de la médula ósea. Sin embargo, esta complicación se relaciona con la dosis y estadio de la enfermedad y se observa con menos frecuencia con la lamivudina que con la zidovudina.

Utilidad clínica La lamivudina fue muy bien tolerada en los primeros estudios clínicos.⁵³ El medicamento selecciona con rapidez las cepas virales resistentes tanto in vitro como in vivo al seleccionar una mutación en la posición 184 de la enzima transcriptasa inversa del VIH-1.^{58,59} Aunque la mutación en esta localización produce variantes virales que son muy resistentes a la lamivudina, el desarrollo de una mutación inducida por lamivudina en la posición 184 compromete la capacidad del virus para hacer mutaciones simultáneas que se asocian con resistencia a la zidovudina.⁶⁰ Se han observado también mutaciones que antagonizan el desarrollo simultáneo de resistencia a dos o más agentes antirretrovirales con la didanosina y la zidovudina, y éstas se denominan mutaciones supresoras.⁶¹ Debido a estas mutaciones supresoras, el tratamiento combinado con lamivudina y zidovudina causa aumento en la cuenta de células T CD4⁺ y una reducción más importante y prolongada en la carga viral que el tratamiento con zidovudina sola.^{62,63} Este aumento importante en la magnitud y duración del indicador de respuesta, aunado con el hecho de que la lamivudina es muy bien tolerada, ha ocasionado que se acelere la autorización de la lamivudina para emplearse en combinación con zidovudina en personas infectadas por el VIH-1. Este tratamiento combinado está actualmente bajo evaluación en estudios clínicos que examinan sus posibles beneficios clínicos. Con base en los indicadores de respuesta, la combinación de zidovudina y lamivudina es el esquema preferido en pacientes infectados por VIH-1 sin tratamiento previo.

INHIBIDORES NO NUCLEOSIDOS DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA

Los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa son una clase de inhibidores de la replicación del VIH-1 de estructura diversa que se desarrollaron al evaluar medicamentos en busca de actividad contra la transcriptasa inversa del VIH-1.⁶⁴⁻⁶⁹ Los INNTI, incluyendo el nevirapine y el de lavirdine, tienen actividad antirretroviral importante in vitro e in vivo y generan con rapidez variantes virales con sensibilidad significativamente reducida.⁷⁰⁻⁷³ Pudo demostrarse actividad antirretroviral sostenida en un grupo de pacientes que recibió dosis altas de nevirapine, lo que sugiere que al aumentar las concentraciones mínimas puede prolongarse la actividad antirretroviral.⁷² Sin embargo, un estudio reciente de delavirdine, en el que la dosis del medicamento se ajustó según la concentración en plasma, indicó que esta medida no evitó la aparición de resistencia.⁷⁴ La rápida aparición de resistencia a estos medicamentos cuando se usan en forma aislada enfatiza la necesidad de administrarlos en combinación. El uso de nevirapine con zidovudina y didanosina ha demostrado tener actividad antiviral e inmunológica sostenida y prolongada in vivo.⁷⁵ Este dato ha permitido acelerar la autorización del nevirapine para usarse en combinación con otros agentes antirretrovirales.

INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VIH-1

El VIH-1 codifica una aspartil proteasa, un homodúmero compuesto de dos segmentos de 99 aminoácidos que fragmenta las poliproteínas del VIH-1 que se sintetizan en fase temprana para formar sus componentes funcionales.

En ausencia de este proceso de proteólisis se sintetizan partículas virales no infecciosas y se rompe el ciclo de replicación. Más de una docena de investigadores han desarrollado potentes inhibidores de la proteasa del VIH-1, que ha demostrado ser un blanco excelente para los intentos de diseñar agentes terapéuticos con base en aspectos estructurales.⁷⁶⁻⁸⁴ Los primeros inhibidores de la proteasa que se desarrollaron eran poco solubles en solución acuosa y, por tanto, su biodisponibilidad era mínima. Sin embargo, repeticiones sucesivas del diseño molecular han originado una serie de compuestos que inhiben la proteasa del VIH-1 en concentraciones nanomolares y que son bastante biodisponibles.⁸⁵⁻⁸⁷ Estos inhibidores de la proteasa tienen potente actividad antirretroviral in vivo y en general son bien tolerados.⁸⁵⁻⁹¹ Se han demostrado reducciones agudas en las concentraciones de ARN de VIH-1 en plasma en cifras cercanas a 1.5 a 2.0 log10 después del inicio de tratamiento con los inhibidores de la proteasa saquinavir, indinavir, ritonavir y nelfinavir.⁸⁷⁻⁹⁰

Saquinavir

El saquinavir fue el primer inhibidor de la proteasa con desarrollo clínico amplio. Es uno de los inhibidores más activos de

la replicación in vitro del VIH-1 dentro de su clase⁷⁷⁻⁸³ y ha sido bien tolerado en los estudios clínicos.^{89,91} El principal reto para el desarrollo del saquinavir ha sido la limitación muy severa de la biodisponibilidad impuesta por el extenso metabolismo hepático de primer paso.⁹¹ La dosis recomendada en la actualidad es de 1,800 mg/día; sin embargo, cuando el medicamento se administra en dosis mayores se han demostrado efectos antivirales in vivo del mismo orden de magnitud que los logrados con indinavir y ritonavir.⁸⁹ Debido a la biodisponibilidad relativamente limitada y a la muy difícil síntesis que complica el desarrollo comercial del medicamento, sus primeras aplicaciones clínicas se han dirigido al tratamiento combinado. Se ha demostrado que el saquinavir aumenta y prolonga los efectos antivirales y el beneficio inmunológico de la zidovudina y la zalcitabina.^{92,93} En un estudio clínico terminado recientemente y aún no publicado, se demostró que la combinación de saquinavir y zalcitabina produjo mayor reducción en la morbilidad en un grupo de pacientes tratados antes con zidovudina y con enfermedad avanzada, comparando saquinavir o zalcitabina solos. En la actualidad se desarrolla una forma alternativa de saquinavir que aumenta la biodisponibilidad por vía oral de cuatro hasta el 20 por ciento. La fórmula de primera generación del saquinavir fue autorizada con rapidez por la *Food and Drug Administration* de los EUA en noviembre de 1995.

Indinavir

El indinavir también es muy activo in vitro, pero su biodisponibilidad es mucho mayor que la del saquinavir. En los estudios clínicos de fase I, el medicamento causó reducciones agudas en los niveles de ARN de VIH-1 de 2 log₁₀, con un aumento significativo en la cuenta de células T CD4⁺ incluso en pacientes con tratamiento previo extenso.⁸⁶ En muchos pacientes el indinavir se asocia con hiperbilirrubinemia transitoria que se parece a la causada por el síndrome de Gilbert. Esta complicación es reversible y no es dosis dependiente. El principal efecto tóxico dependiente de dosis es la formación de cálculos renales asociados con hematuria, y se ha demostrado que el medicamento es uno de los componentes de los cálculos. Aunque esta complicación se presentó en hasta el 15 por ciento de los pacientes en los estudios en fase I, la mayor atención a una hidratación constante disminuyó la incidencia de nefrolitiasis en experiencias posteriores. El indinavir tiene sinergismo in vitro con los análogos de nucleósido inhibidores de la transcriptasa inversa. La combinación de indinavir, zidovudina y lamivudina es especialmente potente y causó reducciones en los niveles de ARN del VIH-1 en plasma a niveles por debajo de los detectables en el 90 por ciento de los enfermos que participaron en un estudio y que habían recibido antes solo zidovudina.⁹⁴ El indinavir fue autorizado en forma rápida por la FDA en 1996.

Ritonavir

El ritonavir es un potente inhibidor de la proteasa del VIH-1 que es muy biodisponible y que ha demostrado tener actividad antirretroviral significativa en los estudios clínicos de fase I.^{87,88} El medicamento es líquido y su sabor no es agradable, pero por lo demás es bien tolerado. El ritonavir fue el primer inhibidor de la proteasa que demostró beneficios clínicos, con un reporte de disminución en la mortalidad y progresión de la enfermedad en un grupo de personas con infección avanzada por VIH-1.⁹⁵ El ritonavir fue autorizado en forma rápida por la FDA en 1996.

Resistencia a los medicamentos antirretrovirales

Debido a la alta velocidad de la replicación viral, la naturaleza tan propensa a errores de la transcriptasa inversa del VIH-1 y la incapacidad de los agentes antirretrovirales actualmente disponibles para inhibir por completo la replicación del VIH-1, la aparición de resistencia a los medicamentos antirretrovirales ha sido la consecuencia inevitable de la exposición a los medicamentos. La primera demostración de variantes virales con menor sensibilidad a la zidovudina se realizó en 1989.^{42,43} Desde entonces, se han demostrado variantes virales resistentes a todos los otros agentes antirretrovirales en uso.

Los mecanismos moleculares por los que el virus desarrolla resistencia a los agentes quimioterápicos antirretrovirales son diversos y complejos. En el caso de la zidovudina, la resistencia se desarrolla por fases, requiriéndose múltiples mutaciones para conferir un nivel alto de resistencia.^{42,43,96} Como podría esperarse por el tamaño en aumento del reservorio viral en

replicación al avanzar la enfermedad, la resistencia tiende a desarrollarse más rápido en personas con infección más avanzada. Sin embargo, la velocidad a la que se desarrolla resistencia varía mucho de un paciente a otro.⁹⁷ La cinética del desarrollo de resistencia es específico del medicamento. En general, se desarrolla resistencia a los INNTI con mucho más rapidez que a los análogos de nucleósidos, aunque la lamivudina es una clara excepción.^{59,71,86,98-101} Se ha reportado resistencia a la didanosina y a la zalcitabina, pero esta parece ocurrir con menos regularidad que en el caso de la zidovudina.^{100,101} La resistencia a los inhibidores de la proteasa del VIH-1 se desarrolla a una velocidad que es intermedia entre la observada en los análogos de nucleósido y los INNTI.^{86,89} Los estudios moleculares sugieren que el desarrollo de resistencia in vivo puede ser un reflejo tanto de selección de variantes preexistentes como de evolución de especies resistentes.¹⁰² La flexibilidad del VIH-1 en presencia de presión selectiva se ejemplifica mejor por la multiplicidad de mutaciones que el virus puede incorporar en presencia de múltiples medicamentos.

Ciertas adaptaciones moleculares parecen conferir al virus una desventaja selectiva significativa.¹⁰³ Bajo ciertas circunstancias, estas interacciones moleculares parecen ser muy desventajosas para el virus, ocasionando mutaciones supresoras. Esto constituye la justificación para combinar el tratamiento seleccionando agentes específicos que participen en este mecanismo. Se han demostrado estas interacciones con las combinaciones de zidovudina y didanosina, zidovudina y lamivudina y zidovudina y ciertos INNTI. Por desgracia, estas interacciones solo son relativas, el virus al final desarrolla variantes moleculares novedosas que le permiten tener resistencia simultánea a los agentes de la combinación, superando las interacciones de las mutaciones supresoras.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶

La resistencia a los inhibidores de la proteasa del VIH-1 también es compleja, incluyendo múltiples mutaciones que confieren un incremento gradual en la resistencia. La resistencia puede desarrollarse con más rapidez si el medicamento se administra a una dosis justo por encima de la requerida para producir una actividad antiviral máxima rápida. Los estudios de fase I de los inhibidores de la proteasa del VIH-1 han demostrado que se desarrolla resistencia con más lentitud si el virus se expone al inicio a concentraciones altas del medicamento, y no si se emplean al inicio dosis menores que después se aumentan.⁸⁶ Aunque el análisis genotípico y fenotípico de las variantes resistentes a los inhibidores de la proteasa indican una superposición significativa entre los medicamentos de esta clase en términos de resistencia, también existen diferencias. El grado en el que la resistencia cruzada complica el uso clínico de estos agentes no se ha definido aún.

Las implicaciones clínicas de la resistencia también son complejas. En el caso de los INNTI, existe una correlación estrecha entre la aparición de variantes resistentes y la pérdida de actividad antiviral in vivo.^{13,71,73} Con los análogos de nucleósido, en especial con la zidovudina, y los inhibidores de la proteasa, en los que se requieren múltiples mutaciones para lograr un nivel alto de resistencia, la relación entre los cambios genotípicos y fenotípicos del virus asociados con resistencia y la pérdida de la actividad antiviral es mucho menos directa.^{42,62,86} La resistencia a un agente antirretroviral puede producir también otros cambios en el virus que tienen un impacto independiente sobre su comportamiento. Por ejemplo, la resistencia a la zidovudina se asocia con enfermedad más rápidamente progresiva, incluso en personas que son tratadas con otros agentes, como la didanosina. Esto sugiere que el fenotipo resistente da al virus cualidades patogénicas adicionales.¹⁰⁷ Por otro lado, variantes virales que son 100 a 1000 veces menos sensibles a la lamivudina parecen replicarse con menos fuerza in vivo que la cepa parenteral, lo que sugiere que la mutación en la posición 184 podría dar al virus una desventaja selectiva.⁶² Estos factores, aunados con el costo de las pruebas de sensibilidad y la poca capacidad para extrapolar los resultados de sensibilidad in vitro a la situación in vivo, han contribuido a que la mayoría de los expertos concluyan que las pruebas de sensibilidad in vitro no son adecuadas para su aplicación general en el tratamiento clínico de los pacientes. Sin embargo, datos recientes sugieren que el incremento en la prevalencia de las variantes virales resistentes (incluso en pacientes sin tratamiento previo) y las mejoras en la tecnología, hacen posible que las pruebas de sensibilidad se vuelvan parte del tratamiento clínico durante los próximos años.¹⁰⁸

Prevención de la transmisión perinatal del VIH-1

La demostración de que el tratamiento con zidovudina disminuye el riesgo de transmisión perinatal en 67 por ciento es uno

de los adelantos más importantes en el tratamiento antirretroviral.⁷ En este estudio aleatorio, doble ciego y controlado con placebo, la administración por vía oral de zidovudina en el periodo prenatal e intravenosa en el momento del parto para la madre y oral para el producto redujo la posibilidad de transmisión del VIH-1 del 25 al ocho por ciento, con poca o ninguna toxicidad para la madre o el niño. Aunque varios estudios han indicado que existe un mayor riesgo de transmisión del VIH-1 por madres con enfermedad más avanzada y niveles más altos de ARN del VIH-1 en plasma, el efecto de la zidovudina para reducir la transmisión no pareció estar mediada por su efecto sobre los niveles de ARN del VIH-1 en plasma materno. Además, no existió un umbral por debajo del cual no ocurriera transmisión del VIH-1. Por lo tanto, debe administrarse tratamiento antirretroviral en todas las mujeres embarazadas infectadas por VIH-1 y sus productos. Estudios en progreso están investigando la posibilidad de que un tratamiento más agresivo pueda reducir aún más la transmisión perinatal, y también se elaboran recomendaciones para mujeres que han sido tratadas con zidovudina y que pueden ser portadoras de variantes del virus resistentes a este medicamento.

Prevención de la transmisión nosocomial del VIH-1

El riesgo global de adquirir el VIH-1 después de una exposición percutánea con un instrumento filoso contaminado con secreciones corporales infectadas es de uno en 300.⁸ El riesgo aumenta cuando la lesión tuvo lugar con una aguja con luz, cuando fue con un instrumento que estaba colocado en una cavidad corporal (v.gr., una arteria o vena) y cuando la lesión es más severa que un simple piquete con aguja. En un estudio retrospectivo de casos y controles, el uso de zidovudina después de la exposición percutánea se asoció con una reducción del 80 por ciento del riesgo de transmisión del VIH-1.⁸ Estos datos han causado que los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades en los EUA revisen sus recomendaciones para sugerir que el riesgo de adquirir el VIH-1 puede estratificarse según el tipo de lesión y que para todas las exposiciones significativas debe emplearse quimioprofilaxis de inmediato por lo menos con dos agentes a los que exista poca probabilidad de que el virus sea resistente [*ver tabla 2*].¹⁰⁹

Tabla 2 Tratamiento antirretroviral de las exposiciones percutáneas a materiales infectados por VIH-1

<i>Tipo de exposición</i>	<i>Material*</i>	<i>Profilaxis antirretroviral⁺</i>	<i>Esquema antirretroviral⁺⁺</i>
Percutánea	Sangre [§]		
	Riesgo muy alto	Recomendarla	Zidovudina más lamivudina más indinavir
	Riesgo aumentado	Recomendarla	Zidovudina más lamivudina con o sin indinavir [\]
	No riesgo aumentado	Ofrecerla	Zidovudina más lamivudina
	Líquidos con sangre visible u otros líquidos potencialmente infecciosos [¶] , o tejidos	Ofrecerla	Zidovudina más lamivudina
	Otros líquidos corporales (v.gr., orina)	No indicada	-
Mucosa	Sangre [§]	Ofrecerla	Zidovudina más lamivudina con o sin indinavir [\]
	Líquidos con sangre visible u otros líquidos potencialmente infecciosos [¶] , o tejidos	Ofrecerla	Zidovudina con o sin lamivudina
	Otros líquidos corporales (v.gr., orina)	No indicada	-
Piel con riesgo aumentado**	Sangre [§]	Ofrecerla	Zidovudina más lamivudina con o sin indinavir [\]
	Líquidos con sangre visible u otros líquidos potencialmente infecciosos [¶] , o tejidos	Ofrecerla	Zidovudina con o sin lamivudina
	Otros líquidos corporales (v.gr., orina)	No indicada	-

*Cualquier exposición a virus de inmunodeficiencia humana (VIH) concentrado (v.gr., en un laboratorio de investigación o en un servicio de producción) se trata como una exposición percutánea a sangre con muy alto riesgo..

⁺*Se recomienda*-Debe aconsejarse al trabajador profilaxis posexposición (PPE) además de orientación. *Se ofrece*- Debe ponerse a su disposición la profilaxis junto con orientación. *No indicada*-No debe administrarse PPE porque no existe exposición ocupacional al VIH.

⁺⁺Esquemas: zidovudina, 200 mg. tres veces al día, lamivudina 150 mg. dos veces al día, indinavir, 800 mg. tres veces al día. (Si no se dispone de indinavir, puede usarse saquinavir, 600 mg. tres veces al día). La profilaxis se administra durante cuatro semanas. Para mayor información para prescribir buscar en el paquete del medicamento.

[§]*Riesgo muy alto*-Tanto la exposición a una cantidad importante de sangre (v.gr., una herida profunda con una aguja con luz hueca que estaba colocada en una vena o arteria del paciente, en especial con

inyección de sangre del paciente) como la exposición con sangre que tenga títulos altos de VIH (v.gr., en un paciente con enfermedad retroviral aguda o con síndrome de inmunodeficiencia adquirida en fase terminal. Puede considerarse la carga viral, aunque su uso en relación con la PPE no ha sido evaluado aún). *Riesgo aumentado*-Exposición a un volumen importante de sangre o a sangre con título alto de VIH. *No riesgo aumentado*-No hay exposición a un volumen importante de sangre ni a sangre con títulos altos de VIH (v.gr., lesión con una aguja sólida de sutura contaminada con sangre de un paciente con infección por VIH asintomática).

\ Puede no justificarse la posible toxicidad por un medicamento adicional.

¶ Incluye semen, secreciones vaginales y líquidos cefalorraquídeo, sinovial, pleural, peritoneal, pericárdico y amniótico.

“Para la piel el riesgo está aumentado en exposiciones con títulos altos de VIH, contacto prolongado, un área extensa o un área en la que la integridad de la piel esté visiblemente comprometida. Para las exposiciones de la piel sin riesgo aumentado, el riesgo de toxicidad del medicamento supera los beneficios de la PPE.

Reconocimientos

Tabla 2 Reimpresión de "Update": Provisional Public Health Service Recommendations for Chemoprophylaxis after Occupational Exposure to HIV," en *Morbidity and Mortality Weekly Report* 45:468, 1996.

Figura 2 Marcia Kammerer. Datos cortesía de los Centers for Disease Control and Prevention.

Figura 3 Marcia Kammerer. Datos de "Prognosis in HIV-1 Infection Predicted by the Quantity of Virus in Plasma," por J.W. Mellors, C.R. Rinaldo, Jr., P. Gupta, y cols. *Science* 272:1167, 1996.

Figura 4 Marcia Kammerer.

Bibliografía

1. A cluster of Kaposi's sarcoma and *Pneumocystis carinii* pneumonia among homosexual male residents of Los Angeles and Orange Counties, California. *MMWR* 31:305,1982
2. Detels R, Lin Z, Hennessey K, et al: Resistance to HIV -1 infection. *J Acquir Immune Defic syndr* 7:1263,1994
3. Paxton WA, Martin SR, Tse D, et al: Relative resistance to HIV infection of CD4 lymphocytes from persons who remain uninfected despite multiple high-risk sexual exposure. *Nat Med* 2:412, 1996
4. Boyer PJ, Dillon M, Navaie M, et al: Factors predictive of maternal-fetal transmission of HIV-1. *JAMA* 271:1925,1994
5. Johnson AM: Condoms and HIV transmission. *N Engl J Med* 331:391,1994

6. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, et al: The risk of transfusion-transmitted viral infections. *N Engl J Med* 334:1685, 1996
7. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al: Reduction of maternal-fetal transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 331:1173, 1994
8. Case control study of HIV seroconversion in health-care workers after percutaneous exposure to HIV-infected blood-France, United Kingdom, and United States, January 1988-August 1994. *MMWR* 44:929, 1995
9. Ho DD, Sarngadharan MG, Resnick L, et al: Primary human T-lym- photropic virus type III infection. *Ann Intern Med* 103:880,1985
10. Cooper DA, Gold J, MacLean P, et al: Acute AIDS retrovirus infection: definition of a clinical illness associated with seroconversion. *Lancet* 1:537,1985
11. Ho DD, Moudgil T, Alam M: Quantitation of human immunodeficiency virus type 1 in the blood of infected persons. *N Engl J Med* 321:1621, 1989
12. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, et al: Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 373:123, 1995
13. Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, et al: Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature* 373:117,1995
14. Mellors JW, Rinaldo CR Jr, Gupta P, et al: Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 272:1167, 1996
15. Kitahata MM, Koepsell TD, Deyo RA, et al: Physicians' experience with the acquired immunodeficiency syndrome as a factor in patients' survival. *N Engl J Med* 334:701, 1996
16. Rinaldo C, Huang X-L, Piazza P, et al: Augmentation of cellular immune function during the early phase of zidovudine treatment of AIDS patients. *J Infect Dis* 164:638, 1991
17. Staprans SI, Hamilton BL, Follansbee SE, et al: Activation of viral replication after vaccination of HIV-1-infected individuals. *J Exp Med* 182:1727,1995

18. Stanley SK, Ostrowski MA, Justement JS, et al: Effect of immunization with a common recall antigen on viral expression in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 334:1222,1996
19. Phair J, Muñoz A, Detels R, et al: The risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 322:161, 1990
20. Pierce M, Crampton S, Henry D, et al: The effect of MAC and its prevention on survival in patients with advanced HIV infection. Program and Abstracts of the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, September 17-20,1995
21. Moore RD, Chaisson RE: Survival analysis of two controlled trials of rifabutin prophylaxis against *Mycobacterium avium* complex in AIDS. Program and Abstracts of the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, September 17-20, 1995
22. Benson CA, Cohn DL, Williams P, et al: A phase III prospective, randomized, double-blind study of the safety and efficacy of clarithromycin (CLA) vs. rifabutin (FBT) vs. CLA+RBT for prevention of *Mycobacterium avium* complex (MAC) disease in HIV⁺ patients with CD4 counts $\leq$ 100 cells/ μ l. Program and Abstracts of the 3rd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington, DC, January 28-February 1, 1996
23. AIDS Clinical Trial Group ganciclovir study. Program and Abstracts of the 2nd National Conference on Human Retroviruses and Related infections, Washington, DC, January 29-February 1,1995
24. CPCRA ganciclovir study. Program and Abstracts of the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, September 17-20, 1995
25. Carpenter CC, Fischl MA, Hammer SM, et al: Antiretroviral therapy for HIV infection in 1996: recommendations of an international panel. International AIDS Society-USA. *JAMA* 276:146,1996
26. Schooley RT, Ramirez-Ronda C, Lange JMA, et al: Virologic and immunologic benefits of initial combination therapy with zidovudine and zalcitabine or didanosine compared with zidovudine monotherapy. *J Infect Dis* 173:1354,1996
27. Hammer S, Katzenstein D, Hughes M, et al: Nucleoside monotherapy (MT) versus combination therapy (CT) in HIV infected adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in persons with CD4 cell counts 200-500/mm³. Program and Abstracts of the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, September 17-20,1995
28. Yeni P on Behalf of the international Coordinating Committee: Preliminary results of the European/ Australian delta trial: based on data up to 31st May, 1995. Fifth European Conference of Clinical Aspects and Treatment of AIDS. Copenhagen, Denmark, September 26-29,1995

29. Schacker T, Shaughnessey M, Barnum G, et al: Reactivation of HSV2 in HIV infected persons is associated with increased levels of plasma HIV RNA. Program and Abstracts of the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, September 17-20, 1995
30. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, et al: HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* 271:1582, 1996
31. O'Brien WA, Hartigan PM, Martin D, et al: Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. *N Engl J Med* 334:426, 1996
32. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, et al: The efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex: a double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 317:185, 1987
33. Richman DD, Fischl MA, Grieco MH, et al: The toxicity of zidovudine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex: a double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 317:192, 1987
34. Volberding PA, Lagakos SW, Koch MA, et al: Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection: a controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 322:941, 1990
35. Bari A: Severe toxicity of zalcitabine. *N Engl J Med* 334:1135, 1996
36. Fischl MA, Richman DD, Hansen H, et al: The safety and efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of subjects with mildly symptomatic human immunodeficiency virus type 1 (HIV) infection: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 112:727, 1990
37. Hamilton JD, Hartigan PM, Simberloff MS, et al: A controlled trial of early versus late treatment with zidovudine in symptomatic human immunodeficiency virus infection: results of the Veterans Affairs Cooperative study. *N Engl J Med* 326:437, 1992
38. Volberding PA, Lagakos SW, Grimes JM, et al: A comparison of immediate with deferred zidovudine therapy for asymptomatic HIV-infected adults with CD4 cell counts of 500 or more per cubic millimeter. *N Engl J Med* 333:401, 1995
39. Volberding PA, Lagakos SW, Grimes JM, et al: The duration of zidovudine benefit in persons with asymptomatic HIV infection: prolonged evaluation of protocol 019 of the AIDS Clinical Trials Group. *JAMA* 272:437, 1994

40. Cooper DA, Gatell JM, Kroon S, et al: Zidovudine in persons with asymptomatic HIV infection and CD4+ cell counts greater than 400 per cubic millimeter. *N Engl J Med* 329:297, 1993
41. Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. Concorde Coordinating Committee. *Lancet* 343:871, 1994
42. Larder BA, Darby G, Richman DD: HIV with reduced sensitivity to zidovudine (AZT) isolated during prolonged therapy. *Science* 243:1731, 1989
43. Larder BA, Kemp SD: Multiple mutations in HIV-1 reverse transcriptase confer high-level resistance to zidovudine (AZT). *Science* 246:1155, 1989
44. Portegies P, de Gans J, Lange JMA, et al: Declining incidence of AIDS dementia complex after introduction of zidovudine treatment. *BMJ* 299:819, 1989
45. Yarchoan R, Mitsuya H, Pluda JM, et al: The National Cancer Institute phase I study of 2',3'-dideoxyinosine administration in adults with AIDS or AIDS-related complex: analysis of activity and toxicity profiles. *Rev Infect Dis* 12:S522, 1990
46. Lambert JS, Seidlin M, Reichman RC, et al: 2',3'-dideoxyinosine (ddI) in patients with the acquired immunodeficiency syndrome or AIDS-related complex: a phase I trial. *N Engl J Med* 322:1333, 1990
47. Kahn JO, Lagakos SW, Richman DD, et al: A controlled trial comparing continued zidovudine with didanosine in human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 327:581, 1992
48. Dolin R, Amato DA, Fischl MA, et al: Zidovudine compared with didanosine in patients with advanced HIV type 1 infection and little or no previous experience with zidovudine. *Arch Intern Med* 155:961, 1995
49. Abrams DI, Goldman AI, Launer C, et al: A comparative trial of didanosine or zalcitabine after treatment with zidovudine in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 330:657, 1994
50. Spruance SL, Pavia AT, Peterson D, et al: Didanosine compared with continuation of zidovudine in HIV-infected patients with signs of clinical deterioration while receiving zidovudine: a randomized, double-blind clinical trial. *Ann Intern Med* 120:360, 1994
51. Merigan TC, Skowron G, Bozzette SA, et al: Circulating p24 antigen levels and responses to dideoxycytidine in human immunodeficiency virus (HIV) infections: a phase I and II study. *Ann Intern Med* 110:189, 1989

52. Lin T-S, Schinazi RF, Prusoff WH: Potent and selective in vitro activity of 3'-deoxythymidin-2'-ene (3'-deoxy-2',3'-didehydrothymidine) against human immunodeficiency virus. *Biochem Pharmacol* 36:2713, 1987
53. Dudley MN, Graham KK, Kaul S, et al: Pharmacokinetics of stavudine in patients with AIDS or AIDS-related complex. *J Infect Dis* 166:480, 1992
54. Denman SL, Dunkle LM, Kaul S, et al: 2',3'-didehydro-3'-deoxythymidine (d4T) in patients with AIDS or AIDS-related complex: a phase I trial. *J Infect Dis* 167:21, 1993
55. Adler MH, Anderson RE, Rutkiewicz V, et al: Clinical course of longterm therapy with stavudine (d4T). Program and Abstracts of the 34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Orlando, Florida, October 4-7, 1994
56. Coates JAV, Cammack N, Jenkinson HJ, et al: (-)-2'-Deoxy-3'-thiacytidine is a potent, highly selective inhibitor of human immunodeficiency virus type 1 and type 2 replication in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 36:733, 1992
57. Dunkle LM: Presentation to the Advisory Committee to the Food and Drug Administration on Antiviral Drugs. November, 1995
58. Van Leeuwen R, Lange JMA, Hussey EK, et al: The safety and pharmacokinetics of a reverse transcriptase inhibitor, 3TC, in patients with HIV infection: a phase I study. *AIDS* 6:1471, 1992
59. Schuurman R, Nijhuis M, van Leeuwen R, et al: Rapid Changes in human immunodeficiency virus type 1 RNA load and appearance of drug-resistant virus populations in persons treated with lamivudine (3TC). *J Infect Dis* 171:1411, 1995
60. Tisdale M, Kemp SD, Parry NR, et al: Rapid *in vitro* selection of human immunodeficiency virus type 1 resistant to 3'-thiacytidine inhibitors due to a mutation in the YMDD region of reverse transcriptase. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:5653, 1993
61. St Clair MH, Martin JL, Tudor-Williams G, et al: Resistance to ddI and sensitivity to AZT induced by a mutation in HIV-1 reverse transcriptase. *Science* 253:1557, 1991
62. Eron JJ, Benoit SL, Jemsek J, et al: Treatment with lamivudine, zidovudine, or both in HIV-positive patients with 200 to 500 CD4+ cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 333:1662, 1995
63. Kuritzkes DR, Bell S, Shugarts D, et al: Development of resistance to lamivudine (3TC) in NUCA 3001, a phase II comparative trial of 3TC vs zidovudine (ZDV) vs 3TC plus ZDV. Program and Abstracts of the 2nd National Conference on Human Retroviruses and Related Infections, Washington, DC, January 29-February 1, 1995

64. Pauwels R, Andries K, Desmyter J, et al: Potent and selective inhibition of HIV-1 replication *in vitro* by a novel series of TIBO derivatives. *Nature* 343:470,1990
65. Merluzzi VJ, Hargrave KD, Labadia M, et al: Inhibition of HIV-1 replication by a non nucleoside reverse transcriptase inhibitor. *Science* 250:1411, 1990
66. Goldman ME, Nunberg JH, O'Brien JA, et al: Pyridinone derivatives: specific human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase inhibitors with antiviral activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 88:6863,1991
67. Romero DL, Busso M, Tan CK, et al: Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors that potently and specifically block human immunodeficiency virus type 1 replication. *Proc Natl Acad Sci USA* 88:8806,1991
68. Saari WS, Hoffman JM, Wai JS, et al: 2-pyridinone derivatives: a new class of nonnucleoside, HIV-1-specific reverse transcriptase inhibitors. *J Med Chem* 34:2922, 1991
69. Dueweke TJ, Kézdy FJ, Waszak GA, et al: The binding of a novel bisheteroarylpiperazine mediates inhibition of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase. *J Biol Chem* 267:27, 1992
70. Mellors JW , Dutschman GE, Irn G-J, et al: *In vitro* selection and molecular characterization of human immunodeficiency virus-1 resistant to non-nucleoside inhibitors of reverse transcriptase. *Mol Pharmacol* 41:446, 1992
71. Havlir D, McLaughlin MM, Richman DD: A pilot study to evaluate the development of resistance to nevirapine in asymptomatic human immunodeficiency virus--infected patients with CD4 cell counts of $> 500/\text{mm}^3$: AIDS clinical trials group protocol 208. *J Infect Dis* 172:1379,1995
72. Havlir D, Cheeseman SH, McLaughlin M, et al: High-dose nevirapine: safety , pharmacokinetics, and antiviral effect in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 171:537, 1995
73. Saag MS, Emini EA, Laskin OL, et al: A short-term clinical evaluation of L-697,661, a non-nucleoside inhibitor of HIV-1 reverse transcriptase. *N Engl J Med* 329:1065,1993
74. Morse G, Para M, Fischl M, et al: Concentration-targeted (CT) delavirdine therapy in 82 patients in ACTG 260. Program and Abstracts of the 3rd Conference on Human Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington, DC, January 28-February 1,1996
75. Montaner JSG. Presentation to the FDA Advisory Committee on Antiviral Drugs, June 1996

76. Kotler M, Katz RA, Danho W, et al: synthetic peptides as substrates and inhibitors of a retroviral protease. Proc Natl Acad Sci USA 85:4185, 1988
77. Craig JC, Duncan IB, Hockley D, et al: Antiviral properties of Ro 318959, an inhibitor of human immunodeficiency virus (HIV) proteinase. Antiviral Res 16:295,1991
78. DesJarlais RL, Seibel GL, Kuntz ID, et al: structure-based design of nonpeptide inhibitors specific for the human immunodeficiency virus 1 protease. Proc Natl Acad Sci USA 87:6644,1990
79. Dreyer GB, Metcalf BW, Tomaszek TA, et al: Inhibition of human immunodeficiency virus 1 protease *in vitro*: rational design of substrate analogue inhibitors. Proc Natl Acad Sci USA 86:9752, 1989
80. Erickson J, Neidhart D, VanDrie J, et al: Design, activity , and 2.8 Å crystal structure of a C₂ symmetric inhibitor complexed to HIV-1 protease. Science 249:527,1990
81. McQuade TJ, Tomasselli AG, Liu L, et al: A synthetic HIV-1 protease inhibitor with antiviral activity arrests HIV-like particle maturation. Science 247:454,1990
82. Meek TD, Lambert DM, Dreyer GB, et al: Inhibition of HIV-1 protease in infected T-lymphocytes by synthetic peptide analogues. Nature 343:90,1990
83. Roberts NA, Martin JA, Kinchington D, et al: Rational design of peptide-based HIV proteinase inhibitors. Science 248:358,1990
84. Kempf DJ, Marsh KC, Paul DA, et al: Antiviral and pharmacokinetic properties of C₂ symmetric inhibitors of human immunodeficiency virus type 1 protease. Antimicrob Agents Chemother 5:2209,1991
85. Kitchen Vs, Skinner C, Ariyoshi K, et al: Safety and activity of saquinavir in HIV infection. Lancet 345:952, 1995
86. Condra JH, Schlieff WA, Blahy OM, et al: *In vivo* emergence of HIV-1 variants resistant to multiple protease inhibitors. Nature 374:569,1995
87. Danner SA, Carr A, Leonard JM, et al: A short-term study of the safety , pharmacokinetics, and efficacy of zidovudine, an inhibitor of HIV-1 protease. N Engl J Med 333:1528,1995
88. Markowitz M, Saag M, Powderly WG, et al: A preliminary study of zidovudine, an inhibitor of HIV-1 protease, to treat HIV-1 infection. N Engl J Med 333:1534,1995

89. Schapiro JM, Winters MA, Kozal MJ, et al: Saquinavir monotherapy trial: prolonged suppression of viral load and resistance mutations with higher dosage. Program and Abstracts of the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, September 17-20,1995

90. Markowitz M, Conant M, Hurley A, et al: Phase I/II dose range-finding study of the HIV protease inhibitor AG1343. Program and Abstracts of the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, September 17-20, 1995

91. Vella S, Lazzarin A, Carosi G, et al: Proteinase inhibitor (saquinavir) alone or in combination with zidovudine in previously untreated patients with advanced HIV infection: a randomized phase I/II controlled trial. *Ann Intern Med* January 1996 (submitted for publication).

92. Bassett R, Schoenfeld DA, Collier AC: ACTG 229: Executive Summary , May 26,1994, pp 1-21

93. Bassett R, Schoenfeld DA, Collier AC: ACTG 229: Extension Phase Executive Summary , December 1995

94. Gulick R, Mellors J, Havlin D, et al: Potent and sustained antiviral activity of indinavir (IDV) in combination with zidovudine (ZDV) and lamivudine (3TC). Program and Abstracts of the 3rd Conference of Human Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington, DC, January 28-February 1,1996

95. Cameron B, Heath-Chiozzi M, Kravcik S, et al: Prolongation of life and prevention of AIDS in advanced HIV immunodeficiency with ritonavir. Program and Abstracts of the 3rd Conference of Human Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington, DC, January 28-February 1,1996

96. Larder BA, Chesebro B, Richman DD: Susceptibilities of zidovudine susceptible and -resistant human immunodeficiency virus isolates to antiviral agents determined by using a quantitative plaque reduction assay. *Antimicrob Agents Chemother* 34:436,1990

97. Richman DD, Grimes JM, Lagakos SW: Effect of stage of disease and drug dose on zidovudine susceptibilities of isolates of human immunodeficiency virus. *J Acquir Immune Defic Syndr* 3:743,1990

98. Richman DD, Shih C-K, Lowy I, et al: Human immunodeficiency virus type 1 mutants resistant to nonnucleoside inhibitors of reverse transcriptase arise in tissue culture. *Proc Natl Acad Sci USA* 88:11241, 1991

99. Nunberg JH, Schleif WA, Boots EJ, et al: Viral resistance to human immunodeficiency virus type 1-specific pyridinone reverse transcriptase inhibitors. *J Virol* 65:4887 , 1991

100. Reichman RC, Tejani N, Lambert JL, et al: Didanosine (ddl) and zidovudine (ZDV) susceptibilities of human immunodeficiency virus (HIV) isolates from long-term recipients of ddl. *Antiviral Res* 20:267, 1993

101. Fitzgibbon JE, Howell RM, Habertzett CA, et al: Human immunodeficiency virus type 1 *pol* gene mutations which cause decreased susceptibility to 2',3'-dideoxycytidine. *Antimicrob Agents Chemother* 36:153, 1992
102. Nájera I, Holguín A, Quiñones-Mateu ME: *pol* gene quasispecies of human immunodeficiency virus. mutations associated with drug resistance in virus from patients undergoing no drug therapy. *J Virol* 69:23, 1995
103. Larder BA, Kemp SD, Harrigan PR, et al: Potential mechanism for sustained antiretroviral efficacy of AZT-3TC combination therapy. *Science* 269:696,1995
104. Richman DD, Meng T-C, Spector SA, et al: Resistance to AZT and ddC during long-term combination therapy in patients with advanced infection with human immunodeficiency virus. *J Acquir Immune Defic Syndr* 7:135, 1994
105. Shafer RW, Kozal MJ, Winters MA, et al: Combination therapy with zidovudine and didanosine selects for drug-resistant human immunodeficiency virus type 1 strains with unique patterns of *pol* gene mutations. *J Infect Dis* 169:722,1994
106. Kojima E, Shirasaka T, Anderson BD, et al: Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) viremia changes and development of drug-related mutations in patients with symptomatic HIV-I infection receiving alternating or simultaneous zidovudine and didanosine therapy. *J Infect Dis* 171.1152, 1995
107. D'Aquila RT, Johnson VA, Welles SL, et al: Zidovudine resistance and HIV-I disease progression during antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 122:401,1995
108. Mayers DL, Yerly S, Perrin L, et al: Prevalence and clinical impact of seroconversion with AZT resistant (AZT^R) HIV-1 between 1988 and 1994. Program and Abstracts of the 2nd National Conference on Human Retroviruses and Related Infections, Washington, DC, January 29-February 2,1995
109. Update: provisional public health service recommendations for chemoprophylaxis after occupational exposure to HIV. *MMWR* 45:468, 1996

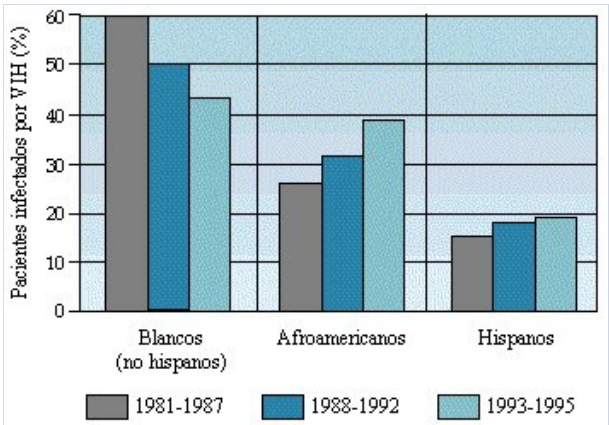


Figura 2a Epidemiología de la infección por VIH por etnias y comportamiento de riesgo Se muestran los cambios en los patrones epidemiológicos de la infección por el VIH-1 en los Estados Unidos por etnia (a) y comportamiento de riesgo (b) de 1981 a 1995.

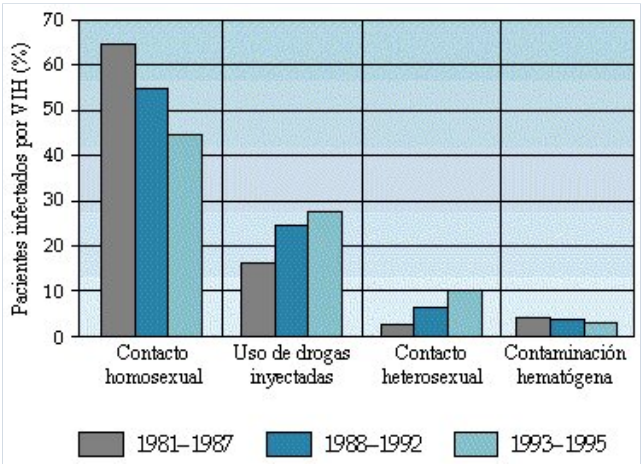


Figura 2b Epidemiología de la infección por VIH por etnias y comportamiento de riesgo Se muestran los cambios en los patrones epidemiológicos de la infección por el VIH-1 en los Estados Unidos por etnia (a) y comportamiento de riesgo (b) de 1981 a 1995.

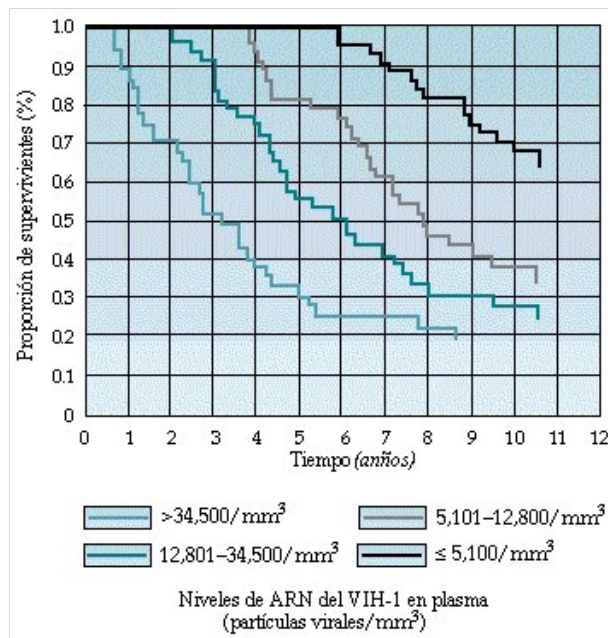


Figura 3 Riesgo de muerte en función del nivel de VIH-1. Se muestra el riesgo de morir en función de los niveles en plasma del ARN del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en el estudio multicéntrico de cohortes de pacientes con SIDA.

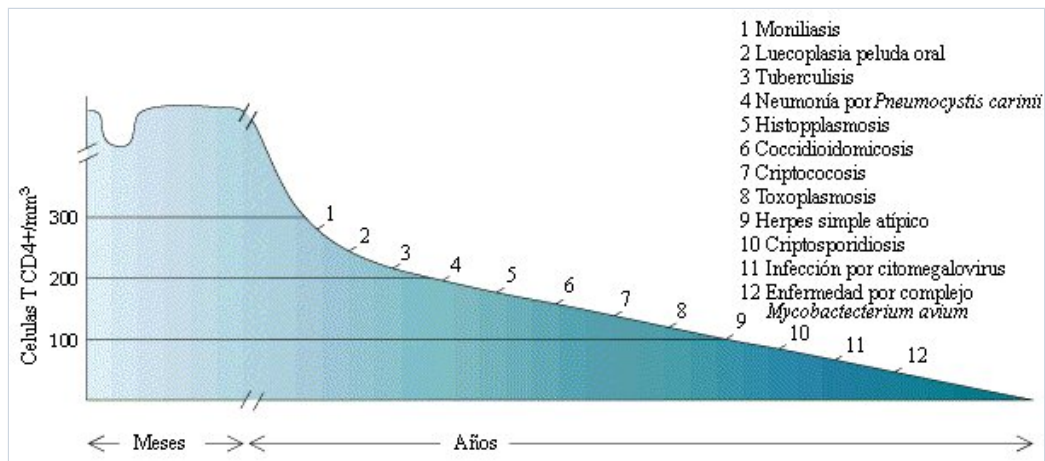


Figura 4 Cuenta de células T e infecciones oportunistas. Al disminuir la cuenta de células T CD4+ en las personas infectadas por el VIH-1, aumenta el riesgo de que ciertos patógenos oportunistas se reactiven y produzcan infección sistémica. Estas infecciones oportunistas, que definen el SIDA en presencia de infección por VIH-1, no necesariamente ocurren en todas las personas en el orden mostrado.

XII INFECCIONES POR MICOPLASMAS

DR. DAVID A. RELMAN

DR. MORTON N. SWARTZ

Los micoplasmas, antes conocidos como organismos semejantes a los pleuropulmonares, son los organismos de vida libre más pequeños que se conocen. Su composición genética es de la mitad del tamaño de la bacteria más pequeña. A diferencia de éstas, los micoplasmas no tienen una pared celular rígida,¹ además, no sintetizan ácido fólico. Son organismos saprófitos ubicuos en plantas, animales e insectos. En los humanos se han aislado, con frecuencia variable, trece especies dentro del género *Mycoplasma* y una especie en el género *Ureaplasma* y *Acholeplasma*. Se considera que la mayoría de estas especies son habitantes normales de las mucosas oral y urogenital.^{2,3} Solo tres especies, *M. pneumoniae*, *M. hominis* y *U. urealyticum*, han demostrado en forma repetida ser patógenos para los humanos. De las tres, *M. pneumoniae* es la que causa con más claridad enfermedad humana, afectando sobre todo la vía respiratoria. Las otras dos especies se asocian con diversos trastornos genitourinarios en los humanos. Las evidencias débiles implican una cuarta especie, *M. genitalum*, como causa de enfermedad genitourinaria en los humanos. Varias especies de *Mycoplasma* se han cultivado, o detectado por otro método, en la sangre y tejidos viscerales de individuos infectados por el virus de inmunodeficiencia humana tipo-1 (VIH-1). La hipótesis de que estos organismos pueden actuar como cofactores en el desarrollo del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es totalmente especulativa.⁴

Los micoplasmas pueden cultivarse en caldo o en agar que ha sido complementado con extracto de levadura y suero de caballo al 20 por ciento. En el medio de cultivo sólido, la mayoría de las colonias forman especies que muestran una apariencia típica de "huevo estrellado"; esto es, la porción central de la colonia penetra de modo profundo en el agar y es rodeada por un crecimiento secundario superficial. Debido a que la especie *Ureaplasma* produce colonias pequeñas en el medio sólido, fue denominada originalmente como cepa T (por tiny, en inglés, n. del t.) o micoplasma T, y se distingue de las especies *Mycoplasma* por su capacidad para metabolizar la urea. Todos los micoplasmas son resistentes a antibióticos como la penicilina, las cefalosporinas (cuyo sitio de acción es la pared bacteriana) y las sulfonamidas (que bloquean la síntesis del ácido fólico), pero suelen ser sensibles a macrólidos y tetraciclinas.

Neumonía y otras infecciones de las vías respiratorias

ETIOLOGIA

M. pneumoniae es la única especie reconocida con claridad como causa de infección de las vías respiratorias humanas. Se ha aislado también *M. genitalum* de las vías respiratorias en infecciones mixtas, lo que puede causar confusión.⁵ Sin embargo, el significado de *M. genitalum* como patógeno respiratorio no es claro. Las infecciones por *M. pneumoniae* pueden ser asintomáticas, y durante un periodo de máxima incidencia de la enfermedad se cultivó al organismo de la faringe de 13.5 por ciento de los individuos sanos.⁶ La infección puede manifestarse desde el punto de vista clínico en varias formas, como neumonía, traqueobronquitis y faringitis. La neumonía por micoplasma es una de las neumonías no bacterianas a la que en el pasado se les designaba como neumonías atípicas primarias, las otras neumonías no bacterianas de este grupo incluyen a la neumonía viral, la fiebre Q, la psitacosis y la neumonía por *Chlamydia pneumoniae*. Antes de definir su etiología, la neumonía por micoplasmas se conocía como neumonía por el agente de Eaton y como neumonía atípica primaria con aglutininas frías positivas. El agente de Eaton se cultivó por primera vez e identificó como una especie *Mycoplasma* en 1962, después de lo cual se demostró que podía causar neumonía atípica primaria en voluntarios sanos.⁷

En la actualidad se reconocen diversas complicaciones extrapulmonares de la neumonía por micoplasmas.

M. pneumoniae crece, tanto en condiciones aeróbicas como anaeróbicas, en forma más lenta que otros micoplasmas: se requieren de una a dos semanas para que puedan detectarse las colonias. Estas no tienen el patrón típico de huevo estrellado, sino una apariencia homogénea.

EPIDEMIOLOGIA

Incidencia

Aunque las infecciones respiratorias causadas por *M. pneumoniae* ocurren en forma esporádica en todo el mundo, son endémicas en las áreas urbanas hacinadas y en poblaciones cerradas. En un estudio realizado en una comunidad de gran tamaño, el 15 por ciento de todas las neumonías fueron causadas por *M. pneumoniae*.⁸ Entre los civiles de edad adulta, *M. pneumoniae* es responsable de por lo menos cuatro al nueve por ciento de todos los casos de neumonía adquirida en la comunidad que requieren hospitalización.^{9,10} Es probable que estas cifras subestimen la morbilidad causada por este agente porque en la mayoría de los individuos infectados se desarrolla solo faringitis o traqueobronquitis.¹¹ Los porcentajes de incidencia varían con la edad, y los más altos corresponden a niños entre los cinco y 14 años de edad. Aunque la incidencia de la neumonía por *M. pneumoniae* es menor en niños de más edad y adultos, hasta el 50 por ciento de todas las neumonías en estos grupos de edad son causadas por este organismo.¹²

Ciertas poblaciones tienen especial riesgo. Por ejemplo, entre los reclutas militares, el 20 a 40 por ciento de todos los casos de neumonía son ocasionadas por *M. pneumoniae*,^{13,14} y la enfermedad es endémica en las bases militares. Los estudiantes universitarios sufren también una tasa alta de infección. Sin embargo, los porcentajes de infección y la posibilidad de enfermedad grave son menores en la edad adulta media y tardía.

Al igual que en las poblaciones cerradas, en las poblaciones urbanas ocurren epidemias periódicas de enfermedad respiratoria por *M. pneumoniae*.¹⁵ Durante estas epidemias la incidencia de neumonía por este organismo puede triplicarse. En algunas poblaciones cerradas las epidemias aparecen en forma cíclica, cada cuatro a siete años, y pueden ser prolongadas.¹² Aunque la neumonía endémica no tiene una predilección estacional, las epidemias tienden a ocurrir en el otoño.

Trasmisión

M. pneumoniae se transmite por las secreciones respiratorias infectadas. Su diseminación de una persona a otra suele requerir un contacto estrecho y prolongado. Eso contrasta con la relativa facilidad con la que se diseminan algunos virus respiratorios. En ocasiones un brote de neumonía por micoplasma parece tener un inicio abrupto y diseminarse con rapidez, cada uno de estos brotes puede relacionarse con una fuente común.^{16,17}

Los casos secundarios de neumonías por micoplasma se encuentran típicamente dentro de la familia, en la que la enfermedad es introducida por un paciente índice, casi siempre un niño en edad escolar. Se ha reportado la diseminación intrafamiliar de la infección en alrededor de dos tercios de los casos en los que apareció un caso índice de neumonía por *M. pneumoniae*.¹⁸ La enfermedad tiene un periodo de incubación de dos a cuatro semanas y se disemina en forma característica dentro de la familia, en donde puede persistir durante varios meses¹⁸ [ver figura 1]. Las manifestaciones varían e incluyen infección asintomática, faringitis, traqueobronquitis y neumonía. Las tasas de infección familiar pueden ser hasta de 84 por ciento en niños y 41 por ciento en adultos.

Figura 1
Infección por <i>Mycoplasma</i> en una familia

Patogenia, patología e inmunidad

Al entrar en el huésped, los micoplasmas penetran a las secreciones mucociliares y se adhieren con firmeza a las células del epitelio respiratorio. Su adherencia está mediada por una estructura terminal especializada del *M. pneumoniae*, en la superficie de la cual se localiza la proteína p1, una adhesina específica.¹⁹ *M. genitalum* expresa una proteína relacionada inmunológicamente, la p140, que se cree que es la contraparte funcional en la superficie de la estructura terminal del organismo.^{20,21} Una vez fijos al epitelio respiratorio, los micoplasmas se multiplican en forma extracelular y causan daño local a las células del huésped y estasis ciliar; no invaden las células eucariotas. *M. fermentans*, *M. pirum* y *M. penetrans*, que entran a las células eucariotas in vivo, son excepciones. Los mecanismos que producen el daño celular no son claros, pero pueden relacionarse con el peróxido de hidrógeno y los aniones formados por los micoplasmas, que provocan daño oxidativo a la célula huésped.²² Puede cultivarse *M. pneumoniae* de las secreciones faríngeas ocho semanas o más después del inicio clínico de la enfermedad, incluso en presencia de anticuerpos antimicoplasma circulantes y a pesar del tratamiento antimicrobiano eficaz. En raras ocasiones se ha cultivado *M. pneumoniae* de sitios extrapulmonares, incluyendo la sangre, el líquido cefalorraquídeo y los líquidos pericárdico y sinovial.¹²

El estudio de la patología de la neumonía humana por *M. pneumoniae* es limitado porque la enfermedad tiene una mortalidad extremadamente baja, menos del 0.1 por ciento. Los pocos casos analizados han mostrado sobre todo neumonía intersticial, un exudado alveolar de mononucleares, bronquiolitis aguda y bronquiolitis obliterante.

La infección por *M. pneumoniae* en humanos provoca una respuesta inmunológica específica que permite la producción de IgA secretoria y anticuerpos IgG circulantes. La inmunidad humoral adquirida en forma natural se asocia con protección parcial contra la reinfección. En especial la inmunidad que sigue a las infecciones más severas (v.gr., neumonía) es de mayor protección y más duradera que la que sigue a infecciones leves.²³ El valor protector de la inmunidad mediada por anticuerpos contra la infección por *M. pneumoniae* se enfatiza por la observación de que los individuos con hipogamaglobulinemia son especialmente susceptibles a la infección por *Mycoplasma* y *Ureaplasma*.²⁴ Sin embargo, se han reportado segundos episodios de neumonía por *M. pneumoniae*, tanto en individuos inmunocompetentes como con deficiencia inmunológica.²⁵

MANIFESTACIONES CLINICAS

El periodo de incubación en la infección experimental en humanos es más corto (ocho a 10 días) que en la neumonía por *Mycoplasma* producida en forma natural (20 a 23 días). Alrededor del 20 por ciento de las infecciones por *M. pneumoniae* son asintomáticas.¹¹ La mayoría de las infecciones, si son clínicamente aparentes, producen traqueobronquitis o un síndrome de vías respiratorias superiores caracterizado por faringitis, fiebre y cefalea. Sin embargo, la neumonía es la manifestación clínica mejor descrita de la infección por este organismo, y ocurre en el tres a 13 por ciento de los infectados.^{11,18} La enfermedad puede comenzar con dolor faríngeo, pero el síntoma de presentación más común en la neumonía por *Mycoplasma* es la tos. La mayoría de los pacientes sufren cefalea, malestar general, calosfríos y fiebre de 37.8 a 40.0°C. En un porcentaje más pequeño aparecen síntomas nasales. La tos no suele ser productiva, pero en algunos pacientes la expectoración es purulenta y con poca frecuencia, rayada en sangre. En la mayoría de los casos el inicio es subagudo (en un lapso de varios días), pero en ocasiones es más bien súbito y se acompaña de fiebre elevada.

En la gran mayoría de los individuos con neumonía por *Mycoplasma* se auscultan estertores medianos o finos; con menos

frecuencia se aprecian ruidos bronquiales. Sin embargo, en muchos pacientes la neumonía se diagnostica solamente por la radiografía de tórax. Los frotos pleurales son raros, así como los derrames pleurales de suficiente magnitud para ser detectados por la exploración física.

Los síntomas suelen desaparecer de una a tres semanas después del inicio de la enfermedad, incluso sin tratamiento. En cerca del 20 por ciento de los pacientes los síntomas y las alteraciones radiológicas persisten durante por lo menos un mes. Las manifestaciones clínicas pueden incluso ser más duraderas. Se han reportado recaídas y recurrencias en algunos casos.

Aunque la neumonía por *M. pneumoniae* suele ser una enfermedad benigna y autolimitante, pueden ocurrir complicaciones pulmonares y pocas veces la muerte. Se han descrito afección multilobar, absceso pulmonar, derrame pleural masivo, síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto (SIRPA), y fibrosis intersticial difusa.²⁶ Tienen riesgo especial de estas complicaciones los pacientes y los niños inmunodeficientes con enfermedad de células falciformes u otras hemoglobinopatías.^{12,27} A diferencia de su bien conocida incidencia como complicación de la infección por virus de la influenza, la superinfección bacteriana posterior a la infección por *M. pneumoniae* es poco frecuente.

Puede observarse afección del oído y de la membrana timpánica que se manifiesta por síntomas y datos objetivos en el 20 a 30 por ciento de los casos de neumonía por *M. pneumoniae*. Debido a que los cultivos directos rara vez permiten el crecimiento de este organismo, existen pocas evidencias de su participación en la otitis media, con o sin miringitis bulosa.²⁸

Pueden ocurrir otras complicaciones no respiratorias que afectan muchos órganos y sistemas durante el curso de las infecciones respiratorias por *M. pneumoniae*.^{3,12,29,30} El mecanismo patogénico responsable de estas complicaciones no es claro, y quizá incluya infección metastásica, fenómenos autoinmunes y producción de toxinas. En algunos casos de enfermedad extrapulmonar por *M. pneumoniae* puede no existir afección respiratoria.

La hemólisis inducida por crioaglutininas es una de las manifestaciones no respiratorias más frecuentes de la neumonía por micoplasmas. Se ha sugerido que *M. pneumoniae* altera el antígeno eritrocitario I, transformándolo en un inmunógeno. Como resultado, se producen anticuerpos de IgM sensibles a temperatura y fijadores del complemento, que se dirigen contra esta proteína de membrana. Aunque puede encontrarse una prueba de Coombs directa positiva y reticulocitosis (> dos por ciento) hasta en el 83 por ciento de los pacientes con infección por *M. pneumoniae*, la hemólisis clínicamente significativa es rara.^{29,31} La anemia comienza en forma súbita en la segunda o tercera semana de enfermedad y el título de aglutininas es alto (>1:512). Es frecuente la ictericia y ocurre hemoglobinuria en los casos severos. El proceso suele autolimitarse en varias semanas.

Se presenta enfermedad neurológica en alrededor del cinco por ciento de los pacientes hospitalizados con infección por *M. pneumoniae*.³²⁻³⁴ Se ha reportado un espectro amplio de manifestaciones neurológicas. Las más frecuentes incluyen meningoencefalitis, encefalitis, polirradiculopatía (incluyendo síndrome de Guillain-Barré) y meningitis aséptica; las menos comunes son neuropatía craneal, psicosis aguda, ataxia cerebelosa y mielitis transversa. La patogenia de estas complicaciones neurológicas no es clara. En muy pocas ocasiones se han recuperado organismos *M. pneumoniae* del líquido cefalorraquídeo en estos casos.³⁵ Se han reportado deficiencias persistentes y una mortalidad global del 10 por ciento en la infección por micoplasmas complicada por afección neurológica.

Las manifestaciones gastrointestinales de la infección por *M. pneumoniae* ocurren en el 12 a 44 por ciento de los pacientes,²⁹ y los síntomas incluyen náusea, vómito y diarrea. Se han descrito hepatitis y pancreatitis, que son poco frecuentes. El eritema multiforme es la erupción cutánea más importante asociada con esta infección, especialmente cuando se presenta con afección de mucosas y toxicidad sistémica (síndrome de Stevens-Johnson).³⁶ Se han atribuido casos de enfermedad miocárdica, pericárdica, artralgias y artritis a este patógeno.^{3,37}

El recuento leucocitario es normal en la mayoría de los pacientes con neumonía por *Mycoplasma*; en el 10 al 25 por ciento de los casos se encuentran cifras entre 10,000 y 20,000/mm³.

Cerca del 50 al 60 por ciento de los individuos con neumonía por *M. pneumoniae* muestran un aumento de cuatro veces o mayor en el título de crioaglutininas para los eritrocitos del tipo O humano, o tienen un título único de 1:128 o mayor. A mayor severidad de la enfermedad, mayor será la posibilidad de un incremento en las crioaglutininas. Los títulos bajos (< 1:32) pueden ocurrir en la mononucleosis infecciosa y en las neumonías causadas por los virus de la influenza y adenovirus. Sin embargo, los títulos de 1:128 o mayores son específicos y muy sugestivos de infección por *M. pneumoniae*. El médico puede buscar la presencia de crioaglutininas con una prueba sencilla, realizable en la cabecera de su cama.³⁸ Consiste en añadir cuatro o cinco gotas en un tubo al vacío que contenga citrato de sodio (disponible en la mayoría de los hospitales); introducir el tubo en agua helada durante 30 segundos y, a continuación, inclinar el tubo de tal forma que la sangre corra hacia un lado. La presencia de floculación que desaparece después de la incubación a 37°C indica una reacción positiva. Esta prueba correlaciona con títulos de aglutininas al frío de 1:64 o mayores.

El examen microscópico del esputo de pacientes con neumonía por *Mycoplasma* revela grandes células mononucleares y algunos granulocitos. En ocasiones los pacientes expectoran material espeso y purulento, que cuando se observa al microscopio muestra grandes cantidades de leucocitos polimorfonucleares.

Las alteraciones radiológicas de las neumonías atípicas primarias de todas las etiologías son semejantes, y comienzan entre uno y cinco días después del inicio de los síntomas. Estas alteraciones consisten en infiltrados alveolares en parches que suelen afectar uno de los lóbulos inferiores, y cambios atelectásicos y reticulares que se extienden desde el hilio y suelen confirmarse a un segmento o lóbulo. En ocasiones son aparentes los infiltrados del lóbulo superior, que pueden sugerir tuberculosis. Es menos frecuente la consolidación extensa de un lóbulo o un proceso pulmonar intersticial difuso. La adenopatía hiliar y la formación de neumatocelos son complicaciones raras. Tampoco son comunes los derrames pleurales clínicamente significativos en la neumonía por *M. pneumoniae*, pero las placas en decúbito lateral revelan que hasta el 20 por ciento de los pacientes tienen derrames pequeños y temporales.³⁹

El diagnóstico de laboratorio de la infección por *M. pneumoniae* en un paciente con neumonía atípica primaria se establece por (1) un título que se eleva (o ya alto) de crioaglutininas, (2) aislamiento de *M. pneumoniae* de la expectoración o del cultivo faríngeo en un medio especial, o (3) los resultados de pruebas serológicas específicas, como fijación del complemento (la más práctica),⁴⁰ inmunofluorescencia indirecta e inmunosorción ligada a enzimas (ELISA) para anticuerpos específicos IgM e IgG en muestras de suero pareadas. Las pruebas serológicas actuales tienen varias desventajas. Los anticuerpos IgM pueden no producirse durante la reinfección en pacientes mayores (i.e., individuos de más de 40 años con anticuerpos previos de IgG antimicoplasma).⁴¹ Además, la mayoría de las pruebas serológicas no distingue entre *M. pneumoniae* y *M. genitalum*. Ninguna de estas pruebas proporciona una confirmación del diagnóstico en la fase temprana de la enfermedad; las decisiones terapéuticas deben basarse en los datos clínicos y radiológicos, además de los resultados de la tinción de Gram y del cultivo rutinario de la expectoración.

La detección directa de los ácidos nucleicos de *M. pneumoniae* permite un diagnóstico rápido y específico durante la primera semana de enfermedad clínica. Una prueba comercial se basa en la hibridización de una sonda de ADN con ARN ribosomal 16S de *M. pneumoniae*, y es útil en las muestras de expectoración.⁴² Con la amplificación del ácido nucleico ha aumentado la sensibilidad de detección directa de micoplasmas en las muestras clínicas. Se han desarrollado métodos de reacción en cadena de la polimerasa (RCP) para la detección de *M. pneumoniae*,^{43,44} *M. genitalum*,⁴⁵ *M. hominis*,⁴⁶ micoplasmas asociados a SIDA y *U. urealyticum*.⁴⁷ Sin embargo, estas pruebas de RCP y sondas de ADN no están aún disponibles en el comercio.

La presencia de neumonía no lobar de aparición subaguda y expectoración no purulenta sugiere el diagnóstico de neumonía atípica primaria. Las neumonías bacterianas (v.gr., bronconeumonía producida por neumococos, *Streptococcus* del Grupo A o *Haemophilus influenzae*) pueden descartarse en base a la cuenta leucocitaria, la observación microscópica del esputo con tinción de Gram y los cultivos de expectoración. Otras causas de neumonía atípica primaria, distintas de *M. pneumoniae*, que deben considerarse en el diagnóstico diferencial son psitacosis, infección por *C. pneumoniae*, fiebre Q, tularemia y las neumonías virales producidas por adenovirus, influenzae, parainfluenza o virus sincicial respiratorio. Las características epidemiológicas son importantes para orientar al diagnóstico de psitacosis, fiebre Q y tularemia. Un infiltrado en lóbulo superior en un paciente con esputo rayado en sangre probablemente sugiera el diagnóstico inicial de tuberculosis.

En los casos esporádicos de enfermedad de los Legionarios, la imagen radiológica y cuadro clínico pueden ser idénticos a los de la neumonía por *M. pneumoniae*, y puede ser imposible establecer el diagnóstico a menos que se empleen cultivos, tinciones inmunofluorescentes específicas o métodos de sondas de ADN. Las pruebas serológicas de los sueros en fase aguda y de convalecencia y la detección de antígenos bacterianos en la orina pueden también confirmar el diagnóstico de enfermedad de los Legionarios.

TRATAMIENTO

El antibiótico de elección en el tratamiento de la neumonía por *M. pneumoniae* es la eritromicina o una tetraciclina. Se prefiere la eritromicina en los niños porque no tiñe la dentadura. Estos fármacos son eficaces contra la neumonía por micoplasma porque disminuyen la duración de la fiebre y el malestar general, el tiempo de hospitalización y la duración de las alteraciones radiológicas. En un estudio de individuos en adiestramiento militar con neumonía por *M. pneumoniae* confirmada serológicamente, el tratamiento con eritromicina oral durante siete días redujo la duración de la fiebre de 4.2 a 2.4 días, la estancia hospitalaria de 14.1 a 7.0 días y las manifestaciones radiológicas de 14.8 a 7.2 días.⁴⁸ La tos llega a persistir a pesar del tratamiento antimicrobiano.

Por lo general la eritromicina se administra a los adultos en dosis de 250 a 500 mg cuatro veces al día. La dosis de tetraciclina es de 250 a 500 mg por vía oral cuatro veces al día. Los nuevos macrólidos, claritromicina y azitromicina, son tan eficaces como la eritromicina en el tratamiento de la neumonía por *M. pneumoniae*, pero son más costosos. Se han publicado pocos estudios comparativos con estos macrólidos.⁴⁹ La resistencia antimicrobiana no es clínicamente tan importante en el tratamiento de la infección por *M. pneumoniae* como en el tratamiento de las enfermedades causadas por micoplasmas genitales (ver adelante). El tratamiento con antibióticos adecuados no erradica a *M. pneumoniae*; en el 30 a 40 por ciento de los voluntarios infectados el tratamiento no evita la liberación posterior del organismo, que en algunos pacientes persiste por tres a ocho semanas, o aún más.¹⁸

El tratamiento de apoyo para pacientes con anemia hemolítica por aglutininas frías clínicamente significativa debe incluir mantener la temperatura ambiental por arriba del umbral térmico de estas aglutininas (por lo general 30 a 34 °C).

Infecciones de las vías genitourinarias

De las ocho especies de micoplasmas y ureaplasmas que se han cultivado en forma repetida de las vías genitourinarias humanas, solo *M. hominis* y *U. urealyticum* se han asociado con enfermedad.^{2,50} Debido a que las vías genitourinarias inferiores de infantes sanos y adultos (en especial los que tienen vida sexual activa o están embarazadas) se colonizan con frecuencia por estos dos organismos, ha sido difícil probar que son causa de infección solo porque los cultivos son positivos. A pesar de esta dificultad, existen evidencias de que estos dos micoplasmas genitales se asocian con varios síndromes clínicos. En la práctica, en solo algunas situaciones clínicas está justificado el uso de tratamiento antimicrobiano específico contra micoplasmas genitales.

URETRITIS NO GONOCÓCICA

Cerca del 40 por ciento de los pacientes que experimentan un episodio inicial de uretritis no gonocócica cursan con una infección producida por *Chlamydia trachomatis*.⁵¹ En muchos casos de uretritis no gonocócica negativos para *Chlamydia trachomatis* (cultivos, serología negativos), *U. urealyticum* probablemente sea el agente causal, a juzgar por: (1) la presencia de cantidades mayores de *U. urealyticum* en los casos sin *Chlamydia* que en los portadores de la misma, (2) la producción de uretritis en voluntarios humanos y primates no humanos por inoculación intrauterina de *U. urealyticum*, y (3) la respuesta diferencial al tratamiento con sulfisoxazol (en un estudio, los 13 casos con uretritis no gonocócica positivos para *Chlamydia* y negativos para *Ureaplasma*, respondieron).⁵¹ *C. trachomatis* es sensible a sulfonamidas, pero *U. urealyticum* no. Estas evidencias sugieren que *U. urealyticum* es la causa de por lo menos algunos episodios iniciales de uretritis no gonocócica negativa a *Chlamydia* en algunas mujeres;⁵² sin embargo, se requieren más estudios al respecto. Es posible que factores como el serotipo de *U. urealyticum*, los determinantes de la virulencia de la cepa específica o los factores del huésped, expliquen porqué los cultivos positivos no correlacionan mejor con las evidencias de infección clínica.

M. hominis no parece tener alguna función etiológica primaria en la uretritis no gonocócica; se aísla tan frecuentemente de los grupos controles como de los pacientes con la enfermedad. Las respuestas terapéuticas también son incompatibles con la infección por *M. hominis*. La eritromicina, útil en el tratamiento de la uretritis no gonocócica, no posee actividad contra *M. hominis*, y la clindamicina, a la cual *M. hominis* es sensible in vitro, es ineficaz en el tratamiento de la uretritis no gonocócica. Aún no es claro si *M. genitalum* causa uretritis no gonocócica. Al usar RCP para detectar a este organismo en el sedimento urinario, un grupo de investigadores encontró ADN de *M. genitalum* en el 28 por ciento de las muestras negativas a *C. trachomatis* de varones heterosexuales con este síndrome, pero solo en siete por ciento de los sujetos control asintomáticos.⁵³ La doxiciclina parece tener la misma eficacia para eliminar los síntomas en varones infectados por *M. genitalum* y *C. trachomatis*. Se requieren más estudios antes de que pueda establecerse una relación causal entre este micoplasma y la enfermedad humana.

La tetraciclina, en dosis de 250 a 500 mg por vía oral cuatro veces al día durante siete días, o la doxiciclina, 100 mg por vía oral dos veces al día durante siete días, es el tratamiento de elección para la uretritis no gonocócica. El uso de eritromicina, 250 a 500 mg por vía oral cuatro veces al día durante siete días, es una alternativa aceptable y es el tratamiento de elección para las mujeres embarazadas. La azitromicina, 1 g por vía oral en dosis única, es tan eficaz como la doxiciclina en la mayoría de los estudios de uretritis no gonocócica, pero existen pocos datos en relación con la eficacia de este antibiótico contra la infección por *U. urealyticum*. Los contactos sexuales del caso índice deben tratarse al mismo tiempo que el caso índice.

Alrededor del 30 por ciento de los individuos con uretritis no gonocócica tienen síntomas persistentes o recurrentes a pesar del tratamiento antimicrobiano.⁵⁴ En la actualidad se reconoce la resistencia a las tetraciclinas en el seis a 10 por ciento de las cepas aisladas de *U. urealyticum*.⁵⁵ Estas cepas resistentes causan uretritis persistente, pero suelen ser sensibles a la eritromicina y la enfermedad casi siempre responde a este antibiótico. Se han detectado in vivo cepas de *U. urealyticum* resistentes a eritromicina, pero no se conoce aún su prevalencia y significado clínico.⁵⁶ Otras causas de fracaso en el tratamiento incluyen poco cumplimiento del esquema terapéutico, reinfección, enfermedad por *Trichomonas vaginalis*, herpes simple, prostatitis y padecimientos no infecciosos.

INFECCION DE LAS VIAS URINARIAS SUPERIORES

Se ha demostrado una relación etiológica de *M. hominis*, detectado por cultivo y datos serológicos, en algunos casos de pielonefritis aguda (casi el 10 por ciento de los casos según un estudio).⁵⁰ Sin embargo, no se ha encontrado la misma relación para *U. urealyticum*. Los esfuerzos para implicar a la ureasa de *U. urealyticum* en la formación de cálculos en la vejiga y renales no han sido convincentes.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA PELVICA

Evidencias cada vez más importantes implican a *M. hominis* como causa de enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) no gonocócica negativa a *Chlamydia*. Se ha notificado el aislamiento de este organismo de los cultivos laparoscópicos de trompas de Falopio en el ocho por ciento de las mujeres con salpingitis aguda.⁵⁷ Ocurrió respuesta de anticuerpos en la mayoría de las pacientes en las que se aisló *M. hominis*. En otro estudio, este micoplasma se aisló del cérvix de mujeres con EIP con una frecuencia significativamente mayor que de cérvix de mujeres controles. Alrededor del 40 por ciento de las pacientes con EIP y cultivos positivos tuvieron una respuesta de anticuerpos positiva a *M. hominis*.⁵⁸ La frecuencia con la que se aísla este organismo puede variar según la localización geográfica. Como en el caso de la infección causada por *C. trachomatis*, la infección de las vías genitales superiores ocasionada por *M. hominis* puede ser poco sintomática o incluso asintomática.⁵⁷ Por este motivo, no es claro cuál es el papel de *M. hominis* en el desarrollo de la salpingitis aguda y sus secuelas. Por el contrario, *U. urealyticum* se aísla con mucho menos frecuencia en mujeres con EIP.

El esquema de tratamiento recomendado en la actualidad para la EIP en los Estados Unidos incluye una tetraciclina, ofloxacina o clindamicina, para actuar contra *C. trachomatis* y anaerobios. Estos medicamentos son también eficaces contra *M. hominis*, aunque las tetraciclinas son el medicamento de elección. Como en el caso de *U. urealyticum*, han aparecido cepas de *M. hominis* resistentes a tetraciclinas.⁵⁹ La eritromicina no tiene actividad contra *M. hominis*.

FIEBRE POSABORTO Y POSPARTO

Los hemocultivos positivos y la seroconversión concomitante han implicado a *M. hominis* como patógeno principal en alrededor del 10 por ciento de las mujeres con fiebre después de un aborto.⁵⁰ Por lo general no se requiere de tratamiento antimicrobiano para esta infección autolimitada. *M. hominis* es también causa de fiebre después del parto vaginal. Algunos estudios han indicado que este organismo es responsable del cinco al 10 por ciento de los casos de fiebre que ocurren más de 24 horas después del parto.^{58,60} Las mujeres con colonización vaginal por *M. hominis* y que tienen títulos de anticuerpos micoplasmáticos bajos o ausentes pueden estar predispuestas a la fiebre posparto.⁶¹ La causa probable de la fiebre es la endometritis. En la mayoría de los casos no está justificado administrar tratamiento específico.

OTRAS CONDICIONES ASOCIADAS CON MICOPLASMAS GENITALES

Rara vez *M. hominis* causa abscesos cerebrales, infección de heridas, mediastinitis posesternotomía,⁶² meningitis neonatal,⁶³ y otras infecciones genitourinarias.^{64,65} Estas infecciones son mucho más frecuentes en individuos inmunosuprimidos o hipogamaglobulinémicos.⁶⁶ *U. urealyticum* y *M. hominis* pueden causar artritis séptica en individuos inmunodeficientes,³ y al parecer *U. urealyticum* ocasiona corioamnionitis y neumonitis neonatal.⁶⁷⁻⁶⁹ Aún no es claro si existe relación causal entre los micoplasmas *U. urealyticum* y *M. hominis* y el aborto espontáneo,⁷⁰ el bajo peso al nacer,^{71,72} la infertilidad,⁷³⁻⁷⁵ y la enfermedad pulmonar crónica en infantes prematuros.^{69,76,77} La corioamnionitis por micoplasmas puede ser mejor factor predictor de mala evolución del embarazo que la colonización de las vías genitales inferiores; sin embargo, la corioamnionitis por micoplasmas es difícil de diagnosticar. En estos casos no se recomienda el cultivo y tratamiento de rutina contra *U. urealyticum*.

ASOCIACION DE LOS MICOPLASMAS CON EL SIDA

Varias especies de micoplasmas han sido cultivados o detectados de alguna otra forma en la sangre, mucosas y órganos internos de pacientes infectados por VIH, lo que ha originado especulaciones sobre si estos organismos tienen algún papel patogénico en el SIDA. En 1989 se detectó una cepa (denominada incógnita) de *M. fermentans*, en forma directa de lesiones necróticas de 22 pacientes con SIDA y de seis pacientes sin evidencia de infección por VIH-1 que después fallecieron por infección con *Mycoplasma*.^{78,79} Esta cepa se cultivó después en muestras de orina de personas infectadas

por el VIH.⁸⁰ En un estudio independiente que empleó metodología de RCP, se amplificaron secuencias del ADN de *M. fermentans* de la sangre del 11 por ciento de los pacientes seropositivos a VIH, pero en ninguna de 26 personas seronegativas.⁸¹ Sin embargo, la cepa incógnita puede no ser la única de *M. fermentans*, además,⁸² *M. fermentans* no es el único tipo de micoplasma asociado con infección por VIH. *M. pirum* y *M. penetrans* se han cultivado de la orina de muchos individuos seropositivos, y no de personas seronegativas.^{80,83} También se han detectado anticuerpos específicos contra *M. penetrans* en huéspedes seropositivos a VIH.⁸⁴

Los investigadores que favorecen un posible papel patogénico de estos micoplasmas destacan algunas de las características biológicas para apoyar su hipótesis. *M. pirum* y *M. penetrans* tienen una estructura en forma de punta que parece mediar su fijación y entrada a las células huésped.^{4,85} Además, *M. fermentans* aumenta la citotoxicidad del VIH-1 para las células T y células monocíticas in vitro.^{86,87} A pesar de ello, la infección por estos organismos no se relaciona con la fase clínica de la infección por VIH.^{81,88} Otros estudios indican que estos micoplasmas se encuentran con igual frecuencia en individuos sanos VIH negativos y en individuos sintomáticos VIH positivos.⁸⁸⁻⁹⁰ Se requieren más estudios bien controlados antes de realizar conclusiones respecto a la especificidad e importancia de la coinfección con *Mycoplasma* y el VIH-1.

Bibliografía

1. Razin S: The mycoplasmas. Microbiol Rev 42:414, 1978
2. Tully JG: Current status of the mollicute flora of humans. Clin Infect Dis 17(suppl 1):S2, 1993
3. Cassell GH, Cole BC: Mycoplasmas as agents of human disease. N Engl J Med 304:80, 1981
4. Montagnier L, Blanchard A: Mycoplasmas as cofactors in infection due to the human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 17(suppl 1):S309, 1993
5. Baseman JB, Dallo SF, Tully JG, et al: Isolation and characterization of Mycoplasma genitalium strains from the human respiratory tract. J Clin Microbiol 26:2266, 1988
6. Gnarpe J, Lundbäck A, Sundelöf B, et al: Prevalence of Mycoplasma pneumoniae in subjectively healthy individuals. Scand J Infect Dis 24:161, 1992
7. Chanock RM, Hayflick L, Barile MF: Growth on artificial medium of an agent associated with atypical pneumonia and its identification as a PPLO. Proc Natl Acad Sci USA 48:41, 1962
8. Foy HM, Kenny GE, Cooney MK, et al: Long-term epidemiology of infections with Mycoplasma pneumoniae. J Infect Dis 139:681, 1979

9. Mufson MA, Chang V, Gill V, et al: The role of viruses, mycoplasmas and bacteria in acute pneumonia in civilian adults. *Am J Epidemiol* 86:526, 1967
10. Jao RL, Rubenis M, Jackson GG: Isolation of *Mycoplasma pneumoniae* from adults with respiratory infections. *Arch Intern Med* 117:520, 1966
11. Clyde WA Jr: Clinical overview of typical *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Clin Infect Dis* 17(suppl 1):S32, 1993
12. Broughton RA: Infections due to *Mycoplasma pneumoniae* in childhood. *Pediatr Infect Dis* 5:71, 1986
13. Forsyth BR, Bloom HH, Johnson KM, et al: Etiology of primary atypical pneumonia in a military population. *JAMA* 191:364, 1965
14. Mogabgab WJ: *Mycoplasma pneumoniae* and adenovirus respiratory illnesses in military and university personnel, 1959-1966. *Am Rev Respir Dis* 97:345, 1968
15. Outbreaks of *Mycoplasma pneumoniae* respiratory infection—Ohio, Texas, and New York, 1993. *MMWR* 42:931, 1993
16. Evatt BL, Dowdle WR, Johnson M Jr, et al: Epidemic mycoplasma pneumonia. *N Engl J Med* 285:374, 1971
17. Broome CV, LaVenture M, Kaye HS, et al: An explosive outbreak of *Mycoplasma pneumoniae* infection in a summer camp. *Pediatrics* 66:884, 1980
18. Foy HM, Grayston JT, Kenny GE, et al: Epidemiology of *Mycoplasma pneumoniae* infection in families. *JAMA* 197:859, 1966
19. Hu PC, Cole RM, Huang YS, et al: *Mycoplasma pneumoniae* infection: role of a surface protein in the attachment organelle. *Science* 216:313, 1982
20. Hu PC, Schaper U, Collier AM, et al: A *Mycoplasma genitalium* protein resembling the *Mycoplasma pneumoniae* attachment protein. *Infect Immun* 55:1126, 1987
21. Mernaugh GR, Dallo SF, Holt SC, et al: Properties of adhering and nonadhering populations of *Mycoplasma genitalium*. *Clin Infect Dis* 17(suppl 1):S69, 1993
22. Almagor M, Kahane I, Yatziv S: Role of superoxide anion in host cell injury induced by *Mycoplasma pneumoniae* infection: a study in normal and trisomy 21 cells. *J Clin Invest* 73:842, 1984

23. Foy HM, Kenny GE, Cooney MK, et al: Naturally acquired immunity to pneumonia due to *Mycoplasma pneumoniae*. J Infect Dis 147:967, 1983
24. Roifman CM, Rao CP, Lederman HM, et al: Increased susceptibility to *Mycoplasma* infection in patients with hypogammaglobulinemia. Am J Med 80:590, 1986
25. Foy HM, Kenny GE, Sefi R, et al: Second attacks of pneumonia due to *Mycoplasma pneumoniae*. J Infect Dis 135:673, 1977
26. Koletsky RJ, Weinstein AJ: Dominant *Mycoplasma pneumoniae* infection: report of a fatal case, and a review of the literature. Am Rev Respir Dis 122:491, 1980
27. Shulman ST, Bartlett J, Clyde WA Jr, et al: The unusual severity of mycoplasmal pneumonia in children with sickle-cell disease. N Engl J Med 287:164, 1972
28. Roberts DB: The etiology of bullous myringitis and the role of mycoplasmas in ear disease: a review. Pediatrics 65:761, 1980
29. Murray HW, Masur H, Senterfit LB, et al: The protean manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infection in adults. Am J Med 58:229, 1975
30. Ali NJ, Sillis M, Andrews BE, et al: The clinical spectrum and diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection. Q J Med New Series 58:241, 1986
31. Lindström FD, Ståhl-Furenhed B: Autoimmune haemolytic anaemia complicating *Mycoplasma pneumoniae* infection. Scand J Infect Dis 13:233, 1981
32. Hodges GR, Fass RJ, Saslaw S: Central nervous system disease associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. Arch Intern Med 130:277, 1972
33. Pönkä A: Central nervous system manifestations associated with serologically verified *Mycoplasma pneumoniae* infection. Scand J Infect Dis 12:175, 1980
34. Koskiniemi M: CNS manifestations associated with *Mycoplasma pneumoniae* infections: summary of cases at the University of Helsinki and review. Clin Infect Dis 17(suppl 1):S52, 1993

35. Kasahara I, Otsubo Y, Yanase T, et al: Isolation and characterization of *Mycoplasma pneumoniae* from cerebrospinal fluid of a patient with pneumonia and meningoencephalitis. *J Infect Dis* 152:823, 1985
36. Kalb RE, Grossman ME, Neu HC, et al: Stevens-Johnson syndrome due to *Mycoplasma pneumoniae* in an adult. *Am J Med* 79:541, 1985
37. Pönkä A: Carditis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Acta Med Scand* 206:77, 1979
38. Griffin JP: Rapid screening for cold agglutinins in pneumonia. *Ann Intern Med* 70:701, 1969
39. Fine NL, Smith LR, Sheedy PF: Frequency of pleural effusions in mycoplasma and viral pneumonias. *N Engl J Med* 283:790, 1970
40. Kenny GE, Kaiser GG, Cooney MK, et al: Diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: sensitivities and specificities of serology with lipid antigen and isolation of the organism on soy peptone medium for identification of infections. *J Clin Microbiol* 28:2087, 1990
41. Uldum SA, Jensen JS, S(ndergård-Andersen J, et al: Enzyme immunoassay for detection of immunoglobulin M (IgM) and IgG antibodies to *Mycoplasma pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 30:1198, 1992
42. Kleemola SRM, Karjalainen JE, Rätty RKH: Rapid diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection: clinical evaluation of a commercial probe test. *J Infect Dis* 162:70, 1990
43. Bernet C, Garret M, de Barbeyrac B, et al: Detection of *Mycoplasma pneumoniae* by using the polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 27:2492, 1989
44. Tjhie JHT, van Kuppeveld FJM, Roosendaal R, et al: Direct PCR enables detection of *Mycoplasma pneumoniae* in patients with respiratory tract infections. *J Clin Microbiol* 32:11, 1994
45. Jensen JS, Uldum SA, S(ndergård-Andersen J, et al: Polymerase chain reaction for detection of *Mycoplasma genitalium* in clinical samples. *J Clin Microbiol* 29:46, 1991
46. Blanchard A, Yáñez A, Dybvig K, et al: Evaluation of intraspecies genetic variation within the 16S rRNA gene of *Mycoplasma hominis* and detection by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 31:1358, 1993
47. Blanchard A, Hentschel J, Duffy L, et al: Detection of *Ureaplasma urealyticum* by polymerase chain reaction in the urogenital tract of adults, in amniotic fluid, and in the respiratory tract of newborns. *Clin Infect Dis* 17(suppl 1):S148, 1993

48. Shames JM, George RB, Holliday WB, et al: Comparison of antibiotics in the treatment of mycoplasmal pneumonia. Arch Intern Med 125:680, 1970
49. Chien S-M, Pichotta P, Siepmann N, et al: Treatment of community-acquired pneumonia: a multicenter, double-blind, randomized study comparing clarithromycin with erythromycin. Chest 103:697, 1993
50. Taylor-Robinson D, McCormack WM: The genital mycoplasmas (pts 1 and 2). N Engl J Med 302:1003, 1063, 1980
51. Bowie WR, Wang S, Alexander ER, et al: Etiology of nongonococcal urethritis. Evidence for Chlamydia trachomatis and Ureaplasma urealyticum. J Clin Invest 59:735, 1977
52. Stamm WE, Running K, Hale J, et al: Etiologic role of Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum in women with the acute urethral syndrome. Sex Transm Dis 10:318, 1985
53. Horner PJ, Gilroy CB, Thomas BJ, et al: Association of Mycoplasma genitalium with acute non-gonococcal urethritis. Lancet 342:582, 1993
54. Wong ES, Hooton TM, Hill CC, et al: Clinical and microbiological features of persistent or recurrent nongonococcal urethritis in men. J Infect Dis 158:1098, 1988
55. Stimson JB, Hale J, Bowie WR, et al: Tetracycline-resistant Ureaplasma urealyticum: a cause of persistent nongonococcal urethritis. Ann Intern Med 94:192, 1981
56. Waites KB, Crouse DT, Cassell GH: Therapeutic considerations for Ureaplasma urealyticum infections in neonates. Clin Infect Dis 17(suppl 1):S208, 1993
57. Mårdh PA, Weström L: Tubal and cervical cultures in acute salpingitis with special reference to Mycoplasma hominis and T-strain mycoplasmas. British Journal of Venereal Disease 46:179, 1970
58. Miller BR: The role of mycoplasmas in the upper genital tract of women. Sex Transm Dis 10:281, 1983
59. McCormack WM: susceptibility of mycoplasmas to antimicrobial agents: clinical implications. Clin Infect Dis 17(suppl 1):S200, 1993

60. Wallace RJ Jr, Alpert S, Browne K, et al: Isolation of *Mycoplasma hominis* from blood cultures in patients with postpartum fever. *Obstet Gynecol* 51:181, 1978
61. Platt R, Lin J-SL, Warren JW, et al: Infection with *Mycoplasma hominis* in postpartum fever. *Lancet* 2:1217, 1980
62. Steffenson DO, Dummer JS, Granick MS, et al: Stenotomy infections with *Mycoplasma hominis*. *Ann Intern Med* 106:204, 1987
63. Gewitz M, Dinwiddie R, Rees L, et al: *Mycoplasma hominis*: a cause of neonatal meningitis. *Arch Dis Child* 54:231, 1979
64. Madoff S, Hooper DC: Nongenitourinary infections caused by *Mycoplasma hominis* in adults. *Rev Infect Dis* 10:602, 1988
65. McMahon DK, Dummer JS, Pasculle AW, et al: Extragenital *Mycoplasma hominis* infections in adults. *Am J Med* 89:275, 1990
66. Meyer RD, Clough W: Extragenital *Mycoplasma hominis* infections in adults: emphasis on immunosuppression. *Clin Infect Dis* 17(suppl 1):5243, 1993
67. Stagno S, Brasfield DM, Brown MB, et al: Infant pneumonitis associated with cytomegalovirus, Chlamydial, Pneumocystis, and *Ureaplasma*: a prospective study. *Pediatrics* 68:322, 1981
68. Brasfield DM, Stagno S, Whitley RJ, et al: Infant pneumonitis associated with cytomegalovirus, Chlamydial, Pneumocystis, and *Ureaplasma*: follow-up. *Pediatrics* 79:76, 1987
69. Cassell GH, Waites KB, Watson HL, et al: *Ureaplasma urealyticum* intrauterine infection: role in prematurity and disease in newborns. *Clin Microbiol Rev* 6:69, 1993
70. Quinn PA, Shewchuk AB, Shuber J, et al: Serologic evidence of *Ureaplasma urealyticum* infection in women with spontaneous pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 145:245, 1983
71. Kundsinn RB, Driscoll SG, Monson RR, et al: Association of *Ureaplasma urealyticum* in the placenta with perinatal morbidity and mortality. *N Engl J Med* 310:941, 1984
72. Berman SM, Harrison HR, Boyce WT, et al: Low birth weight, prematurity, and postpartum endometritis: association with prenatal cervical *Mycoplasma hominis* and Chlamydial trachomatis infections. *JAMA* 257:1189, 1987

73. Cassell GH, Younger JB, Brown MB, et al: Microbiologic study of infertile women at the time of diagnostic laparoscopy: association of *Ureaplasma urealyticum* with a defined subpopulation. *N Engl J Med* 308:502, 1983
74. Toth A, Lesser ML, Brooks C, et al: Subsequent pregnancies among 161 couples treated for T -mycoplasma genital-tract infection. *N Engl J Med* 308:505, 1983
75. Gump DW, Gibson M, Ashikaga T: Lack of association between genital mycoplasmas and infertility. *N Engl J Med* 310:937, 1984
76. Cassell GH, Waites KB, Crouse DT, et al: Association of *Ureaplasma urealyticum* infection of the lower respiratory tract with chronic lung disease and death in very-low-birth-weight infants. *Lancet* 2:240, 1988
77. Carey JC, Blackwelder WC, Nugent RP, et al: Antepartum cultures for *Ureaplasma urealyticum* are not useful in predicting pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 164:728, 1991
78. Lo S-C, Dawson MS, Wong DM, et al: Identification of *Mycoplasma Incognitus* infection in patients with AIDS: an immunohistochemical, in situ hybridization and ultrastructural study. *Am J Trop Med Hyg* 41:601, 1989
79. Lo S-C, Dawson MS, Newton PB, et al: Association of the virus-like infectious agent originally reported in patients with AIDS with acute fatal disease in previously healthy non-AIDS patients. *Am J Trop Med Hyg* 41:364, 1989
80. Chirgwin KD, Cummings MC, DeMeo LR, et al: Identification of mycoplasmas in urine from persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 17(suppl 1):S264, 1993
81. Hawkins RE, Rickman LS, Vermund SH, et al: Association of mycoplasma and human immunodeficiency virus infection: detection of amplified *Mycoplasma fermentans* DNA in blood. *J Infect Dis* 165:581, 1992
82. Sasaki T, Sasaki Y, Kita M, et al: Evidence that Lo's mycoplasma (*Mycoplasma fermentans incognitus*) is not a unique strain among *Mycoplasma fermentans* strains. *J Clin Microbiol* 30:2435, 1992
83. Lo S-C, Hayes MM, Wang RY-H, et al: Newly discovered mycoplasma isolated from patients infected with HIV. *Lancet* 338:1415, 1991
84. Wang RY-H, Shih JW-K, Grandinetti T, et al: High frequency of antibodies to *Mycoplasma penetrans* in HIV -infected patients. *Lancet* 340:1312, 1992
85. Lo S-C, Hayes MM, Tully JG, et al: *Mycoplasma penetrans* sp. nov., from the urogenital tract of patients with AIDS. *Int J Syst Bacteriol* 42:357, 1992

86. Lo S-C, Tsai S, Benish JR, et al: Enhancement of HIV-1 cytocidal effects in CD4+ lymphocytes by the AIDS-associated mycoplasma. *Science* 251:1074, 1991
87. Lemaitre M, Henin Y, Destouesse F, et al: Role of mycoplasma infection in the cytopathic effect induced by human immunodeficiency virus type 1 in infected cell lines. *Infect Immun* 60:742, 1992
88. Katseni VL, Gilroy CB, Ryait BK, et al: Mycoplasma fermentans in individuals seropositive and seronegative for HIV-I. *Lancet* 341:271, 1993
89. Hakkarainen K, Jansson E, Ranki A, et al: Serological responses to mycoplasmas in HIV-infected and non-infected individuals. *AIDS* 6:1287, 1992
90. Tully JG, Shih JW-K, Wang RH-Y, et al: Titers of antibody to Mycoplasma in sera of patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 17(suppl 1):S254, 1993

Figuras

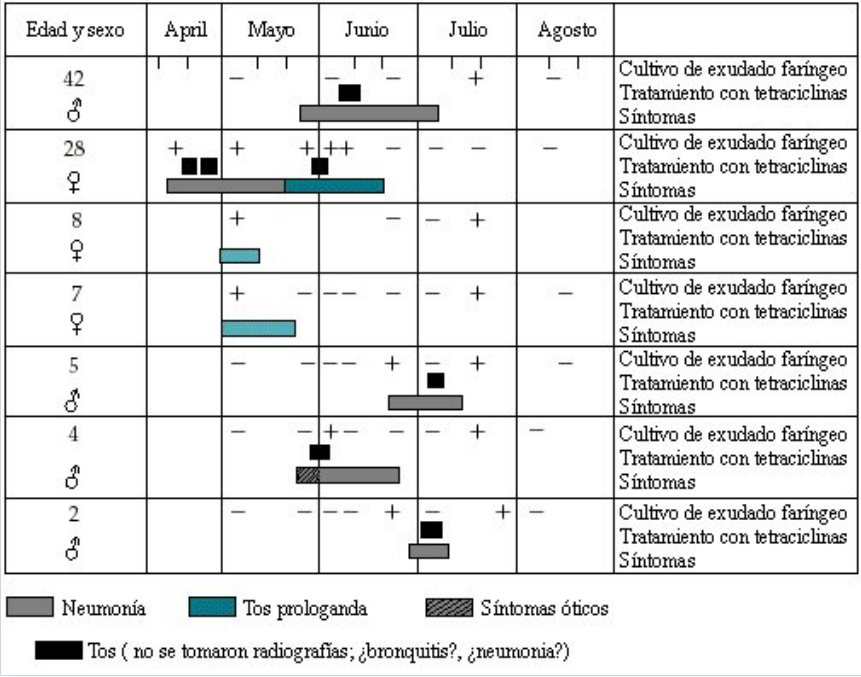


Figura 1 Infección por *Mycoplasma* en una familia Durante un periodo de cinco meses, una infección producida por *Mycoplasma pneumoniae* se diseminó a siete miembros de una familia (a la izquierda se indican edad y sexo). Se obtuvieron cultivos faríngeos positivos (signos positivos) en todos los individuos, pero la presencia de neumonía demostrada clínicamente (barra gris) se observó solamente en cinco casos. La neumonía fue tratada con tetraciclinas (barra negra). Los otros dos individuos infectados desarrollaron tos (barra azul claro) durante el periodo en que sus cultivos fueron positivos, indicando la posibilidad de bronquitis o neumonía inducidas por *Mycoplasma* ; sin embargo, no se obtuvo la confirmación radiológica del diagnóstico. En un paciente ocurrió tos prolongada (barra azul oscuro) después del episodio de neumonía, y en otro se observaron síntomas óticos (marcado con líneas). Se obtuvieron cultivos de faringe positivos en seis casos después de haber concluido el tratamiento y cedido los síntomas.

XIII INFECCIONES POR CLAMIDIAS

DR. DAVID A RELMAN

DR. MORTON N. SWARTZ

Las clamidias son microorganismos intracelulares obligados que se relacionan más con las bacterias que con los virus por varios aspectos: (1) contienen tanto ADN como ARN, (2) poseen una pared celular y (3) son susceptibles a los antibióticos de amplio espectro. Las clamidias penetran a las células del huésped por medio de endocitosis como cuerpos elementales inactivos desde el punto de vista metabólico e infeccioso que están adaptados para la supervivencia extracelular. Una vez dentro de la célula, los cuerpos elementales se reorganizan para formar cuerpos reticulados, más grandes y con actividad metabólica, que son capaces de dividirse en forma binaria. Los cuerpos reticulados se convierten de nuevo en cuerpos elementales antes de ser liberados de las células huésped. Las tres especies de *Chlamydia* que son patógenas para los humanos son *C. trachomatis*, *C. psittaci* y *C. pneumoniae*. Todas las clamidias comparten un antígeno común fijador del complemento. *C. pneumoniae*, originalmente designada TWAR (por las siglas en inglés de enfermedad respiratoria aguda de Taiwan. n. del t.), parece ser una variante de *C. psittaci*. Sin embargo, las diferencias importantes que existen entre estos dos organismos justifican su designación como una nueva especie.^{1,2} Los datos seroepidemiológicos indican que *C. pneumoniae* causa mayor número de infecciones en humanos en todo el mundo que *C. psittaci* o *C. trachomatis*.¹ *C. pneumoniae* recibe también gran atención por su posible asociación con la aterosclerosis coronaria.³⁻⁵ Las tres especies de *Chlamydia* pueden distinguirse desde el punto de vista antigénico; además, aunque todas las especies forman inclusiones en el citoplasma de las células infectadas en cultivo, solo las inclusiones causadas por *C. trachomatis* contienen una sustancia parecida al glucógeno que puede ser teñida con yodo [ver tabla 1]. Las cepas de *C. trachomatis* pueden diferenciarse, por medio de pruebas de microinmunofluorescencia, en 18 serotipos. Los serotipos A, B, Ba y C se asocian sobre todo con el tracoma endémico en países en vías de desarrollo. Los serotipos D a K causan sobre todo infecciones oculogenitales de transmisión sexual en adultos y conjuntivitis de inclusión y neumonía en niños nacidos a través del canal de parto infectado. Los serotipos L1, L2 y L3 causan el linfogranuloma venéreo (LGV).

Tabla 1 Características diferenciales de las especies *Chlamydia*

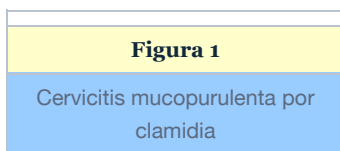
Característica	<i>C. trachomatis</i>	<i>C. psittaci</i>	<i>C. pneumoniae</i>
Morfología del cuerpo elemental	Redonda	Redonda	En forma de pera o redonda ⁷¹
Inclusiones yodo-positivas	Sí	No	No
Número de serotipos	18	Desconocido	Por lo menos 2
Sensibilidad a la sulfonamida	Sí	No	No
Huésped natural	Humanos	Pájaros, mamíferos inferiores	Humanos
Síndrome clínicos asociados	Tracoma, neumonía neonatal, enfermedades de transmisión sexual (i.e., uretritis, epididimitis, salpingitis, cervicitis, linfogranuloma venéreo, proctitis, enfermedad inflamatoria pélvica)	Neumonía, fiebre de origen indeterminado	Bronquitis, neumonía

Enfermedades causadas por *Chlamydia trachomatis*

Se calcula que ocurren cuatro millones de infecciones por transmisión sexual de *C. trachomatis* cada año en los Estados Unidos.⁶ La mayoría de estas infecciones se presentan en adolescentes y adultos jóvenes, y son asintomáticas, en especial en las mujeres. La prevalencia de la infección es mayor entre los residentes urbanos y los individuos de bajo nivel socioeconómico. La secuela más importante de estas infecciones son los embarazos ectópicos y la infertilidad. La carga económica anual por las infecciones por *C. trachomatis* en los Estados Unidos puede ser mayor de 2.4 billones de dólares.

C. trachomatis puede crecer de muestras clínicas cultivadas en embriones de pollo o en líneas de cultivo celular pretratadas. Los organismos pueden detectarse por la presencia de inclusiones citoplasmáticas que se tiñen con yodo o, en forma más rápida y más sensible, por inmunofluorescencia empleando un anticuerpo monoclonal dirigido contra un determinante antigénico común para los 18 serotipos.⁷ Se ha empleado el mismo anticuerpo monoclonal para la detección de cuerpos elementales extracelulares de clamidia por medio de inmunofluorescencia directa (IFD) en frotis de secreciones cervicales y uretrales [ver figura 1]. La sensibilidad y la especificidad de la prueba de IFD fue de 92 a 93 y 96 a 99 por ciento respectivamente, para pacientes provenientes de una población con una prevalencia de infección por clamidias mayor al 10 por ciento.^{8,9} La prueba de IFD puede realizarse en 30 minutos y parece tener la misma exactitud en pacientes asintomáticos y sintomáticos.¹⁰ Puede ser de especial utilidad en las clínicas locales de salud pública que no cuentan con facilidades para realizar cultivos tisulares. La prueba de IFD está indicada en el escrutinio de mujeres embarazadas de alto riesgo, mujeres con cervicitis mucopurulenta, enfermedad inflamatoria pélvica o piuria estéril con disuria y para sus parejas sexuales,⁹ y para las parejas sexuales de varones con uretritis no gonocócica. También puede ser útil en el diagnóstico de infecciones oculares por clamidia.¹¹ Otras pruebas para *C. trachomatis* que no se basan en cultivos incluyen las de inmunoensayo enzimático y la hibridización de ácidos nucleicos.¹² A pesar de la alta proporción de resultados falsos

positivos con el uso del ensayo enzimático en áreas con prevalencia baja de infección y de los requerimientos técnicos de la hibridación de ácidos nucleicos, estas pruebas permiten investigar en más individuos la presencia de infección por *C. trachomatis* y han facilitado las estrategias de intervención a nivel de salud pública.⁶



TRACOMA

El tracoma es una infección crónica de la conjuntiva (algunas veces de la córnea) producida por *C. trachomatis*, siendo la principal causa de ceguera en el humano. La conjuntivitis por inclusión es una infección ocular aguda por *C. trachomatis* que puede ocurrir en recién nacidos o en adultos con vida sexual activa.

Epidemiología

C. trachomatis causa diversas enfermedades oculares como la conjuntivitis de inclusión neonatal, la conjuntivitis de inclusión esporádica del adulto, y el tracoma esporádico y endémico. El tracoma es endémico en Africa del Norte, en el Medio Oriente y entre la población india del suroeste de los Estados Unidos. En las áreas endémicas el tracoma se transmite por el ciclo ojo-mano-ojo, especialmente entre los niños pequeños en las regiones donde las condiciones habituales de higiene son pobres. En las áreas no endémicas la infección esporádica por tracoma, así como la conjuntivitis esporádica por inclusión en los adultos, es causada por transmisión del agente causal de los genitales al ojo.

Patogenia

El desarrollo del tracoma severo crónico (formación de pannus y cicatrices conjuntivales) en las áreas endémicas se atribuye a la respuesta inmune inducida por las reinfecciones oculares repetidas con *C. trachomatis*.¹³ Varias evidencias apoyan este concepto:

1. El curso del tracoma esporádico de inicio en el adulto es más agudo y rápidamente progresivo que el curso del episodio inicial en los niños porque, en el adulto, una enfermedad previa del aparato genital puede haber originado una respuesta inmune.
2. El tracoma es más severo en las regiones endémicas, donde la reinfección es prevalente.
3. En la infección experimental de los monos, el pannus solamente ocurre en aquellos animales que han sido infectados o inmunizados previamente.

Manifestaciones clínicas

El tracoma se caracteriza por episodios periódicos de inflamación ocular con epífora y fotofobia. En algunos pacientes el inicio es muy agudo y semeja una infección por adenovirus (queratoconjuntivitis epidémica). La exploración revela una conjuntivitis folicular. Si el tratamiento es inapropiado, el proceso avanza, con formación de pannus. El empleo de gotas oftálmicas con esteroides predispone a las recaídas. Las infecciones no tratadas llegan a persistir por meses. La reinfección repetida produce episodios recurrentes de inflamación ocular más severa, la cual puede progresar durante años, ocasionando formación de pannus y cicatrización de la conjuntiva tarsal, fibrosis peritarsal y desarrollo de deformidades en

los párpados, con triquiasis y entropión. Las deformidades de los párpados ocasionan abrasiones corneales y, al final, úlceras corneales infectadas y cicatrización que provoca ceguera. Las infecciones bacterianas secundarias por *Hemophilus* o *Moraxella* pueden provocar también úlceras corneales.

Deberá considerarse el diagnóstico de tracoma en cualquier paciente que sufra conjuntivitis folicular en un área endémica. En las regiones no endémicas la presencia de conjuntivitis folicular en un paciente con antecedentes de sintomatología genital o uretritis inespecífica debe sugerir el diagnóstico de tracoma esporádico. El diagnóstico de certeza se establece razonablemente mediante la demostración de los cuerpos de inclusión citoplásmicos característicos en las preparaciones de raspados conjuntivales teñidos con técnicas de Giemsa o con anticuerpos inmunofluorescentes.

Tratamiento

El tracoma endémico o esporádico se trata con tetraciclina, sulfonamidas o eritromicina por vía oral durante cuatro a ocho semanas. También tiene la misma eficacia la azitromicina, 20 mg/kg en una sola dosis.¹⁴ Los compañeros sexuales de los pacientes con tracoma esporádico deben recibir tratamiento, para evitar la reinfección. Cuando está bien establecido el tracoma crónico es difícil de tratar en forma satisfactoria, siendo necesarios los tratamientos repetidos para lograr la supresión o erradicación permanente. En casos más severos se ha empleado la tetraciclina tópica además de los antibióticos orales. En las áreas endémicas se logra cierto éxito con el uso de ungüentos de eritromicina o tetraciclina durante periodos prolongados en programas de tratamiento en masa. También puede estar indicada la corrección quirúrgica de las deformidades de los párpados.

Actualmente, los esfuerzos de prevención se están dirigiendo a mejorar las condiciones generales de higiene. No se dispone de vacuna. El tratamiento de los contactos familiares con ungüento oftálmico de tetraciclina una vez al día es una medida profiláctica eficaz.

CONJUNTIVITIS DE INCLUSION NEONATAL

La conjuntivitis de inclusión en los recién nacidos (blenorrea de inclusión) es una conjuntivitis purulenta aguda adquirida durante el paso a través del canal del parto. Del cinco al 13 por ciento de las mujeres embarazadas son portadoras de clamidias en el cérvix, y entre el 40 y 50 por ciento de los recién nacidos de madres portadoras desarrollan conjuntivitis por cuerpos de inclusión.¹⁵ El periodo de incubación es de cinco a 14 días. A la conjuntivitis purulenta puede seguir la cicatrización de la conjuntiva y la formación de micropannus. La cicatrización se previene por medio de un diagnóstico temprano, que incluye la demostración de las células con inclusiones en la tinción de Giemsa o la detección de cuerpos elementales extracelulares por prueba de IFD, seguida de tratamiento inmediato.¹⁶ El tratamiento tópico con tetraciclina o sulfonamidas (en gotas o pomada) cada tres a cuatro horas durante 10 a 14 días, suprime la infección pero puede no erradicar el organismo. El tratamiento sistémico con eritromicina en suspensión oral (50 mg/kg/día) en cuatro dosis divididas durante 14 días es quizá más eficaz y puede reducir el riesgo de neumonía subsecuente causada por *Chlamydia*.¹⁷

URETRITIS NO GONOCOCICA

La uretritis no gonocócica (UNG) es muy similar clínicamente a la uretritis gonocócica, excepto que la UNG tiene un periodo de incubación más prolongado (una a tres semanas), la disuria es menos severa, y la secreción menos profusa y más mucoide. Sin tratamiento, la mayoría de los casos de UNG se resuelven en seis a ocho semanas.

C. trachomatis se aísla de la uretra en el 40 a 50 por ciento de los hombres con UNG y en solamente un cinco por ciento de los controles sin uretritis.¹⁸ Sin embargo, hasta el 25 por ciento de los varones con infección uretral por clamidia pueden estar asintomáticos.¹⁹ Se observa una respuesta sérica de anticuerpos, usando anticuerpos inmunofluorescentes de IgM contra el organismo, en el 80 por ciento de los varones con un episodio inicial de uretritis con cultivo positivo a clamidia. Al

parecer *Ureaplasma urealyticum* es responsable de la mayoría de los casos de uretritis no gonocócica que no son causados por *C. trachomatis*.

La cervicitis mucopurulenta es la contraparte clínica de la UNG en las mujeres.²⁰ Se aíslan clamidias del cérvix de alrededor del 70 por ciento de las parejas sexuales de pacientes con uretritis por clamidias, pero solo en pocas ocasiones de las parejas de pacientes con UNG no causada por infección por clamidias.

La UNG se diagnostica por la presencia de leucocitos polimorfonucleares (por lo menos cinco por campo con aumento de 1,000 veces) y ausencia de diplococos gram negativos en la tinción de Gram del exudado uretral. El diagnóstico específico de uretritis por clamidia se establece en forma más confiable por la prueba de IFD (ver antes). Los varones con UNG y sus parejas sexuales deben ser revisados y tratados de inmediato con doxiciclina por vía oral, 100 mg dos veces al día durante por lo menos siete días, o azitromicina, 1 g por vía oral en una dosis única.²¹ Son tratamientos alternativos la eritromicina oral, 500 mg cuatro veces al día por lo menos por siete días o la ofloxacina, 300 mg dos veces al día por lo menos durante siete días.²² Las parejas sexuales de mujeres con cervicitis purulenta deben ser tratados para la infección por *C. trachomatis*, aún en ausencia de uretritis, por la gran incidencia de infecciones asintomáticas.^{20,23} En las poblaciones masculinas en las que la prevalencia de infección por *C. trachomatis* es mayor del dos por ciento (v.gr., hombres con actividad sexual que acuden a clínicas urbanas de salud), puede ser adecuado desde el punto de vista costo-beneficio realizar escrutinio de las muestras de orina de pacientes con actividad sexual, asintomáticos y con resultado positivo para esterasa de leucocitos, por medio de un inmunoensayo enzimático para *C. trachomatis* y tratar los casos confirmados con una sola dosis de azitromicina.^{24,25} Debido a que hasta el 45 por ciento de los pacientes con uretritis gonocócica se infectan en forma concomitante con *C. trachomatis*, se ha sugerido que los pacientes con gonorrea reciban uno de los esquemas de tratamiento para *Neisseria gonorrhoeae* de una sola dosis, seguido de doxiciclina por siete días o azitromicina, según se ha descrito.¹⁷ Los esquemas recomendados suelen erradicar a *C. trachomatis* del tracto genital.²⁶

EPIDIDIMITIS POR *C. TRACHOMATIS*

La epididimitis aguda se debe usualmente a bacterias coliformes o *Pseudomonas* (relacionadas con infección de las vías urinarias) en los varones ancianos, y a *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis* en los jóvenes.²⁷ La identificación de *C. trachomatis* en la uretra o el semen, en ausencia de gonorrea o infección coliforme, proporciona evidencia razonable para determinar que la epididimitis se debe a la clamidia. La epididimitis causada por *C. trachomatis* se trata con doxiciclina por lo menos durante 10 días, el diagnóstico debe reconsiderarse si no existe respuesta clínica después de tres días.

INFECCION POR CLAMIDIAS EN LA SALPINGITIS AGUDA

C. trachomatis parece ser responsable de alrededor del 50 por ciento de los casos de salpingitis en Suecia y en otros países, en donde los esfuerzos de control han reducido la prevalencia de la gonorrea. *N. gonorrhoeae* causa solo el 10 a 15 por ciento de los casos. Sin embargo, en Estados Unidos, en donde la prevalencia de gonorrea sigue siendo muy alta, *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae* causan un porcentaje semejante de los casos de salpingitis. La prevalencia actual de las causas infecciosas de salpingitis es motivo de controversia por la dificultad de demostrar la infección en forma definitiva y de identificar el agente infeccioso si no se realiza una laparoscopia.

La salpingitis por clamidias parece ser más leve desde el punto de vista clínico y asociarse con menos fiebre que la salpingitis por otras causas.^{28,29} Sin embargo, con frecuencia se observa que la infección tubaria es severa cuando se examina por laparoscopia. Puede ocurrir fibrosis y oclusión tubaria, que ocasionan infertilidad involuntaria y embarazo ectópico. Hasta el 60 por ciento de las mujeres con infertilidad tubaria y evidencia serológica de infección previa por clamidia no tienen antecedente de salpingitis aguda.³⁰

Se ha observado una perihepatitis fibrinosa aguda (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis), informada previamente como una

complicación poco usual de la enfermedad pélvica inflamatoria gonocócica, durante la laparoscopia de cinco mujeres jóvenes que tenían evidencia serológica de infección reciente por clamidia sin infección gonocócica.³¹

El aislamiento de *C. trachomatis* de la cápsula hepática de un paciente con perihepatitis aguda estableció que este germen puede ocasionar el síndrome de Fitz-Hugh-Curtis.³² El tratamiento de la salpingitis aguda se analiza en otro capítulo.

CERVICITIS MUCOPURULENTE

Se ha encontrado cervicitis mucopurulenta en más del 80 por ciento de las mujeres con endocervicitis por clamidia que asistieron a una clínica por enfermedades de transmisión sexual.²⁰ El trastorno se caracteriza por descarga endocervical mucopurulenta amarillenta o por la presencia de 10 o más leucocitos polimorfonucleares por campo (con magnificación de 1,000 veces en inmersión en aceite) en la tinción de Gram del exudado endocervical. Por el contrario, alrededor del 70 por ciento de las mujeres de alto riesgo con cervicitis mucopurulenta tienen cultivos positivos para *C. trachomatis*. Sin embargo, la asociación de la cervicitis mucopurulenta y la infección por *C. trachomatis* no se ha determinado en otros grupos. La cervicitis por clamidia se asocia también con atipia citológica³³ y ectopia hipertrófica, o áreas de ectopia cervical edematosas y friables que sangran al contacto con un hisopo. En ausencia de otras causas de cervicitis mucopurulenta, como endometritis, salpingitis, endocervicitis gonocócica o inflamación asociada con un dispositivo intrauterino, el tratamiento debe ser empírico y basarse en las recomendaciones para infección por clamidias en adultos.¹⁷ La presencia de *C. trachomatis* puede confirmarse por cultivos o por otras pruebas (ver antes). Puede desarrollarse cervicitis mucopurulenta posgonocócica en mujeres con endocervicitis tanto gonocócica como por clamidias que son tratadas con esquemas antibióticos eficaces solo para *N. gonorrhoeae*.

SINDROME URETRAL AGUDO

La infección uretral por *C. trachomatis* es frecuente en las mujeres con vida sexual activa. Aunque estas infecciones suelen ser asintomáticas, pueden asociarse con disuria y polaquiuria. Debe pensarse en infección por clamidia si existe piuria y la orina es estéril o contiene menos de 10⁵ bacterias patógenas habituales por mililitro, en especial cuando existe cervicitis mucopurulenta o cuando la paciente tiene un nuevo compañero sexual.³⁴ Por lo general el tratamiento antibiótico contra clamidia es eficaz.

PROCTITIS

Las cepas no-LGV de *C. trachomatis* se asocian con infecciones de la mucosa rectal en varones homosexuales que practican el coito receptivo anal. Las manifestaciones clínicas varían desde el estado de portador asintomático a la proctitis sintomática que se caracteriza por dolor anorrectal, tenesmo y exudado rectal mucopurulento o sanguinolento. La proctoscopia revela una mucosa friable y eritematosa.³⁵ Por el contrario, las cepas de LGV suelen causar proctocolitis severa parecida clínica y patológicamente a la enfermedad de Crohn [ver adelante, Linfogranuloma venéreo]. La infección anal por clamidias suele responder a dosis adecuadas de doxiciclina, eritromicina y sulfametoxazol. Sin embargo, pueden existir en forma concomitante otros patógenos enterales que requieren tratamiento adicional.

NEUMONIA NEONATAL POR CLAMIDIA

La neumonía neonatal por *C. trachomatis* ocurre en el 10 a 20 por ciento de los niños expuestos a este organismo en el canal del parto.^{36,37} Los síntomas comienzan de la cuarta a la 11ª semana de vida y consisten en tos prominente, persistente o severa y taquipnea. Son frecuentes los estertores crepitantes inspiratorios y no existe fiebre. Los niveles de IgG y de IgM están elevados, y en algunos niños se presenta eosinofilia discreta. Las radiografías muestran infiltrados alveolares intersticiales difusos y en parches, así como hiperinflación. Sin tratamiento específico la recuperación suele ocurrir un mes o más después del desarrollo de la infección.

C. trachomatis se aísla de los aspirados de nasofaringe. Alrededor de la mitad de los pacientes tienen un episodio previo de conjuntivitis por este organismo. Los títulos de anticuerpos inmunofluorescentes contra *C. trachomatis* son mucho más altos en infantes con neumonía que en infantes con conjuntivitis. Después del tratamiento durante dos semanas con sulfisoxazol (150 mg/kg/día por vía oral) o etilsuccinato de eritromicina (40 mg/kg/día por vía oral), mejora el estado clínico y ya no se cultivan clamidias.³⁸ También debe tratarse a las madres y a sus parejas sexuales.

La neumonía neonatal por clamidia ocurre con una frecuencia de alrededor de tres a 10 casos por 1,000 nacidos vivos.^{15,36,37} Si los niños infectados durante el nacimiento no se tratan, pueden portar este organismo por lo menos durante uno a dos años, en especial en la nasofaringe, las vías genitales o el recto.³⁹

NEUMONIA POR CLAMIDIA EN PACIENTES INMUNOSUPRIMIDOS

En un estudio, se aisló *C. trachomatis* de las vías respiratorias inferiores de cuatro pacientes adultos con neumonía intersticial. Estos individuos habían recibido esteroides y citotóxicos.⁴⁰ Algunos de estos pacientes tenían infección concomitante con citomgalovirus, una asociación observada en algunos niños con neumonía por *C. trachomatis*.³⁸ Es probable que la eritromicina o la doxiciclina sea eficaz en estos casos.⁴⁰ *C. trachomatis* debe agregarse a la larga lista de agentes infecciosos que pueden producir infiltrados pulmonares y fiebre en pacientes inmunosuprimidos.

LINFOGRANULOMA VENEREO

El linfogranuloma venéreo (LGV) es una enfermedad venérea causada por cepas de *C. trachomatis* pertenecientes a los inmunotipos L1, L2 y L3. El curso del padecimiento se caracteriza por la aparición de una lesión genital primaria transitoria (una vesícula o una pápula), seguida por linfadenopatía inguinal supurativa local y, ocasionalmente, por proctitis. Las complicaciones tardías incluyen fístulas y estrechez rectal, así como elefantiasis y ulceraciones de los genitales.

Epidemiología

El linfogranuloma venéreo tiene una distribución mundial, pero es más común en los países tropicales y subtropicales. La infección se transmite por vía sexual. Se llega a identificar *C. trachomatis* en los contactos femeninos asintomáticos de pacientes con LGV: éstas mujeres, al igual que los varones con infección evidente, contribuyen a la diseminación de la enfermedad. La determinación de la incidencia del LGV mediante la prueba cutánea de Frei y la prueba de fijación del complemento es poco satisfactoria debido a la presencia de reacciones cruzadas entre los antígenos del LGV y los antígenos de otras cepas de *C. trachomatis*.

En los Estados Unidos se informan anualmente menos de 500 casos de LGV. La mayoría de los casos corresponden a marineros, viajeros y personal militar que retorna al país desde otros lugares, particularmente de Africa y el Lejano Oriente. Las prostitutas y los homosexuales masculinos también pueden padecer la enfermedad.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas del linfogranuloma venéreo varían, dependiendo de la localización de la lesión y del estadio de la infección. Es conveniente considerar la enfermedad en tres estadios, o tipos de lesión: primaria, secundaria y tardía.

Lesiones primarias Se observan tres tipos de lesiones primarias diferentes:

1. La lesión genital primaria, que aparece de 5 a 21 días después de la exposición sexual, es transitoria y generalmente pasa inadvertida. Consiste en una vesícula o pápula no dolorosa, en una erosión pequeña y superficial, o en una lesión en forma

de chancro.⁴¹ En el sexo masculino, se localiza usualmente sobre el surco coronal del pene; en el sexo femenino, ocurre sobre los labios o en la pared vaginal posterior. Suele cicatrizar a los pocos días.

2. La información anorrectal primaria en las mujeres y en los homosexuales es posterior al coito anal. En las mujeres, la afección rectal también puede ocurrir por extensión de la infección a partir de la pared posterior de la vagina o, menos probablemente, por diseminación a través de los canales linfáticos vaginales que se anastomosan con los linfáticos perirrectales. Las manifestaciones iniciales son secreción mucopurulenta o sanguinolenta, diarrea y tenesmo. En la proctoscopia se observan proctitis y ulceraciones rectales.

3. Las lesiones orofaríngeas primarias suelen pasar inadvertidas en los pacientes con infección extragenital. Varias semanas o meses después de la aparición de las lesiones primarias la infección se manifiesta clínicamente con una linfadenopatía cervical supurativa.⁴²

Lesiones secundarias El inicio de la enfermedad evidente suele ser consecuencia de la extensión de la infección hacia los ganglios regionales, los cuales aumentan de tamaño, se adhieren unos con otros y a la piel suprayacente, supuran y, finalmente, forman los bubones. Durante este estadio secundario de la enfermedad se aprecian varias manifestaciones características:

1. Un síndrome inguinal es la forma clínica característica del LGV en el sexo masculino, pero es menos común en el sexo femenino.⁴³ La adenopatía inguinal dolorosa comienza de dos a 12 semanas después de la exposición. Los ganglios pronto se funden unos con otros como resultado de una reacción inflamatoria capsular característica. A continuación ocurre supuración asincrónica, siendo fluctuantes algunos segmentos de la masa multilobular, mientras otros permanecen indurados. La piel suprayacente es violácea y adherente; se aprecian múltiples fistulas que drenan ganglios abscesados. El clásico bubón del LGV es alargado, lobulado y con una depresión lineal (signo del surco) a lo largo de su eje longitudinal, producido por la afección ganglionar, arriba y abajo del ligamento inguinal. Después de algunos meses, incluso sin tratamiento, ocurre la curación con cicatrización extensa. Sin embargo, la infección se disemina de los ganglios inguinales hacia los ganglios femorales e iliacos.

2. Una linfadenitis perirrectal y pélvica profunda puede seguir a la infección anorrectal primaria y causar la formación de un absceso perirrectal con trayectos fistulosos hacia el recto, la vejiga, la vagina y los tejidos blandos adyacentes. La infección bacteriana secundaria ayuda a perpetuar este proceso.

3. Ocasionalmente ocurren síndromes genitales cuando aparecen los bubones inguinales. Se llegan a desarrollar ulceración progresiva o formación de fistulas en el pene, el escroto, los labios o la vagina.

4. Concomitantemente con la invasión a los ganglios linfáticos regionales aparecen manifestaciones generales, como fiebre, cefalea, mialgias, meningismo y anorexia. La afección de otros órganos (artritis, meningitis aséptica, hepatitis, esplenomegalia, eritema nodoso y linfadenopatía generalizada) es poco frecuente.

Lesiones tardías Las lesiones tardías del LGV se caracterizan por la presencia de cicatrización, formación de estenosis y obstrucción linfática. La estrechez de la uretra produce retención urinaria, y la ulceración progresiva de los labios y puede causar estenosis cicatrizal de la vagina. La estenosis rectal es una complicación de la infección anorrectal y se localiza varios centímetros por arriba del esfínter anal. Esta estrechez circunferencial a menudo se extiende varios centímetros y llega a semejar una neoplasia.

La obstrucción linfática produce con poca frecuencia dilatación de los canales linfáticos e hipertrofia de la piel y el tejido conectivo subcutáneo (elefantiasis genital). En el área perianal se producen crecimientos polipoides denominados linforroides por la misma secuencia fisiopatológica.

Diagnóstico

En el diagnóstico diferencial del linfogranuloma venéreo deben considerarse aquellas enfermedades que se caracterizan por lesiones genitales vesiculares, papulares o ulcerativas, la linfadenitis inguinal, el absceso perirrectal, la proctitis, y la estenosis rectal. Las manifestaciones clínicas son de alguna utilidad para distinguir entre el LGV y las otras causas venéreas de bubones inguinales [ver tabla 2]. El diagnóstico de la enfermedad anorrectal producida por el LGV en mujeres y hombres homosexuales se sospecha menos sobre bases clínicas porque las lesiones pueden no ser aparentes.

Tabla 2 Características de los bubones inguinales venéreos				
	<i>Granuloma inguinal</i>	<i>Chancroide</i>	<i>Sífilis</i>	<i>LGV</i>
Lesión genital primaria	Muy extensa	Por lo general presente	Por lo general presente	No se observa por lo general
Periodo de incubación del bubón (después de la exposición)	Seudobubones (granulomas subcutáneos inguinales) aparecen en 1-2 meses	1-2 semanas	3-12 semanas	2-12 semanas
Extensión de la adenopatía	Afección inguinal extensa	Unilateral: un ganglio aislado o masa fusionada	Múltiple, bilateral	Los ganglios están en racimos apelotonados; usualmente unilaterales, pero a menudo bilaterales
Consistencia de los ganglios	Solamente afección leve de los ganglios	Blanda y unilocular durante toda la infección	Firme, como caucho	Signo del surco, consistencia multiloculada con áreas induradas y blandas mezcladas
Carácter del pus	Solamente una ulceración superficial	Espeso, teñido en sangre	Sin pus	Espeso, cremoso
Cambios cutáneos locales	El proceso es sobre todo una infección cutánea	Si el bubón se rompe, puede curar o formar una escara en forma de cráter	Ninguno	Múltiples trayectos sinuosos
Intensidad del dolor	El proceso ulcerativo es algo doloroso	Muy doloroso	Sin dolor	Muy doloroso
Cicatrización espontánea	Muy lenta (meses a años)	En la mayoría el bubón cede sin supuración	Rápida	Lenta, durante muchos meses

El medio más confiable para hacer el diagnóstico de LGV es la identificación de una cepa de *C. trachomatis* a partir de la uretra o el cervix, o del pus aspirado de un bubón. El diagnóstico también puede realizarse serológicamente empleando la prueba de fijación del complemento del LGV, la cual es positiva poco tiempo después del desarrollo de un bubón. Un título de 1:32 o mayor es significativo, particularmente si se observa un incremento de cuatro veces o más en el título de sueros tomados en dos ocasiones por separado. Sin embargo, puede no existir un incremento demostrable en el título de los sueros seriados porque generalmente cuando se obtiene el suero la infección ya ha estado presente durante algunas semanas. El título de anticuerpos fijadores de complemento puede permanecer elevado durante un periodo prolongado, por lo que quizá solamente refleje una infección antigua. Todavía no está determinado en forma precisa la frecuencia de reactividad cruzada entre las cepas de LGV y otras cepas de clamidia. Las técnicas más nuevas, como la prueba de anticuerpo microinmunofluorescente y de contrainmunolectroforesis tienen una mayor especificidad para el LGV (v.gr., el suero de pacientes con UNG por clamidias no es reactivo), pero todavía no están muy disponibles.

Tratamiento

Por lo general se emplea doxiciclina (100 mg dos veces al día durante 21 días por vía oral). Los tratamientos alternativos incluyen eritromicina (500 mg por vía oral cuatro veces al día) o sulfonamidas como sulfisoxazol (1.0 g por vía oral cuatro veces al día durante 21 días). Los antibióticos eliminan con rapidez las manifestaciones constitucionales en la fase secundaria de la enfermedad, pero tienen un efecto muy lento sobre la cicatrización de los bubones inguinales. Los bubones inguinales deben aspirarse por medio de una aguja de calibre amplio. Las estenosis pueden responder a la dilatación mecánica, pero suelen requerir corrección quirúrgica.

En los pacientes con LGV debe investigarse sífilis porque con frecuencia coexisten estos dos padecimientos.

Psitacosis

La psitacosis es una infección aguda producida por *C. psittaci*, que se caracteriza primariamente por neumonitis y manifestaciones generales. Se transmite al hombre por una variedad de especies de aves, principalmente los pájaros psitácidos (papayos, pericos), aunque el organismo coloniza también mamíferos inferiores. El término ornitosis se aplica para describir la misma enfermedad adquirida de pájaros no psitácidos (palomas, pinzones, pollo, faisanes y pavos), pero la psitacosis es la nomenclatura comúnmente utilizada para todas las formas de enfermedad.

EPIDEMIOLOGIA

En los pájaros, la psitacosis se manifiesta generalmente por diarrea, conjuntivitis y consunción; *C. psittaci* está presente en las secreciones nasales, los excrementos y las plumas. En los casos mortales se encuentra hepatoesplenomegalia y pericarditis. Más a menudo los pájaros infectados muestran signos escasos o nulos de enfermedad: la letargia y las plumas arrugadas pueden ser los únicos datos que orienten al diagnóstico. La psitacosis se transmite al hombre por la vía respiratoria. La mayoría de los casos ocurren en dueños de aves domésticas, pero la psitacosis se considera también una enfermedad ocupacional entre los empleados de tiendas de animales domésticos, criadores y vendedores de palomas y aves de corral. Alrededor de 100 a 200 casos de psitacosis se reportan cada año en los Estados Unidos.⁴⁴ Actualmente, todos los pájaros importados hacia los Estados Unidos son puestos en cuarentena durante un mínimo de 30 días, y todas las aves psitácidas reciben clortetraciclina en su alimentación durante el periodo de cuarentena.⁴⁵

PATOGENIA Y PATOLOGIA

En el ser humano, *C. psittaci* se introduce al organismo a través de las vías respiratorias y se disemina rápidamente por el torrente sanguíneo hasta el sistema reticuloendotelial. El microorganismo puede aislarse del esputo y de la sangre de los pacientes durante las primeras dos semanas de la enfermedad. La lesión principal se encuentra en el pulmón, pero también

ocurren lesiones en el hígado y bazo. La lesión consiste principalmente en una neumonitis intersticial acompañada por infección del espacio aéreo (alvéolos llenos de líquido).⁴⁶ Inicialmente predominan los leucocitos polimorfonucleares en el exudado alveolar, pero más tarde son remplazados en los alvéolos y en las paredes alveolares por linfocitos e histiocitos mononucleares.⁴⁶ Se llegan a observar al examen cuidadoso células mononucleares con un citoplasma hinchado conteniendo cuerpos de inclusión.⁴⁶ En el hígado ocurre necrosis focal de los hepatocitos acompañada de hiperplasia de las células de Kupffer.

MANIFESTACIONES CLINICAS

El periodo de incubación es de siete a 14 días y en ocasiones más prolongado. La psicosis varía en severidad desde una enfermedad leve parecida a la influenza hasta una neumonía severa con fiebre elevada y manifestaciones generales. El inicio puede ser gradual, instalándose en varios días, o ser súbito con calosfríos intensos y fiebre elevada.⁴⁷ Ocurren mialgias, malestar general y dolor torácico. Una característica sobresaliente es una tos seca que ocurre al principio o después de varios días de fiebre y malestar; inicialmente la tos no es productiva, pero más tarde se producen pequeñas cantidades de esputo mucoide e incluso con estrías sanguinolentas. La mayoría de los pacientes sufren cefalea. Los síntomas gastrointestinales como náusea, vómito y diarrea se relacionan con más frecuencia con casos producidos por pavos que con pájaros domésticos.⁴⁵ Ocasionalmente se observan, en fases tempranas, dolor de garganta moderado y adenitis cervical. Durante la primera semana de la enfermedad la temperatura alcanza 39.4 a 40.6°C.

A menudo existe bradicardia relativa. La exploración del tórax revela estertores crepitantes inspiratorios finos y medianos; son poco usuales los signos de consolidación franca. Los signos físicos son menos prominentes que los que habría de esperarse en base a los cambios radiológicos (ver más adelante), como es el caso en la neumonía por micoplasma. El derrame pleural es raro. Ocurre esplenomegalia en un 10 por ciento de los pacientes, su presencia en un paciente con neumonía sugiere el diagnóstico de psitacosis. La hepatomegalia frecuentemente forma parte del cuadro clínico,⁴⁸ pero la ictericia es poco común, ocurriendo sobre todo en los pacientes más gravemente enfermos. En la biopsia hepática se han encontrado granulomas no caseosos.⁴⁹ Raras veces aparece un exantema (manchas de Horder) que recuerda las manchas rosadas de la fiebre tifoidea. En la psitacosis severa se desarrollan disnea y cianosis importantes, llegando a ocurrir delirio y estupor como consecuencia de la hipoxia.

El cuadro clínico es variable. Cuando la enfermedad es leve, la recuperación ocurre en siete a 10 días, mientras que en los casos más severos la fiebre persiste durante tres semanas o más. La infección bacteriana agregada es muy rara. La miocarditis y la pericarditis también son complicaciones raras de la psitacosis pulmonar. Se han informado casos excepcionales de endocarditis por *C. psittaci* con cultivos negativos.⁵¹ Ocasionalmente se desarrolla afección del sistema nervioso central, manifestada por signos meníngeos, encefalopatía con estupor o delirio, o encefalitis con alteraciones neurológicas focales y convulsiones.

DATOS DE LABORATORIO

El recuento de leucocitos suele ser normal, pero puede estar disminuido o moderadamente aumentado. Pocas veces se desarrolla leucopenia intensa. El cuadro radiológico es variado y se parece al de la neumonía viral o por micoplasma: generalmente consiste en una bronconeumonía nodular; también se pueden observar infiltrados intersticiales, nodulares, segmentarios, lobares y miliares. Con la afección hepática se elevan los niveles de aspartato aminotransferasa, bilirrubinas y fosfatasa alcalina. Cuando existe miocarditis el electrocardiograma muestra inversión de la onda T, cambios en el segmento S-T o trastornos del ritmo. Si se desarrolla encefalitis, los hallazgos electrocardiográficos llegan a ser anormales, pero el líquido cefalorraquídeo es usualmente normal o contiene unas cuantas células mononucleares.

El diagnóstico por laboratorio suele hacerse por la detección de un incremento de más de cuatro veces en el título de anticuerpos fluorescentes o fijadores del complemento contra un antígeno de grupo. Un título tardío aislado de 1:64 o

superior es sugestivo del diagnóstico, pero ocurren reacciones cruzadas en pacientes con infecciones por *C. trachomatis* y *C. pneumoniae*, y pueden persistir títulos elevados después de infecciones previas. El tratamiento inmediato con tetraciclina puede retrasar la aparición del anticuerpo durante varias semanas o más. En un laboratorio especializado, el diagnóstico definitivo de psitacosis puede realizarse mediante el aislamiento de *C. psittaci* del esputo o muestras de biopsia en ratones, huevos embrionarios o células en cultivo tratadas previamente. Durante estas técnicas deben tomarse las precauciones necesarias para evitar la diseminación de la infección en el laboratorio. Las inclusiones de *Chlamydia* se demuestran histológicamente en las muestras empleando la tinción de Macchiavello o mediante inmunofluorescencia.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El antecedente del contacto con aves, particularmente aves enfermas, u ocupacional como empleado en una tienda de animales domésticos o en la industria de las aves de corral, proporciona un dato clave para el diagnóstico de psitacosis en un paciente con neumonía, especialmente si también cursa con bradicardia y esplenomegalia. Es muy difícil hacer la diferenciación únicamente sobre bases clínicas entre psitacosis y la influenza, neumonías virales, neumonías por micoplasma, fiebre Q, neumonías bacterianas, enfermedad de los Legionarios y neumonías micóticas (histoplasmosis, coccidioidomicosis). El diagnóstico definitivo requiere la demostración de un aumento importante en el título de anticuerpos del aislamiento del agente etiológico.

La psitacosis, particularmente cuando se observa en sus fases tempranas, puede confundirse con diversas enfermedades febriles generalizadas: fiebre tifoidea, brucelosis, mononucleosis infecciosa, tuberculosis y hepatitis infecciosa.

TRATAMIENTO

La tetraciclina (0.5 g por vía oral cada seis horas) o la doxiciclina (0.1 g por vía oral dos veces al día) es el tratamiento de elección. En los pacientes más enfermos o que no toleran la medicación por vía oral, ambos medicamentos pueden administrarse por vía intravenosa. La defervescencia y la mejoría clínica se observan 48 a 72 horas después de instituir el tratamiento. Sin embargo, las lesiones pulmonares desaparecen en la radiografía hasta alrededor de seis semanas después. El tratamiento debe continuarse durante siete a 10 días después de la defervescencia para evitar recaídas. Si no pueden emplearse tetraciclinas, el cloranfenicol es otra alternativa.

PRONOSTICO

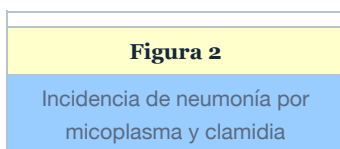
El porcentaje de casos fatales antes de la existencia de antibióticos era de 20 porciento, con el tratamiento es menor del cinco porciento.

Enfermedades causadas por *Chlamydia pneumoniae*

A mediados de la década de los 80 se observó, primero en Escandinavia y en los Estados Unidos, que un número significativo de casos de enfermedad respiratoria aguda en adultos se asociaba con organismos *Chlamydia* antigénicamente diferentes a *C. psittaci* y *C. trachomatis*. Al principio se denominó a estos organismos cepa TWAR¹ con base en las dos primeras cepas aisladas, TW-183 y AR-39. TW-183 se aisló de la conjuntiva de un niño en Taiwan en 1965 y AR-39 se aisló de la faringe de un estudiante con faringitis en Seattle en 1983. Debido a las diferencias entre el ADN cromosomal de los organismos TWAR y de *C. psittaci*, y ya que la secuencia de ARN ribosomal, la morfología y las propiedades antigénicas de los organismos TWAR son diferentes, la cepa TWAR ha sido clasificada como una nueva especie, *C. pneumoniae*.² Todos los miembros conocidos de esta especie pertenecen a un solo serotipo.

EPIDEMIOLOGIA

La evidencia serológica de la exposición previa a *C. pneumoniae* aumenta con la edad. Los anticuerpos séricos contra este agente son poco frecuentes en los niños en edad preescolar, pero se encuentran en más del 50 por ciento de los adultos en los Estados Unidos que tienen 30 o más años de edad.⁵² Entre las personas menores de 20 años, *Mycoplasma pneumoniae* es una causa mucho más frecuente de neumonía que *C. pneumoniae*, y lo opuesto es cierto para los mayores de 60 años [ver figura 2]. En general, *C. pneumoniae* es responsable de alrededor del seis al 10 por ciento de los casos de neumonía en los Estados Unidos.⁵² Debido a la alta prevalencia de anticuerpos séricos contra *C. pneumoniae* en la población adulta en los Estados Unidos, se supone que los adultos se reinfectan con frecuencia.⁵³ Puede también ocurrir reactivación de una infección latente. Los niveles de anticuerpos son más altos en varones y en residentes de áreas tropicales. Las infecciones por *C. pneumoniae* son endémicas en todo el mundo, con periodos epidémicos que se presentan cada tres o cuatro años. La infección no parece tener relación con la época del año. Se notifican infecciones con más frecuencia entre los adultos jóvenes que viven en hacinamiento y en climas árticos.^{54,55}



Los humanos son los únicos huéspedes naturales conocidos para *C. pneumoniae*. La exposición a pájaros o animales no constituye un factor de riesgo de infección. La transmisión puede ocurrir por aerosol de persona a persona o a través de fomites.⁵⁶ La diseminación de la infección dentro de una población cerrada (v.gr., en el hogar o en un campo militar) es lenta, con un promedio de 31 días de intervalo entre los casos. Se desconoce el tiempo real de incubación.

CARACTERISTICAS CLINICAS

Los estudios clínicos se han enfocado en forma desproporcionada a las infecciones asociadas con enfermedad sintomática. Sin embargo, como en el caso de muchas infecciones causadas por patógenos microbianos, la mayoría de las infecciones por *C. pneumoniae* son asintomáticas.^{54,57,58} En un estudio, los resultados de cultivo faríngeo de 11 de 234 individuos asintomáticos fueron positivos para *C. pneumoniae*.⁵⁷ Este organismo ha sido aislado de cinco personas con neumonitis que fueron seropositivas para el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), en cuatro de estos pacientes se encontraron también otros patógenos respiratorios.⁵⁹

Enfermedad de las vías respiratorias

La neumonía y la bronquitis son los síndromes clínicos causados por *C. pneumoniae* más frecuentes.^{52,60} Por lo general, los síntomas de la neumonía por este germen recuerdan a las neumonías atípicas, como la causada por *M. pneumoniae* y la asociada con algunos virus respiratorios.^{1,61} El inicio suele ser subagudo y los síntomas inespecíficos (ardor faríngeo y fiebre de bajo grado). Sin embargo, ocurre disfonía con más frecuencia en la neumonía por *C. pneumoniae* que en otras neumonías.⁶⁰ Después de varios días la tos se vuelve un síntoma prominente y son frecuentes los ruidos respiratorios agregados. Aunque la neumonía por *C. pneumoniae* suele ser una enfermedad leve, tiende a ser más grave en los individuos sin evidencia de infección previa. También suele ser más severa en enfermos con otros padecimientos crónicos y en ancianos.⁶¹⁻⁶³ Se han reportado pleuritis y derrames pleurales en algunos pacientes.^{61,62,64}

En orden de frecuencia, otros síndromes diferentes a la neumonía que se asocian con *C. pneumoniae* incluyen bronquitis, faringitis, sinusitis y otitis.⁶⁰ Estos suelen ocurrir junto con la neumonía. En un estudio, el broncoespasmo, la bronquitis asmática y el asma se asociaron con títulos elevados de anticuerpos contra *C. pneumoniae*,⁶⁵ pero se requieren más estudios controlados para establecer una relación causal. La cronicidad de la infección por *C. pneumoniae* puede influir en esta asociación. La resolución clínica y microbiológica de la enfermedad respiratoria es lenta, incluso después del

tratamiento adecuado.⁶⁶

Enfermedad no localizada en vías respiratorias

Las asociaciones de *C. pneumoniae* con endocarditis, miocarditis, pericarditis, hepatitis, meningitis aséptica, eritema nodoso y sarcoidosis se basan en relativamente pocos casos.⁵² Aún debe determinarse el significado clínico de estas asociaciones.

C. pneumoniae se ha asociado también a aterosclerosis crónica y a infarto agudo al miocardio.^{3,4,67,68} La mayoría de estos estudios se basan en conclusiones sobre la presencia de títulos más altos de IgA, IgG y complejos inmunes específicos contra *C. pneumoniae* en el suero de pacientes con enfermedad coronaria crónica en comparación con sujetos controles. En un estudio, las pruebas de inmunocitoquímica, microscopía electrónica y reacción en cadena de la polimerasa (RCP) revelaron antígenos específicos de *C. pneumoniae*, estructuras de cuerpos elementales y ADN en placas coronarias ateromatosas en 20 de 36 casos de necropsia.⁵ A pesar de estos hallazgos inquietantes, no se ha demostrado el papel causal de este organismo en la aterosclerosis coronaria.

DATOS DE LABORATORIO

Algunos datos de laboratorio distinguen a *C. pneumoniae* de otras neumonías atípicas.^{1,61} En la neumonía por este organismo, la cuenta de leucocitos suele estar dentro de límites normales o poco elevada y la velocidad de sedimentación globular está aumentada. La radiografía de tórax muestra con más frecuencia un infiltrado subsegmentario unilateral en el lóbulo inferior con un patrón intersticial.

El diagnóstico específico puede basarse en pruebas serológicas o cultivos. Se reconocen dos tipos de respuesta de anticuerpos: a las tres y a las seis semanas después de la infección primaria. En ellas aparecen anticuerpos IgM e IgG, respectivamente, específicos contra *C. pneumoniae*. Las infecciones subsecuentes en el mismo huésped despiertan una respuesta más rápida e importante de IgG, pero no una respuesta de IgM. Los anticuerpos IgG fijadores del complemento (FC) se dirigen contra el lipopolisacárido de *Chlamydia* que es compartido por todos los miembros del género. Por lo tanto, en la neumonía de los adultos, la presencia de anticuerpos FC puede indicar enfermedad causada por *C. psittaci* o *C. pneumoniae*. Además, el método de fijación del complemento puede no detectar anticuerpos durante las reinfecciones o reactivación de la infección latente, por lo que no es útil en ancianos.

El método de diagnóstico serológico preferido es la microinmunofluorescencia, una técnica disponible en laboratorios de referencia. La microinmunofluorescencia detecta anticuerpos específicos contra la especie dirigidos contra las proteínas exteriores de la membrana de *Chlamydia*. Si un paciente tiene un alto nivel de reactividad, que existe en la mayoría de los adultos, puede ser necesario realizar muestras pareadas. Es difícil cultivar a *C. pneumoniae*, las líneas celulares HEp-2 y HL son las más sensibles para la propagación de este organismo.⁶⁹ En un futuro cercano la prueba de RCP podrá ser más sensible, específica y rápida para diagnosticar infección por *C. pneumoniae*.⁵²

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

C. pneumoniae puede confundirse, desde el punto de vista clínico, con otros tipos de neumonía atípica, incluyendo las causadas por *M. pneumoniae*, *C. psittaci*, *L. pneumophila*, *C. burnetti*, *M. tuberculosis*, algunos hongos dimorfos y varios virus respiratorios, incluyendo influenza A. Los aspectos geográficos y otras consideraciones epidemiológicas, como el antecedente de exposición a animales, pueden ayudar a distinguir entre estas infecciones. La historia de disfonía o ardor faríngeo puede sugerir infección por *C. pneumoniae*, pero es inespecífica. Se requiere la detección de anticuerpos específicos o el aislamiento del agente causal para hacer el diagnóstico definitivo.

TRATAMIENTO

No existen estudios controlados, prospectivos y aleatorios para recomendar el tratamiento antibiótico adecuado para las infecciones por *C. pneumoniae*. Al parecer los medicamentos más eficaces son tetraciclina (0.5 g por vía oral cada seis horas), doxiciclina (0.1 g por vía oral dos veces al día) y eritromicina (0.5 g por vía oral cada seis horas). In vitro, los nuevos macrólidos, azitromicina y claritromicina son tan eficaces o más que estos agentes contra *C. pneumoniae*.^{52,70} El tratamiento debe continuarse por tres semanas.

Bibliografía

1. Grayston JT, Kuo C-C, Wang S-P, et al: A new *Chlamydia psittaci* strain, TWAR, isolated in acute respiratory tract infections. N Engl J Med 315:161, 1986
2. Grayston JT, Kuo C-C, Campbell LA, et al: *Chlamydia pneumoniae* sp. nov. for *Chlamydia* sp. strain TWAR. Int J Syst Bacteriol 39:88, 1989
3. Saikku P, Mattila K, Nieminen Ms, et al: Serological evidence of an association of a novel *Chlamydia*, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. Lancet 2:983,1988
4. Saikku P, Leinonen M, Tenkanen L, et al: Chronic *Chlamydia pneumoniae* infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki Heart study. Ann Intern Med 116:273, 1992
5. Kuo C-C, shor A, Campbell LA, et al: Demonstration of *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerotic lesions of coronary arteries. J Infect Dis 167:841,1993
6. Recommendations for the prevention and management of *Chlamydia trachomatis* infections, 1993. MMWR 42(RR-12):1, 1993
7. Stamm WE, Tam M, Koester M, et al: Detection of *Chlamydia trachomatis* inclusions in McCoy cell cultures with fluorescein-conjugated monoclonal antibodies. J Clin Microbiol 17:666, 1983
8. Tam MR, Stamm WE, Handsfield HH, et al: Culture-independent diagnosis of *Chlamydia trachomatis* using monoclonal antibodies. N Engl J Med 310:1146, 1984
9. Stamm WE, Harrison HR, Alexander ER, et al: Diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infections by direct immunofluorescence staining of genital secretions. Ann Intern Med 101:638,1984

10. Quinn TC, Warfield P, Kappus E, et al: Screening for *Chlamydia trachomatis* infection in an inner-city population: a comparison of diagnostic methods. J Infect Dis 152:419,1985
11. Taylor HR, Agarwala N, Johnson sL: Detection of experimental *Chlamydia trachomatis* eye infection in conjunctival smears and in tissue culture by use of fluorescein-conjugated monoclonal antibody. J Clin Microbiol 20:391, 1984
12. Bames RC: Laboratory diagnosis of human chlamydial infections. Clin Microbiol Rev 2:119, 1989
13. Grayston JT, Wang S: New knowledge of chlamydiae and the diseases they cause. J Infect Dis 132:87,1975
14. Bailey RL, Arullendran P, Whittle HC, et al: Randomised controlled trial of single-dose azithromycin in treatment of trachoma. Lancet 342:453, 1993
15. Schachter J: Chlamydial infections (pts 1,2,3). N Engl J Med 298:428, 490,540,1978
16. Hammerschlag MR, Chandler JW, Alexander ER, et al: Erythromycin ointment for ocular prophylaxis of neonatal chlamydial infection. JAMA 244:2291, 1980
17. 1993 Sexually transmitted diseases treatment guidelines. MMWR 42(RR-14):1, 1993
18. Bowie WR, Wang S-P, Alexander ER, et al: Etiology of nongonococcal urethritis. J Clin Invest 59:735, 1977
19. Stamm WE, Koutsky LA, Benedetti JK, et al: *Chlamydia trachomatis* urethral infections in men: prevalence, risk factors, and clinical manifestations. Ann Intern Med 100:47, 1984
20. Brunham RC, Paavonen J, Stevens CE, et al: Mucopurulent cervicitis-the ignored counterpart in women of urethritis in men. N Engl J Med 311:1, 1984
21. Martin DH, Mroczkowski TF, Dalu ZA, 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
22. Drugs for sexually transmitted diseases. Med Lett Drugs Ther 36:1, 1994
23. Viscidi RP, Bobo L, Hook EW, et al: Transmission of *Chlamydia trachomatis* among sex partners assessed by polymerase chain reaction. J Infect Dis 168:488,1993

24. Shafer M-A, Schachter J, Moncada J, et al: Evaluation of urine-based screening strategies to detect *Chlamydia trachomatis* among sexually active asymptomatic young males. JAMA 270:2065, 1993
25. GenV M, Ruusuvaara L, Per-Anders M: An economic evaluation of screening for *Chlamydia trachomatis* in adolescent males. JAMA 270:2057,1993
26. Worlowski KA, Lampe MF, Wong KG, et al: Long-term eradication of *Chlamydia trachomatis* genital infection after antimicrobial therapy: evidence against persistent infection. JAMA 270:2071, 1993
27. Berger RE, Alexander ER, Monda GD, et al: *Chlamydia trachomatis* as a cause of acute "idiopathic" epididymitis. N Engl J Med 298:301, 1978
28. Bowie WR, Jones H: Acute pelvic inflammatory disease in outpatients: association with *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*. Ann Intern Med 95:685,1981
29. Mardh P, Ripa T, Svensson L, et al: *Chlamydia trachomatis* in patients with acute salpingitis. N Engl J Med 296:1377, 1977
30. Brunham RC, Maclean IW, Binns B, et al: *Chlamydia trachomatis*: its role in tubal infertility. J Infect Dis 152:1275,1985
31. Müller-schoop JW, Wang S-P, Munzinger J, et al: *Chlamydia trachomatis* as possible cause of peritonitis and perihepatitis in young women. Br Med J 1:1022,1978
32. Wælnert-Hanssen P, Svensson L, Weström L, et al: Isolation of *Chlamydia trachomatis* from the liver capsule in Fitz-Hugh-Curtis syndrome (letter). N Engl J Med 306:113, 1982
33. Kiviat NB, Peterson M, Kinney- Thomas E, et al: Cytologic manifestations of cervical and vaginal infections: II. Confirmation of *Chlamydia trachomatis* infection by direct immunofluorescence using monoclonal antibodies. JAMA 253:997, 1985
34. Stamm WE, Wagner KF, Amsel R, et al: Causes of the acute urethral syndrome in women. N Engl J Med 303:409,1980
35. Quinn TC, Goodell SE, Mkrichian E, et al: *Chlamydia trachomatis* proctitis. N Engl J Med 305:195, 1981
36. Frommelt GT, Rothenberg R, Wangs, et al: Chlamydial infection of mothers and their infants. J Pediatr 95:28,1979

37. Schachter J, Grossman M, Sweet RL, et al: Prospective study of perinatal transmission of *Chlamydia trachomatis*. JAMA 255:3374,1986
38. Harrison HR, English MG, Lee CK, et al: *Chlamydia trachomatis* infant pneumonitis: comparison with matched controls and other infant pneumonitis. N Engl J Med 298:702,1978
39. Bell TA, Stamm WE, Wang SP, et al: Chronic *Chlamydia trachomatis* infections in infants. JAMA 267:400,1992
40. Tack KJ, Rasp FL, Hanto D, et al: Isolation of *Chlamydia trachomatis* from the lower respiratory tract of adults. Lancet 1:116, 1980
41. Koteen H: Lymphogranuloma venereum. Medicine (Baltimore) 24:1,1945
42. Thorsteinsson SB, Musher DM, Min KW, et al: Lymphogranuloma venereum: a cause of cervicallymphadenopathy. JAMA 235:1882,1976
43. Abrams AJ: Lymphogranuloma venereum. JAMA 205:199, 1968
44. Summary of notifiable diseases, United States, 1992. MMWR41:1, 1993
45. Center for Disease Control: Psittacosis annual summary, 1974. Issued June, 1975. CDC Pub No 758260
46. Yow EM, Brennan JC, Preston J, et al: The pathology of psittacosis: a report of two cases with hepatitis. Am J Med 27:739,1959
47. Yung AP, Grayson ML: Psittacosis-a review of 135 cases. Med J Aust 148:228,1988
48. Schaffner W, Drutz DJ, Duncan GW, et al: The clinical spectrum of endemic psittacosis. Arch Intern Med 119:433, 1967
49. Cornog JL Jr, Hanson CW: Psittacosis as a cause of iniliary infiltrates of the lung and hepatic granulomas. Am Rev Respir Dis 98:1033,1968
50. Sutton GC, Morrissey RA, Tobin JR Jr, et al: Pericardial and myocardial disease associated with serological evidence of infectiori by agents of the psittacosis-lymphogranuloma venereum group (Chlamydiaceae). Circulation 36:830,1967

51. Levison DA, Guthrie W, Ward C, et al: Infective endocarditis as part of psittacosis. *Lancet* 2:844, 1971
52. Grayston JT: Infections caused by *Chlamydia pneumoniae* strain TWAR. *Clin Infect Dis* 15:757,1992
53. Aldous MB, Grayston JT, Wang S-P, et al: Seroepidemiology of *Chlamydia pneumoniae* TWAR infection in Seattle families, 1966-1979. *J Infect Dis* 166:646,1992
54. Kleemola M, Saikku P, Visakorpi R, et al: Epidemics of pneumonia caused by TWAR, a new *Chlamydia* organism, in military trainees in Finland. *J Infect Dis* 157:230, 1988
55. Grayston JT, Mordhorst C, Bruu A-L, et al: Countrywide epidemics of *Chlamydia pneumoniae*, strain TWAR, in Scandinavia, 1981-1983. *J Infect Dis* 159:1111, 1989
56. Falsey AR, Walsh EE: Transmission of *Chlamydia pneumoniae*. *J Infect Dis* 168:493, 1993
57. Gnarpe J, Gnarpe H, Sundelo B: Endemic prevalence of *Chlamydia pneumoniae* in subjectively healthy persons. *Scand J Infect Dis* 23:387, 1991
58. Hyman CL, Augenbraun MH, Roblin PM, et al: Asymptomatic , respiratory tract infection with *Chlamydia pneumoniae* TWAR. *J Clin Microbiol* 29:2082,1991
59. Augenbraun MH, Roblin PM, Chirgwin K, et al: Isolation of *Chlamydia pneumoniae* from the lungs of patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Clin Microbiol* 29:401, 1991
60. Grayston JT, Aldous MB, Easton A, et al: Evidence that *Chlamydia pneumoniae* causes pneumonia and bronchitis. *J Infect Dis* 168:1231,1993
61. Grayston JT , Diwan VK, Cooney M, et al: Community- and hospital-acquired pneumonia associated with *Chlamydia* TWAR infection demonstrated serologically. *Arch Intern Med* 149:169,1989
62. Marrie TJ, Grayston JT, Wang S-P, et al: Pneumonia associated with the TWAR strain of *Chlamydia*. *Ann Intern Med* 106:507, 1987
63. Ekman M-R, Grayston JT, Visakorpi R, et al: An epidemic of infections due to *Chlamydia pneumoniae* in military conscripts. *Clin Infect Dis* 17:420,1993

64. Augenbraun MH, Roblin PM, Mandel LJ, et al: *Chlamydia pneumoniae* pneumonia with pleural effusion: diagnosis by culture. Am J Med 91:437,1991
65. Hahn DL, Dodge RW, Golubjatnikov R: Association of *Chlamydia pneumoniae* (strain TWAR) infection with wheezing, asthmatic bronchitis, and adult-onset asthma. JAMA 266:225,1991
66. Hammerschlag MR, Chirgwin K, Roblin PM, et al: Persistent infection with *Chlamydia pneumoniae* following acute respiratory illness. Clin Infect Dis 14:178,1992
67. Thom DH, Grayston JT, Siscovick DS, et al: Association of prior infection with *Chlamydia pneumoniae* and angiographically documented coronary artery disease. JAMA 268:68,1992
68. Linnanmäki E, Leinonen M, Mattila K, et al: *Chlamydia pneumoniae*-specific circulating immune complexes in patients with coronary heart disease. Circulation 87:1130, 1993
69. Roblin PM, Dumomay W, Hammerschlag MR: Use of HEp-2 cells for improved isolation and passage of *Chlamydia pneumoniae*. J Clin Microbiol 30:1968,1992
70. Marrie TJ: *Chlamydia pneumoniae* (editorial). Thorax 48:1,1993
71. Miyashita N, Kanamoto Y, Matsumoto A: The morphology of *Chlamydia pneumoniae*. J Med Microbiol 38:418, 1993

Figuras

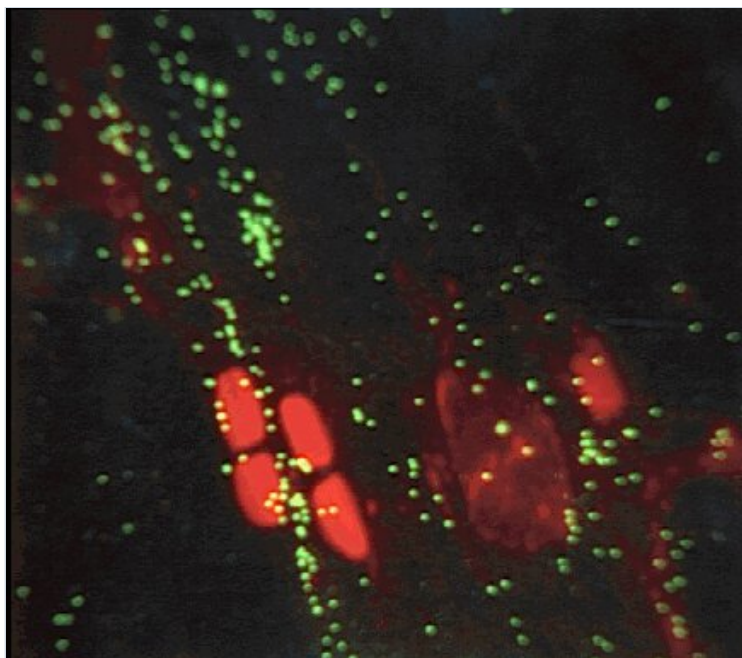


Figura 1 Cervicitis mucopurulenta por clamidia El exudado cervical de esta paciente con cervicitis mucopurulenta ha sido teñido con un anticuerpo monoclonal conjugado con fluoresceína. Los cuerpos elementales extracelulares de clamidia se observan en verde (aumento de 1,000 x).

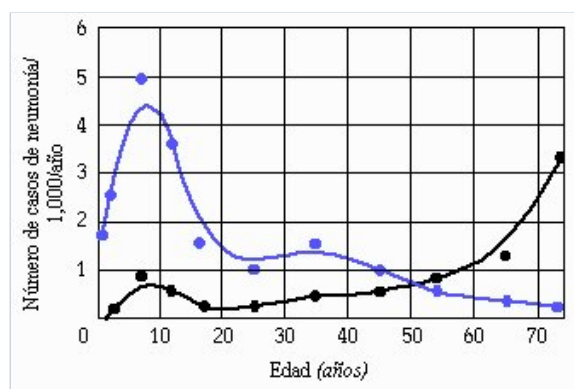


Figura 2 Incidencia de neumonía por micoplasma y clamidia En la gráfica se comparan la incidencia dependiente de la edad para la neumonía causada por *M. pneumoniae* (curva azul) y la de la neumonía por *C. pneumoniae* (curva negra) en una población de Seattle de 1963 a 1975.

XIV TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

DR. HARVEY B. SIMON

Selección de antimicrobianos y guías de tratamiento

La característica esencial de los agentes antimicrobianos eficaces es su toxicidad selectiva, es decir, la capacidad de inhibir microorganismos a concentraciones que son toleradas por el huésped. Los agentes antimicrobianos más eficaces son aquellos que tienen como blanco estructuras anatómicas o funciones biosintéticas específicas de los microorganismos. Por ejemplo, las penicilinas, las cefalosporinas y la vancomicina actúan interfiriendo con la síntesis de la capa de mucopéptidos de la pared celular bacteriana, estructura ausente en las células del huésped. Los antibióticos aminoglucósidos y las tetraciclinas parecen ejercer sus efectos quimioterápicos en la subunidad ribosómica bacteriana 30S, inhibiendo la síntesis de proteínas en la etapa de traducción. El cloranfenicol, la eritromicina y la lincomicina también bloquean la síntesis bacteriana de proteínas al nivel de la traducción, interfiriendo con la función de la subunidad 50S del ribosoma bacteriano. La rifampicina ejerce su efecto antibacteriano inhibiendo selectivamente la ARN-polimerasa bacteriana dependiente de ADN, pero no afecta la actividad de esta enzima en las células del huésped. Las sulfonamidas actúan a través de la inhibición de la síntesis microbiana de ácido fólico compitiendo con su análogo estructural, el ácido aminobenzoico, en su transporte hacia el interior de la célula bacteriana e inhibiendo después la incorporación enzimática del mismo a un precursor del ácido fólico. Las quinolonas impiden la síntesis bacteriana de ADN al inhibir la ADN-girasa, enzima responsable del mantenimiento de la estructura helicoidal del ADN.

La elección del agente apropiado para el tratamiento de una infección debe basarse en varias consideraciones:

1. Identificación del agente infectante.
2. Conocimiento del patrón de sensibilidad a los antibióticos del microorganismo.
3. Ventajas relativas del uso de medicamentos bactericidas respecto al de bacteriostáticos.
4. Definición de la localización anatómica de la infección. Se requieren medicamentos bactericidas en el tratamiento de la endocarditis, pero no en el de las infecciones de las vías urinarias. Las infecciones del sistema nervioso central deben tratarse con agentes que crucen la barrera hematoencefálica para alcanzar concentraciones terapéuticas en el líquido cefalorraquídeo. En el tratamiento de un absceso localizado, el drenaje quirúrgico a menudo es más importante que el uso de medicamentos antimicrobianos.
5. Factores del huésped. Los pacientes con neutropenia u otros trastornos en los mecanismos de defensa requieren generalmente combinaciones de antibióticos bactericidas administrados en dosis que alcancen niveles séricos altos. Las alergias a medicamentos y las enfermedades subyacentes, en especial la insuficiencia renal o hepática, influyen a menudo en la elección del antimicrobiano.
6. Las indicaciones para la combinación de antibióticos.
7. La farmacología clínica (v.gr., dosis, vías de administración, reacciones adversas, interacciones medicamentosas y niveles séricos).

8. Duración apropiada del tratamiento (con frecuencia no hay datos suficientes para justificar las decisiones, pero existen algunas guías empíricas para ciertos tipos de infecciones).

9. Consideraciones de salud pública en una comunidad cerrada (v.gr., en hospitales). El uso extenso de ciertos antibióticos puede producir una selección de cepas altamente resistentes que representen un riesgo de infecciones nosocomiales. En algunos hospitales el uso de uno o dos de los medicamentos más nuevos se limita a indicaciones muy específicas.

10. Costo. El precio de los agentes antimicrobianos varía ampliamente, siendo los fármacos más recientes mucho más costosos que los más antiguos. Cuando la eficacia y toxicidad de dos o más agentes son iguales, debe seleccionarse el más barato.

IDENTIFICACION DEL ORGANISMO INFECTANTE

La rápida identificación del agente causal es esencial para la selección apropiada de los agentes antimicrobianos y el tratamiento satisfactorio de las infecciones clínicas. El examen directo con tinción de Gram de los líquidos corporales infectados puede aportar datos acerca del agente etiológico y ayudar a la selección del tratamiento inicial antes de contar con los resultados de los cultivos. Otros estudios de laboratorio relativamente simples, como las pruebas inmunodiagnósticas, pueden permitir la identificación rápida de los organismos infectantes. Si no puede hacerse examen de los líquidos corporales o del contenido del absceso por tinción de Gram, o ésta no sugiere el diagnóstico etiológico en un paciente grave, las decisiones iniciales respecto al tratamiento deben basarse en los datos clínicos y las causas bacteriológicas habituales, esperando los resultados de los cultivos adecuados. Los cultivos deben interpretarse teniendo en cuenta la flora indígena de las diferentes mucosas y de la piel.

La Identificación por cultivo del organismo infectante puede orientar anticipadamente sobre el patrón de sensibilidad a los antimicrobianos [*ver tabla 1*]

Tabla 1 Sensibilidad antimicrobiana de las cepas clínicas aisladas en el Massachusetts General Hospital

Microorganismo	Cepas sensibles a diversos antimicrobianos(%)										
	Pen	Oxa	Cef	Erit	Tetra	Clor	Clind	Vanco	Trim-sulf		
<i>Staphylococcus aureus</i>	11	82	82	68	94	-*	82	100	92		
Estafilococo coagulasa negativo	19	49	50	46	83	-*	73	100	63		
Neumococos	82	-*	-*	89	92	98	-*	100	-*		
	Amp	Amox-clav	Tic	Cef	Cefotax	Imi	Gent	Amik	Oflox	Trim-sulf	Tetra
<i>Escherichia coli</i>	71	86	72	95	100	100	98	99	99	89	78
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	85	4	82	90	100	93	99	95	89	74
<i>Proteus mirabilis</i>	90	92	94	97	100	93	100	99	99	91	1
<i>Providencia rettgeri</i>	53	25	93	40	100	100	93	100	100	93	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-*	-*	88	-*	-*	96	93	96	79	-*	-*
<i>Esterobacter cloacae</i>	0	5	78	3	86	100	97	99	97	94	82
<i>Acinetobacter calcoaceticus (Harellea)</i>	0	84	98	0	0	99	88	99	91	86	57
<i>Serratia marcescens</i>	0	0	82	0	99	100	98	99	96	98	0

*No se han probado las cepas aisladas.

Nota: Esta lista representa los resultados de las pruebas de sensibilidad en disco convencional llevadas a cabo con las cepas clínicas aisladas (tanto de pacientes hospitalizados como ambulatorios) y reportadas de manera rutinaria en el Massachusetts General Hospital en 1995-96. Los fármacos seleccionados para las pruebas representan a menudo una clase de antibióticos (v.gr., oxacilina para las penicilinas resistentes a la penicilinas, como oxacilina, nafcilina, etc.; la cefalotina para las cefalosporinas de primera generación, como la cefazolidina y cefradina). La lista no incluye de manera rutinaria la sensibilidad de todas las cepas aisladas a ciertos antimicrobianos seleccionados. Así, por ejemplo, aunque muchas cepas de *Acinetobacter calcoaceticus* parecen ser resistentes a los medicamentos para los cuales la sensibilidad se determina regularmente, algunas de estas cepas muy resistentes son sensibles in vitro a la minociclina. Amik-amikacina, Amox-clav-amoxicilina-clavulanato, Amp-ampicilina, Cef-cefazolina, Cefotax-cefotaxima, Clor-cloranfenicol, Clind-clindamicina, Erit-eritromicina, Gent-gentamicina, Imi-imipenema, Oxa-oxacilina, Oflox-ofloxacin, Pen-penicilina, Tetra-tetraciclina, Tic-ticarclina, Tobra-tobramicina, Trim-sulf-trimetoprim-sulfametoxazol, Vanco-vancomicina.

SENSIBILIDAD BACTERIANA A LOS AGENTES ANTIMICROBIANOS

Suele ser necesaria la determinación de la sensibilidad in vitro de las bacterias aisladas en los sitios de infección. Sin embargo, en algunos casos la sensibilidad de ciertas especies (por ejemplo *Neisseria meningitidis* o estreptococo del grupo A) al antibiótico de elección (en este caso penicilina G) es tan clara y uniforme que no se requieren estas pruebas de rutina.

Los datos de sensibilidad in vitro brindan una base razonable, pero no suficiente, para la selección definitiva de los agentes antimicrobianos. Se deben considerar otros datos acerca de la respuesta clínica de ciertos tipos de infección a determinados agentes. Por ejemplo, aunque casi el 100 por ciento de los cultivos de *Salmonella* son sensibles in vitro a gentamicina, cloranfenicol, ampicilina y las cefalosporinas de tercera generación, la gentamicina no es eficaz en la salmonelosis sistémica. Igualmente, aunque en términos generales el 100 por ciento de las cepas de estreptococo viridans muestran sensibilidad al cloranfenicol, los malos resultados en la clínica descartan a este medicamento como alternativa a la penicilina en el tratamiento de la endocarditis bacteriana subaguda.

Los datos de sensibilidad pueden no predecir con exactitud la evolución terapéutica de las infecciones causadas por otros organismos, como *S. epidermidis*, enterococos (en especial cuando infecta el torrente sanguíneo o tejidos profundos), y *Enterobacter*, que desarrollan resistencia rápida a la penicilina y cefalosporinas a través de la inducción de enzimas β -lactamasa.

La mayoría de los laboratorios determinan la sensibilidad a los antimicrobianos por el método de difusión de discos. Cuando es necesario, la sensibilidad de los microorganismos puede estudiarse mediante técnicas de dilución en tubo para determinar la concentración inhibitoria mínima (CIM) y la concentración bactericida mínima (CBM) de varios antibióticos.

PATRONES DE SENSIBILIDAD A LOS ANTIMICROBIANOS

El patrón de sensibilidad a los antimicrobianos de varias especies de bacterias ha cambiado a lo largo de las últimas décadas debido a presiones de selección aplicadas por el uso extenso de antibióticos, y a la presencia generalizada de plásmidos y determinantes transmisibles de resistencia llamados factores R. Es útil vigilar las sensibilidades cambiantes de las especies bacterianas comunes a los antimicrobianos dentro de un hospital [ver tabla 1]. La información puede ayudar a la selección inicial de agentes para el tratamiento de infecciones causadas por patógenos específicos, en especial bacilos gram negativos. Debido a que la sensibilidad bacteriana varía de hospital a hospital (reflejando por lo general los patrones de uso de antibióticos), los datos de una institución pueden no ser directamente aplicables en otra.

VENTAJA RELATIVA DE LOS AGENTES BACTERICIDAS SOBRE LOS BACTERIOSTATICOS

Los antimicrobianos pueden clasificarse como bactericidas o bacteriostáticos [ver tabla 2]. Para los antibióticos bactericidas, la concentración bactericida, o letal, mínima está muy cerca o es idéntica a la concentración inhibitoria mínima. En cuanto a los antibióticos bacteriostáticos, la acción letal es mínima o nula a la CIM; sólo hay bacteriostasis, reversible al suspender el agente antimicrobiano. Esta diferencia desaparece in vivo, ya que al detenerse la multiplicación de las bacterias por las drogas bacteriostáticas, son destruidas por las defensas humoral y celular del huésped. En ciertas situaciones clínicas parece haber ventajas razonables y evidentes para apoyar el uso preferencial de los fármacos bactericidas sobre los bacteriostáticos. Así, en la endocarditis bacteriana, en la cual existe una escasa penetración de los leucocitos dentro de las vegetaciones, los antibióticos bactericidas producen resultados superiores, aun cuando los agentes bacteriostáticos sean inhibitorios in vitro. Igualmente, en las infecciones graves de los pacientes granulocitopénicos, las drogas bactericidas parecen producir una mejor evolución que los medicamentos bacteriostáticos. En otras situaciones, como las infecciones de vías urinarias, los fármacos bacteriostáticos son tan eficaces en el tratamiento como las drogas

bactericidas.

Tabla 2 Antibióticos bactericidas y bacteriostáticos	
Agentes bactericidas	Agentes bacteriostáticos
• Aminoglucósidos* • Aztreonam • Bacitracina • Carbapenemas⁺ • Cefalosporinas • Imipenema • Penicilinas • Quinolonas^{! =} • Vancomicina	• Cloranfenicol • Clindamicina • Macrólidos^d • Sulfonamidas • Tetraciclinas • Trimetoprim
* Incluye estreptomicina, neomicina, kanamicina, gentamicina, tobramicina, amikacina y netilmicina. + Incluye imipenema y meropenem. ! = Incluye norfloxacin, ciprofloxacina, ofloxacina y lomefloxacina. d Incluye eritromicina, claritromicina, azitromicina y diritromicina.	

DEFINICION DEL SITIO DE INFECCION

La eficacia de la antibioticoterapia depende de la distribución del medicamento en el lugar de infección, así como del mantenimiento de los niveles sanguíneos terapéuticos. El transporte a través de la bandera hematoencefálica varía mucho entre los antibióticos. Las lesiones necróticas, como los grandes abscesos o los secuestros óseos, obstaculizan la penetración de los agentes antimicrobianos y evitan la erradicación de la infección, salvo que se lleve a cabo el drenaje y debridación junto con una quimioterapia enérgica. Las infecciones que ocurren dentro o alrededor de un cuerpo extraño o de una prótesis casi siempre son resistentes a los antibióticos, a menos que estos materiales sean eliminados o reemplazados.

De no existir obstrucción, las infecciones del árbol biliar, sistema urinario y vías respiratorias suelen mejorar con el tratamiento antimicrobiano; si existe una obstrucción, tales infecciones se vuelven refractarias al tratamiento hasta que se elimina la obstrucción o la infección se drena de alguna otra manera. La mayoría de los antibióticos de uso parenteral en el tratamiento de la artritis séptica entran a las articulaciones inflamadas en concentraciones adecuadas, y rara vez se requieren inyecciones intrarticulares.

Las consideraciones anatómicas pueden determinar la duración apropiada del tratamiento. Aunque los estreptococos viridans y otros similares son sumamente sensibles a la penicilina y pueden ser erradicados con facilidad de muchos lugares de infección, su presencia en las vegetaciones de la endocarditis requiere varias semanas de tratamiento. En el aparato urinario, la distinción entre una infección renal y vesical también parece ser importante para determinar la eficacia de los ciclos breves de terapia antimicrobiana.

A nivel celular, la localización anatómica de la infección también determina la respuesta al tratamiento antimicrobiano con ciertos medicamentos. La tetraciclina, que penetra sin dificultad en las células, es un agente eficaz en infecciones tales como

la rickettsiosis o la brucelosis, que son predominantemente intracelulares. Del mismo modo, los ciclos de tratamiento con isoniacida y rifampicina son satisfactorios en el tratamiento de los pacientes con tuberculosis.

USO DE COMBINACIONES DE ANTIBIOTICOS

El uso simultáneo e indiscriminado de múltiples antibióticos debe prohibirse debido a los problemas de toxicidad y sensibilidad a drogas, las superinfecciones microbianas y el antagonismo que existe entre ciertos agentes. La mayoría de las infecciones pueden tratarse satisfactoriamente con un solo agente antimicrobiano. Sin embargo, existe un número limitado de situaciones en que está justificada la administración simultánea de más de un agente quimioterapéutico: (1) sinergismo entre dos antimicrobianos contra un microorganismo infectante específico, (2) evitar la aparición de resistencia a uno o ambos fármacos, (3) tratamiento de infecciones polimicrobianas en las que no es suficiente un antibiótico, y (4) tratamiento inicial de infecciones que ponen en peligro la vida antes del aislamiento del agente etiológico.

FARMACOLOGIA CLINICA DE LOS ANTIMICROBIANOS

Dosis

La dosis requerida de un agente antimicrobiano puede variar considerablemente, dependiendo de la sensibilidad del microorganismo causal, de la localización de la infección, de la vía de administración, del nivel sanguíneo alcanzado, de la vía de eliminación y de la relación terapéutica-tóxica del fármaco. En general, la dosis del medicamento está dirigida a alcanzar niveles séricos que excedan varias veces la CIM para el microorganismo infectante. Sin embargo, el nivel sérico no es el único determinante del efecto antimicrobiano de un antibiótico. En el tratamiento de los tipos usuales de infección de las vías urinarias no complicadas por obstrucción o bacteremia, el nivel de fármaco alcanzado en la orina es el determinante más importante.

Absorción y vía de administración

Muchos antibióticos se absorben lo suficientemente bien por vía oral para proporcionar niveles sanguíneos eficaces. Sin embargo, su absorción a partir del tubo digestivo puede ser alterada por los alimentos y algunos medicamentos (v.gr., antiácidos); por tanto, estos fármacos deben administrarse al menos una hora antes o varias horas después de las comidas. El cloranfenicol, la dicloxacilina, la doxiciclina y algunos otros antibióticos se absorben casi por completo en el tubo gastrointestinal y se consiguen niveles séricos máximos similares después de su administración oral o intravenosa. Otros antibióticos, como la ampicilina, se absorben menos y se obtienen niveles séricos significativamente inferiores a los alcanzados después de la administración intravenosa. Ciertos antibióticos son esencialmente no absorbibles y se utilizan sobre todo por sus efectos sobre la flora intestinal. Algunos ejemplos son la vancomicina oral, empleada en el tratamiento de la enterocolitis pseudomembranosa inducida por antibióticos, y la neomicina oral, utilizada en el tratamiento del precoma hepático o para la preparación intestinal preoperatoria.

Muchos antibióticos no pueden aplicarse por vía intramuscular en dosis clínicamente eficaces debido al dolor local o a la necrosis en el punto de inyección. La vía de administración intravenosa debe utilizarse para el tratamiento de infecciones que amenazan la vida, como choque séptico, meningitis y endocarditis. Para evitar incompatibilidad entre los agentes antimicrobianos, estos no deben administrarse en forma simultánea a través de la misma venoclisis. Además, la estabilidad de los antibióticos varía con el diluyente utilizado en la administración intravenosa.

Niveles séricos y unión a proteínas

Los niveles sanguíneos de antimicrobianos pueden determinarse en el laboratorio, permitiendo confirmar que se están alcanzando los niveles terapéuticos, y también pueden proporcionar una guía para evitar niveles excesivos de fármacos

potencialmente tóxicos. Esto último es más importante en la regulación de las dosis de aminoglucósidos y vancomicina en presencia de insuficiencia renal. Sin embargo, en los casos de rutina no suele ser necesario medir los niveles séricos de antibióticos.¹

La unión de los agentes antimicrobianos a las proteínas séricas es reversible y varía considerablemente de un fármaco a otro. Aunque la unión de los agentes quimioterápicos a las proteínas séricas inhibe su actividad antimicrobiana in vitro, no existe una correlación clara entre el grado de unión a las proteínas de estos agentes y su actividad in vivo.

Excreción e inactivación

La mayoría de los agentes antimicrobianos de uso común (v.gr., penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, vancomicina, y fluoroquinolonas) se eliminan como fármacos activos principalmente por los riñones. La excreción de un antibiótico por vía renal es una consideración importante en la determinación de las dosis en el paciente con insuficiencia renal. En otra sección se enuncian las guías para ajustar las dosis en los pacientes con insuficiencia renal severa y que están sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal. Los nomogramas y cálculos para ajustar las dosis de aminoglucósidos en pacientes con insuficiencia renal se considerarán más adelante [ver adelante, Elección de Antibióticos, Aminoglucósidos]. Cuando el microorganismo infectante es sensible, tiene más ventajas utilizar ciertos antibióticos (v.gr., nafcilina) cuya principal vía de eliminación es extrarrenal. Dos tetraciclinas (minociclina y doxiciclina) se excretan principalmente en la bilis y las heces. La nafcilina también se excreta principalmente en la bilis. Solo un pequeño porcentaje del metronidazol y rifampicina administrados se excretan sin cambio en la orina, y la mayor parte de estos medicamentos es eliminada por el hígado. Ni la excreción urinaria ni la biliar es responsable de la desaparición de la circulación de cantidades importantes de eritromicina, lincomicina, clindamicina o anfotericina B; aún se desconocen los mecanismos de inactivación de estos antibióticos.

Interacciones medicamentosas adversas

El empleo simultáneo de varios fármacos puede dar lugar a interacciones que alteren las respuestas para uno o más de los agentes farmacológicos administrados. Tales interacciones pueden incluir a varios agentes antimicrobianos o a un agente antimicrobiano y a uno o más medicamentos de otro tipo [ver tabla 3].²⁻¹⁴ Las consecuencias de estas interacciones pueden ser una reacción no esperada o un aumento o disminución de la respuesta habitual a uno de los medicamentos. Diversos mecanismos explican las interacciones medicamentosas observadas: (1) metabolismo acelerado de un agente, producido por la inducción de las enzimas microsomales al administrar un segundo fármaco, (2) disminución del metabolismo de un medicamento, producido por la inhibición de las enzimas microsomales por otro fármaco, (3) disminución de la absorción de un medicamento como consecuencia de la presencia de un segundo agente farmacológico en el tubo gastrointestinal, (4) aumento de los niveles circulantes de un fármaco en su forma activa debido a su desplazamiento de las proteínas plasmáticas o de sus receptores tisulares secundarios, (5) interferencia de un medicamento con el transporte o con la captación de los lugares blanco de un segundo fármaco, y (6) disminución de la excreción renal de un fármaco por la administración de un segundo medicamento. Algunas interacciones aparecen sólo con altas dosis de los fármacos implicados; otras pudieran estar ocasionadas por diferencias genéticas en el metabolismo del medicamento. Debido a la gran cantidad de interacciones farmacológicas adversas que pueden ocurrir, deben administrarse simultáneamente el menor número de fármacos posible. Cuando varios medicamentos interactuantes deben prescribirse juntos, tal vez sea necesario hacer ajustes de las dosis.

Tabla 3 Interacciones farmacológicas in vivo relacionadas con los antibióticos

Agente antimicrobiano	Fármaco interactuante	Efecto adverso	Mecanismo propuesto
Aciclovir	Probenecid	Mayor toxicidad del aciclovir	Disminución de la excreción renal
Amantadina	Anticolinérgicos	Alucinaciones, mareos, confusión	?
	Tiacidas	Posible aumento toxicidad amantadina	Disminución excreción renal
	Triamtereno	Posible aumento toxicidad amantadina	Disminución excreción renal
Aminoglucósidos	Anfotericina B	Mayor nefrotoxicidad	Sinergismo
	Acido ascórbico	Menor efecto antibacteriano en el aparato urinario	Acidificación urinaria
	Bumetanida	Mayor ototoxicidad	Efecto aditivo
	Carbenicilina; ticarcilina	Menor efecto del aminoglucósido	Inactivación de aminoglucósidos por la penicilina en altas concentraciones
	Cefalosporinas	Mayor nefrotoxicidad	?
	Cisplatino	Mayor nefrotoxicidad	?
	Medicamentos parecidos al curare	Mayor bloqueo neuromuscular	Efecto aditivo
	Digoxina	Probable disminución del efecto de la digoxina con neomicina o gentamicina	Menor absorción
	Acido etacrínico	Mayor ototoxicidad	Efecto aditivo
	Furosemida	Mayor nefrotoxicidad; mayor ototoxicidad	Efecto aditivo
	Sulfato de magnesio	Posible aumento del bloqueo neuromuscular	Efecto aditivo
	Metotrexate	Posible aumento en la toxicidad del metotrexate con la kanamicina	?
		Menos efecto de metotrexate con los aminoglucósidos orales	Menor absorción
	Polimixinas	Mayor nefrotoxicidad; bloqueo neuromuscular	Efecto aditivo
Acido aminosalicílico	Probenecid	Mayor toxicidad del ácido aminosalicílico	Menor excreción renal

	Rifampicina	Menor efecto de la rifampicina	Menor absorción
Anfotericina B	Aminoglucósidos	Mayor nefrotoxicidad	Sinergismo
	Glucósidos digitálicos	Mayor toxicidad de los digitálicos	Hipocalemia
	Miconazol	Menor efecto anticándida	?
	Agentes bloqueadores neuromusculares	Mayor bloqueo neuromuscular	Hipocalemia
Antimicóticos azoles (ketoconazol, fluconazol, itraconazol)	Antiácidos	Menor concentración de azoles	Menor absorción
	Astemizol	Prolongación del intervalo QT, arritmias ventriculares	Menor metabolismo del astemizol
	Carbamacepina	Se altera efecto de azoles, carbamacepina o ambos	Metabolismo alterado
	Cimetidina, ranitidina	Menor concentración azoles	Menor absorción
	Cisaprida	Prolongación del intervalo QT, arritmias ventriculares	Menor metabolismo de cisaprida
	Ciclosporina	Aumento toxicidad renal	Posible aumento en la absorción de ciclosporina
	Digoxina	Aumenta toxicidad digitálica (con itraconazol)	Prolongación de la vida media de digoxina
	Isoniacida	Menor concentración azoles	?
	Metilprednisolona	Aumenta concentración de esteroides	Inhibición del metabolismo hepático
	Fenitoína	Altera efecto de azoles, fenitoína o ambos	Metabolismo alterado
	Rifampicina	Menor nivel de azoles y rifampicina	?
	Terfenadina	Prolongación del intervalo QT, arritmias ventriculares	Disminución del metabolismo de la terfenadina
	Warfarina	Aumenta efecto anticoagulante	Inhibición del metabolismo de warfarina
	Zidovudina	Aumenta concentración de zidovudina (con confluconazol)	Menor metabolismo de zidovudina

Cefalosporinas	Alcohol	Efecto parecido al disulfiram con cefamandol, cefoperazona y moxalactam	Posible inhibición del metabolismo intermedio del alcohol
	Aminoglucósidos	Mayor nefrotoxicidad	?
	Anticoagulantes orales	Mayor efecto anticoagulante con moxalactam	?
	Aspirina;heparina	Posible aumento del riesgo de sangrado con moxalactam	Efectos aditivos
	Acido etacrínico	Mayor nefrotoxicidad	?
	Furosemida	Mayor nefrotoxicidad	?
	Penicilinas	Posible aumento de toxicidad de cefotaxima con azlocilina en pacientes con azoemia	Menor excreción
Cloranfenicol	Acetaminofén	Posible aumento de toxicidad del cloranfenicol	Metabolismo disminuido
	Anticoagulantes orales	Mayor efecto anticoagulante	Inhibición de enzimas microsomales
	Barbitúricos	Mayor efecto barbitúrico	Metabolismo disminuido
		Menor efecto del cloranfenicol	Metabolismo aumentado
	Cimetidina	Posible anemia aplástica (un solo caso reportado)	?
	Etomidato	Anestesia prolongada	Metabolismo disminuido
	Agentes hipoglucemiantes orales	Mayor hipoglucemia inducida por sulfonilureas	?
	Fenitoína	Posible aumento de toxicidad del cloranfenicol	?
		Mayor toxicidad de la fenitoína	Metabolismo disminuido
Claritromicina	Cisaprida	Prolongación del intervalo QT, arritmias ventriculares	Menor metabolismo de cisaprida
	Digoxina	Toxicidad digitálica	Aumento en la concentración de digoxina
	Terfenadina	Posibles arritmias ventriculares	Aumento en los niveles de

			terfenadina
Clindamicina	Agentes bloqueadores neuromusculares	Mayor bloqueo neuromuscular	Efectos aditivos
Cicloserina	Alcohol	Mayor efecto del alcohol o convulsiones	?
	Isoniacida	Toxicidad sobre SNC	?
E r i t r o m i c i n a	Anticoagulantes orales	Mayor efecto anticoagulante	Posible disminución del metabolismo
	Astemizol	Prolongación del intervalo QT, arritmias ventriculares	Disminución del metabolismo del astemizol
	Carbamacepina	Mayor toxicidad de la carbamacepina	Disminución del metabolismo
	Cisaprida	Prolongación del intervalo QT, arritmias ventriculares	Menor metabolismo de la cisaprida
	Clozapine	Toxicidad por clozapina	Menor metabolismo de la clozapina
	Esteroides	Aumento del efecto de metilprednisolona y posible toxicidad	Disminución excreción
	Digoxina	Mayor efecto de la digoxina	Absorción aumentada
	Disopiramida ²⁶¹	Posible aumento niveles de disopiramida y de arritmias cardiacas	Posible metabolismo disminuido
	Terfenadina	Arritmias ventriculares	Posible disminución metabolismo de terfenadina
Griseofulvina	Teofilina	Mayor efecto de la teofilina y toxicidad	Disminución del metabolismo
	Anticoagulantes orales	Menor efecto anticoagulante	?
	Anticonceptivos orales	Menor efecto anticonceptivo	Aumento metabolismo
	Ciclosporina	Aumento niveles ciclosporina y de toxicidad	Posible disminución metabolismo
I s o n i a c i	Alcohol	Menor efecto de la isoniacida en algunos alcohólicos	Metabolismo aumentado
		Mayor incidencia de hepatitis	?
	Antiácidos de aluminio	Menor efecto de la isoniacida	Inhibición de la absorción de

d a			isoniacida
	Anticoagulantes orales	Posible aumento de efecto anticoagulante	Metabolismo disminuido
	Benzodiacepinas	Aumento efecto triazolam	Disminución metabolismo
	Carbamacepina	Mayor toxicidad de ambas drogas	Alteración del metabolismo
	Cicloserina	Toxicidad sobre SNC	?
	Diacepam	Posible aumento del efecto del diacepam I.V.	Menor metabolismo
	Disulfiram	Episodios psicóticos; ataxia	Alteración del metabolismo de la dopamina
	Ketoconazol	Menor concentración del ketoconazol	?
	Fenitoína	Aumento en la toxicidad por fenitoína	Menor metabolismo
	Rifampicina	Posible aumento de hepatotoxicidad	Posible aumento metabolitos tóxicos
	Mandelato de metenamina o hipurato de metenamina	Acetazolamida, tiacidas, bicarbonato de sodio	Menor efecto antibacteriano
	Metronidazol	Alcohol	Alcalinización urinaria
		Anticoagulantes orales	Náuseas, calambres, cefalea, rubor
		Cimetidina	Posible inhibición de metabolismo intermedio del alcohol
		Disulfiram	Mayor efecto anticoagulante
		Fenobarbital	Posible aumento toxicidad metronidazol
	Miconazol	Anfotericina B	Inhibición de enzimas microsomales
		Anticoagulantes orales	Disminución metabolismo
		Fármacos hipoglucemiantes (sulfonilureas)	?
		Fenitoína	?
	Acido nalidíxico	Anticoagulantes orales	Mayor efecto anticoagulante
			Desplazamiento de la warfarina de los sitios

			de unión en la albúmina
P e n i c i l i n a s	Bloqueadores beta adrenérgicos	Posible disminución efecto atenolol con ampicilina	Disminución absorción
	Alopurinol	Mayor incidencia de erupciones con ampicilina	?
	Aminoglucósidos	Menor efecto del aminoglucósido con carbenicilina o ticarcilina en altas concentraciones	Inactivación del aminoglucósido
	Anticoagulantes orales	Disminución efecto anticoagulante con nafcilina	Aumento metabolismo
	Cefalosporinas	Posible aumento toxicidad de cefotaxima con azlocilina en pacientes azoémicos	Disminución excreción
	Anticonceptivos orales	Disminución del efecto anticonceptivo con ampicilina	Disminución de circulación enterohepática del estrógeno
	Litio	Hipernatremia con ticarcilina	Gran carga de sodio y menos excreción renal
	Metotrexate	Posible aumento de toxicidad del metotrexate	Excreción disminuida
Polimixinas	Aminoglucósidos	Mayor nefrotoxicidad; mayor bloqueo neuromuscular	Efecto aditivo
	Agentes bloqueadores neuromusculares	Mayor bloqueo neuromuscular	Efecto aditivo
Pirimetamina	Antiácidos (caolínpectina)	Posible disminución efecto de la pirimetamina	Disminución absorción
Quinolonas (norfloxacina, y ciprofloxacina ofloxacina y lomefloxacina)	Antiinflamatorios no esteroides	Posible aumento toxicidad al SNC	Posible efecto sobre estos sitios receptores
	Metronidazol	Posible aumento toxicidad al SNC	?
	Probenecid	Aumento niveles quinolona	Disminución excreción renal
	Teofilinas	Aumento niveles teofilina (excepto con lomefloxacina)	Probable alteración de metabolismo hepático

R i f a m p i c i n a	Warfarina	Posible aumento efecto anticoagulante	Posible alteración de metabolismo hepático
	Antiácidos	Disminución niveles quinolona	Disminución absorción
	Sucralfato	Posible disminución niveles quinolona	Posible disminución absorción
	Acido aminosalicílico	Menor efecto rifampicina	Disminución absorción
	Antiácidos	Posible menor efecto de rifampicina	Posible disminución vaciamiento gástrico
	Anticoagulantes orales	Menos efecto anticoagulante	Inducción de enzimas microsomaes
	Barbitúricos	Menor efecto barbitúrico	Metabolismo aumentado
	Bloqueadores beta adrenérgicos	Disminución del bloqueo beta adrenérgico	Metabolismo aumentado
		Posible aumento bloqueo beta con metoprolol	Metabolismo disminuido
	Anticonceptivos orales	Menor efecto anticonceptivo	Mayor metabolismo de los estrógenos
	Esteroides	Menor efecto esteroideo	Inducción de enzimas microsomaes
	Ciclosporina	Disminución efecto ciclosporina	Aumento metabolismo
	Dapsona	Menor concentración dapsona	Metabolismo aumentado
	Diacepam	Posible disminución del efecto del diacepam	Metabolismo aumentado
	Digoxina; digitoxina	Menor efecto de los digitálicos	Metabolismo aumentado
	Diltiacem	Menor efecto diltiacem	Metabolismo aumentado
	Disopiramida	Menor efecto de la disopiramida	Probable aumento del metabolismo
	Fluconazol	Menor concentración fluconazol	?
	Haloperidol	Menor concentración haloperidol	Posible aumento del metabolismo
	Hipoglucemiantes orales	Menor efecto hipoglucemiante	Inducción de enzimas microsomaes
	Isoniacida	Posible aumento de la hepatotoxicidad	Posible aumento metabolitos tóxicos
	Ketoconazol	Disminución de los niveles de ketoconazol y	?

		rifampicina	
	Mexiletina	Menor efecto antiarrítmico	Metabolismo aumentado
	Narcóticos	Síntomas de supresión de narcóticos	Inducción de enzimas microsomales
	Nifedipina	Posible menor concentración de nifedipina	Posible aumento metabolismo de nifedipina
	Fenitoína	Menor efecto de fenitoína	Metabolismo aumentado
	Propafenona	Menores niveles de propafenona	Aumento del metabolismo de la propafenona
	Quinidina	Menor efecto de la quinidina	Metabolismo aumentado
	Teofilina	Menor efecto de teofilina	Metabolismo aumentado
	Tocainida	Menor nivel tocinida	Metabolismo aumentado
	Verapamil	Menor efecto de verapamil	Metabolismo aumentado
	Espectinomicina	Litio	Mayor toxicidad del litio
			Excreción renal disminuida
S u l f o n a m i d a s	Anticoagulantes orales	Mayor efecto anticoagulante	Desplazamiento de los sitios de unión, metabolismo disminuido
	Digoxina	Posible disminución del efecto de la digoxina con sulfasalazina	Absorción disminuida
	Hipoglucemiantes orales	Mayor hipoglucemia inducida por sulfonilureas	?
	Metotrexate	Posible aumento de toxicidad del metotrexate	Desplazamiento de sitios de unión, depuración renal disminuida
	Fenitoína	Mayor efecto de la fenitoína (excepto, posiblemente, con el sulfisoxazol)	Metabolismo disminuido
	Inhibidores de monoamino oxidasa	Posible aumento de toxicidad de fenelzina	Disminución metabolismo
	Pirimetamina	Aumento de la reacción de hipersensibilidad, incluyendo fatalidades, con sulfadoxina	?

		Tiopental sódico	Aumento del efecto del tiopental sódico	Menor unión a albúmina
T e t r a c i c l i n a s		Antiácidos	Menor efecto de las tetraciclinas	Menor absorción de la tetraciclina
		Anticoagulantes orales	Mayor efecto anticoagulante	?
		Barbitúricos	Menor efecto de la doxiciclina	Inducción de enzimas microsomales
		Subsalicilato de bismuto	Menor efecto de la tetraciclina	Absorción disminuida
		Carbamacepina	Menor efecto de la doxiciclina	Inducción de enzimas microsomales
		Anticonceptivos orales	Menor efecto anticonceptivo	Posible disminución de la circulación enterohepática de los estrógenos
		Digoxina	Mayor efecto de la digoxina	Absorción aumentada
		Sales de hierro oral	Menor efecto de la tetraciclina y hierro	Absorción disminuida de la tetraciclina y hierro
		Litio	Mayor toxicidad del litio	Excreción renal disminuida
		Fenitoína	Menor efecto de la doxiciclina	Inducción de enzimas microsomales
		Sulfato de zinc	Menor efecto de la tetraciclina	Absorción disminuida
	Tiabendazol	Teofilinas	Mayor toxicidad de la teofilina	Metabolismo disminuido
T r i m e t o p r i m		Amilorida, tiacidas	Hiponatremia	Efectos aditivos
		Anticoagulantes orales	Aumento efecto anticoagulante	Disminución metabolismo
		Ciclosporina	Aumento nefrotoxicidad	Sinergismo
		Mercaptopurina	Disminución efecto antileucémico	?
		Digoxina	Posible aumento efecto digoxina	Disminución excreción renal

	Procainamida	Aumento niveles procainamida	Disminución excreción renal
Trimetoprim-sulfametoxazol	Anticoagulantes orales	Mayor efecto anticoagulante	Metabolismo disminuido
Vidarabina	Alopurinol	Aumento toxicidad vidarabina	Disminuido metabolismo
	Teofilinas	Mayor efecto de teofilina	Disminuido metabolismo

REACCIONES ADVERSAS A LOS AGENTES ANTIMICROBIANOS

Las reacciones adversas a los agentes antimicrobianos son de tres clases generales: reacciones de hipersensibilidad que no están relacionadas directamente con la dosis, toxicidad directa por el antibiótico, generalmente relacionada con la dosis y manifiesta en un solo, aunque ocasionalmente en varios órganos blanco, e infección microbiana agregada.

Reacciones de hipersensibilidad

Antes de iniciar terapia antimicrobiana en cualquier paciente es necesario interrogar acerca de antecedentes alérgicos. Deben registrarse los episodios de atopia y otras manifestaciones alérgicas, con particular atención a las alergias previas a fármacos. Se dispone de más información sobre las reacciones alérgicas a las penicilinas que a otros agentes, pero las erupciones cutáneas, fiebre por medicamentos e incluso la anafilaxia pueden ser producidas por muchos fármacos diferentes a la penicilina. Aún más, las sulfonamidas, estreptomina, isoniacida, cloroquina, penicilina y rifampicina se han relacionado en algún momento con las inmunotrombocitopenias que llegan a desarrollarse durante la terapia antimicrobiana. Es probable que la ictericia colestásica debida al estolato de eritromicina sea una manifestación de hipersensibilidad a fármacos. Las reacciones respiratorias, caracterizadas por fiebre, eosinofilia, tos, disnea y derrames pleurales que ocurren en algunos pacientes que reciben nitrofurantoína, reflejan la presencia de hipersensibilidad pulmonar al fármaco. En raras ocasiones se ha publicado que las cefalosporinas¹⁵ y la minociclina¹⁶ causan una neumonitis intersticial como consecuencia de una reacción de hipersensibilidad.

Las reacciones alérgicas a la penicilina se desarrollan en uno al 10 por ciento de los pacientes que reciben este antibiótico.¹⁷ Las reacciones anafilácticas mortales son mucho menos frecuentes; sólo se comunicó una defunción entre aproximadamente 95,000 pacientes que recibieron penicilina en clínicas de enfermedades venéreas.¹⁸ Las reacciones inmunológicas a la penicilina pueden adoptar diversas formas, incluyendo anafilaxia, urticaria, anemia hemolítica Coombs-positiva, enfermedad del suero y exantemas morbiliformes. La metilicina y con menos frecuencia otras penicilinas, pueden causar nefritis intersticial. El paciente con antecedente de una reacción alérgica a una penicilina tiene un riesgo aumentado de desarrollar una reacción de hipersensibilidad durante la administración subsecuente de otra penicilina, como ampicilina u oxacilina. En la mayoría de las situaciones clínicas, se encuentran disponibles fármacos alternativos eficaces, por lo que los pacientes alérgicos no deben ser puestos en riesgo.

En muchos casos, las cefalosporinas se utilizan en lugar de una penicilina cuando el microorganismo infectante es sensible. Esta sustitución, sin embargo, entraña su propio riesgo. Es más probable que un paciente que es alérgico a medicamentos alergénicos sea alérgico a otros fármacos sensibilizantes, y las cefalosporinas, al igual que las penicilinas, son potentes inmunógenos. Además, las cefalosporinas y penicilinas tienen determinantes antigénicos mayores que presentan reacción

cruzada. Aun que todavía es discutible la importancia clínica de dichas reacciones, se han publicado unos cuantos casos de anafilaxia tras la exposición inicial a las cefalosporinas en pacientes alérgicos a la penicilina.¹⁹ Por esta razón, muchos médicos no utilizan las cefalosporinas como alternativa a la penicilina en un paciente que previamente presentó una respuesta alérgica evidente a la penicilina, en particular si la reacción fue del tipo anafiláctico inmediato o una reacción urticarial acelerada asociada con sibilancias o edema faríngeo. De los nuevos antibióticos b-lactámicos, las carbapenemas (v.gr., imipenema) tienen potencial de inmunogenicidad de cruzada con penicilinas y cefalosporinas, pero los monobactámicos (v.gr., aztreonam) no.

La reacción anafiláctica a la penicilina parece estar mediada por anticuerpos de IgE que sensibilizan la piel al unirse a las superficies de las células cebadas tisulares. Estos anticuerpos contra la penicilina son específicos para los determinantes hapténicos mayores (benzilpeniciloil) o para los determinantes hapténicos menores (v.gr., benzilpenicilina, benzilpeniciloato). Las pruebas cutáneas para determinar la presencia de estos anticuerpos sensibilizantes de la piel pueden ser útiles en la evaluación de pacientes con antecedentes dudosos de alergia a la penicilina. Para una evaluación completa es necesario realizar pruebas con los determinantes hapténicos mayores y menores.²⁰ En la actualidad, sólo se encuentra disponible comercialmente la prueba cutánea al antígeno benzilpeniciloilpolisina; la mezcla de determinantes menores se utiliza únicamente como un reactivo de investigación. Deben tenerse siempre a mano todas las instalaciones y equipo necesarios para el tratamiento de la anafilaxia cuando se llevan a cabo pruebas cutáneas. Los pacientes con pruebas cutáneas positivas tienen un riesgo de 41 a 67 por ciento de desarrollar reacciones importantes de alergia a la penicilina si se les vuelve a administrar el antibiótico. El riesgo de los pacientes con pruebas cutáneas negativas es tan sólo de uno a 4 por ciento, y no se han publicado reacciones que pongan en peligro la vida.²¹

En los raros casos de alergia a la penicilina en los que las cefalosporinas y otros antibióticos no sirven como sustitutos satisfactorios para el tratamiento de infecciones que ponen en peligro la vida, puede intentarse la desensibilización a la penicilina. Se considera que la desensibilización con éxito se alcanza mediante cualquiera de estos dos procesos: (1) mediante anticuerpos bloqueadores de IgG, que compiten de forma satisfactoria con la IgE por el antígeno, o (2) administrando dosis sucesivas de penicilina que agotan la cantidad disponible de IgE. La desensibilización se lleva a cabo con los medicamentos y el equipo necesario para el tratamiento de la anafilaxia al lado del enfermo: laringoscopio, oxígeno, cánula endotraqueal, epinefrina en dilución 1:1.000 y solución de bicarbonato de sodio; debe instalarse una venoclisis. Las dosis de penicilina se administran en cantidades cada vez mayores sobre el antebrazo, en un sitio lo suficientemente bajo que permita la aplicación proximal de un torniquete si llega a ocurrir una reacción.²² La dosis inicial, una unidad, se aplica mediante la prueba del rascado. Si no se produce una roncha eritematosa en 15 minutos, se aplican 2 unidades de penicilina por vía intradérmica. Si no ocurren reacciones locales o sistémicas después de otros 15 minutos, se aplican cinco unidades de penicilina por vía intradérmica. Si no ocurren reacciones, se inyectan dosis sucesivas, que aproximadamente duplican cada dosis previa, en intervalos de 15 minutos. Cuando la dosis es grande, se administra por vía subcutánea. Cuando se aplica una dosis de 100,000 unidades sin producirse reacción, la penicilina se administra por vía intravenosa. Si ocurre una reacción local o sistémica, ésta puede ser controlada. En ese momento se aconseja utilizar un fármaco alternativo. También existen programas de desensibilización por vía oral.²¹ Ni los esteroides ni los antihistamínicos evitarán una reacción anafiláctica en el individuo que es muy sensible a la penicilina.

Si ocurren exantemas urticariformes o morbiliformes durante el tratamiento con penicilina, el riesgo de reacciones serias (anafíctoides) es muy reducido. Cuando es necesario continuar la administración de la penicilina, estas erupciones se controlan generalmente mediante antihistamínicos o, en ocasiones, con esteroides. De las diversas penicilinas, la ampicilina produce la frecuencia más elevada de exantemas cutáneos (de 5 a 10 por ciento, en los pacientes con mononucleosis infecciosa la incidencia aumenta al 50-80 por ciento).

Toxicidad directa por fármacos

Riñón Los principales antibióticos que producen toxicidad directa sobre el riñón son los aminoglucósidos, polimixinas y

anfotericina B. Todos estos fármacos inducen azoemia y daño tubular renal. La tetraciclina polimerizada y caduca produce daño tubular renal y síndrome de Fanconi. La dimetilclortetraciclina puede producir diabetes insípida nefrogénica; este efecto del medicamento se utiliza en el tratamiento de la retención de agua en pacientes con secreción inapropiada de hormona antidiurética. La azoemia debida a una insuficiencia renal previa puede agravarse por las tetraciclinas, por sus efectos antianabólicos. En estos casos los niveles de urea en sangre están elevados sin el aumento correspondiente en los niveles de creatinina.

Los enfermos con insuficiencia renal previa tienen mayor riesgo de sufrir reacciones tóxicas a los antimicrobianos, incluyendo nefrotoxicidad, coagulopatías y otro tipo de toxicidad hematológica, crisis convulsivas, ototoxicidad y otras reacciones neurológicas adversas.²³

Sistema hematopoyético El cloranfenicol produce dos tipos de efectos adversos sobre la médula ósea. Una forma de supresión de la médula ósea es relativamente común, relacionada con la dosis y reversible al suspender el medicamento; esta supresión se debe a la inhibición de la síntesis de proteínas mitocondriales por el cloranfenicol.²⁴ Una forma más rara y grave de depresión de la médula ósea por el cloranfenicol es una anemia aplásica fatal irreversible. Aparece con una frecuencia que va de 1 en 20,000 a 40,000 tratamientos y no está relacionada directamente con la dosis. La leucopenia o la granulocitopenia preceden a la pancitopenia. Esta reacción ocurre principalmente después de una administración prolongada, en especial en individuos expuestos con anterioridad al medicamento. Puede aparecer semanas o meses después de la administración del cloranfenicol. La aparición de esta forma de reacción medicamentosa en gemelos idénticos sugiere una posible predisposición genética.⁷⁵ Debido al riesgo de depresión de la médula ósea, en todos los pacientes que reciben cloranfenicol debe realizarse un recuento leucocitario completo tres veces a la semana.

El cloranfenicol, las sulfonamidas, la nitrofurantoína y la primaquina se encuentran entre los fármacos que causan anemia hemolítica en pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6FD) en los eritrocitos. La anemia hemolítica, trombocitopenia y leucopenia relacionadas con mecanismos inmunes pueden ser causadas por penicilinas, cefalosporinas y rifampicina, pero estas reacciones son poco frecuentes. La tetraciclina es una causa poco común de anemia hemolítica.²⁶ El trimetoprim sulfametoxazol y los macrólidos se han relacionado con agranulocitosis.²⁷

Por lo común, la anfotericina B produce una anemia normocítica normocrómica reversible, tal vez secundaria a daño en la membrana de los eritrocitos. El trimetoprim puede producir anemia, leucopenia y trombocitopenia debida a deficiencia de folatos; el efecto es reversible mediante la administración de ácido folínico. La fluocitosina (S-FC) causa supresión de la médula ósea (leucopenia o pancitopenia) cuando su excreción está disminuida por insuficiencia renal.

Puede ocurrir neutropenia durante el tratamiento con penicilinas o cefalosporinas.⁷ Aunque la neutropenia es por lo general una alteración aislada, en algunos pacientes se acompaña de trombocitopenia, eosinofilia, exantema o fiebre. Se desarrolla neutropenia en menos del 0.1 por ciento de los pacientes que reciben tratamientos breves de antibióticos b-lactámicos, pero se calcula que el riesgo aumenta a cinco a 15 por ciento en individuos que reciben el tratamiento durante un tiempo prolongado a dosis altas. Los aspirados de médula ósea revelan que la maduración se detiene en etapas tempranas de la diferenciación del granulocito; los estudios in vitro demuestran que los antibióticos b-lactámicos suprimen la granulopoyesis por un mecanismo directo relacionado con la dosis. La neutropenia puede ser grave, pero es autolimitada y ocurre recuperación uno a siete días después de retirar el antibiótico. La vancomicina también puede causar neutropenia, la cuenta de leucocitos suele recuperarse pronto al suspender el medicamento, pero se ha usado factor estimulador de colonias de granulocitos para mantener las cifras de éstos en varios pacientes que requieren continuar con el tratamiento.²⁹

Las penicilinas inhiben la agregación plaquetaria por medio del difosfato de adenosina, y este efecto puede explicar las hemorragias posoperatorias que ocurren en algunos pacientes que reciben estos antibióticos. Debido a que la carbenicilina se administra en dosis altas, es el agente que causa hemorragias con mayor frecuencia; otras penicilinas pueden tener un efecto semejante si se administran en dosis muy altas.

Varias cetalosporinas pueden causar coagulopatías al prolongar el tiempo de protrombina; al parecer, la cadena colateral de metiltiotetrazol que existe en algunas cefalosporinas como cefotetan, cefamandol y moxalactam, es la responsable de este efecto.

Sistema nervioso Los antibióticos son capaces de causar un amplio número de efectos tóxicos sobre el sistema nervioso central y periférico.³⁰ Todos los antibióticos aminoglucósidos pueden producir ototoxicidad. Con la estreptomicina y gentamicina se afecta más frecuentemente la porción vestibular del octavo nervio craneal, pero también puede ocurrir pérdida de la audición. La administración de neomicina, kanamicina, amikacinay tobramicina produce pérdida auditiva con más frecuencia que cambios vestibulares. Se ha publicado la pérdida de la audición producida por la absorción de una solución de aminoglucósidos empleados para irrigar una herida en pacientes con función renal normal. El riesgo de ototoxicidad y nefrotoxicidad por los aminoglucósidos es mayor en los ancianos, en pacientes con daño renal previo, en los que tienen niveles sanguíneos dentro de límites tóxicos, en los que reciben tratamiento durante tiempo prolongado y en los pacientes que reciben ciclos secuenciales de tratamiento con uno o más antibióticos aminoglucósidos .

Aunque los aminoglucósidos son la causa más común de ototoxicidad inducida por antibióticos, otros fármacos puede producir estas reacciones. La minociclina produce en ocasiones reacciones vestibulares importantes. Entre un grupo de pacientes en los Estados Unidos que recibían este medicamento como profilaxis meningocócica, el vértigo y el mareo fueron efectos colaterales prominentes.³¹ Sin embargo, en estudios extensos realizados en otros países no han sido frecuentes las reacciones vestibulares a la minociclina.³² La eritromicina es una causa rara de pérdida neurosensorial de la audición.³³ La vancomicina puede producir neurotoxicidad auditiva; los pacientes con mayor riesgo son los que tienen más de 65 años, que sufren azoemia o que tienen niveles altos de vancomicina en sangre.

Existen otras formas poco comunes de neurotoxicidad relacionadas con los aminoglucósidos. Algunas veces ocurren parestesias peribucles después de las inyecciones de estreptomicina, pero por lo general no es necesario suspender el medicamento. Un efecto colateral más serio que puede seguir a la administración intraperitoneal o intravenosa de un aminoglucósido es el bloqueo neuromuscular con paro respiratorio, similar al producido por la tubocurarina. Este efecto adverso normalmente se relaciona con la dosis y se observa con mayor frecuencia durante la anestesia; puede ser revertido mediante la administración de neostigmina y gluconato de calcio. La clindamicina y la lincomicina tienen un débil efecto bloqueador neuromuscular, pero pueden potenciar la acción de la tubocurarina.

La penicilina G puede producir convulsiones después de inyecciones intratecales de más de 30,000 a 40,000 unidades (después de administrar un tercio de esta dosis por vía intraventricular). La administración intravenosa de dosis masivas de penicilina (más de 40 millones de unidades diarias en un adulto) puede producir neurotoxicidad caracterizada por sacudidas mioclónicas premonitorias de la cara y extremidades, seguidas de convulsiones focales y generalizadas. Es más probable que estas convulsiones ocurran en pacientes con insuficiencia renal o en los que reciben el medicamento durante la derivación cardiopulmonar, cuando aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y se alcanzan niveles más altos de penicilina en el líquido cefalorraquídeo. La neurotoxicidad observada con la penicilina G también llega a inducirse por otras penicilinas o cefalosporinas en pacientes con insuficiencia renal. Otros b-lactámicos, incluyendo la imipenema y la ceftazidima,³⁴ pueden causar también crisis convulsivas, en especial cuando se administran en dosis muy altas o a pacientes con azoemia o epilepsia.

Puede ocurrir neuropatía periférica como complicación del tratamiento con nitrofurantoína, en particular cuando existe insuficiencia renal. La neuropatía que ocurre con la isoniácida puede prevenirse con la administración diaria de 100 mg de piridoxina. La encefalopatía tóxica puede asociarse con la ingestión de dosis altas de isoniácida. La cicloserina, antibiótico utilizado ocasionalmente en el tratamiento de la tuberculosis, puede producir disartria, con vulsiones y encefalopatía tóxica; la administración de 100 mg diarios de piridoxina puede prevenir las convulsiones.

La tetraciclina rara vez produce hipertensión intracraneana benigna reversible con cefalea y papiledema en recién nacidos, niños mayores e incluso adultos. El ácido nalidíxico también produce hipertensión intracraneana y convulsiones en niños. A veces, el metronidazol llega a causar ataxia, encefalopatía, convulsiones o neuropatía periférica. Se ha reportado que la ofloxacina causa crisis convulsivas,³⁵ y se ha presentado manía atribuible a la administración de claritromicina.³⁶

La neuritis óptica, manifestada normalmente por disminución de la agudeza visual y deterioro en la percepción del color verde, puede aparecer como un efecto colateral del etambutol. Este efecto es poco común con una dosis diaria de 15 mg/kg y, cuando ocurre, suele ser reversible al suspender el medicamento. La neuritis óptica es un efecto adverso raro de la administración de isoniácida.

Hígado Los principales antimicrobianos que producen efectos adversos sobre el hígado son los utilizados en el tratamiento de la tuberculosis: isoniácida, rifampicina, ácido aminosalicílico (PAS) y pirazinamida. La isoniácida produce daño hepático leve, a juzgar por una elevación de los niveles séricos de aspartato aminotransferasa (AST), en 10 al 20 por ciento de los pacientes que reciben el medicamento.³⁷ La mayoría de los enfermos con datos bioquímicos de daño hepático se recuperan de este efecto colateral, aunque se mantenga el tratamiento con isoniácida, y no se desarrolla hepatitis evidente. En una pequeña proporción de los pacientes que toman isoniácida se desarrolla hepatitis clínica. Las personas que acetilan rápidamente la isoniácida, como los orientales, parecen ser más propensas a desarrollar hepatitis por isoniácida que los individuos que acetilan el medicamento en forma lenta. La incidencia de toxicidad a la isoniácida aumenta con la edad, siendo de particular preocupación en pacientes mayores de 50 años. La mayoría de los casos de hepatotoxicidad se manifiestan en los dos primeros meses de haber iniciado el tratamiento, pero este efecto adverso puede tardar hasta 11 meses en aparecer. Los pacientes deben vigilarse periódicamente para detectar datos compatibles con toxicidad como fiebre, anorexia, náusea, vómito y dolor abdominal. Si ocurren tales síntomas, es necesario realizar pruebas de función hepática inmediatamente y suspender el medicamento.

La rifampicina puede causar hiperbilirrubinemia leve transitoria, pero algunas veces también puede producir daño hepático importante, por lo general en las tres primeras semanas después de haber iniciado el tratamiento. El daño hepático es más frecuente en pacientes con alcoholismo o enfermedad hepática previa o en pacientes que reciben otra droga hepatotóxica simultáneamente, como la isoniácida. Rara vez ocurre daño hepático como parte de una reacción de hipersensibilidad al PAS. Los otros elementos de la reacción son malestar, fiebre, prurito, exantema y eosinofilia.

Puede ocurrir lesión hepática producida por tetraciclinas en pacientes que reciben 2 g o más diariamente, por lo común por vía intravenosa. Los cambios histológicos consisten en una extensa metamorfosis grasa. Los pacientes que reciben dosis altas de oxacilina intravenosa pueden desarrollar hepatitis anictérica reversible, probablemente como resultado de una reacción de hipersensibilidad. La combinación amoxicilina-ácido clavulánico es una causa poco frecuente de daño hepático agudo, que suele ser colestático. El riesgo es mayor en pacientes ancianos que reciben tratamiento prolongado.

El tratamiento con nitrofurantoína puede causar hepatitis crónica activa en algunos pacientes. Las eritromicinas y sulfonamidas se han asociado con hepatitis aguda,³⁹ y un caso de necrosis hepática fatal se atribuyó al uso de fluconazol.⁴⁰

Aparato gastrointestinal Las reacciones gastrointestinales a los antibióticos pueden producirse por irritación directa por el medicamento, a menudo relacionada con la dosis, o como consecuencia de proliferación bacteriana. Desde el punto de vista terapéutico, es fundamental distinguir entre las diarreas debidas a estos dos mecanismos. Los efectos colaterales gastrointestinales irritativos, se producen por lo general, cuando los antibióticos se administran por vía oral, más que por vía parenteral. El lugar predominante de la irritación varía de un medicamento a otro. La eritromicina produce con mayor frecuencia irritación gástrica con malestar epigástrico y náuseas. Las tetraciclinas pueden causar diarrea al igual que síntomas gastrointestinales superiores. La neomicina oral en dosis mayores de 3 g diarios puede producir diarrea y mal absorción intestinal con esteatorrea notable.

Algunos cambios cuantitativos y cualitativos en la flora intestinal ocurren después de la administración de antibióticos; estos cambios contribuyen a la flatulencia y a otros síntomas gastrointestinales inferiores que son bastante frecuentes cuando se utilizan antibióticos de amplio espectro por vía oral. La proliferación exagerada de una especie bacteriana aislada puede dar como resultado infecciones agregadas graves. Un ejemplo típico es la enterocolitis pseudomembranosa inducida por antibióticos, causada por proliferación de *Clostridium difficile* productor de toxina .

Otros efectos tóxicos La eritromicina y otros macrólidos pueden causar prolongación del intervalo QT y taquicardia ventricular polimórfica; este efecto poco común puede ocurrir en casos raros en ausencia de factores predisponentes, aunque puede ocurrir con más probabilidad en pacientes con cardiopatía o que toman terfenadina, astemizol o cisaprida.⁴¹ El trimetoprim-sulfametoxazol puede causar hipercalemia, en especial en pacientes azoémicos.⁴² Las fluoroquinolonas pueden provocar tendinitis.⁴³

Infecciones agregadas

El tratamiento antimicrobiano continuo elimina los microorganismos sensibles de la flora normal de la piel, mucosas oral y genitourinaria y aparato gastrointestinal del huésped, y en cambio altera y selecciona la flora dando lugar a microorganismos resistentes al fármaco. En algunas ocasiones estos microorganismos resistentes pueden establecer una infección agregada en el lugar de la infección original o en sitios remotos.

DURACION DEL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

Por lo general no se dispone de datos adecuados para establecer la duración óptima de la terapia antimicrobiana. Algunas guías se basan en evidencias microbiológicas, por ejemplo, se necesitan diez días de tratamiento con penicilina para la faringitis estreptocócica aguda, para erradicar a *Streptococcus pyogenes* y prevenir el desarrollo subsecuente de fiebre reumática aguda. En las infecciones del aparato urinario, la duración apropiada del tratamiento depende de la localización específica del proceso: una dosis única de un antimicrobiano adecuado puede erradicar las infecciones vesicales en la mujer, pero se requieren periodos de tratamiento mucho más largos para las infecciones del riñón o de la próstata. En otros casos la evidencia empírica es lo único que fundamenta algunos programas terapéuticos, como el de cuatro semanas de penicilina para el tratamiento de la endocarditis bacteriana subaguda debida a estreptococos viridans o de cuatro a seis semanas de una penicilina resistente a la penicilinasas para la osteomielitis aguda por *Staphylococcus aureus*. En la mayoría de las infecciones agudas, el tratamiento durante tres a cinco días después de que el paciente se encuentre afebril es adecuado si han cedido los signos clínicos de infección activa. Para las infecciones bacterémicas, están justificados periodos de antibioticoterapia más prolongados, dependiendo de la naturaleza del microorganismo infectante.

RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN HOSPITALES

El uso generalizado de agentes antimicrobianos en el medio hospitalario ejerce una potente presión selectiva para la formación de especies microbianas resistentes, en particular de las cepas bacterianas que poseen plásmidos de resistencia transmisibles. Los brotes de infecciones nosocomiales, producidas por cepas altamente resistentes de *Serratia*, *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Enterobacter* y *S. aureus* han llegado a convertirse en un problema importante. Por el abuso generalizado en un hospital en particular, un nuevo antibiótico eficaz puede perder sus efectos benéficos en esa institución. La situación se convierte después en un problema de política de salud pública en la institución. En algunos hospitales se mantienen en reserva uno o más de los nuevos agentes antimicrobianos, para usarlos únicamente en pacientes cuyas pruebas de sensibilidad indiquen que el agente es el único eficaz o el menos tóxico para el tratamiento del microorganismo infectante específico. Es esencial la vigilancia de los patrones de sensibilidad antimicrobiana en este tipo de programa, ya que una disminución importante en el porcentaje de cepas bacterianas sensibles a los medicamentos habituales justificaría el uso más amplio de los nuevos fármacos, sobre todo en el tratamiento inicial de las infecciones graves.

La administración de agentes antimicrobianos durante el embarazo y el periodo posparto plantea varios problemas.^{44,45} En primer lugar, está la cuestión de la seguridad, tanto para la madre como para el feto o neonato. Aunque la mayoría de los antibióticos cruzan la placenta y entran en la leche materna, las concentraciones a las que están expuestos el feto y el recién nacido son muy variables, dependiendo del grado de unión a las proteínas, solubilidad en los lípidos, ionización y otros factores. Debido a que el hígado inmaduro carece de las enzimas necesarias para metabolizar ciertas sustancias, la farmacocinética y los efectos tóxicos en el feto son a menudo muy diferentes a los que ocurren en niños mayores y adultos. Además de la toxicidad medicamentos a directa, la actividad teratogénica constituye una preocupación fundamental cuando cualquier fármaco se administra durante el embarazo. Por último, los esquemas de dosificación quizá tengan que ser alterados cuando se administran fármacos que parecen seguros durante el embarazo; los aumentos en el volumen sanguíneo materno, velocidad de filtración glomerular y actividad metabólica hepática a menudo reducen los niveles de antimicrobianos en el suero materno en un 10 a 50 por ciento, sobre todo al final del embarazo y en las fases iniciales del periodo posparto. En algunas mujeres el retraso en el vaciamiento gástrico puede disminuir la absorción de los antibióticos administrados por vía oral durante el embarazo.

Aun cuando el 25 a 40 por ciento de las mujeres reciben antibióticos durante el embarazo, con frecuencia son escasos los datos disponibles acerca de su seguridad y eficacia en esta situación. Se han propuesto algunas recomendaciones generales para la administración de antibióticos durante el embarazo, pero solo intentan constituir una guía [*ver tabla 4*]; en todos los casos el tratamiento debe individualizarse, tomando en cuenta las indicaciones y los posibles riesgos para la madre y el feto.

Tabla 4 Antibióticos en el embarazo

Medicamento	Principales efectos tóxicos potenciales		Farmacología	
	Maternos	Fetales	Niveles séricos maternos	Excreción en la leche materna
<i>Considerados como seguros</i>				
Cefalosporinas	Alergias	Ninguno conocido	Disminuidos	Trazas
Eritromicina base	Alergias, intolerancia GI	Ninguno conocido	Disminuidos	Sí
Penicilinas	Alergias	Ninguno conocido	Disminuidos	Trazas
Espectinomicina	?	Ninguno conocido	?	?
<i>Que deben administrarse con precaución</i>				
Aminoglucósidos	Ototoxicidad y nefrotoxicidad	Ototoxicidad	Disminuidos	Sí
Clindamicina	Alergias, colitis	Ninguno conocido	Sin cambios	Trazas
Etambutol	Neuritis óptica	Probablemente seguro	?	?
Isoniacida	Alergias, hepatotoxicidad	Neuropatía, convulsiones	Sin cambios	Sí
Rifampicina	Hipersensibilidad, hepatotoxicidad	Probablemente es seguro	Sin cambios	Sí
Sulfonamidas(contraindicadas a término)	Alergias, cristaluria	Kernícterus (a término), hemólisis (deficiencia de G6PD)	Sin cambios	Sí
<i>Que deben evitarse cuando sea posible</i>				
Metronidazol	Hipersensibilidad, intolerancia al alcohol, neuropatía	Ninguno conocido (teratogénico en animales)	Probablemente sin cambios	Sí
<i>Contraindicados</i>				
Cloranfenicol	Discrasia sanguíneas	Síndrome gris	Sin cambios	Sí
Eritromicina en forma de estolato	Hepatotoxicidad	Ninguno conocido	Disminuidos	Sí
Acido nalidíxico	Intolerancia GI	Aumento presión intracraneal	?	?
Norfloxacin, ciprofloxacina, ofloxacina,lomefloxacina	Intolerancia GI	Artropatía en animales	?	?

		inmaduros		
Nitrofurantoína	Alergias, neuropatía, intolerancia GI	Hemólisis (deficiencia G6FD)	Disminuidos	Trazas
Tetraciclinas	Hepatotoxicidad, falla renal	Cambios de coloración y displasia de los dientes, deterioro del crecimiento óseo	Probablemente sin cambios	Sí
Trimetoprim	Hipersensibilidad	Teratogenicidad	Sin cambios	Sí

ANTIBIOTICOS EN EL ANCIANO

Los cambios fisiológicos que ocurren con la edad tienen el potencial de alterar la farmacocinética de los fármacos antimicrobianos. Por ejemplo, la disminución de la acidez gástrica y de la motilidad intestinal podrían alterar la absorción medicamentosa; el aumento de la grasa corporal y la disminución de los niveles de albúmina en el suero alteran la distribución del medicamento, y la disminución del flujo sanguíneo hepático y de la acción enzimática podrían retrasar el metabolismo del fármaco. Aunque estos factores no afectan considerablemente los niveles de antibióticos en las personas de edad avanzada, la disminución en la tasa de filtración glomerular que ocurre con la edad puede causar la acumulación del medicamento excretado por los riñones.⁴⁶ En el caso de las penicilinas y las cefalosporinas, el elevado índice terapéutico evita la necesidad de mayores cambios en los esquemas de dosificación en pacientes de edad avanzada con niveles séricos de creatinina normales. Sin embargo, en el caso de los aminoglucósidos y la vancomicina, es necesario disminuir la dosis en muchos casos; de manera ideal, deben determinarse los niveles del medicamento y vigilarse la función renal cuando se administran estos antibióticos. La dosis de amantadina y rimanditina también debe reducirse en pacientes de edad avanzada.

TRATAMIENTO AMBULATORIO CON ANTIBIOTICOS POR VIA INTRAVENOSA

En diversas infecciones es necesaria la terapia antimicrobiana prolongada por vía intravenosa; por ejemplo, está establecido que se requieren programas de cuatro a seis semanas para el tratamiento de la osteomielitis y la endocarditis. En muchos casos, sin embargo, los pacientes están estables desde el punto de vista clínico durante las últimas semanas del tratamiento, pero permanecen hospitalizados únicamente porque están recibiendo antibióticos por vía parenteral. En la actualidad es posible dar de alta a tales pacientes y administrar los antibióticos parenterales en forma ambulatoria. Es necesaria la supervisión por equipos especiales de médicos, enfermeras y farmacólogos; los antibióticos pueden administrarse en la consulta externa del hospital o en el hogar si se dispone de familiares competentes. Deben utilizarse los nuevos antibióticos con vida media más prolongada en programas simplificados para producir beneficios económicos sustanciales, hacer que el tratamiento sea más cómodo para el paciente y lograr buenos resultados terapéuticos con pocas complicaciones.

Elección de antimicrobianos

Aunque la elección de los antimicrobianos siempre debe individualizarse, existen guías útiles que pueden seguirse [ver tabla 5].^{47,48} A continuación se describen los antibióticos específicos.

Tabla 5 Antibióticos de elección para diversas infecciones en adultos

	Microorganismo causal	Fármaco de elección	Fármacos alternativos
C o c o g r a m p o s i t i v o s	<i>Staphylococcus aureus</i>		
	Resistentes a meticilina ¹	Vancomicina, ² con o sin rifampicina o gentamicina	Trimetoprim-sulfametoxazol (TMT-SMX), ² con o sin rifampicina ² ; una fluoroquinolona ³ , minociclina ⁴
	No productor de penicilina(raro)	Penicilina G ⁵ , o penicilina V	Cefalosporina ⁶ , vancomicina ⁷ , clindamicina, imipenema, fluoroquinolona ³
	Productores de penicilinas (frecuente)	Penicilina resistente a penicilinas ⁸	Cefalosporina ⁶ , clindamicina, vancomicina ⁷ , imipenema ⁹ , ticarcilina-ácido clavulánico, ampicilina-sulbactam, amoxicilina-ácido clavulánico, piperacilina-tazobactam, fluoroquinolona ³
	<i>S. epidermidis</i> ¹⁰	Vancomicina ⁷ , con o sin rifampicina ² o gentamicina	Cefalosporina, penicilina resistente a penicilinas, imipenema ⁹ , fluoroquinolona ³
	Estreptococos anaeróbicos (<i>Peptostreptococcus</i>)	Penicilina G ⁵	Clindamicina, cefalosporina ⁶ , vancomicina ⁷
	<i>Streptococcus bovis</i>	Penicilina G ^{5,11}	Cefalosporina ⁶ , vancomicina ⁷
	Enterococos		
	Endocarditis u otra infección seria	Penicilina o ampicilina más gentamicina ¹² , o estreptomina	Vancomicina ⁷ , con gentamicina o estreptomina, ampicilina-sulbactam con gentamicina o estreptomina, teicoplanina ¹³ , quinupristin/dalfopristin ¹⁴
	Infección urinaria no complicada	Ampicilina (o amoxicilina) o penicilina G	Fluoroquinolona ³ o nitrofurantoína ¹³
	Estreptococos grupos A, G y C	Penicilina G ^{5,16} o penicilina V	Cefalosporina ⁶ , vancomicina ⁷ , una eritromicina ¹⁷ , clindamicina, claritromicina, azitromicina
	Estreptococos grupo B	Penicilina G ^{5,16} o ampicilina	Cefalosporina ⁶ , vancomicina ⁷ , eritromicina
	<i>S. pneumoniae</i> (neumococos)	Penicilina G ^{5,16} o penicilina V	Eritromicina ^{16,17} , cefalosporina ⁶ , cloranfenicol ^{7,16} , vancomicina ^{7,16} , con o sin

			rifampicina, TMT-SMX, azitromicina, claritromicina
	Estreptococos viridans	Penicilina G ^{5,11} con o sin gentamicina	Cefalosporinal ⁶ , vancomicinal ⁷
gram positivos	<i>Basillus cereus</i> , <i>B. subtilis</i>	Vancomicina	Imipenemal ⁹ , clindamicina
	<i>B. anthracis</i>	Penicilina G	Tetraciclina, eritromicina ²
	<i>Clostridium difficile</i>	Vancomicinal ¹⁸ o metronidazol ¹⁸	Bacitracina
	<i>C. perfringens</i>	Penicilina G	Clindamicina,metronidazol, tetraciclinal ^{4im} , ipenema9, cloranfenicol ⁷
	<i>C. tetani</i>	Penicilina G	Tetraciclina ⁴
	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Una eritromicina	Penicilina G
	<i>Corynebacterium, cepa JK</i>	Vancomicina	Penicilina G con gentamicina, eritromicina
	<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicilina, con o sin gentamicina	TMT-SMX
	<i>Propionibacterium</i>	Penicilina G	Clindamicina, eritromicina
gram negativos	<i>Moraxela</i> (antes <i>Branhamella</i>) <i>catarrhalis</i>	TMT-SMX	Amoxicilina-ácido clavulánico, eritromicina, tetraciclina, cefuroxima, cefalosporinas de tercera generación, claritromicina, azitromicina, fluoroquinolona3
	<i>N. gonorrhoeae</i> ¹⁹	Ceftriaxona ⁶	Ampicilina o penicilina, espectinomicina,20 cefotaxima5, una fluoroquinolona3
	<i>N. meningitidis</i>		
	Meningitis, bacteremia	Penicilina G	Una cefalosporina de tercera generación ⁶ , TMT-SMX, cloranfenicol ⁷
	Estado portador	Rifampicina	Minociclina, ciprofloxacina
Bacilos	<i>Bacteroides</i>		

e n t é r i c o s g r a m n e g a t i v o s		Cepas aparato GI (B. fragilis)	Metronidazol	Clindamicina, cefoxitina, cefotetan, ceftizoxima o cefmetazol;cloranfenicol ²¹ , imipenema ⁹ , ticarcilina-ácido clavulánico; ampicilina-sulbactam, piperacilina-tazobactam
		Cepas aparato respiratorio	Penicilina G o clindamicina	Cefoxitina ⁶ , cefotetan, metronidazol, cloranfenicol ⁷
		<i>Campylobacter fetus</i>	Imipenema ⁹	Gentamicina
		<i>C. jejuni</i>	Una fluoroquinolona ³ , una eritromicina	Tetraciclina ⁴ , gentamicina ⁷
		<i>Citrobacter</i>	Gentamicina, cefalosporina de tercera generación ⁶	Fluoroquinolona ³ , imipenema ⁹ , tobramicina, cloranfenicol ⁷ , amikacina
		<i>Enterobacter</i>	Imipenema ⁹	Cefalosporina de tercera generación ⁶ , para infecciones séricas con ciprofloxacina o gentamicina, gentamicina, tobramicina, amikacina, fluoroquinolona ³ , carboxipenicilina o acilaminopenicilina ²² , aztreonam ²³ , TMT-SMX, cloranfenicol ⁷
		<i>Escherichia coli</i> ²⁴	Ampicilina, cefalosporina ⁶ , fluoroquinolona ³ , TMT-SMX ²⁶	Gentamicina ²⁵ , tobramicina, amikacina, imipenema ⁹ , aztreonam ²³ , cloranfenicol ⁷
O t r o s b a c i l o s g r a m n e		<i>Helicobacter pylori</i>	Tetraciclina con metronidazol y subsalicilato de bismuto	Amoxicilina con metronidazol y subsalicilato de bismuto, tetraciclina con claritromicina y subsalicilato de bismuto, claritromicina con omeprazol
		<i>Klebsiella</i> ²⁴	Cefalosporina ⁶	Imipenema ⁹ , gentamicina ²⁵ , o tobramicina, amikacina,cloranfenicol ⁷ , TMT-SMX ²⁶ , carboxipenicilina o acilaminopenicilina ²² , amoxicilina-ácido clavulánico,ampicilina-sulbactam, aztreonam ²³ , fluoroquinolona ³
		<i>Proteus mirabilis</i> ²⁴	Ampicilina	Una cefalosporina, gentamicina o tobramicina, cloranfenicol ⁷ , carboxipenicilina o acilaminopenicilina ²² ,

**g
a
t
i
v
o
s**

		imipenema ⁹ , TMT-SMX, aztreonam ²³ , fluoroquinolona ³
<i>no-mirabilis</i> ²⁴ , <i>incluyendo P. vulgaris</i> , <i>Morganella morganii</i> y <i>Providencia rettgeri</i>	Cefalosporina de segunda o tercera generación ⁶	Gentamicina, tobramicina, amikacina, carboxipenicilina o acilaminopenicilina ²² , cloranfenicol ⁷ , imipenema ⁹ , aztreonam ²³ , ampicilina-sulbactam, ticarcilina-ácido clavulánico, piperacilina-tazobactam, amoxicilina-ácido clavulánico, fluoroquinolona ³
<i>Providencia stuartii</i>	Cefalosporina de segunda o tercera generación	Aminoglucósidos, TMT-SMX ²⁶ , imipenema ⁹ , aztreonam ^{9,23} , carboxipenicilina o acilaminopenicilina ²² , fluoroquinolona ³ ,
<i>Salmonella typhi</i>	Ceftriaxona o fluoroquinolona ³	Cloranfenicol o ampicilina ²⁷ , TMT-SMX
Otras especies de <i>Salmonella</i>	Ceftriaxona o cefotaxima o una fluoroquinolona ³	Ampicilina o amoxicilina, TMT-SMX,cloranfenico ¹⁷
<i>Serratia</i>	Cefalosporina de tercera generación	Gentamicina o amikacina, carboxipenicilina o acilaminopenicilina ²² , cloranfenicol ⁷ , imipenema ⁹ , aztreonam,fluoroquinolona ³
Shigella	Fluoroquinolona ³	TMT-SMX, ampicilina, ceftriaxona, cefixima
<i>Acinetobacter (Herellea)</i>	Imipenema ⁹	Tobramicina, gentamicina, amikacina, doxiciclina, minociclina, carboxipenicilina o acilaminopenicilina ²² , TMT-SMX, una fluoroquinolona ³ , ceftazidima
<i>Aeromonas hydrophilia</i>	TMT-SMX ²	Fluoroquinolona ³ , gentamicina, tobramicina, imipenema ⁹
<i>Bartonella henselae</i> (enfermedad por rasguño de gato)	Ciprofloxacina ³	TMT-SMX, gentamicina, rifampicina
<i>Bartonella henselae</i> (angiomatosis bacilar)	Una eritromicina	Doxiciclina
<i>Brucella</i>	Tetraciclina, con gentamicina o estreptomina	Rifampicina ² , con una tetraciclina, cloranfenicol ⁷ , con o sin estreptomina; TMT-SMX ² con o sin gentamicina

e
s

<i>Eikenella corrodens</i>	Ampicilina	Eritromicina, tetraciclina ⁴ , amoxicilina-ácido clavulánico, ampicilina-sulbactam, ceftriaxona
<i>Francisella tularensis</i> (tularemia)	Estreptomina	Gentamicina, tetraciclina ⁴ , cloranfenicol ⁷
<i>Fusobacterium</i>	Penicilina	Clindamicina, metronidazol, cloranfenicol ⁷ , cefoxitina
<i>Gardnerella</i> (antes <i>Hemophilus</i>) vaginalis	Metronidazo ¹² (oral)	Clindamicina intravaginal u oral
<i>Hemophilus influenzae</i> Bronquitis, otitis media	TMT-SMX	Ampicilina o amoxicilina ⁴ , tetraciclina ⁴ , sulfomamica con o sin eritromicina, amoxicilina-ácido clavulánico, axetilo de cefuroxima, ceftizoxima, claritromicina, axitromicina, fluoroquinolona ³
Meningitis, epiglotitis, infecciones que ponen en peligro la vida	Cefotaxima o ceftriaxona	Cloranfenicol ²⁸
<i>Legionella pneumophila</i> (enfermedad de los legionarios)	Eritromicina	Rifampicina ²⁹ , TMT-SMX ² , claritromicina, fluoroquinolona ³ , azitromicina
<i>L. micdadei</i>	Eritromicina	Rifampicina ² , TMT-SMX ²
<i>Pasteurella multocida</i>	Penicilina G	Tetraciclina ⁴ , cefalosporina ⁶ , amoxicilina-ácido clavulánico, ampicilina-sulbactam
<i>Calymmatobacterium granulomatis</i> (granuloma inguinal)	Tetraciclina ⁴	Estreptomina, TMT-SMX, una eritromicina
<i>H. ducrey</i> (chancroide)	Ceftriaxona o eritromicina o azitromicina	Una fluoroquinolona
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
Infección urinaria	Fluoroquinolona ³	Gentamicina o tobramicina, amikacina; ceftazidima ⁶ con o sin gentamicina o tobramicina; imipenema ⁹ , aztreonam ²³ , una carboxipenicilina o acilaminopenicilina ²²
Otras infecciones	Gentamicina o tobramicina con o sin carboxipenicilina o acilamino-penicilina ²² ,	Amikacina, con o sin carboxipenicilina o acilamino-penicilina ²² , ciprofloxacina ⁷

b a c i l o s g r a m n e g a t i v o s	O t r o s		ceftazidima, imipenema ⁹ , aztreonam ²³ , solo o con gentamicina o tobramicina	
		P. cepacia	TMT-SMX	Cloranfenicol ⁷ , ceftazidima ² , imipenema ^{2,9}
		<i>Streptobacillus moniliformis</i> (fiebre por mordedura de rata)	Penicilina G	Tetraciclina ⁴ , estreptomicina
		<i>Vibrio cholerae</i>	Tetraciclina ⁴	TMT-SMX, fluoroquinolona ³
		<i>V. vulnificus</i>	Tetraciclina ⁴	Cefotaxima
		Agentes de la estomatitis de Vincent (boca de las trincheras)	Penicilina G	Tetraciclina ⁴ , eritromicina
		<i>Xanthomonas maltophilia</i>	TMT-SMX	Minociclina, ceftazidima ⁶ , fluoroquinolona ³
		(antes <i>Pseudomonas</i>) <i>Yersinia enterocolitica</i>	TMT-SMX ²	Fluoroquinolona, gentamicina ² , tobramicina ² , amikacina, cefotaxima ^{2,6} o ceftizoxima ^{2,6}
		<i>Y. pestis</i> (peste)	Estreptomicina	Tetraciclina ⁴ , cloranfenicol ⁷ , gentamicina ²
	á c i d o r e s i s t e n t	<i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>	Claritromicina o azitromicina más uno o más de los siguientes: etambutol, rifabutina, ciprofloxacina, rifampicina, clofazimina, amikacina	---
		<i>M. fortuitum</i>	Amikacina ² , doxiciclina ² , o ambas	Rifampicina ² , cefoxitina, sulfonamida
		<i>M. kansasii</i>	Isoniacida con rifampicina, con o sin etambuto o estreptomicina	Cicloserina, etionamida, claritromicina
		<i>M. leprae</i>	Dapsona ⁷ con rifampicina, con o sin clofazimina	Minociclina ⁴ , ofloxacina ³ , claritromicina
		<i>M. marinum</i> (balnei) ³⁰	Minociclina	TMT-SMX, rifampicina, etambutol, claritromicina, doxiciclina

e s	<i>M. tuberculosis</i> ³¹	Isoniacida con rifampicina y pirazinamida con o sin etambutol o estreptomina	Ciprofloxacina u ofloxacina, agentes de tercera línea
Actinomicetos	<i>Actinomyces israelii</i>	Penicilina G	Tetraciclina ⁴ , eritromicina, clindamicina
	<i>Nocardia</i>	TMT-SMX	Minociclina, sulfisoxazol, imipenem ⁹ , amikacina ² , cicloserina
H o n g o s	<i>Aspergillus</i>	Anfotericina B ⁷	Itraconazol
	<i>Blastomyces dermatitidis</i>	Anfotericina B ⁷ o itraconazol	Ketoconazol
	<i>Candida</i>	Anfotericina B ^{7,32} o fluconazol	Ketoconazol, itraconazol, flucitosina ³³ , nistatina (oral o tópica), miconazol (tópico) ³⁴ , clotrimazol (tópico)
	<i>Coccidioides immitis</i>	Anfotericina B ⁷ o fluconazol	Ketoconazol, itraconazol
	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Anfotericina B ⁷ , con o sin flucitocina ³⁵	Fluconazol, itraconazol
	<i>Histoplasma capsulatum</i>	Anfotericina B o itraconazol	Ketoconazol
	Ficomicetos (v.gr., <i>Mucor</i>)	Anfotericina B	Sin alternativa
	<i>Sporothrix schenckii</i> (esporotricosis)	Anfotericina B ⁷ o itraconazol	Solución saturada de yoduro de potasio ⁴⁶
C l a m i d i a s	<i>Chlamydia psittaci</i> (psitacosis)	Tetraciclina ⁴	Cloranfenicol ⁷
	<i>C. trachomatis</i>		
	Conjuntivitis por inclusión	Una eritromicina (oral o IV)	Sulfonamida (tópica y oral)
	Linfogranuloma venéreo	Tetraciclina ⁴	Eritromicina
	Neumonía	Eritromicina	Sulfonamida
	Tracoma	Azitromicina	Tetraciclina ⁴ (tópica y oral), una sulfonamida (tópica y oral)
	Uretritis o enfermedad pélvica inflamatoria	Doxiciclina o azitromicina	Eritromicina, ofloxacina, sulfisoxazol, amoxicilina
	<i>C. pneumoniae</i>	Eritromicina o claritromicina; tetraciclina	---
Micoplasma	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Eritromicina ³⁷ o tetraciclina ⁴	Claritromicina, azitromicina

	Ureaplasma urealyticum	Una eritromicina	Tetraciclina ⁴ , claritromicina
Rickettsias	Varias rickettsias Fiebre manchada de las Montañas Rocallosas, tifos epidérmicos y endémico (murino), rickettsiosis pustulosa, fiebre Q, tifo de los matorrales	Tetraciclina ⁴	Cloranfenicol ⁷ , fluoroquinolona ³
Espiroquetas	<i>Borrelia burgdorferi</i> (enfermedad de Lyme)	Doxiciclina o amoxicilina o ceftriaxona	Penicilina, eritromicina, claritromicina, azitromicina
	<i>B. recurrentis</i> (fiebre recurrente)	Tetraciclina ⁴	Penicilina G
	Leptospira	Penicilina G	Tetraciclina ⁴ , eritromicina
	Treponema pallidum	Penicilina G	Tetraciclina ⁴ , eritromicina ceftriaxona
Virus	Herpes simple		
	Diseminado	Aciclovir	Vidarabina, foscarnet ²
	Encefalitis	Aciclovir	Vidarabina
	Genital	Aciclovir	Vidarabina, foscarnet ²
	Queratitis	Trifluridina (tópica)	Idoxuridina (tópica), vidarabina (tópica)
	Neonatal	Aciclovir	Vidarabina
	VIH ³⁸	Los esquemas terapéuticos están cambiando con rapidez	-
	Citomegalovirus	Ganciclovir o foscarnet ²	Ninguno
	Influenza A	Amantadina o rimantadina	Sin alternativa
	Virus sincial respiratorio	Ribavirina	Ninguno
	Varicela-zoster	Aciclovir	Foscarnet
	Hepatitis B o C	Interferón alfa-2b	Ninguno

Nota: Los superíndices se refieren a las notas al final de la tabla

1. Algunas cepas de *S. aureus* y muchas cepas de *S. epidermidis* son resistentes a las penicilinas resistentes a la penicilinasa: estas cepas son también resistentes a las cefalosporinas.

2. Esta indicación no está aprobada por la FDA.

3. Para la mayoría de las infecciones, ciprofloxacina u ofloxacina por vía oral o IV. Para las infecciones de las vías urinarias puede usarse norfloxacina, lomefloxacina o enoxacina. Ninguno de estos medicamentos se recomienda en niños.

4. Se prefiere la tetraciclina en la mayor parte de los casos. La doxiciclina es la más segura en el

tratamiento de infecciones extrarrenales en pacientes con insuficiencia renal. Deben evitarse las tetraciclinas en las mujeres embarazadas y en niños menores de ocho años.

5. En infecciones graves se administra penicilina G cristalina por vía parenteral. Para infecciones menos severas producidas por neumococos, estreptococos del grupo A, gonococos o *Treponema pallidum*, se administra penicilina procaína por vía intramuscular una o dos veces al día. Para infecciones leves por estreptococos y neumococos es preferible administrar penicilina V por vía oral en lugar de penicilina G oral. La penicilina G benzatínica se administra por vía intramuscular (una vez cada mes para la profilaxis de la fiebre reumática; una inyección única para el tratamiento de la faringitis estreptocócica del grupo A) cuando se tienen dudas acerca de la tolerancia de la vía oral en el paciente; para el tratamiento de la sífilis, se administran de una a tres dosis a intervalos semanales, dependiendo del estadio de la enfermedad.

6. Algunas veces las cefalosporinas se utilizan como alternativas de la penicilina en pacientes con sospecha de alergia a la misma, pero no en individuos con hipersensibilidad grave (en especial reacciones de anafilaxia inmediata o de urticaria acelerada). Los pacientes que tienen reacciones alérgicas a la penicilina pueden presentar reacciones de hipersensibilidad a las cefalosporinas. Sólo las cefalosporinas de tercera generación son eficaces en el tratamiento de la meningitis bacteriana.

7. En vista de la aparición de reacciones adversas, este medicamento debe emplearse sólo para el tratamiento de infecciones graves y cuando otros fármacos menos tóxicos sean ineficaces.

8. Para infecciones severas, debe utilizarse la nafcilina o la oxacilina por vía intravenosa. Para infecciones leves (v.gr., piel y tejidos blandos), puede emplearse la cloxacilina, dicloxacilina u oxacilina por vía oral. Del 1 al 2 por ciento de las cepas de *S. aureus* son resistentes a las penicilinas resistentes a la penicilinasa (y por lo común a las cefalosporinas también), pero son sensibles a la vancomicina. Las dosis elevadas de penicilina G, ampicilina, amoxicilina, carbenicilina o ticarcilina no superan clínicamente la resistencia de los estafilococos productores de la penicilinasa a estos medicamentos.

9. La imipenema es un antibiótico beta-lactámico que debe utilizarse con precaución en pacientes alérgicos a penicilinas o cefalosporinas. El meropenem es un carbapenem semejante.

10. Las pruebas de sensibilidad in vitro con cefalosporinas o penicilinas pueden dar resultados erróneos a causa de heterorresistencia y de que estos antibióticos pueden ser sólo bacteriostáticos. Para infecciones graves, como la endocarditis, es preferible la vancomicina (para detalles ver el texto).

11. Algunos médicos prefieren la combinación de penicilina G con estreptomina para el tratamiento en las primeras dos semanas de la endocarditis debida a estreptococos viridans.

12. Varios aminoglucósidos (estreptomina, kanamicina y gentamicina) se utilizan en combinación sinérgica con la penicilina o vancomicina. A causa de la aparición de cepas de enterococos resistentes a la acción sinérgica con estreptomina (pero no a la gentamicina), la gentamicina es el aminoglucósido preferido en la combinación.

13. Medicamento en etapa de investigación en los Estados Unidos (Targocid Hoechst Marion Roussel)

14. Medicamento en etapa de investigación en los Estados Unidos (Synercid-Rhone-Pulenc Rover)

15. Contraindicada en el embarazo o en pacientes con insuficiencia renal.

16. En pacientes con alergia importante a la penicilina, la eritromicina es la alternativa para las infecciones respiratorias, y el cloranfenicol es la alternativa preferida para la meningitis. Muy pocas cepas de neumococos presentan resistencia elevada contra la penicilina y la mayor parte de otros antibióticos, excepto vancomicina.

17. Algunas cepas de neumococos y estreptococos de grupo A son resistentes a la eritromicina.

18. Puede administrarse antibióticos por vía oral en el tratamiento de la enterocolitis pseudomembranosa relacionada con antibióticos. La vancomicina es el medicamento de elección, pero parece ser que el metronidazol es tan eficaz y mucho menos costoso.

19. Pueden ser necesarias grandes dosis de penicilina G o ampicilina (o amoxicilina), debido a que algunas cepas son relativamente resistentes a estos antibióticos. Los gonococos productores de penicilina, que son mucho más resistentes a la penicilina, han aparecido recientemente en los Estados Unidos; cuando se sabe que los pacientes están infectados con estas cepas, la espectinomicina es el tratamiento de elección.

20. Algunas cepas de gonococos son resistentes a la espectinomicina; para el tratamiento de estas cepas deben emplearse cefoxitina, cefuroxima, cefotaxima, ceftizoxima o TMT-SMX.

21. En pacientes con infecciones del SNC debe usarse metronidazol o cloranfenicol.

22. Las carboxipenicilinas son la carbenicilina y la ticarcilina: las acilaminopenicilinas son la mezlocilina, la azlocilina y la piperacilina. Cuando alguno de estos medicamentos se utiliza para una

infección grave, también se recomienda un aminoglucósido.

23. El aztreonam es un antibiótico beta-lactámico; aunque no constituye aparentemente un problema la sensibilidad cruzada, debe utilizarse con precaución en pacientes alérgicos a las penicilinas, cefalosporinas o imipenem.

24. El tratamiento inicial para las infecciones del aparato urinario agudas no complicadas, mientras se esperan los resultados de los cultivos y pruebas de sensibilidad, a menudo es una sulfonamida oral como el sulfisoxazol. Las alternativas incluyen la ampicilina o amoxicilina oral. Cuando el agente causal es un microorganismo del grupo de *Klebsiella*, podría utilizarse una cefalosporina oral: si se trata de *Proteus* no *mirabilis*, puede administrarse una indanil carbenicilina.

25. En los pacientes gravemente enfermos, se combina una aminoglucósido con una cefalosporina.

26. Principalmente en el tratamiento de las infecciones del aparato urinario no complicadas.

27. En los casos más leves puede ser eficaz la ampicilina o amoxicilina.

28. Algunas cepas encapsuladas de *Haemophilus influenzae* (tipo b) y algunas cepas no encapsuladas son resistentes a la ampicilina algunas cepas raras son resistentes al cloranfenicol. La combinación de cloranfenicol y ampicilina (o cloranfenicol solo) debe administrarse para el tratamiento inicial de la meningitis o epiglotitis en niños, hasta que se identifique el microorganismo y se determine su sensibilidad. En adultos con meningitis de etiología desconocida y un frotis con tinción de Gram indeterminado, y en quienes exista sospecha de afección por *H. influenzae*, se añade cloranfenicol a la ampicilina (o penicilina G) durante las primeras 24 horas hasta que se cuente con los resultados de los cultivos. La ampicilina es el medicamento de elección cuando se demuestra que la cepa infectante de *H. influenzae* es sensible a este fármaco.

29. La FDA no ha aprobado esta indicación en EUA. Por lo tanto, la demostración de su posible eficacia proviene de pruebas de sensibilidad in vitro y por el tratamiento de infecciones producidas en animales de experimentación. En ambas situaciones, *Legionella pneumophila* es muy sensible a la rifampicina.

30. La mayoría de las infecciones curan por sí solas sin tratamiento.

31. Se encuentran disponibles diversos programas de tratamiento con combinación de medicamentos.

32. La anfotericina B por vía intravenosa es el medicamento de elección para las infecciones sistémicas por *Candida*. Si puede demostrarse sinergismo in vitro con la flucitosina, está indicada la combinación. La nistatina oral es el medicamento de elección de las infecciones gastrointestinales y de la moniliasis oral. La nistatina, el miconazol o el clotrimazol por vía tópica son útiles para las infecciones cutáneas y vaginales.

33. Algunas cepas de *Candida* pueden ser resistentes a la flucitosina, o desarrollar resistencia durante el tratamiento. Puede ocurrir depresión de la médula ósea por flucitosina en pacientes con insuficiencia renal.

34. El miconazol IV parece ser un medicamento prometedor en el tratamiento de la coccidioidomicosis, en particular cuando la anfotericina B ha fracasado o no es tolerada. Se está estudiando su papel en el tratamiento de la meningitis por criptococos en pacientes que no toleran la anfotericina B.

35. El tratamiento combinado de la meningitis criptocócica con anfotericina B y flucitosina puede lograr la esterilización más rápida del LCR. El tratamiento combinado parece disminuir la toxicidad de la anfotericina B al permitir cierta reducción en la dosis sin perder el efecto terapéutico.

36. Sólo para el tratamiento de la forma linfocutánea.

37. La eritromicina y las tetraciclinas son igualmente eficaces en el tratamiento de la neumonía por micoplasma. Debido a la semejanza clínica inicial de algunos casos de enfermedad de los Legionarios y la neumonía por micoplasma, y en vista de que la eritromicina es eficaz en ambas enfermedades, éste es el medicamento de elección en pacientes con sospecha de neumonía por micoplasma.

38. Las guías de tratamiento para las infecciones por VIH están cambiando con rapidez.

PENICILINAS

Las penicilinas son antibióticos bactericidas que impiden la síntesis del peptidoglicano que constituye la pared celular bacteriana al unirse a las llamadas proteínas fijadoras de penicilina en la pared celular. Las proteínas fijadoras de penicilina

se localizan en la superficie interna de la membrana celular; y son enzimas responsables del enlace de elementos individuales de la pared celular bacteriana. Se han identificado cuando menos ocho proteínas fijadoras de penicilina; la penicilina y otros antibióticos b-lactámicos poseen una afinidad diferente para cada una de las proteínas fijadoras de penicilina.⁴⁹

Las penicilinas pueden clasificarse en subgrupos basándose en su estructura, sensibilidad a la b-lactamasa y espectro de acción [*ver figura 1*]; las dosis varían de acuerdo con el tipo y gravedad de la infección [*ver tabla 6*]. Por lo general los efectos colaterales de la penicilina son compartidos por todos sus derivados [*ver tabla 7*]; sin embargo, es más probable que la meticilina produzca nefritis intersticial, que las penicilinas de amplio espectro, como la ampicilina, causen colitis pseudomembranosa y que las penicilinas con sustituciones alfa-carboxilo, como la ticarcilina, alteren más la función plaquetaria.⁵⁰ Es posible que los pacientes alérgicos a una penicilina sean alérgicos a las demás penicilinas. Por lo tanto, los antecedentes del paciente son muy importantes para excluir las posibles alergias a la penicilina; las pruebas cutáneas también pueden ser de utilidad.^{51,52} En enfermos alérgicos a la penicilina pueden emplearse procedimientos de desensibilización cuando no es posible utilizar antibióticos alternos (ver adelante).⁵³

Figura 1
Estructuras de las penicilinas

Tabla 6 Dosis de antibióticos para el tratamiento de infecciones bacterianas y micóticas en adultos con función renal normal

Clase de medicamento	Agente específico	Infecciones leves *			
		Oral		Intramuscular	
		Dosis diaria	Intervalo	Dosis diaria	Intervalo
Penicilinas susceptibles a la penicilinasa	Penicilina G	0.8-3.2 millones de unidades	6 hr	12 millones de unidades	8 hr
	Penicilina G benzatínica	---	---	1.2-2.4 millones de unidades	Ver R. 1
	Penicilina G procaínica	---	---	0.6-4.8 millones de unidades	6-24
	Penicilina V	0.8-3.2 millones de unidades (0.5-2.0 g)	6 hr	---	---
Penicilinas susceptibles a la penicilinasa con actividad contra bacilos gram negativos	Amoxicilina	750mg-1.5 g	8 hr	---	---
	Ampicilina	1-4 g	6 hr	1-2 g	6 hr
	Azlocilina	---	---	---	---
	Indanil sódico de carbenicilina	---	---	---	---
	Mezlocilina	---	---	---	---
	Piperacilina	---	---	Ver R.3	Ver R.3
	Ticarcilina	---	---	Ver R.4	Ver R.4
Penicilinas resistentes a la penicilinasa	Cloxacilina	1-3 g	6 hr	---	---
	Dicloxacilina	1-2 g	6 hr	---	---
	Meticilina	---	---	4 g	6 hr
	Nafcilina	2-4g ⁵	6 hr	2-3 g	4-6 hr
	Oxacilina	2-4 g	6 hr	1-2 g	6 hr
Penicilinas asociadas con inhibidores de b-lactamasa	Amoxicilina-ácido clavulánico	750 mg-1.5g (amoxicilina)	8 hr	---	---
	Ampicilina-sulbactam	---	---	1 g (ampicilina)	6 hr
	Piperacilina-tazobactam	---	---	---	---
	Ticarcilina-ácido clavulánico	---	---	---	---
Cefalosporinas	Cefaclor	750mg-1.5 g	8 hr	---	---
	Cefadroxil	500mg-2g	12-24 hr	---	---
	Cefamandol	---	---	2-4 g	6 hr

	Cefazolina	---	---	750mg-1.5 g	8 hr
	Cefepima	---	---	---	---
	Cefixima	400 mg	24 hr	---	---
	Cefmetazol	---	---	---	---
	Cefonicida	---	---	Ver R. 7.8	Ver R. 7.8
	Cefoperazona	---	---	Ver R. 7.8	Ver R. 7.8
	Ceforanida	---	---	Ver R. 7.8	Ver R. 7.8
	Cefotaxima	---	---	Ver R. 7.8	Ver R. 7.8
	Cefotetan	---	---	Ver R. 7.8	Ver R. 7.8
	Cefoxitina	---	---	2-4 g	6 hr
	Cefpodoxima	200-800 mg	12 hr	---	---
	Cefprozil	500 mg-1 g	12-24 hr	---	---
	Ceftazidima	---	---	Ver R. 7.8	Ver R. 7.8
	Ceftibuten	400 mg	24 hr	---	---
	Ceftizoxima	---	---	Ver R. 7.8	Ver R. 7.8
	Ceftriaxona	---	---	Ver R. 7.8	Ver R. 7.8
	Cefuroxima	250-500 mg	12 hr	Ver R. 7.8	Ver R. 7.8
	Cefalexina	1-4 g	6 hr	---	---
	Cefapirina	---	---	2-3 g	6 hr
	Cefradine	1-4 g	6 hr	2 g	6 hr
	Loracarbef	400-800 mg	12 hr	---	---
Carbapenems	Imipenem-cilastatin	---	---	---	---
	Meropenem	---	---	---	---
Monobactams	Aztreonam	---	---	1-2 g	8-12 hr
Aminoglucósidos	Amikacina	---	---	---	---
	Gentamicina	---	---	3-5 mg/kg ¹¹	8 hr
	Kanamicina	---	---	---	---
	Neomicina	Ver R. 15	Ver R. 15	---	---
	Netilmicina	---	---	4-6 mg/kg ^{11,12}	8 hr
	Estreptomicina	---	---	1-2 g	12 hr
	Tobramicina	---	---	3-5 mg/kg ¹¹	8 hr

Tetraciclinas	Demeclociclina	600 mg	6 hr	---	---
	Doxiciclina	100-200 mg ¹⁷	12 hr	---	---
	Minociclina	200 mg ²⁹	12 hr	---	---
	Oxitetraciclina	1-2 g	6 hr	Ver R. 21	Ver R. 21
	Tetraciclina	1-2 g	6 hr	Ver R. 21	Ver R. 21
Eritrmicinas	Azitromicina	500 mg día 1,250 mg días 2-5	24 hr	---	---
	Claritromicina	500 mg-1 g	12 hr	---	---
	Diritromicina	500 mg	24 hr	---	---
	Eritromicina	1-2 g	6 hr	Ver R. 21	Ver R. 21
	Estolato de eritromicina ²³	1-2 g	6 hr	---	---
Sulfonamidas	Sulfadiazina	2-4 g ²⁴	6 hr	---	---
	Sulfisoxazol	2-6 g ²⁴	6 hr	---	---
	Trimetoprim sulfametoxazol	4 tabletas ²⁵	12 hr	---	---
Agentes antibacterianos diversos	Clindamicina	600 mg-1.8 g	6 hr	600 mg-1.2g	6-8 hr
	Cloranfenicol	1.5-3.0 g	6 hr	Ver R. 26	Ver R. 26
	Metronidazol	250 mg	8 hr	---	---
	Espectinomicina	---	---	2 g ²⁸	Inyección única
	Trimetoprim	200 mg	12 hr	---	---
	Vancomicina	2 g ²⁹	6 hr	---	---
Desinfectantes del aparato urinario	Mandelato de metenamina	---	---	---	---
	Hipurato de metenamina	---	---	---	---
	Acido nalidixico	---	---	---	---
	Nitrofurantoína	---	---	---	---
Medicamentos antimicóticos	Anfoterecina B	---	---	---	---
	Fluconazol ³¹	100-200 mg ³²	24 hr	---	---
	Fluocitocina	50-150 mg/kg ³³	6 hr	---	---
	Itraconazol	100-400 mg	12 o 24 hr	---	---
	Ketoconazol	200 mg ³³	24 hr	---	---
	Miconazol	---	---	---	---
	Nistatina	1.5-3.0 millones de unidades	8 hr	---	---
Quinolonas	Ciprofloxacina ³⁶	500 mg	12 hr	---	---

	Lomefloxacin	400 mg	24 hr	---	---
	Norfloxacin		---	---	---
	Ofloxacin	400- 800 mg	12 hr	---	---
Infecciones del aparato urinario no complicadas		Infecciones graves y sistémicas⁺			
Oral		Intramuscular		Intravenosa	
Dosis diaria	Intervalo	Dosis diaria	Intervalo	Dosis diaria	Intervalo
---	---	---	---	4 -24 millones de unidades	2-4 hr
---	---	---	---	---	---
---	---	---	---	---	---
---	---	---	---	---	---
750 mg-1.5 g	8 hr	---	---	---	---
2-4 g	6 hr	---	---	4-12 g	2-4 hr
---	---	---	---	12-18 g	4 hr
4-8 tabletas ²	6 hr	---	---	---	---
---	---	---	---	12-18 g	4 hr
---	---	Ver R. 3	Ver R. 3	12-18 g	4 hr
---	---	---	---	16-24 g	3-6 hr
---	---	---	---	---	---
---	---	---	---	---	---
---	---	---	---	6-12 g	4-6 hr
---	---	---	---	4-12 g	4-6 hr
---	---	---	---	4-12 g	4-6 hr
750 mg (amoxicilina)	8 hr	---	---	---	---
---	---	1-2 g (ampicilina)	6 hr	1-2 g(ampicilina)	6 hr
---	---	---	---	12 g(piperacilina)	6 hr
---	---	---	---	12-18 g (ticarcilina)	4-6 hr
750 mg-1.5 g	8 hr	---	---	---	---
500 mg-2 g	12-24 hr	---	---	---	---
---	---	---	---	4-12 g	2-4 hr
Ver R. 6	Ver R. 6	2-3 g	6-8 hr	2-6 g	6-8 hr
400 mg	24 hr	---	---	---	---
---	---	---	---	2-4 g	12 hr

---	---	---	---	4-8 g	6-12 hr
---	---	---	---	0.5-2.0 g	12-24 hr
---	---	---	---	2-12 g	6-8 hr
---	---	---	---	1-2 g	12 hr
---	---	---	---	2-12 g	4-6 hr
---	---	---	---	2-6 g	12 hr
---	---	---	---	4-12 g	4 hr
200 mg	12 hr	---	---	---	---
---	---	---	---	---	---
---	---	---	---	2-6 g	8-12 hr
400 mg	24 hr	---	---	---	---
---	---	---	---	2-6 g	8-12 hr
---	---	---	---	1-4 g	12-24 hr
---	---	---	---	3-6 g	6 hr
1-4 g	6 hr	---	---	---	---
---	---	---	---	4-12 g	2-4 hr
2 g	6 hr	---	---	3-8 g	4-6 hr
400 mg	12 hr	---	---	---	---
---	---	---	---	1-4-8 g	6-8 hr
---	---	---	---	3 g	8 hr
---	---	---	---	3-8 g	6-8 hr
---	---	15 mg/kg ⁹	8-12 hr	15 mg/kg ¹⁰	8 hr
---	---	3-5 mg/kg	8 hr	3-5 mg/kg ¹²	8 hr
---	---	15 mg/kg ¹³	8-12 hr	15 mg/kg ¹⁴	8 hr
---	---	---	---	---	---
---	---	4-6 mg/kg	8 hr	4-6 mg/kg ¹⁶	8 hr
---	---	1-2 g	12 hr	---	---
---	---	3-5 mg/kg	8 hr	3-5 mg/kg	8 hr
600 mg	6 hr	---	---	---	---
100-200 mg ¹⁷	12 hr	---	---	100-200 mg ¹⁸	12 hr
200 mg ¹⁹	12 hr	---	---	200 mg ²⁰	12 hr
1-2 g	6 hr	---	---	---	---
1-2 g	6 hr	Ver R. 21	Ver R. 21	750 mg-1.0 g	6-12 hr
---	---	---	---	---	---
---	---	---	---	---	---
---	---	---	---	---	---
---	---	Ver R 21	Ver R 21	2-4 g	6 hr

---	---	---	---	---	---
2-4 g ²⁴	6 hr	---	---	---	---
2-6 g ²⁴	6 hr	---	---	100 mg/kg ²⁴	4-6 hr
4 tabletas ²⁵	12 hr	---	---	8-12 mg/kg ²⁵ (trimetoprim)	6 hr
---	---	1.2-2.4 g	6-8 hr	1.8-3.0 g	6-8 hr
1.5-2.0 g ²⁷	6 hr	Ver R. 26	Ver R. 26	2-4 g	6 hr
---	---	---	---	30 mg/kg	6 hr
---	---	---	---	---	---
200 mg	12 hr	---	---	---	---
---	---	---	---	1-2 g	6-12 hr
4 g	6 hr	---	---	---	---
2 g	12 hr	---	---	---	---
2-4 g	6 hr	---	---	---	---
200-400 mg	6 hr	---	---	No se recomienda	---
---	---	---	---	0.25-1.0 mg/kg ³⁰	24 hr
---	---	---	---	200 mg ³¹	24 hr
---	---	---	---	---	---
---	---	---	---	---	---
---	---	Ver R. 32	Ver R. 32	Ver R. 32	Ver R. 32
---	---	---	---	600-3.6 ³⁰	8 hr
---	---	---	---	---	---
250-500 mg	12 hr	---	---	400 mg	12 hr.
400 mg	24 hr	---	---	---	---
800 mg	12 hr	---	---	---	---
400 mg	12 hr	---	---	800 mg	12 hr

Nota: Los superíndices se refieren a las notas al final de la tabla

* Infecciones de vías respiratorias superiores, tejidos blandos, etc.

+ Osteomielitis, oeritonitis, bacteremia, meningitis, endocarditis, etc.

Tabla 7 Reacciones adversas de las penicilinas

Frecuencia	Reacciones adversas
Frecuente	Exantemas (más común con ampicilina), reacciones alérgicas (rara vez anafilácticas), diarrea (más común con ampicilina oral)
Ocasional	Anemia hemolítica (con dosis altas por vía parenteral), fiebre por medicamentos, colitis pseudomembranosa (con las penicilinas de espectro amplio)
Raro	Crisis mioclónicas y convulsiones (después de dosis altas por vía parenteral, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal), nefritis intersticial, cistitis hemorrágica (metecilina), hipercalemia con posibles arritmias con la administración rápida de dosis elevadas de penicilina G, granulocitopenia, hemorragia debida a disfunción plaquetaria (después de tratamiento IV con dosis altas), tiempo de protrombina prolongado, o ambos, hepatitis (penicilinas semisintéticas como la oxacilina o amoxicilina-ácido clavulánico)

Penicilina G y penicilina V

La penicilina G, el primer antibiótico usado para infecciones sistémicas, sigue siendo el medicamento de elección para una gran cantidad de infecciones. No se ha observado resistencia a la penicilina entre los estreptococos del grupo A, los meningococos y *Treponema pallidum*, y la penicilina G es altamente eficaz en el tratamiento de la endocarditis bacteriana subaguda causada por bacterias sensibles. La penicilina G por vía oral continúa siendo un medio eficaz para el tratamiento de la faringitis estreptocócica. La penicilina V (fenoximetil penicilina) tiene el mismo espectro de actividad que la penicilina G, pero es más estable en el pH ácido del estómago y, por lo tanto, se absorbe mejor a partir del tubo digestivo; sin embargo, la penicilina V es más cara. Los niveles sanguíneos de penicilina V son más predecibles y son, en promedio, de dos a cinco veces mayores a los alcanzados con una dosis idéntica de penicilina G. Aunque todas las formas de penicilina introducidas a partir del descubrimiento de la penicilina G se prescriben por peso, todavía es usual que la penicilina G se prescriba por unidades. Para la interconversión, 1 mg de penicilina G equivale, aproximadamente, a 1,600 unidades.

La inyección intramuscular de penicilina G procaínica es casi indolora y el medicamento se absorbe con lentitud, por lo que las inyecciones se aplican cada 12 o 24 horas para el tratamiento de infecciones muy sensibles.

La meningitis y la endocarditis plantean problemas especiales de penetración a través de la barrera hematoencefálica y dentro de la vegetaciones, respectivamente. Por lo tanto, cuando estas enfermedades son producidas por microorganismos muy sensibles, se administran dosis elevadas de penicilina G acuosa por vía intravenosa a intervalos de dos a cuatro horas. En los pacientes con insuficiencia renal, estas dosis elevadas, y sobre todo cuando se administran de manera rápida, pueden producir neurotoxicidad e hipercalemia (10 millones de unidades de penicilina G contienen 16 mEq de K⁺). En la mayoría de los casos, la hipercalemia que acompaña a la insuficiencia renal puede tratarse con facilidad, y el uso de la penicilina G no representa ningún problema. Cuando se considera necesario, la penicilina G acuosa puede sustituirse por una sal sódica de penicilina G o una sal sódica de una penicilina similar, como la ampicilina.

Penicilinas resistentes a la penicilinasa

Existen cinco penicilinas resistentes a penicilinasa disponibles en los Estados Unidos. La introducción de la metecilina tuvo un gran impacto al principio de la década de los años 60, cuando las infecciones producidas por *S. aureus* resistentes a la

penicilina alcanzaron proporciones epidémicas. La meticilina parenteral ha sido remplazada en gran parte por la oxacilina y nafcilina, que son tan eficaces como la meticilina contra infecciones por *S. aureus* productor de penicilinasa. Son más activas que la meticilina (aunque menos activas que la penicilina G o ampicilina) contra los neumococos, diversos estreptococos y estafilococos penicilinas a negativos. Por lo tanto, poseen algunas ventajas en el tratamiento de infecciones mixtas que incluyen *S. aureus* y otros cocos gram positivos. Una forma de nefritis intersticial alérgica, denominada nefritis por meticilina (hematuria con proteinuria, exantema, fiebre e insuficiencia renal), parece ser más frecuente después de administrar meticilina, pero también ocurre con otras penicilinas o cefalosporinas.^{54,55} La cistitis hemorrágica también puede ocurrir como complicación del tratamiento con meticilina.⁵⁶ Más del 80 por ciento de la dosis IV de nafcilina se excreta en la bilis, lo cual constituye una ventaja cuando es necesario el tratamiento con dosis elevadas en pacientes con deterioro de la función renal.

La oxacilina y nafcilina pueden administrarse por vía oral y por vía parenteral. La eloxacilina y dicloxacilina están disponibles sólo como preparados orales. La oxacilina y sus dos derivados clorados se prefieren sobre la nafcilina para administración oral debido a la variabilidad en la absorción gastrointestinal de la nafcilina. La cloxacilina y dicloxacilina (de 1 a 2 g diariamente) se recomiendan a menudo en lugar de la oxacilina para el tratamiento por vía oral de las infecciones estafilocócicas leves porque producen niveles sanguíneos dos y cuatro veces mayores, respectivamente. Los tres medicamentos, sin embargo, se utilizan en forma satisfactoria para el tratamiento primario de las infecciones de tejidos blandos o como extensiones del tratamiento IV previo.

Penicilinas de amplio espectro sensibles a la penicilinasa (penicilinas de segunda generación)

La ampicilina tiene un grado de actividad más amplio que la penicilina G. Su espectro no sólo incluye a los neumococos, meningococos, gonococos y diversos estreptococos, sino también a diversos bacilos gram negativos. Al igual que la penicilina G, es dividida fácilmente por la b-lactamasa y es ineficaz en el tratamiento de las infecciones causadas por *S. aureus* y otros microorganismos que tienen la capacidad de elaborar esta enzima. En épocas recientes han aparecido plásmidos que confieren resistencia a la ampicilina en *Salmonella typhi*, *H. influenzae* y *N. gonorrhoeae*, microorganismos que antes eran uniformemente sensibles al medicamento. Al aumentar el uso de la ampicilina, se ha presentado una mayor resistencia entre cepas de *E. coli* y cepas de *Salmonella* no tifoídicas.

La ampicilina oral produce un nivel plasmático máximo inferior a la penicilina V. Las dosis orales mayores de 2 a 3 g diarios con frecuencia se acompañan de diarrea, por lo que resultan ineficaces; las infecciones graves requieren tratamiento IV.

La amoxicilina es químicamente idéntica a la ampicilina, excepto por la sustitución de un grupo -OH en lugar de un grupo -H en la cadena lateral. Su espectro de actividad es idéntico al de la ampicilina, pero se absorbe de manera más eficaz en el tubo digestivo que la ampicilina, y se encuentran concentraciones eficaces en la circulación durante el doble del tiempo.⁵⁷ Por lo tanto, la amoxicilina se administra cada ocho horas. En algunas situaciones los niveles sanguíneos prolongados y la menor incidencia de diarrea permiten un tratamiento más eficaz por vía oral que con la ampicilina. Una dosis única de amoxicilina puede ser útil para el tratamiento de las infecciones agudas no complicadas del aparato urinario inferior en las mujeres.⁵⁸

La bacampicilina se hidroliza in vivo en ampicilina y por lo tanto tiene un espectro de acción idéntico. La concentración en el suero de la bacampicilina administrada por vía oral es aproximadamente el doble que la de la ampicilina, pero este antibiótico no ofrece ventajas sobre la amoxicilina y es más caro.

Carboxipenicilinas de amplio espectro (penicilinas de tercera generación)

La sustitución de un grupo amino por uno carboxilo en la cadena lateral convierte a la ampicilina en carbenicilina. La

carbenicilina es activa contra la mayoría de los microorganismos sensibles a la ampicilina, pero es mucho menos activa que ésta cuando se compara en proporción al peso. Sin embargo, la ventaja de la carbenicilina es su mayor espectro de actividad contra bacilos gram negativos, incluyendo *P. aeruginosa*, especies de *Proteus*, con excepción de *mirabilis*, y algunas cepas de *Enterobacter*. La carbenicilina no se absorbe en el aparato gastrointestinal. El éster indanil carbenicilina es un ácido estable, adecuado para administración oral en el tratamiento de infecciones del aparato urinario por bacilos gram negativos sensibles, incluyendo *Pseudomonas* [ver tabla 6], pero los niveles sanguíneos son demasiado bajos para administrarse en infecciones de otra localización.

La ticarcilina es otra penicilina semisintética que posee virtualmente el mismo espectro de actividad microbiológica, propiedades farmacológicas y efectos colaterales que la carbenicilina. Es casi dos veces mas activa por gramo contra *P. aeruginosa* que la carbenicilina.

Acilaminopenicilinas de amplio espectro (penicilinas de cuarta generación)

Las acilaminopenicilinas, mezlocilina, piperacilina y azlocilina, tienen el espectro de actividad más amplio de todas las penicilinas.^{59,60} Aunque estos tres medicamentos se agrupan juntos como una nueva generación de penicilinas, en realidad son muy similares a las carboxipenicilinas anteriores, como la carbenicilina y la ticarcilina. Al igual que las carboxipenicilinas, las acilaminopenicilinas son derivados de la ampicilina. Los cinco antibióticos de los dos grupos son activos contra la mayoría de los microorganismos sensibles a la ampicilina, incluyendo gran parte de los neumococos y estreptococos, *N. meningitidis*, la mayoría del ascepas de *E. coli* y *P. mirabilis*, y contra las cepas de *H. influenzae* y *N. gonorrhoeae* no productoras de penicilinas. Sin embargo, ninguno de estos fármacos es superior a la ampicilina o a la penicilina en el tratamiento de infecciones causadas por estos microorganismos, y son ineficaces contra cepas de *S. aureus* productoras de penicilinas.

Las cinco penicilinas de espectro amplio difieren de la ampicilina en su mayor eficacia contra muchos anaerobios, incluyendo cerca del 50 por ciento de las cepas de *Bacteroides fragilis*. Sin embargo, el principal papel de estos antimicrobianos depende de su espectro de actividad contra bacilos gram negativos resistentes, que es algo más amplio para las acilaminopenicilinas que para las carboxipenicilinas. La mezlocilina, azlocilina y piperacilina son activas contra la mayoría de las cepas de *Klebsiella* y muchas de *Serratia*, mientras que la carbenicilina y la ticarcilina son inactivas contra la mayoría de estos microorganismos. Algunas cepas de *E. coli* son resistentes a la carbenicilina y ticarcilina, mientras que la mayoría son sensibles a las acilaminopenicilinas. La piperacilina es la más activa de las penicilinas contra *P. aeruginosa* y la azlocilina es casi tan eficaz, mientras que la mezlocilina es un poco menos activa y su eficacia es comparable a la de la carbenicilina y ticarcilina.

A pesar de estas diferencias in vitro, los estudios clínicos no han demostrado que las acilaminopenicilinas sean superiores a las carboxipenicilinas en el tratamiento de infecciones producidas por microorganismos sensibles a ambos grupos. Sin embargo, las nuevas cefalosporinas son preferibles para tratar infecciones por cepas resistentes de *Klebsiella* y *Serratia*. La aparición de resistencia es una preocupación con las acilaminopenicilinas; al igual que las carboxipenicilinas, por lo general estos nuevos fármacos deben combinarse con un aminoglucósido en el tratamiento de pacientes muy enfermos, en especial cuando están neutropénicos.

Los niveles séricos, distribución tisular, vida media y dosis recomendadas de la piperacilina, mezlocilina y azlocilina son similares a las de la ticarcilina. Sin embargo, a diferencia de la ticarcilina, la piperacilina, la mezlocilina y la azlocilina se excretan en la bilis y en la orina y no se acumulan en pacientes con insuficiencia renal. El contenido de sodio es menor en las acilaminopenicilinas que en las carboxipenicilinas. Los efectos tóxicos de ambos grupos parecen ser idénticos, con excepción de que es menos probable que la mezlocilina deteriore la función plaquetaria en comparación con los otros miembros de los dos grupos,^{50,61} Esta propiedad puede ser un factor determinante en la elección de tratamiento de pacientes trombocitopénicos.

Hasta el 50 por ciento de los pacientes que reciben dosis altas de una acilaminopenicilina durante periodos prolongados desarrollan una reacción adversa suficientemente seria como para justificar un cambio en el tratamiento; las principales reacciones adversas incluyen erupción cutánea, fiebre por medicamentos, eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia y alteraciones en las pruebas de función hepática.⁶²

Combinaciones de penicilina con inhibidores de la b-lactamasa

El principal mecanismo de resistencia a las penicilinas es la producción de enzimas b-lactamasas que hidrolizan el anillo b-lactámico, con lo cual vuelven inactivas a la molécula. El ácido clavulánico y el sulbactam son compuestos b-lactámicos que tienen escasa actividad antibacteriana intrínseca. Sin embargo, ambos se unen irreversiblemente a las b-lactamasas producidas por muchas bacterias, inactivando así estas enzimas, lo que permite que los microorganismos sean sensibles a las penicilinas sensibles a la b-lactamasa.⁶³

El ácido clavulánico se encuentra disponible con amoxicilina en presentación oral.⁶⁴ El sulbactam y tazobactam están disponibles con ampicilina en una preparación parenteral.⁶⁵ Además de mostrar actividad contra microorganismos sensibles a la ampicilina, la combinación también es activa contra varias bacterias resistentes a la ampicilina, incluyendo *Mcraxella catarrhalis*, cepas productoras de b-lactamasas de *H. influenzae*, *E. coli*, *Klebsiella penumoniae*, algunas especies de *Proteus* y *S. aureus* (excepto las cepas resistentes a la meticilina). Las combinaciones también son eficaces contra gonococos, enterococos y muchos anaerobios, incluyendo *B. fragilis*. Sin embargo, *P. aeruginosa* es resistente, así como muchas cepas de *Serratia* y *Enterobacter*.

La combinación amoxicilina-ácido clavulánico se ha utilizado de manera satisfactoria para tratar problemas como infecciones de vías respiratorias superiores e inferiores, infecciones del aparato urinario y mordeduras por animales y humanos. Las dosis recomendadas para esta combinación son similares a las de la amoxicilina sola. La combinación puede causar una incidencia más elevada de efectos gastrointestinales colaterales que la administración aislada de amoxicilina. No está claro si la combinación de amoxicilina y ácido clavulánico es clínicamente superior a los antimicrobianos más antiguos que son más baratos.

La combinación ampicilina-sulbactam se ha utilizado con éxito en el tratamiento de infecciones ginecológicas e intrabdominales, infecciones respiratorias superiores e inferiores e infecciones urinarias, cutáneas, de tejidos blandos, huesos y articulaciones. La combinación con dosis fija contiene 1 g de sulbactam por cada 2 g de ampicilina. La dosis habitual en el adulto para el tratamiento IV de infecciones graves es de 1 a 2 g del componente ampicilina cada seis horas.

El ácido clavulánico también está disponible en combinación con ticarcilina para administración intravenosa. La combinación es activa contra microorganismos sensibles a la ticarcilina y contra diversas bacterias resistentes a la misma, como *S. aureus* (excepto las cepas resistentes a la meticilina) y algunos bacilos gram negativos resistentes, incluyendo diversas especies de *Klebsiella*, *Serratia*, *Proteus* y *Pseudomonas*. La combinación ticarcilina-ácido clavulánico se ha utilizado con éxito en el tratamiento de infecciones pulmonares, del aparato urinario, del hueso y tejidos blandos y bacteremia.⁶⁶ Los efectos tóxicos y las dosis recomendadas son similares a los de la ticarcilina sola.

El tazobactam está disponible en combinación con piperacilina para su administración intravenosa.⁶⁷ La combinación es muy semejante a la ticarcilina-ácido clavulánico en su espectro de actividad, farmacocinética, toxicidad y costo. La dosis recomendada de 3 g de piperacilina y 375 mg de tazobactam cada seis horas para adultos con función renal normal es menor que la dosis recomendada para la piperacilina sola (18 g/día) y no es suficiente para algunas infecciones graves causadas por *P. aeruginosa*.⁶⁸

CEFALOSPORINAS

Las cefalosporinas y las cefamicinas (v.gr., cefoxitina y cefotetan), que son antibióticos estrechamente relacionados, constituyen un gran grupo de antibióticos b-lactámicos que se amplía con rapidez. Al igual que las penicilinas, a las que se parecen estructuralmente, las cefalosporinas son antimicrobianos bactericidas que inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana y tienen baja toxicidad intrínseca. Los efectos adversos son principalmente dolor local (con el uso intramuscular), deterioro de la función renal y reacciones alérgicas. También se ha comunicado que producen colitis pseudomembranosa [ver tabla 8]. Debido a que las cefalosporinas comparten reactividad inmunológica cruzada, es probable que los pacientes alérgicos a una cefalosporina lo sean para otras; también existe la posibilidad de reactividad cruzada en individuos alérgicos a la penicilina. Al igual que las nuevas penicilinas, las nuevas cefalosporinas tienen un espectro de actividad antimicrobiana extraordinariamente amplio, pero son muy caras.

Tabla 8 Reacciones adversas de las penicilinas	
Frecuencia	Reacciones adversas
Frecuente	Tromboflebitis después de la aplicación I.V., dolor en el punto de inyección intramuscular, síntomas gastrointestinales menores (especialmente diarrea)
Ocasional	Reacciones alérgicas, incluyendo exantema morbiliforme y urticaria, enfermedad del suero y anafilaxia, eosinofilia y fiebre por medicamentos, neutropenia y trombocitopenia reversible, colitis pseudomembranosa, diátesis hemorrágica (tiempo de protrombina prolongado)
Raro	Anemia hemolítica con reacción de Coombs directa positiva, aumento transitorio de TGO y fosfatasa alcalina, neumonitis intersticial, nefritis intersticial; la ingestión de alcohol produce una reacción parecida al disulfiram, litiasis vesicular (reportada después del uso de ceftriaxona), crisis convulsivas

Las cefalosporinas se agrupan en generaciones basándose en su espectro antibacteriano [ver tabla 9], en general, la actividad contra los cocos gram positivos disminuye de la primera a la tercera generación, mientras que aumenta el espectro de actividad contra los microorganismos gram negativos. Dentro de cada grupo, los agentes muestran diferencias farmacológicas relacionadas con distintos niveles séricos y vida media y, por lo tanto, las dosis recomendadas varían de manera sustancial. Las cefalosporinas de tercera generación también presentan una buena actividad en el líquido cefalorraquídeo; ninguno de los fármacos de primera generación y sólo un agente de segunda generación (cefuroxima) son eficaces en el tratamiento de la meningitis.

Tabla 9 Propiedades de las cefalosporinas

	Agente específico	Comentario*
P r i m e r a g e n e r a c i ó n	Oral	
	Cefadroxil	Vida media más prolongada
	Cefalexina	Más experiencia con este agente
	Cefradina	Propiedades similares a la cefalexina
	Parenteral	
	Cefazolina	Vida media más prolongada; bien tolerada cuando se administra por vía I.M.
	Cefapirina	Propiedades similares a otras cefalosporinas de primera generación
	Cefradine	Propiedades similares a otras cefalosporinas de primera generación
S e g u n d a g e n e r a c i ó n	Oral	
	Cefaclor	Actividad moderada contra <i>Hemophilus influenzae</i>
	Cefprozil	Activa contra <i>Hemophilus influenzae</i>
	Axetilo de cefuroxima	Activa contra <i>Hemophilus influenzae</i>
	Loracarbef	Carbacefema con propiedades y espectro semejante a la cefuroxima
	Parenteral	
	Cefamandol	Activa contra <i>H. influenzae</i> ; puede causar hemorragias
	Cefmetazol	Espectro y vida media similar a cefoxitina; puede causar e hemorragias
	Cefonicida	Espectro similar al cefamandol
	Ceforanida	Espectro similar al cefamandol
	Cefotetan	Espectro y vida media semejante a cefoxitina, vida media más a larga que la cefoxitina, puede causar hemorragias
	Cefoxitina	Activa contra <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Serratia</i> y <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
	Cefuroxima	Activa contra <i>H. influenzae</i> ; única cefalosporina de segunda generación autorizada para la meningitis (patógenos seleccionados)
T e r c e r a g e n e r a c i ó n	Oral	
	Cefixina	Más activa contra bacilos gram negativos, gonococos, <i>Moraxella catarrhalis</i> , y <i>H. influenzae</i> que otras cefalosporinas orales, pero mucho menos contra <i>Staphylococcus aureus</i> ; no activa contra <i>Pseudomonas</i>
	Cefpodoxima	Semejante a la cefixima, excepto por la pobre actividad contra <i>S. aureus</i>
	Ceftibuten	Semejante a la cefixima excepto por escasa actividad a contra neumococos y estafilococos
	Parenteral	

a c i ó n	Cefepima	Activa contra la mayoría de los cocos gram positivos (excepto enterococos y estafilococos meticilina-resistentes), <i>Neisseria</i> , <i>Hemophilus</i> , bacilos enterales gram negativos y <i>Pseudomonas</i>
	Cefoperazona	Más activa contra <i>Pseudomonas aeruginosa</i> pero menos a contra enterobacterias, puede causar hemorragia
	Cefotaxima	Más activa contra cocos gram positivos
	Ceftazidima	Más activa contra <i>Pseudomonas</i>
	Ceftizoxima	Propiedades semejantes a las de la cefotaxima
	Ceftriaxona	Vida media más prolongada, menos activa contra <i>Pseudomonas</i> , <i>B. fragilis</i>

Nota: la información detallada acerca de las diversas cefalosporinas se revisa en el texto.
 * Los agentes se comparan con otros miembros de la misma generación de cefalosporinas.

Cefalosporinas de primera generación

El espectro antibacteriano de las cefalosporinas de primera generación incluye a la mayoría de las bacterias gram positivas (*S. aureus*, neumococos, todos los estreptococos con excepción de los enterococos, *Actinomyces* y la mayoría de los anaerobios gram positivos). Las cefalosporinas son resistentes a la penicilinasa del *S. aureus*, por lo que son activas contra las cepas de *S. aureus* resistentes a la penicilina; sin embargo, son ineficaces contra las cepas de *S. aureus* resistentes a la meticilina. La eficacia clínica contra *S. epidermidis* y contra neumococos y especies de *Listeria* resistentes a la penicilina es escasa. Aunque las cefalosporinas de primera generación son activas contra muchas cepas de *E. coli*, *K. pneumoniae* y *Proteus mirabilis*, son ineficaces frente a muchas otras especies de gram negativos porque estos microorganismos producen b-lactamasas determinadas cromosómicamente y unidas a la membrana. Estas b-lactamasas son activas contra muchas de las cefalosporinas iniciales (primera y segunda generación).

La cefalotina fue introducida en 1962 y sigue siendo el prototipo de las cefalosporinas de primera generación. La cefapirina y la cefradina son nuevos agentes virtualmente idénticos en sus propiedades bacterianas y farmacocinéticas. Al igual que otras cefalosporinas, se eliminan en gran parte sin ser alterada y sobre todo por vía renal. La dosis debe reducirse en presencia de insuficiencia renal. El probenecid bloquea la secreción tubular de cefalotina y de la mayoría de las otras cefalosporinas, aumentando y prolongando los niveles sanguíneos alcanzados. Debido a que las cefalosporinas de primera generación muestran una escasa penetración dentro del líquido cefalorraquídeo, no deben emplearse en el tratamiento de la meningitis bacteriana. Sin embargo, las cefalosporinas cruzan con facilidad la placenta [ver tabla 4]. Estos medicamentos también penetran satisfactoriamente al pericardio y a las articulaciones.

La cefazolina tiene esencialmente el mismo espectro antibacteriano y se utiliza en el tratamiento de infecciones similares.⁶⁹ La cefazolina tiene dos ventajas principales sobre otras cefalosporinas de primera generación: ausencia relativa de dolor con la administración intramuscular y niveles sanguíneos mayores porque su eliminación renal es un poco más lenta. En el adulto, la dosis de 0.5 a 1.0 g cada seis horas para infecciones moderadas puede administrarse por vía intramuscular o intravenosa; para las infecciones severas se administran dosis diarias de hasta 6 g, pero no más de 4 g, por vía intravenosa.

Las cefalosporinas orales de primera generación se utilizan en el tratamiento de infecciones del aparato urinario producidas por bacilos gram negativos sensibles cuando no pueden administrarse otros agentes menos caros. Las cefalosporinas orales se emplean también para tratar infecciones del aparato respiratorio o de la piel y tejidos blandos en pacientes con alergia leve a la penicilina.

Tres cefalosporinas orales, cefalexina, cefradina y cefadroxil, se clasifican como fármacos de primera generación debido a su espectro de actividad. La dosis usual de la cefalexina y cefradina es de 250 a 500 mg cada seis horas. Pueden darse dosis mayores por vía oral, pero por lo general es preferible cambiar a una cefalosporina parenteral cuando son necesarias dosis mayores. El cefadroxil tiene una vida media mucho más prolongada que los otros dos agentes y, por lo tanto, puede administrarse en dosis de 500 mg a 1 g cada 12 a 24 horas. Esta ventaja del cefadroxil es superada por su mayor costo.

Cefalosporinas de segunda generación

La cefoxitina y el cefamandol las primeras cefalosporinas parenterales con actividad contra bacterias gram negativas (denominados agentes de segunda generación), fueron introducidas en la práctica clínica en 1978 y a los dos años eran responsables de casi el 60 por ciento de las ventas de antibióticos en los Estados Unidos.⁷⁰ Desde entonces, se han introducido y clasificado como cefalosporinas de segunda generación cinco agentes parenterales adicionales (cefotetan, cefmetazol, cefonicida, ceforanida y cefuroxima) y dos orales (cefaclor y acetil de cefuroxima) con propiedades similares. Un cuarto fármaco oral, el loracarbef, es un carbacefema muy relacionado al cefaclor.

La cefoxitina, una cefamicina, posee actividad contra la mayoría de los microorganismos sensibles a las cefalosporinas de primera generación, pero es un poco menos eficaz contra los cocos gram positivos. Debido a que es resistente a la β -lactamasa producida por varios bacilos gram negativos, la cefoxitina es activa frente a muchas cepas de *E. coli*, *Klebsiella*, *Serratia* y *Proteus* resistentes a la cefalotina. La cefoxitina tiene actividad contra los gonococos, incluyendo las cepas productoras de penicilinas, pero no contra *H. influenzae* ni contra la mayor parte de las cepas de *Enterobacter*. Sin embargo, su principal ventaja es la mayor actividad contra anaerobios gram positivos y negativos, incluyendo la mayoría de las cepas de *B. fragilis*; en consecuencia, la cefoxitina es muy valiosa para el tratamiento de las infecciones abdominales y pélvicas en las que participan estos microorganismos. Este agente es ineficaz en el tratamiento de la meningitis. Su toxicidad y dosificación son similares a los de la cefalotina.

El cefotetan, cefamicina introducida en 1986, posee un espectro de acción muy similar a la cefoxitina.⁷¹ Es tan activa como la cefoxitina contra *B. fragilis*, pero menos activa frente a otras cepas del grupo de *B. fragilis*. A diferencia de cefoxitina, el cefotetan es activo contra *H. influenzae*; ambos antibióticos son eficaces contra gonococos y muchos bacilos gram negativos entéricos, pero no contra *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter* o enterococos. Debido a que el cefotetan tiene una vida media más prolongada (cuatro horas y media) que la cefoxitina, puede administrarse en dosis de 1 a 3 g cada 12 horas. Otra ventaja del cefotetan es que es más barato que la cefoxitina. El cefotetan ha demostrado ser eficaz y seguro en diversas situaciones clínicas, incluyendo infecciones ginecológicas,⁷² y profilaxis quirúrgica.⁷³ Debido a que posee una cadena lateral metiltiotetrazol, existe la posibilidad de hemorragias⁷⁴ y reacciones tipo disulfiram relacionadas con la ingestión concomitante de alcohol, pero en la limitada experiencia clínica con este medicamento, tales reacciones no han constituido un problema. El cefmetazol, una nueva cefamicina, tiene adecuada actividad contra *B. fragilis* y otros anaerobios y, al igual que el cefotetan, contiene una cadena lateral de metiltiotetrazol.

Desde el punto de vista farmacológico, el cefamandol es muy similar a la cefoxitina, pero tiene un espectro de actividad algo diferente; es ineficaz contra *B. fragilis*, muchos gonococos y algunas cepas de *Serratia*, pero es más activo que la cefoxitina contra cepas de *Enterobacter* y *H. influenzae*. La principal ventaja del cefamandol ha sido su actividad contra *H. influenzae* incluyendo cepas resistentes a la ampicilina. Sin embargo, las cefalosporinas de tercera generación tienen mayor actividad contra *H. influenzae*. El cefamandol es ineficaz en la meningitis. Sus límites de dosificación y sus efectos tóxicos son similares a los de la cefalotina, pero su cadena lateral metiltiotetrazol determina el riesgo de sangrado y reacciones tipo disulfiram al beber alcohol.

La cefonicida tiene un espectro de actividad muy similar al cefamandol, pero es menos activa contra los cocos gram positivos y más activa contra *H. influenzae*.⁷⁵ La vida media de la cefonicida (cuatro horas y media) es mucho más

prolongada que la del cefamandol, probablemente como resultado del aumento en su unión con las proteínas. De aquí que la cefonicida puede administrarse por vía intravenosa en dosis de 1 a 2 g cada 24 horas.

La ceforanida es menos activa que el cefamandol contra *S. aureus* y *H. influenzae*, pero por lo demás el espectro de actividad de ambas cefalosporinas es similar.⁷⁶ La vida media de la ceforanida (tres horas) es intermedia entre la del cefamandol y la cefonicida. En la actualidad este fármaco no parece tener ventajas sobre las cefalosporinas anteriores.

La cefuroxima es más activa que el cefamandol contra *H. influenzae* y es la única cefalosporina de segunda generación aprobada para uso clínico en el tratamiento de la meningitis.⁷⁷ Es tan eficaz como la ampicilina más cloranfenicol en la meningitis en niños producida por *H. influenzae*, neumococos y meningococos.⁷⁸ Sin embargo, estas ventajas potenciales son compartidas por las cefalosporinas de tercera generación, que además poseen actividad contra un mayor número de bacilos gram negativos que la cefuroxima. La toxicidad de la cefuroxima es similar a la de otras cefalosporinas.

A diferencia de la cefuroxima, el axetilo de cefuroxima, éster con mayor liposolubilidad, se absorbe bien en el tubo digestivo.⁷⁹ El espectro antibacteriano de la preparación oral es semejante al del compuesto parenteral. Las nuevas cefalosporinas orales, el cefprozil y el loracarbef, tiene un espectro de actividad parecido. Las tres han resultado eficaces en el tratamiento de infecciones respiratorias superiores e inferiores, urinarias, cutáneas y de tejidos blandos. Otro medicamento oral, el cefaclor, puede clasificarse como cefalosporina de segunda generación debido a su mayor actividad contra *H. influenzae*. Sin embargo, en todos los demás aspectos el cefaclor se parece a las tres cefalosporinas orales de primera generación. Las cefalosporinas orales de segunda generación pueden ser más eficaces que las de primera generación en el tratamiento de la otitis media o la bronquitis causada por *H. influenzae*,⁸⁰ pero la ampicilina, la amoxicilina y el trimetoprim-sulfametoxazol son alternativas más baratas; la combinación ácido clavulánico-amoxicilina es similar en costo y también es activa frente a cepas de estafilococos y *H. influenzae* productoras de b-lactamasa.

Cefalosprinas de tercera generación

Las cefalosporinas de tercera generación difieren del resto de las cefalosporinas en varios aspectos importantes. Su mayor capacidad para resistir la hidrólisis por la b-lactamasa producida por muchos bacilos gram negativos les confiere un espectro de actividad extenso. Desde el punto de vista farmacológico, estos medicamentos tienen una ventaja importante: a diferencia de las cefalosporinas anteriores, alcanzan niveles terapéuticos en el líquido cefalorraquídeo y pueden utilizarse en el tratamiento de la meningitis. Desafortunadamente tienen la desventaja del elevado costo.

Las cefalosporinas de tercera generación son menos activas que los miembros más antiguos de este grupo contra los cocos gram positivos; al igual que las cefalosporinas iniciales, son inactivas contra enterococos, *S. aureus* resistente a la meticilina y *Listeria*. Sin embargo, tienen mayor potencia contra muchos bacilos gram negativos, incluyendo *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* (especies indol-positivo y negativo), *Serratia* y *Citrobacter*. También son muy activas contra cepas de *H. influenzae* y gonococos productoras o no de penicilinas. Las cefalosporinas de tercera generación son activas contra la mayoría de las cepas de *Salmonella* y son eficaces clínicamente en el tratamiento de la fiebre tifoidea y otras infecciones por *Salmonella*.⁸¹ Aunque la mayor parte de las especies de *Enterobacter* son sensibles al principio a las cefalosporinas de tercera generación, con rapidez desarrollan resistencia que se explica por la inducción de cefalosporinasas; por lo tanto, puede ser prudente evitar el uso de una cefalosporina como tratamiento único para estos organismos.⁸² Se ha reportado una resistencia semejante en especies de *Klebsiella*. En una institución, el 17 por ciento de todas las cepas de *Klebsiella* que se aislaron fueron resistentes a la ceftazidima.⁸³ Los resultados en pruebas de difusión de disco parecen indicar que los organismos *Klebsiella* son sensibles a otras cefalosporinas de tercera generación, pero estos antibióticos son inhibitorios, más que bactericidas, y pueden no ser eficaces desde el punto de vista clínico. La resistencia al aztreonam es un indicador útil para estas cepas. La imipenem suele ser eficaz contra cepas de *Klebsiella* resistentes a cefalosporinas.

Aunque estos medicamentos presentan actividad contra *B. fragilis* y otros anaerobios, son más activas la ceftazidima, el

cefotetan y el cefmetazol, cefalosporinas de segunda generación. La ceftazidima y la cefepima son las cefalosporinas de tercera generación con mayor actividad contra *P. aeruginosa*; la cefoperazona también muestra actividad, pero la de otras cefalosporinas de tercera generación ha sido decepcionante. Otros patógenos gram negativos nosocomiales resistentes a estos fármacos son *Acinetobacter* y cepas de *Pseudomonas* que no sean *P. aeruginosa*.

Las cefalosporinas de tercera generación parecen tener los mismos efectos tóxicos relativamente escasos de las cefalosporinas anteriores.

La cefotaxima, puesta a la venta en 1981, fue el primer miembro de este grupo disponible en los Estados Unidos. La cefotaxima es eficaz en el tratamiento de un gran número de infecciones,⁸⁴ incluyendo la meningitis causada por bacilos gram negativos que no sean *Pseudomonas*.⁸⁵ Aunque las cefalosporinas de tercera generación se han utilizado sobre todo para infecciones por gram negativos, la cefotaxima ha resultado eficaz en la meningitis neumocócica⁸⁶ y en neumonías y bacteremias producidas por neumococos y *S. aureus* sensibles a meticilina.⁸⁷ La cefotaxima ofrece ventajas sobre la combinación de nafcilina más tobramicina en el tratamiento de infecciones bacterianas graves en pacientes no neutropénicos.⁸⁸ Las propiedades farmacológicas de la cefotaxima se parecen a las de la cefalotina; se administra en dosis de 1 a 2 g cada cuatro a seis horas.

La ceftizoxima se parece estructuralmente a la cefotaxima,⁸⁹ y sus espectros antibacterianos son muy parecidos, excepto porque la ceftizoxima es menos activa contra neumococos.⁹⁰ La cefotaxima, sin embargo, es metabolizada por el hígado y se excreta por los riñones, mientras que la ceftizoxima depende únicamente de la eliminación renal. Como resultado, tiene una vida media más prolongada y puede administrarse en dosis de 1 a 4 g cada ocho horas.

La ceftriaxona tiene la vida media más prolongada de las cefalosporinas de tercera generación.⁹¹ Su espectro antibacteriano es similar al de la cefotaxima; es muy activa contra bacilos gram negativos entéricos, *Neisseria*, *Salmonella*⁹² y especies de *Hemophilus*, pero es menos activa contra *B. fragilis* y *P. aeruginosa*. La ceftriaxona es eficaz en la meningitis causada por bacterias sensibles como *H. influenzae*, neumococos y meningococos;⁹³ para el tratamiento de la meningitis en niños ha sido suficiente su administración por vía intravenosa durante sólo siete días.⁹⁴ Al parecer la ceftriaxona es superior a la cefuroxima en el tratamiento de la meningitis bacteriana en niños.⁹⁵ La dosis recomendada es de 2 a 4 g/día, administrados cada 12 a 24 horas. La dosis única intramuscular de 125 a 250 mg es muy eficaz en la uretritis gonocócica, así como en la cervicitis, faringitis y proctitis.⁹⁶ La ceftriaxona es actualmente el tratamiento de elección para la gonorrea, donde la prevalencia de gonococos productores de penicilinas es del uno por ciento o mayor; su eficacia en el tratamiento de la sífilis en incubación no se ha establecido todavía.⁹⁷ La ceftriaxona se considera el medicamento de elección para la enfermedad de Lyme que afecta al sistema nervioso central. Se ha notificado un caso de colestasis inducida por ceftriaxona.⁹⁸

La cefoperazona es menos activa contra muchos bacilos gram negativos entéricos comparada con el resto de las cefalosporinas de tercera generación. Su principal ventaja es su actividad contra *P. aeruginosa*, pero la ceftazidima y cefepima tiene una actividad notablemente mayor. La dosis recomendada es de 2 a 4 g/día, administrados cada 12 horas.

La ceftazidima ha resultado eficaz en un gran número de infecciones, incluyendo la meningitis.⁹⁹ La característica que distingue a la ceftazidima es su mayor actividad contra *P. aeruginosa*, superior a todas las cefalosporinas excepto cefepima; esta es la única cefalosporina eficaz contra *P. cepacia*.¹⁰⁰ Por otra parte, su espectro de actividad es típico de las cefalosporinas de tercera generación; muchas cepas de *B. fragilis* son resistentes. La ceftazidima puede actuar de manera sinérgica con los aminoglucósidos contra *P. aeruginosa*, y se necesita una mayor experiencia para determinar la eficacia de esta combinación en comparación con la combinación piperacilina-tobramicina u otra similar. Estudios prospectivos en pacientes sin neutropenia demostraron que la ceftazidima sola produce resultados favorables comparada con la combinación de tobramicina y ticarcilina¹⁰¹ y ceftriaxona más tobramicina.¹⁰² El tratamiento de ceftazidima-aminoglucósido ha sido eficaz en pacientes neutropénicos con cáncer y bacteremia por gram negativos;¹⁰³ la monoterapia

con ceftazidima también puede ser eficaz y es más segura.¹⁰⁴ La dosis recomendada de ceftazidima es de 1 a 2 g cada ocho a 12 horas.

La cefepima es una nueva cefalosporina "de cuarta generación" que es tan activa contra *P. aeruginosa* como ceftazidima. Es tan activa contra neumococos (incluyendo cepas resistentes a penicilina) y *S. aureus* sensible a meticilina como cefotaxima y ceftriaxona y es más activa contra *Enterobacter*, *Proteus*, *Citrobacter* y *Serratia*. Los efectos adversos de cefepima son semejantes a los de las otras cefalosporinas. La cefepima ha sido eficaz como monoterapia en pacientes con neutropenia y fiebre.¹⁰⁶ La dosis recomendada es de 1 a 2 g intravenosos cada 12 horas.

Debido a su gran actividad contra organismos gram negativos, la cefixima es la primera cefalosporina oral que se clasifica como un agente de tercera generación.¹⁰⁷ Es tan activa como otras cefalosporinas contra los neumococos y los estreptococos del grupo A, pero mucho menos contra *S. aureus*. Es más activa que otras cefalosporinas orales contra *E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis* y *Serratia*, pero no es activa contra anaerobios, *Pseudomonas* y *Enterobacter*. La cefixima es muy eficaz contra *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae* y *M. catarrhalis*. Puede administrarse en una sola dosis diaria, que para el adulto es de 400 mg. Al igual que otras cefalosporinas orales, la cefixima es muy cara. Su espectro de acción y administración en una dosis diaria la hace muy atractiva para las infecciones de las vías respiratorias superiores, pero existen alternativas de tratamiento menos costosas. La cefixima parece ser muy promisorio como tratamiento oral de una sola dosis para la gonorrea no complicada.¹⁰⁸ La cefpodoxima es una nueva cefalosporina de tercera generación de administración oral que es semejante a la cefixima excepto por su mayor actividad contra *S. aureus* sensible a meticilina.¹⁰⁹ La dosis recomendada es de 100 a 400 mg cada 12 horas. El ceftibuten también es semejante a la cefixima, excepto porque tiene poca actividad contra los neumococos y estafilococos.¹¹⁰

Elección de una cefalosporina

Resulta comprensible que el clínico que se enfrenta a la posibilidad de prescribir 16 cefalosporinas parentales y 10 orales pueda confundirse ante tal cantidad de medicamentos. Aunque la elección de un agente antimicrobiano para cualquier paciente debe individualizarse, pueden ser útiles algunas guías generales.¹¹¹

Con el fin de ayudar a evitar la confusión, la mayoría de las farmacias de los hospitales deben almacenar un grupo seleccionado de cefalosporinas, para que el personal médico se familiarice con las ventajas relativas de estos agentes. Los laboratorios de microbiología deben llevar a cabo pruebas de sensibilidad bacteriana de rutina sólo con las cefalosporinas representativas de cada generación. La decisión de qué agentes deben ser almacenados y examinados se basa tomando en consideración el espectro antibacteriano, las propiedades farmacológicas y el costo de estos medicamentos.

En general, deberá prescribirse la cefalosporina más barata que sea eficaz. igualmente, para minimizar el costo y la toxicidad (incluyendo las infecciones agregadas) es necesario utilizar la dosis eficaz mínima. Finalmente, al seleccionar un antibiótico, las cefalosporinas deben compararse con otros antibióticos, como los b-lactámicos y aminoglucósidos, en lo que respecta a costo, eficacia y toxicidad.

La elección de la cefalosporina dependerá de la situación clínica en particular.

Profilaxis quirúrgica Las cefalosporinas se utilizan ampliamente en el transoperatorio para prevenir infecciones. Para la profilaxis quirúrgica, las nuevas cefalosporinas no proporcionan ventajas sobre las cefalosporinas de primera generación, mucho más baratas.¹¹² Una posible excepción son las operaciones abdominales y colorrectales, en las cuales el predominio de anaerobios hace que la cefoxitina, el cefotetan o el cefamandol sean una elección razonable, pero, incluso en estos casos, la preparación intestinal con antibióticos orales proporciona una alternativa más barata. En general, puede alcanzarse una profilaxis quirúrgica adecuada con la administración de cefalosporinas en esquemas que varían desde una dosis única hasta de 48 horas.

Meningitis Las cefalosporinas de tercera generación han surgido como los agentes de elección para el tratamiento del meningitis por bacilos gram negativos sensibles. La meningitis por *P. aeruginosa* había sido la excepción, pero la ceftazidima, sola o combinada con un aminoglucósido, ha demostrado ser útil en esta difícil situación.⁹⁹ La cefepima también es útil. La penicilina continúa siendo el antibiótico de elección para la meningitis por neumococo y meningococo, como lo es la ampicilina para la meningitis producida por *H. influenzae* no productor de penicilinasa. En pacientes alérgicos a la penicilina que puedan tolerar las cefalosporinas, es preferible administrar una cefalosporina de tercera generación en lugar de cloranfenicol, para el tratamiento de la meningitis causada por algunos de estos patógenos. Ninguna de las cefalosporinas debe emplearse para la meningitis enterocócica o por *Listeria*. Las cefalosporinas de primera y segunda generación (con excepción de la cefuroxima) nunca deben utilizarse en el tratamiento de la meningitis.

Neumonía por gram negativos Se han obtenido resultados excelentes en el tratamiento de la neumonía por gram negativos con las nuevas cefalosporinas. Debido a que los aminoglucósidos tienden a ser menos activos en el pH ácido de los pulmones infectados, las nuevas cefalosporinas son preferibles en el tratamiento de neumonías nosocomiales que no sean producidas por *Acinetobacter*, que es resistente a las cefalosporinas, o *Enterobacter*, que desarrolla rápidamente resistencia.

Otras infecciones La ceftriaxona es el medicamento de elección para la enfermedad de Lyme que afecta al SNC y para la gonorrea en las regiones en que las cepas de *N. gonorrhoeae* productoras de penicilinasa constituyen el uno por ciento o más. Aunque las cefalosporinas son eficaces en muchas otras infecciones además de la neumonía y meningitis por gram negativos, no se les identifica claramente como los medicamentos de elección en cualquiera de estas infecciones. Por ejemplo, la penicilina sigue siendo el fármaco de elección para las infecciones neumocócicas y la nafcilina o la oxacilina lo son para las infecciones producidas por cepas sensibles de *S. aureus*, aunque las cefalosporinas de primera generación son una excelente alternativa en pacientes que no pueden tolerar estos antibióticos. Las cefalosporinas son ineficaces contra las cepas de *S. aureus* resistentes a la meticilina, contra la mayoría de las infecciones por *S. epidermidis* e infecciones por enterococos. Igualmente, la cefoxitina y el cefotetan son útiles en el tratamiento de infecciones por anaerobios, pero es preferible la penicilina o la clindamicina en el tratamiento de la neumonía por aspiración; las combinaciones de antibióticos que contienen clindamicina, metronidazol, ticarcilina-ácido clavulánico, ampicilina sulbactam, piperacilina-tazobactam o imipenem, constituyen alternativas razonables a la cefoxitina para tratar infecciones abdominales y pélvicas. Por último, en casos con sospecha de sepsis y para infecciones en enfermos con el deterioro inmunológico, una cefalosporina, combinada o no con un aminoglucósido, debe compararse con diversas combinaciones de penicilina y aminoglucósidos.

OTROS ANTIBIOTICOS b-LACTAMICOS

Carbapenemas

Introducida en 1985, la imipenem fue el primer miembro de grupo carbapenem que estuvo disponible para su uso clínico en los Estados Unidos.^{113,114} Al igual que otros antibióticos b-lactámicos, la imipenem es bactericida y actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana. Tres propiedades explican el espectro antibactericida tan amplio de la imipenem: (1) no hay una barrera permeable que excluya al fármaco de la bacteria, (2) tiene una alta afinidad por la proteína fijadora de penicilina PBP-2, componente crucial de la estructura de la pared celular, y (3) es muy resistente a la hidrólisis por las b-lactamasas.

La imipenem es degradada en gran parte a nivel del túbulo renal, dando lugar a niveles bajos del fármaco en la orina. Esta desventaja puede prevenirse mediante la administración de cilastatina, un inhibidor de la dehidropeptidasa-1, enzima localizada en el borde en cepillo de las células tubulares renales. La cilastatina también parece prevenir el daño tubular que en ocasiones se observa en animales de experimentación al utilizar dosis altas de imipenem sola. En la práctica clínica la imipenem se administra simultáneamente con la cilastatina en dosis iguales; ambos fármacos tienen propiedades

farmacocinéticas similares y se encuentran disponibles comercialmente en combinación como Primaxin (en EUA).

La imipenema tiene el espectro antibacteriano más amplio de los antibióticos b-lactámicos. Es activa contra la mayoría de las bacterias gram positivas, aerobias y anaerobias. Las excepciones son algunos enterococos; muchas cepas de *E. faecalis* son sensibles, pero la mayoría de las cepas de *E. faecium* son resistentes. Algunos difteroides también son resistentes. Aunque una gran parte de las cepas de *S. aureus* son muy sensibles a la imipenema, la sensibilidad de las cepas de *S. epidermidis* y *S. aureus* resistente a la metilicina es muy variable. Las cepas de *S. aureus*, *E. faecalis* y *Listeria* resistentes a la metilicina también presentan tolerancia a la imipenema: el medicamento es bacteriostático a bajas concentraciones, pero bactericida a concentraciones sólo 32 veces mayores. Finalmente, algunas cepas de *C. difficile* son resistentes.

La imipenema también muestra una extraordinaria actividad contra bacterias gram negativas. Virtualmente todas las *Enterobacteriaceae* son sensibles. Las especies de *Hemophilus* y *Neisseria* también son susceptibles, pero en concentraciones un poco mayores que las necesarias para las cefalosporinas de tercera generación. *Acinetobacter*, que es resistente a casi todos los otros antibióticos b-lactámicos, es sensible a la imipenema, así como la especie de *Serratia*, *Salmonella*, *Citrobacter*, *Yersinia* y *Brucella*. Los anaerobios gram negativos, incluyendo *B. fragilis*, son sensibles a imipenema. *P. aeruginosa* también es sensible, pero han aparecido algunas cepas resistentes durante el tratamiento. Otras especies de *Pseudomonas* como *P. maltophilia* y *P. cepacia* son resistentes, al igual que las especies de *Flavobacterium*.

Cuando se administra con cilastatina, la imipenema se distribuye ampliamente en los líquidos corporales; la penetración en el LCR es variable,¹¹⁵ por lo que no debe usarse imipenema para el tratamiento de la meningitis. Estos fármacos se excretan por filtración glomerular; es necesario disminuir la dosis en pacientes con insuficiencia renal, pero se necesitan dosis suplementarias en individuos sometidos a hemodiálisis. Aunque la experiencia es todavía limitada, la seguridad de la imipenema parece comparable a la de otros antibióticos b-lactámicos. Debido a que la estructura de las carbapenemas se parece a la de las cefalosporinas y las penicilinas, existe la posibilidad potencial de reactividad cruzada en pacientes alérgicos a otros antibióticos b-lactámicos. La experiencia clínica en esta situación es escasa, pero se considera prudente evitar la imipenema en individuos con sensibilidad anafiláctica a medicamentos b-lactámicos y usarlas con precaución en pacientes con alergias más leves a las penicilinas y las cefalosporinas. Las reacciones más comunes son náusea y vómito, dolor local en el lugar de inyección e hipersensibilidad. El desarrollo de crisis convulsivas, aunque poco frecuente, es un riesgo potencial, ya que se han observado en el 0.9 por ciento de los pacientes que reciben el fármaco. Son factores de riesgo para las crisis convulsivas las dosis excesivas del medicamento, las lesiones previas en el SNC, la epilepsia y la insuficiencia renal.¹¹⁶ Pueden ocurrir elevaciones transitorias de las pruebas de función hepática y leucopenia en pacientes que reciben la combinación imipenema-cilastatina. En algunos casos ha sido necesario suspender el tratamiento por la presencia de colitis pseudomembranosa relacionada con antibióticos. En un estudio surgieron microorganismos resistentes en el nueve por ciento de los pacientes que fueron tratados por infecciones por *P. aeruginosa*. Es probable que tal resistencia sea consecuencia de una alteración en la penetración del medicamento en la *P. aeruginosa*, que se relacione con alteraciones en las proteínas externas de la membrana de este microorganismo.¹¹⁷ Debido a este problema, la imipenema no debe utilizarse sola para tratar infecciones serias por *P. aeruginosa*. Puede demostrarse sinergismo in vitro entre imipenema y ciprofloxacina o amikacina contra algunas cepas de *Pseudomonas*;¹¹⁸ así mismo, puede considerarse el tratamiento b-lactámico doble con imipenema y ceftazidima o aztreonam, pero la experiencia con estos esquemas todavía es limitada. Por otra parte, las infecciones agregadas parecen ser poco comunes.

La combinación imipenema-cilastatina se ha utilizado de manera satisfactoria en pacientes con neumonía, infecciones del aparato urinario, endocarditis, bacteremia, celulitis e infecciones intrabdominales. La imipenema cilastatina también ha sido eficaz para tratar infecciones en pacientes neutropénicos con cáncer,¹¹⁹ y en estos casos parece ser tan eficaz como el tratamiento combinado con piperacilina y cefoperazona o ceftazidima.¹²⁰ El amplio espectro y la aparente baja toxicidad de la combinación imipenema-cilastatina son notables, pero debe utilizarse con restricción y selectividad.

Un segundo carbapenem, el meropenem, fue autorizado para usarse en los Estados Unidos en 1996.¹²¹ Es farmacológicamente semejante a la imipenem, excepto porque no es sensible a la degradación por dehidropeptidasa. Como resultado, el meropenem puede administrarse sin cilastatina. Alrededor del 70 por ciento de cada dosis se excreta en la orina, y la dosis puede disminuirse en los pacientes con azoemia. El meropenem no penetra en el LCR de pacientes con meningitis. Aunque la experiencia clínica es limitada, el medicamento se ha empleado con éxito en niños y adultos con meningitis causada por organismos sensibles al meropenem.

Al igual que la imipenem, el meropenem es activo contra la mayoría de las bacterias gram positivas y gram negativas con importancia clínica, incluyendo anaerobios. Sin embargo, ninguno de los dos es eficaz contra estafilococos resistentes a meticilina o *E. faecium*. Han aparecido cepas de *P. aeruginosa* resistentes durante el tratamiento con estos antibióticos.

La eficacia y toxicidad clínicas del meropenem son semejantes a las de la imipenem, excepto porque el primero parece ser más eficaz en la meningitis y se asocia con menos riesgo de crisis convulsivas. Ambos fármacos son costosos, pero el meropenem más. La dosis recomendada para adultos con función renal normal es de 1 g IV cada ocho horas.

Monobactámicos

Las monobactámicos son antibióticos b-lactámicos monocíclicos que carecen de los anillos tiazolidina o dihidrotiazina presentes en las penicilinas y cefalosporinas, respectivamente. El aztreonam, que fue autorizado en los Estados Unidos en 1987, fue el primer antibiótico monobactámico disponible en la práctica clínica.¹²² La actividad antibacteriana del aztreonam depende de su capacidad para atravesar la membrana externa de los bacilos gram negativos, de su alta afinidad por la proteína 3 fijadora de penicilina (PFP-3) y de su resistencia a la hidrólisis por las b-lactamasas de los bacilos gram negativos.¹²³

La actividad antibacteriana del aztreonam está limitada a las bacterias gram negativas aeróbicas facultativas. La mayor parte de las cepas de *H. influenzae*, gonococos y meningococos son susceptibles al aztreonam, como lo son la mayoría de los bacilos gram negativos entéricos, incluyendo *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* y *Enterobacter*. La mayoría de las cepas de *P. aeruginosa* son también sensibles, pero se requieren concentraciones de aztreonam algo más elevadas para destruir estas bacterias. Por lo general, *Acinetobacter* (también conocida como *Herella*), *P. maltophilia* y *P. cepacia* son resistentes al aztreonam, al igual que las bacterias gram positivas y anaerobias.

El aztreonam no se absorbe a partir del aparato gastrointestinal, aunque una preparación para vía oral en etapa de investigación ha sido eficaz para el tratamiento de la diarrea bacteriana.¹²⁴ Se alcanzan excelentes niveles sanguíneos después de su administración intramuscular o intravenosa. El medicamento se distribuye ampliamente en los tejidos y líquidos corporales, incluyendo el LCR.¹²⁵ La vida media sérica del aztreonam es de aproximadamente 90 minutos, la filtración glomerular es el principal mecanismo de eliminación del fármaco.

El aztreonam es bien tolerado. Su toxicidad se parece a la de otros antibióticos b-lactámicos, incluyendo casos ocasionales de reacciones alérgicas locales en el punto de inyección, exantemas, diarrea, náusea y vómito.¹²⁶ No se han informado nefrotoxicidad ni trastornos hemorrágicos. El aztreonam no presenta reacción cruzada con los anticuerpos séricos de pacientes alérgicos a la penicilina y a las cefalosporinas,¹²⁷ y ha sido bien tolerado en pacientes alérgicos a la penicilina.^{128,129} A pesar de ello, por la poca experiencia que existe, el medicamento debe usarse con precaución en estos casos. Aunque se comunicó la producción de infecciones agregadas en sólo dos al seis por ciento de 2,734 pacientes que recibieron aztreonam,¹²⁶ estudios mucho más pequeños han publicado su presencia hasta en el 30 por ciento de los casos, con predominio de enterococos.¹³⁰⁻¹³²

El aztreonam se ha utilizado con éxito en el tratamiento de una amplia variedad de infecciones producidas por bacterias gram negativas, incluyendo neumonías, 133 infecciones cutáneas y de tejidos blandos, óseas y articulares, infecciones

urinarias y bacteremias. El aztreonam ha resultado eficaz y seguro cuando se combina con vancomicina en el tratamiento de episodios febriles en pacientes neutropénicos con cáncer,¹³⁴ o con clindamicina o metronidazol en el tratamiento de infecciones pulmonares o abdominales. Aunque el aztreonam alcanza concentraciones terapéuticas en el LCR, la experiencia en el tratamiento de la meningitis es muy limitada.

La dosis recomendada para el aztreonam varía de 500 mg cada 12 horas para las infecciones urinarias hasta 1 a 2 g cada ocho a 12 horas para las infecciones sistémicas; parecería razonable seleccionar esquemas en los rangos superiores cuando el patógeno es *P. aeruginosa*. Pueden prescribirse dosis máximas de 2 g cada seis horas en infecciones que ponen en peligro la vida. La dosis de aztreonam debe reducirse en pacientes azoémicos; el medicamento es eliminado eficazmente mediante hemodiálisis, pero no por diálisis peritoneal.

Debido a que aztreonam combina la actividad de los aminoglucósidos con la baja toxicidad de los b-lactámicos, es probable que remplace a los aminoglucósidos en muchas infecciones por gram negativos. Una desventaja potencial del aztreonam es el riesgo de infecciones agregadas por enterococos. El aztreonam es significativamente más caro que la gentamicina. Puede demostrarse sinergismo entre el aztreonam y los aminoglucósidos para algunos bacilos gram negativos.¹³⁵ Se necesita una mayor experiencia clínica para determinar las circunstancias en las que el aztreonam debe ser sustituto o complemento de los aminoglucósidos.

REACCIONES ALERGICAS A LOS ANTIBIOTICOS b-LACTAMICOS

La hipersensibilidad es la reacción adversa más común a los antibióticos beta-láctámicos. Más a menudo consiste en una reacción tardía caracterizada por erupciones maculopapulares, fiebre o ambos; puede haber eosinofilia. Mucho menos frecuente, pero más grave, es la hipersensibilidad inmediata mediada por IgE; las manifestaciones incluyen urticaria de inicio temprano edema laríngeo o anafilaxia. Los complejos inmunes pueden producir enfermedad del suero en algunos pacientes. Los anticuerpos contra los antibióticos b-lactámicos también pueden causar anemia hemolítica.

Muchos pacientes con antecedentes vagos de alergia a la penicilina no son en realidad hipersensibles. La historia clínica cuidadosa es la mejor forma de establecer la verdadera alergia medicamentosa. La obtención de datos sobre exantema, urticaria, artralgias, estornudos o anafilaxia confirma el diagnóstico de hipersensibilidad, mientras los fallos terapéuticos, la diarrea y la vaginitis, o la presencia de infecciones agregadas, no lo son. Las pruebas cutáneas tienen un valor limitado en la predicción de la alergia real a la penicilina, pero pueden ayudar a excluir la hipersensibilidad (anafiláctica) mediada por IgE. Para demostrar la alergia severa debe inyectarse la benzilpeniciloilpolisina (un antígeno determinante mayor) y los llamados antígenos determinantes menores;¹³⁶ por desgracia, sólo el primero se encuentra en el comercio. Una reacción positiva significa alergia mediada por IgE; las reacciones negativas a los determinantes menores y mayores hacen poco probable la anafilaxia, pero pueden administrarse pequeñas dosis de prueba de penicilina como seguridad adicional. Los pacientes con alergia a la penicilina documentada por antecedentes o por prueba cutánea deben recibir otros antibióticos; en los raros casos en que no exista alternativa aceptable puede intentarse la desensibilización [ver antes, Reacciones de hipersensibilidad].¹³⁶

Los pacientes alérgicos a una penicilina deben considerarse alérgicos a todas las penicilinas; esta generalización puede no ser cierta para algunos niños en quienes puede desarrollarse un exantema después de recibir ampicilina o amoxicilina, en particular en el caso de la mononucleosis infecciosa. Los pacientes alérgicos a la penicilina presentan una probabilidad de tres a siete por ciento de tener una reacción alérgica a las cefalosporinas;¹³⁶ es mejor evitar las cefalosporinas en pacientes con hipersensibilidad (anafiláctica) mediada por IgE a la penicilina. Aunque existe mucho menos experiencia con carbapenemas (v.gr., imipenem), se aplican las mismas normas para el uso de estos medicamentos en pacientes alérgicos a otros b-lactámicos. Sin embargo, no se ha demostrado que los monobactámicos (v.gr., aztreonam) tengan reacción cruzada de hipersensibilidad. No se cuenta con pruebas cutáneas confiables para determinar alergia a las cefalosporinas, carbapenemas o monobactámicos.

Estreptomycin La estreptomycin fue el primer antibiótico administrado por vía parenteral con actividad contra muchas especies de bacilos gram negativos y *Mycobacterium tuberculosis*. A pesar de que fue muy utilizada hace 25 o 30 años, su uso actual está limitado por la rápida aparición de microorganismos altamente resistentes, por la aparición generalizada entre las *Enterobacteriaceae* de resistencia transmisible a la estreptomycin mediada por un factor R, por la presencia relativamente frecuente de daño vestibular durante el tratamiento prolongado, por la disponibilidad de antibióticos de amplio espectro menos tóxicos y por el desarrollo de aminoglucósidos con límites de actividad más amplios y mayor potencia. El uso de la estreptomycin se ha limitado sobre todo a tres situaciones: tratamiento inicial de infecciones tuberculosas serias en las que está indicado el tratamiento con tres medicamentos, o cuando los fármacos de primera línea como isoniazida y rifampicina no pueden utilizarse por ocasionar efectos adversos o por haber resistencia de la cepa infectante, tratamiento de infecciones por enterococos y otras especies donde se desea el sinergismo entre la penicilina y un aminoglucósido, y tratamiento de algunas infecciones poco comunes, como la peste y la tularemia, para las cuales es el medicamento de elección..

Kanamycin La kanamicina tiene un espectro de actividad más amplio que la estreptomycin contra bacilos gram negativos que no sean *Pseudomonas*; también tiene cierta actividad contra *S. aureus*, pero no contra estreptococos ni neumococos. Sin embargo, con la disponibilidad de cefalosporinas y penicilinas resistentes a la penicilinasa, no existe indicación para la kanamicina o fármacos sucesores, como la gentamicina, como medicamentos primarios en el tratamiento de infecciones estafilocócicas. Entre las *Enterobacteriaceae* ocurre resistencia a la kanamicina mediada por factor R; al igual que con otros antibióticos, el uso generalizado del medicamento en un hospital propicia la selección de una población de microorganismos resistentes y puede dar lugar a infecciones nosocomiales por estas cepas .

La kanamicina se administra por vía intramuscular y, en algunas ocasiones, por vía intravenosa en dosis diaria de 15 mg/kg, con una dosis máxima de 1.5 g/día. Generalmente el ciclo de tratamiento no debe superar un total de 15 g en pacientes con función renal normal. La administración de kanamicina y de otros aminoglucósidos ototóxicos y nefrotóxicos debe hacerse sólo en el hospital, donde pueden vigilarse estrechamente los efectos adversos mediante evidencias clínicas y de laboratorio. La kanamicina es eliminada sobre todo por el riñón. En pacientes con insuficiencia renal es necesario disminuir la dosis de todos los antibióticos aminoglucósidos debido al estrecho margen entre los niveles terapéuticos y tóxicos. La kanamicina ha sido remplazada en gran parte de la práctica médica por la gentamicina y otros aminoglucósidos que son menos ototóxicos y tienen un espectro más amplio de actividad antimicrobiana.

Gentamicin La gentamicina posee actividad contra *P. aeruginosa*, así como contra bacilos gram negativos sensibles a kanamicina. La gentamicina penetra en el líquido pleural, ascítico y sinovial cuando existe inflamación. Por otra parte, este fármaco se distribuye poco en ciertos líquidos corporales como el LCR, las secreciones de las vías respiratorias y el humor acuoso. Para el tratamiento de la endoftalmitis es necesaria la inyección subconjuntival para alcanzar niveles terapéuticos en el humor acuoso.

La gentamicina se excreta casi por completo mediante filtración glomerular. Las concentraciones séricas máximas se alcanzan de 30 a 60 minutos después de una inyección intramuscular. La dosis diaria de gentamicina para un paciente con función renal normal es de 3 a 5 mg/ kg, divididos en partes iguales cada ocho horas. Con una dosis de 1.5 mg/kg cada ocho horas se espera alcanzar un nivel sérico máximo de gentamicina de 5 a 7 µg/ml. Los niveles máximos quizá sean menores de los previstos en pacientes febriles, individuos con un volumen extracelular expandido, pacientes con quemaduras extensas y en individuos que reciben altas dosis de ticarcilina.

Los pacientes que reciben gentamicina o cualquier aminoglucósido deben ser revisados con frecuencia para detectar disfunción vestibular o auditiva porque se ha demostrado disminución de la agudeza auditiva hasta en el 47 por ciento de

los pacientes que reciben aminoglucósidos. Un protocolo de vigilancia breve de cinco frecuencias pudo detectar ototoxicidad temprana, predominante en frecuencias altas, en el 82 por ciento de los oídos afectados.¹³⁷ Si ocurre deterioro debe suspenderse el medicamento. Con el fin de prevenir la toxicidad es necesario vigilar estrechamente los niveles séricos de creatinina. Muchos hospitales pueden determinar los niveles séricos de gentamicina. La concentración sérica máxima es un determinante importante de la respuesta clínica de los aminoglucósidos.¹³⁸ La vigilancia de estas determinaciones es la mejor forma de evitar los niveles máximos potencialmente tóxicos del medicamento (> 8 a 9 µg/ml) en pacientes que muestran disminución de la función renal.

Cuando los niveles séricos no pueden ser determinados, es necesario ajustar la dosis de gentamicina basándose en el nivel de creatinina en suero (la vida media de la gentamicina en el suero, en horas, es igual a cuatro veces el nivel de la creatinina sérica; una dosis de 1.0 a 1.5 mg/ kg administrada cada segunda vida media mantiene un nivel eficaz del fármaco en el suero). El ajuste a la dosis puede hacerse administrando una dosis constante a intervalos prolongados o variando la dosis a intervalos constantes cada ocho horas. En el primer caso, el nivel de creatinina sérica se multiplica por un factor constante (ocho) para dar el intervalo entre las inyecciones de una dosis habitual de mantenimiento. Así, para un paciente con una creatinina sérica de 3.0 mg/100 ml, la dosis de gentamicina sería de 1.5 mg/kg administrada a intervalos de 24 horas (en lugar del intervalo habitual de ocho horas). El segundo método para ajustar la dosis implica dividir la dosis de mantenimiento entre el nivel de creatinina sérica y administrar esta dosis alterada cada ocho horas. A un nivel de creatinina sérica de 3 mg/100 ml se necesita una dosis de gentamicina de 0.5 mg/kg a intervalos de ocho horas, v.gr., 1.5 mg/kg divididos entre 3.0.

Tobramicina Desde el punto de vista farmacológico la tobramicina es muy parecida a la gentamicina. La dosis es la misma que para la gentamicina, al igual que los ajustes que deben realizarse en pacientes con deterioro renal. La tobramicina se parece a la gentamicina en su espectro de actividad frente a la mayoría de los bacilos gram negativos aerobios, pero es un poco más activa contra *P. aeruginosa*. En particular, puede ser activa contra cepas de esta última que son resistentes a la gentamicina. Al igual que la gentamicina, puede actuar sinérgicamente con la carbenicilina frente a *P. aeruginosa*. La combinación de penicilina y tobramicina ha resultado menos eficaz que la combinación de penicilina y gentamicina contra ciertas cepas de enterococos, en especial *S. faecium*.¹³⁹

La tobramicina y la gentamicina parecen tener un potencial ototóxico similar, aunque algunos estudios sugieren que la tobramicina quizá sea un poco menos nefrotóxica que la gentamicina,¹⁴⁰⁻¹⁴¹ otros muestran una nefrotoxicidad similar para ambos fármacos.¹⁴² La tobramicina es mucho más cara que la gentamicina y parece ofrecer pocas ventajas, excepto su actividad contra *P. aeruginosa* o bacilos gram negativos resistentes a la gentamicina.

Amikacina La amikacina es un derivado semisintético de la kanamicina. Constituye un mal sustrato para las enzimas bacterianas que inactivan a los antibióticos aminoglucósidos; mientras la gentamicina es afectada por seis de estas enzimas y la tobramicina por cinco, la amikacina sólo es inactivada por una de ellas. De hecho, la resistencia a la amikacina no ha aumentado de manera notable, ni siquiera en hospitales que la usan de forma rutinaria.¹⁴³

El espectro de la amikacina, al igual que el de la gentamicina, es amplio. Presenta actividad in vitro contra *S. aureus*, pero no se ha demostrado su eficacia clínica contra este microorganismo. La amikacina es eficaz in vitro e in vivo contra muchas enterobacterias resistentes a tobramicina y gentamicina (en particular *Serratia*, especies de *Proteus* que no sean *mirabilis* y cepas de *Providencia*). No debe utilizarse para tratar infecciones producidas por estreptococos o neumococos. Asimismo, no debe usarse en combinación con penicilina para tratar enterococos, debido a que puede antagonizar los efectos bactericidas de la penicilina contra algunas cepas de *E. faecalis*.¹⁴⁴

Las propiedades farmacológicas de la amikacina son esencialmente idénticas a las de la kanamicina. La dosis recomendada en adultos con función renal normal es de 15 mg/kg por día IM, dividida en dosis iguales cada ocho a 12 horas. Deben evitarse los niveles séricos máximos prolongados superiores a 30 µg/ml. La amikacina puede administrarse por vía

intravenosa cuando está indicada; por ejemplo, en el paciente con trombocitopenia y estado de choque. Las dosis divididas se administran por infusión durante 60 minutos cada ocho a 12 horas. En pacientes con deterioro de la función renal la dosis debe disminuirse y basarse en la determinación de los niveles séricos. Cuando no se cuenta con las determinaciones de los niveles séricos, es apropiado seguir las mismas guías para ajustar las dosis que fueron recomendadas para la gentamicina (ver antes). Sin embargo, con la amikacina se utiliza un factor constante de nueve para la administración de una dosis normal con intervalos prolongados. Por lo tanto, si el nivel de creatinina en suero fuera de 3.0 mg/100 ml, la dosis de mantenimiento utilizada normalmente en el esquema decada 12 horas (7.5 mg/kg) se administraría cada veintisiete horas.

La principal utilidad de la gentamicina es en el tratamiento de infecciones producidas por bacilos gram negativos resistentes a la gentamicina y tobramicina. También es útil en el tratamiento inicial de bacteremias por bacilos gram negativos en enfermos inmunosuprimidos cuando, basados en el conocimiento de los patrones de sensibilidad antimicrobiana en una institución específica, se sospecha que el microorganismo sea resistente a la gentamicina.

Los principales efectos adversos de la amikacina son iguales a los de otros aminoglucósidos: ototoxicidad y nefrotoxicidad [ver tabla 10]. Estos efectos colaterales pueden, por lo general, evitarse mediante una vigilancia adecuada y limitando la duración del tratamiento a dos semanas o menos. La gentamicina y amikacina parecen tener la misma incidencia de ototoxicidad y nefotoxicidad.¹⁴⁵

Tabla 10 Reacciones adversas de los aminoglucósidos	
Frecuencia	Reacciones adversas
Ocasional	Daño renal: exantema (maculopapular); náuseas y vómitos; ototoxicidad (tanto auditiva como vestibular de grado variable: es más probable que los efectos de la kanamicina sean auditivos y los de la estreptomycinina y de la gentamicina sean vestibulares).
Raro	Bloqueo neuromuscular y apnea (deben considerarse sobre todo en pacientes a los que se administra succinilcolina u otras agentes bloqueadores y en pacientes con miastenia gravis).

Netilmicina La netilmicina es un aminoglucósido semisintético similar a la gentamicina desde el punto de vista farmacológico. El espectro antibacteriano de ambos antibióticos también es similar, pero la netilmicina es menos activa que la gentamicina contra *P. aeruginosa*. Comparada con la amikacina, la netilmicina parece ser más nefrotóxica y menos eficaz, y su potencial ototóxico es semejante.¹⁴⁶ Por lo general este agente sólo se utiliza frente a microorganismos resistentes a otros aminoglucósidos. La dosis recomendada es de 1 a 2 mg/kg cada ocho horas y debe reducirse en pacientes con deterioro de la función renal.

Administración de aminoglucósidos una vez al día La administración convencional de aminoglucósidos a los pacientes con función renal suele ser en dosis divididas administradas cada ocho a 12 horas. En un esfuerzo por mejorar la eficacia y disminuir la toxicidad y costo, se ha comparado el esquema de administración una vez al día con los esquemas convencionales. En la mayoría de los protocolos la dosis total fue equivalente en los esquemas de una sola dosis y de dosis divididas. Dos meta análisis de estos estudios concluyeron que en los pacientes con función renal normal la dosificación una vez al día tiene la misma eficacia que las dosis divididas y menor riesgo de toxicidad.¹⁴⁷⁻¹⁴⁸ Aunque la mayoría de los

estudios evaluaron a adultos inmunocompetentes, se han notado tendencias semejantes para niños y pacientes con neutropenia y fiebre. Sin embargo, en los ancianos la concentración máxima en suero que ocurre con la administración una vez al día puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad,¹⁴⁹ quizá por una menor depuración renal. No se ha estudiado la administración una vez al día en la mujeres embarazadas o en los pacientes con disfunción renal, quemaduras, ascitis o endocarditis.

Cambio en el papel de los aminoglucósidos Los aminoglucósidos son antibióticos muy activos, que han demostrado ser eficaces en la clínica contra muchas infecciones graves causadas por bacilos gram negativos, y que han reducido su costo al expirar las patentes originales. Sin embargo, estas ventajas deben compararse con el riesgo de toxicidad renal y otovestibular que se asocia con su uso.

Los nuevos esfuerzos para mejorar la relación tóxica terapéutica de los amino-glucósidos incluye la administración en una dosis al día y la reevaluación de los rangos terapéuticos recomendados.¹⁵⁰ Para determinar el papel futuro de los aminoglucósidos debe compararse la relación costo eficacia de éstos con la de los nuevos b-lactámicos y de las fluoroquinolonas.

TETRACICLINAS

En un principio las tetraciclinas fueron muy utilizadas debido a su amplio espectro de actividad contra bacterias gram positivas y gram negativas. En la actualidad su uso está limitado por la disponibilidad de antibióticos más eficaces y bactericidas, como las penicilinas, las cefalosporinas y los aminoglucósidos. La aparición de resistencia entre bacilos gram negativos, estreptococos del grupo A y neumococos, y la frecuencia de infecciones agregadas también han contribuido a la disminución de las indicaciones de las tetraciclinas.

Las tetraciclinas son los medicamentos de elección en el tratamiento de la fiebre manchada de las Montañas Rocallosas y de otras rickettsiosis. Son útiles para el tratamiento de la neumonía causada por *Mycoplasma pneumoniae* o *Chlamydia pneumoniae*, infecciones urogenitales causadas por *C. trachomatis* y otras enfermedades por clamidias, como psitacosis, tracoma y linfo granuloma venéreo. También pueden emplearse en el tratamiento de infecciones de las vías urinarias causadas por organismos sensibles. Otras indicaciones para su uso incluyen la brucelosis, peste, cólera, granuloma inguinal y enfermedad de Lyme, y pueden usarse para el tratamiento de la sífilis en pacientes alérgicos a la penicilina. Las tetraciclinas también se emplean como tratamiento complementario del acné quístico severo.

Existen numerosos compuestos de tetraciclina en el mercado, pero es aconsejable llegar a familiarizarse con un preparado habitual (v.gr., tetraciclina) y otro de acción prolongada (v.gr., doxiciclina) para su uso en la práctica.

La tetraciclina se administra ya sea por vía oral, 0.25 a 0.5 g cuatro veces al día, o por vía intravenosa en los pacientes graves en dosis de 1.0 g diarios divididos cada seis a 12 horas. La ingestión simultánea de leche y antiácidos impide la absorción de las tetraciclinas. Las dosis terapéuticas no pueden administrarse satisfactoriamente por vía intramuscular. La tetraciclina se elimina en la orina y en las heces; se acumula en pacientes con insuficiencia renal y puede causar toxicidad hepática, la cual también puede ocurrir cuando se administran dosis diarias mayores de 1 g por vía intravenosa. Las tetraciclinas no deben administrarse a niños menores de nueve años o a mujeres embarazadas, debido a que producen decoloración permanente de los dientes.

La vida media sérica de las tetraciclinas de acción prolongada administradas por vía oral, como la minociclina y la doxiciclina, es de 11 a 22 horas; sólo se necesita administrar una dosis cada 12 a 24 horas para mantener niveles terapéuticos. La dosis habitual por vía oral de minociclina en adultos es de 200 mg iniciales, seguidos por 100 mg cada doce horas; para la doxiciclina, la dosis oral habitual es de 200 mg iniciales, seguidos de 50 a 100 mg cada 12 horas. Una ventaja de la doxiciclina que la distingue de las otras tetraciclinas es que la vida media en el suero se mantiene cerca de los valores

cientes con función renal muy deteriorada. Por lo tanto, si es necesario administrar una tetraciclina en insuficiencia renal, la doxiciclina parece ser el antibiótico de elección; en raras ocasiones, sin embargo, la puede deteriorarse aún más en los pacientes azoémicos que están recibiendo doxiciclina.¹⁵¹

La doxiciclina como la tetraciclina están disponibles en preparaciones intravenosas, que se administran en dosis de 200 mg cuando no puede utilizarse la vía oral. El espectro de actividad antibacteriana de las tetraciclinas modificadas es en general el mismo que para las tetraciclinas convencionales. La doxiciclina ha producido buenos resultados en la profilaxis de la diarrea del viajero. La minociclina se ha utilizado como alternativa de las sulfonamidas para el tratamiento de infecciones por nocardia y para la quimiopropilaxis de los portadores nasofaríngeos asintomáticos de *N. meningitidis*. No debe emplearse para tratar infecciones meningocócicas. Los efectos colaterales son casi idénticos para las tetraciclinas, con excepción de la toxicidad vestibular que se observa con la minociclina [ver tabla 11]. Las tetraciclinas de acción prolongada son considerablemente más caras que las tetraciclinas convencionales.

Tabla 11 Reacciones adversas de las tetraciclinas

Frecuencia	Reacciones adversas
<i>Frecuente</i>	Irritación gastrointestinal (náusea, vómito, diarrea); inhibición del crecimiento óseo, y tinción y deformidad de los dientes en niños menores de ocho años de edad y en recién nacidos cuando se administra después del primer trimestre del embarazo; candidiasis mucocutáneas
<i>Ocasional</i>	Malabsorción intestinal; enterocolitis estafilocócica; enterocolitis pseudomembranosa; fotosensibilidad (fiebre, reacciones al sol), más frecuente con demeclociclina; balance nitrogenado negativo y aumento de azoemia con insuficiencia renal previa (rara vez con doxiciclina); daño hepático cuando se administran grandes dosis (mayores de 1 g diario) por vía intravenosa, en especial cuando se administra a mujeres embarazadas o en pacientes con enfermedad renal; tiempo de protrombina prolongado con el uso a largo plazo; reacciones vestibulares con minociclina; decoloración dentaria en adultos jóvenes con minociclina. ²⁶²
<i>Raro</i>	Reacciones alérgicas; erupciones fijas por fármacos; hipertensión intracraneana (seudotumor cerebral) en lactantes y extremadamente raro en adultos; síndrome de Fanconi después de la ingestión de tetraciclina caduca; cuadro parecido a la diabetes insípida con la demeclociclina

MACROLIDOS

Los macrólidos están compuestos de 14,15 o 16 átomos de carbono unidos en una molécula compleja, central y circular que está unida a varias cadenas laterales. La eritromicina, uno de sus miembros de 14 carbonos, está disponible en el mercado desde 1952, y por lo menos existen otros 10 macrólidos en el mercado de diferentes países, pero en los Estados Unidos la eritromicina fue el único macrólido disponible hasta que se autorizó la claritromicina en 1991 y la azitromicina en 1992. En la actualidad existen otros nuevos macrólidos que se evalúan en estudios clínicos.

Eritromicina

La eritromicina,¹⁵² el macrólido más antiguo y más utilizado, tiene un espectro de actividad que incluye a la mayor parte de

las bacterias gram positivas: *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *Corynebacterium diphtheriae* y difteroides. En los Estados Unidos la mayor parte de los estreptococos siguen siendo sensibles a la eritromicina, pero en Finlandia han surgido estreptococos del grupo A resistentes a eritromicina desde 1988.¹⁵³ En los Estados Unidos, el uso extenso de la eritromicina en los hospitales ha originado la selección y predominio de cepas de *S. aureus* que son muy resistente a este medicamento. La eritromicina también posee actividad contra *M. pneumoniae*, *C. trachomatis* y algunos bacilos gram negativos, incluyendo *Legionella pneumophila*, *Campylobacter*, *Flavobacterium* y *Bordetella pertussis*. *Neisseria* y *Treponema pallidum* también son sensibles a la eritromicina, así como algunas cepas de micobacterias atípicas.

La eritromicina se elimina en gran parte por la bilis y en un grado menor por la orina. No es necesario modificar la dosis en presencia de insuficiencia renal. La eritromicina penetra en los líquidos pleural y peritoneal. En pacientes con inflamación meníngea relacionada con meningitis por neumococos, pueden alcanzarse concentraciones suficientes en el LCR con dosis intravenosas altas (4 g/día), pero éste no es el tratamiento de elección. Debido a que la eritromicina cruza la placenta, se utiliza en el tratamiento de la sífilis en las mujeres embarazadas alérgicas a la penicilina.

La eritromicina es el antibiótico de elección para el tratamiento de infecciones por *Legionella* y es excelente en la terapia de las infecciones por *Mycoplasma*; por lo tanto, es el agente preferido para tratar las llamadas neumonías atípicas en pacientes que no producen expectoración. La eritromicina también es el medicamento de elección para la gastroenteritis por *Campylobacter*. Es eficaz en el tratamiento de la difteria e infecciones por clamidia y en la quimioprofilaxis de los portadores de tosferina. En pacientes que no toleran las penicilinas ni las cefalosporinas, la eritromicina es una alternativa eficaz para el tratamiento de la faringitis, bronquitis y neumonía por estreptococos; para infecciones de la piel y tejidos blandos y la sífilis. Otros usos de la eritromicina incluyen el granuloma inguinal y el chancroide (administrada con una sulfonamida), la profilaxis para la cirugía intestinal electiva (administrada con neomicina) y el acné (ya sea por vía oral o tópica).

La eritromicina se administra por vía oral en dosis de 0.25 a 0.5 g cuatro veces al día. Los niveles sanguíneos terapéuticos se obtienen con cualquiera de los preparados orales de eritromicina.¹⁵⁴ La intolerancia digestiva es el efecto colateral más frecuente, existen preparaciones con capa entérica, pero un estudio comparativo no pudo de mostrar que en la clínica estas preparaciones disminuyan los efectos digestivos adversos.¹⁵⁵ Sin embargo, debido a que algunas veces ocurre hepatitis colestásica después de la administración de estolato, en los adultos se prefiere administrar la eritromicina base o estearato [ver tabla 12]. Las preparaciones intravenosas de eritromicina (sales de lactobionato o gluceptato, de 1 a 4 g diarios) se utilizan en el tratamiento de infecciones severas, pero el tratamiento prolongado es difícil por la frecuente aparición de tromboflebitis en el punto de infusión. Hasta el 16 por ciento de los pacientes que reciben eritromicina intravenosa en dosis de 4 g/día desarrollan tinnitus o pérdida de la audición que se resuelve al suspender el medicamento.¹⁵⁶ Hasta el 37 por ciento de los enfermos tratados con eritromicina intravenosa sufren náusea, en ocasiones con vómito, que es suficientemente grave como para interrumpir el tratamiento. La administración previa de 0.1 mg de glicopirrolato por vía intravenosa seguida de la eritromicina en infusión durante una hora disminuye en forma significativa la toxicidad gastrointestinal de la eritromicina intravenosa.¹⁵⁷

Tabla 12 Reacciones adversas a los macrólidos

Frecuencia	Reacciones adversas
<i>Ocasional</i>	Irritación gastrointestinal (en particular, molestias epigástricas); estomatitis, hepatitis colestásica en adultos tratados con estolato de eritromicina, ototoxicidad reversible después de la administración IV de 4 g de eritromicina por día
<i>Raro</i>	Reacciones alérgicas con fiebre y exantema (algunas veces semejante al síndrome de Stevens-Johnson); colitis pseudomembranosa; aumento del efecto de warfarina, pancreatitis, hepatitis aguda, arritmias ventriculares (en especial cuando se administran con terfenadina, astemizol o cisaprida).

Se ha notificado un caso de falla hepática inducida por lactobionato de eritromicina intravenosa.¹⁵⁸ Con las dosis intramusculares que los pacientes pueden tolerar no se logran concentraciones terapéuticas del fármaco.

Clarithromicina

La claritromicina, que es un macrólido-14 semisintético, fue autorizado para su uso clínico en los Estados Unidos en 1991.^{159,160} El medicamento es ácido estable, se absorbe bien en el tubo digestivo y los alimentos no modifican su biodisponibilidad en forma significativa. Al igual que la eritromicina, la claritromicina logra una amplia penetración tisular; sin embargo, por su mayor vida media, debe ser administrada dos veces al día, en lugar de cuatro veces al día.¹⁶¹ Además, la claritromicina produce menos efectos colaterales gastrointestinales que la eritromicina.

La claritromicina es muy activa contra los organismos sensibles a la eritromicina, entre los que se incluyen estreptococos, neumococos, estafilococos, *Legionella*, *Campylobacter*, *Mycoplasma* y *C. pneumoniae*. La claritromicina tiene también una actividad excelente contra *M. catarrhalis* y *H. influenzae*,¹⁶¹⁻¹⁶⁴ lo que la convierte en un agente muy atractivo para el tratamiento de las infecciones de las vías respiratorias superiores. La claritromicina ha sido útil para el tratamiento de sinusitis, faringitis, bronquitis y neumonías causadas por organismos sensibles.¹⁶⁵⁻¹⁶⁷ Este medicamento tiene un papel importante en los esquemas múltiples que se usan para tratar las infecciones diseminadas por complejo *Mycobacterium avium* en pacientes con SIDA. Este medicamento también ha demostrado ser eficaz en un pequeño número de pacientes con enfermedad de los Legionarios.¹⁶⁸ Debido a que tiene actividad in vitro contra otros patógenos, se está estudiando su uso para el monoterapiamiento de las infecciones gástricas por *Helicobacter pylori* y para las infecciones cutáneas diseminadas causadas por *M. chelonae*.¹⁶⁹ La dosis habitual en el adulto es de 250 a 500 mg administrada por vía oral dos veces al día.

Las dosis de 2,000 mg al día son mal toleradas.¹⁷⁰ La claritromicina es bastante más cara que la eritromicina.

Azitromicina

La azitromicina, un macrólido-15 que fue autorizado para su uso clínico en los Estados Unidos en 1992, es un agente que tiene actividad contra el mismo amplio rango de organismos que la claritromicina, y también es eficaz contra *C. trachomatis*, *Hemophilus ducreyi* y algunos anaerobios.¹⁷¹⁻¹⁷⁴

Al igual que otros macrólidos, la azitromicina es ácido estable y se absorbe bien en el tubo digestivo. Sin embargo, a

diferencia de la claritromicina, su biodisponibilidad disminuye con la presencia de alimentos, por lo que debe ingerirse una hora antes o dos horas después de las comidas. La azitromicina se elimina rápidamente del suero, movilizándose hacia los compartimientos intersticial e intracelular.¹⁷⁵ Las concentraciones tisulares son muy prolongadas, con una vida media terminal promedio de 68 horas. Por lo tanto, puede esperarse que los niveles tisulares persistan dentro del rango terapéutico entre cuatro a siete días después de un periodo de tratamiento de cinco días. Estas características farmacocinéticas peculiares justifican el esquema actual de administración de azitromicina, una vez al día durante cinco días. Al igual que la claritromicina, la azitromicina parece ser bien tolerada y se asocia con menos efectos adversos gastrointestinales que la eritromicina.

La azitromicina ha sido eficaz en el tratamiento de las faringitis,¹⁷⁶ sinusitis,¹⁷⁷ bronquitis y neumonías,¹⁷⁸ e infecciones de la piel y tejidos blandos,¹⁷⁹ causadas por estreptococos. Además de estas indicaciones autorizadas por la *Food and Drug Administration* de los EUA, la azitromicina se ha empleado con éxito como tratamiento de una sola dosis para uretritis y cervicitis causadas por *C. trachomatis*.¹⁸⁰ Si la FDA autoriza su uso, la azitromicina podrá significar un gran adelanto, porque no existen otros que mas terapéuticos de una sola dosis autorizados para este tipo de infecciones. Sin embargo, la mayor utilidad de la azitromicina parece que radicará en el tratamiento de las infecciones crónicas de difícil tratamiento, como la infección por complejo *M. avium* y *Toxoplasma gondii* en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.^{181,182}

La dosis habitual de azitromicina es de 500 mg el primer día y 250 mg los días 2 a 5. Este medicamento es bastante más caro que la eritromicina.

Diritromicina

La diritromicina es un nuevo antibiótico macrólico oral con un espectro antibacteriano semejante al de la eritromicina. Es eficaz contra *M. catarrhalis*, pero a diferencia de la claritromicina y la azitromicina, no es activo contra *H. influenzae*.¹⁸³ Debido a su larga vida media, la dosis habitual en el adulto es de 500 mg. La diritromicina no tiene otras ventajas sobre la eritromicina. Los medicamentos producen efectos adversos gastrointestinales similares y la diritromicina es bastante más cara.

CLINDAMICINA

La clindamicina posee actividad contra los siguientes patógenos: *S. aureus*, *S. pneumoniae*, estreptococos del grupo A y otros estreptococos (con excepción de los enterococos), especies de *Fusobacterium* y *Bacteroides* (incluyendo *B. fragilis*), peptococos y estreptococos anaerobios, *C. perfringens* y *C. tetani* (pero no otras cepas de clostridios).¹⁸⁴

Sólo cerca de un 10 por ciento de la clindamicina administrada se elimina activamente por la orina; el resto se transforma en metabolitos inactivos. En pacientes con insuficiencia renal severa, la vida media de la clindamicina sólo se prolonga un poco, y será necesario hacer modificaciones mínimas en la dosis. Sin embargo, en pacientes con enfermedad hepática grave, la dosis debe determinarse con cuidado, y los niveles séricos son útiles. La clindamicina no alcanza con facilidad el sistema nervioso central, incluso cuando existe una notable inflamación meníngea; por consiguiente, no debe emplearse para el tratamiento de la meningitis.

Debido a que la colitis pseudomembranosa grave puede complicar el tratamiento con clindamicina, este antibiótico sólo debe utilizarse para infecciones que no pueden resolverse satisfactoriamente con otros agentes. Está indicada en el tratamiento de infecciones graves producidas por anaerobios sensibles, en particular cuando se originan en el aparato gastrointestinal y genital femenino. La clindamicina también es muy eficaz en el tratamiento de la neumonía por aspiración y en el absceso pulmonar. Este antibiótico no debe usarse en el tratamiento de la faringitis; en pacientes alérgicos a la penicilina con faringitis estreptocócica, la eritromicina es la alternativa preferida. En el tratamiento del acné, la clindamicina debe

emplearse sólo en forma tópica. También se ha utilizado para el tratamiento de infecciones por protozoarios, como toxoplasmosis y babesiosis .

Este antibiótico se administra por vía oral en una dosis promedio en el adulto de 600 a 1,200 mg; en infecciones más severas se pueden administrar 1,800 mg diarios. La dosis diaria de clindamicina IM es de 1.2 a 2.4 g, y por vía intravenosaesde 1.8 a 3.0 g. La clindamicina debe evitarse, o utilizarse con mucho cuidado, en pacientes con antecedentes de enfermedades intestinales, en especial con colitis [ver tabla 13]. Si ocurre diarrea importante en un paciente que está recibiendo clindamicina, debe suspenderse el antibiótico. Es más probable que la diarrea y la colitis aparezcan con la administración oral de clindamicina, pero también se pueden desarrollar con la aplicación parenteral.

Tabla 13 Reacciones adversas de la clindamicina	
Frecuencia Reacciones adversas	Reacciones adversas
Frecuencia	Diarrea; reacciones de hipersensibilidad (exantemas maculopapulares)
Ocasional	Colitis pseudomembranosa; náusea y vómito
Raro	Neutropenia reversible

CLORANFENICOL

Aunque el cloranfenicol sigue siendo un antibiótico de amplio espectro de gran valor,¹⁸⁵ su uso ha disminuido al aumentar el número de medicamentos alternos menos tóxicos. Debido a la aparición ocasional de anemia aplásica [ver antes, Reacciones adversas a los agentes antimicrobianos], su uso clínico debe limitarse a ciertas infecciones graves en las que los antibióticos alternativos son menos eficaces: fiebre tifoidea, salmonelosis no tifoídica producida por cepas resistentes a la ampicilina, meningitis por *H. influenzae* resistente a la ampicilina, meningitis debidas a *N. meningitidis*, *H. influenzae* y *S. pneumoniae* en pacientes alérgicos a la penicilina y a las cefalosporinas, e infecciones producidas por *B. fragilis*. Aún en estos usos tradicionales, el cloranfenicol debe evaluarse en comparación con otros antibióticos. Por ejemplo, las nuevas cefalosporinas y las fluoroquinolonas deben ser consideradas para el tratamiento de la salmonelosis; las cefalosporinas de segunda y tercera generación son eficaces contra las cepas de *H. influenzae* resistentes a ampicilina; y las combinaciones de una penicilina y un inhibidor de la b-lactamasa, imipenema, meropenem, cefmetazol, cefoxitina, cefotetan, clindamicina o metronidazol, deben emplearse para tratar infecciones causadas por *B. fragilis*.

El cloranfenicol suele administrarse por vía oral o intravenosa; aunque la vía intramuscular se ha considerado poco segura, esta vía produce niveles séricos terapéuticos en niños.¹⁸⁶ La dosis oral promedio es de 30 a 50 mg/kg diarios. En niños con infecciones graves, la dosis inicial IV puede ser hasta de 100 mg/kg; en adultos con infecciones graves la dosis IV es de 2 a 4 g. El cloranfenicol se distribuye rápidamente en la mayoría de los tejidos, líquido cefalorraquídeo, líquido de ascitis y humor acuoso. El medicamento es liposoluble y alcanza niveles en el cerebro hasta nueve veces mayores a los del plasma. El cloranfenicol es inactivado en el hígado por conjugación con ácido glucorónico; los pacientes con cirrosis e ictericia severa pueden desarrollar aumento en los niveles en sangre.

En vista del riesgo de desarrollar anemia aplásica [ver tabla 14], deben seguirse las siguientes recomendaciones al utilizar

el cloranfenicol:

1. Utilizarlo sólo en infecciones para las que está claramente indicado.
2. Evitar la administración repetida.
3. Realizar biometría hemática dos o tres veces a la semana.
4. Observar estrechamente al paciente para detectar evidencia de dolor faríngeo (granulocitopenia) o de otras infecciones agregadas.

Se ha sugerido que el cloranfenicol administrado por vía parenteral no se relaciona con aplasia de la médula ósea,¹⁸⁵ pero se requieren datos adicionales al respecto.

Tabla 14 Reacciones adversas al cloranfenicol	
Frecuencia	Reacciones adversas
<i>Ocasional</i>	Leucopenia o anemia reversible (efecto tóxico sobre la médula ósea relacionado con la dosis); síndrome gris en recién nacidos; náusea, vómito, diarrea; glositis; candidiasis orofaríngea.
<i>Raro</i>	Anemia aplásica; exantemas; fiebre por medicamentos, enterocolitis; reacciones neurotóxicas (con el uso prolongado, confusión, cefalea, neuritis periférica o neuritis óptica)

VANCOMICINA

La vancomicina es un glucopéptido bactericida que altera la síntesis de la pared celular de las bacterias gram positivas; su espectro de acción no es muy amplio, e incluye estafilococos, estreptococos, neumococos, enterococos, clostridios, *Corynebacterium* y algunas otras bacterias gram positivas.^{187,188} La vancomicina posee acción bacteriostática mas no bactericida, contra algunas cepas de enterococos, *S. epidermidis* y corinebacterias.

La vancomicina se absorbe poco cuando se administra por vía oral. Esta vía se utiliza sólo para el tratamiento de la enterocolitis estafilocócica y enterocolitis pseudomembranosa relacionada con antibióticos, en dosis de 125 a 250 mg cada seis horas. La vancomicina se administra por vía intravenosa, 0.5 g cada seis horas o 1 g cada 12 horas, en el tratamiento de las infecciones estafilocócicas severas o para la endocarditis enterocócica o por estreptococos viridans en pacientes muy alérgicos a la penicilina. Para evitar la hipotensión y las reacciones parecidas a la histamina debe administrarse lentamente en una hora. El tratamiento previo con antihistamínicos puede ayudar a evitar el síndrome llamado del hombre rojo,¹⁸⁹ en muy pocos casos puede ser necesaria la desensibilización.¹⁹⁰ La administración concomitante de un aminoglucósido es a menudo necesaria cuando se emplea la vancomicina para la endocarditis por enterococos. También es el medicamento de elección en el tratamiento de infecciones producidas por *S. aureus* resistentes a la meticilina. La vancomicina es muy útil en el tratamiento de la endocarditis valvular protésica por *S. epidermidis*; en esta situación, el antibiótico se administra con frecuencia en combinación con gentamicina o rifampicina. La vancomicina también se utiliza para la profilaxis de la endocarditis en pacientes alérgicos a la penicilina con cardiopatía valvular que son sometidos a procedimientos dentales.

La vancomicina no atraviesa las meninges normales, pero entra en el LCR cuando las meninges están inflamadas; sin embargo, la experiencia con la vancomicina en el tratamiento de la meningitis es muy limitada. La mayor parte del medicamento se elimina a través de los riñones. En presencia de insuficiencia renal, el antibiótico se acumula en la circulación, por lo que debe disminuirse la dosis.¹⁹¹ La vida media sérica (seis horas) en adultos normales se prolonga hasta nueve días en pacientes anúricos. La determinación de los niveles séricos es una guía importante para la dosificación cuando el medicamento se administra en presencia de deterioro de la función renal; los niveles séricos máximos de 20 a 30 µg/ml se consideran ideales, no así los valores de 10 µg/ml o menores. Debido a sus efectos colaterales, la vancomicina debe evitarse, si es posible, en individuos con antecedente de disminución de la agudeza auditiva o insuficiencia renal [ver tabla 15]. Es necesario prestar especial atención a la ototoxicidad y nefrotoxicidad cuando la vancomicina se administra con un aminoglucósido.

Tabla 15 Reacciones adversas a la vancomicina	
Frecuencia	Reacciones adversas
Ocasional	Tromboflebitis; calosfríos y fiebre; ototoxicidad (principalmente pérdida de la audición en el tratamiento prolongado con grandes dosis, sobre todo en pacientes con deterioro de la función renal y en ancianos); náuseas, nefrotoxicidad (por lo general leve y reversible); urticaria y otros exantemas; hipotensión que puede acompañarse de parestesias, prurito y erupciones en la parte superior del cuerpo (después de la administración rápida por vía intravenosa)
Raro	Neutropenia, trombocitopenia

POLIMIXINA B Y COLISTIMETATO

El espectro antimicrobiano de la polimixina B y del colistimetato (polimixina E) cubre la mayoría de los bacilos gram negativos aeróbicos comunes. Sin embargo, debido a que las polimixinas no alcanzan fácilmente los tejidos corporales y compartimientos líquidos (v.gr., aparato respiratorio, LCR) y porque poseen efectos colaterales tóxicos, se utilizan medicamentos alternativos. Algunas veces la polimixina B se administra por vía tópica en gotas óticas y oftálmicas.

ESPECTINOMICINA

Aunque la espectinomicina posee actividad in vitro contra diversas bacterias gram negativas, es menos eficaz que muchos otros medicamentos utilizados en la práctica clínica actual. Su única aplicación clínica es el tratamiento de la gonorrea. Constituye una alternativa a la penicilina en el tratamiento de la gonorrea uretral y anogenital en pacientes alérgicos a la penicilina, cefalosporinas y fluoroquinolonas. La espectinomicina no es eficaz en el tratamiento de la faringitis gonocócica, pero puede ser útil como fármaco alternativo para la enfermedad inflamatoria pélvica o el síndrome bacteremia-dermatitis-artritis. La dosis de espectinomicina usada en el tratamiento de la uretritis, cervicitis y proctitis agudas por gonococos es de una inyección intramuscular única de 2 g; para el síndrome artritis-dermatitis la dosis es de 2 g por vía intramuscular dos veces al día durante tres días. Los efectos colaterales son escasos: dolor en el punto de inyección, calosfríos y fiebre, urticaria y mareos.

SULFONAMIDAS

Aunque ya no tienen el papel clínico de antaño, las sulfonamidas todavía son antimicrobianos importantes. Debido a su eficacia y bajo precio, las sulfonamidas individuales se usan sobre todo en el tratamiento de infecciones no complicadas del aparato urinario producidas por *E. coli*. Las sulfonamidas también son el tratamiento de elección para las infecciones por *Nocardia*. La aparición de cepas de *H. influenzae* resistentes a la ampicilina ha dado lugar a que vuelvan a emplearse las sulfonamidas (en combinación con eritromicina o trimetoprim) para el tratamiento de la otitis media en niños.

Las sulfonamidas de acción corta incluyen el sulfisoxazol, sulfadiazina y trisulfapirimidina. Por lo general, el sulfisoxazol ha sustituido a las preparaciones menos solubles en la práctica clínica, y puede considerarse la principal sulfonamida para uso sistémico. La dosis oral de sulfisoxazol en adultos consiste en una dosis inicial de 2 a 4 g seguido por 0.5 a 1.0 g cada cuatro a seis horas. La dosis diaria por vía intravenosa es de 100 mg/kg (en dosis igual es divididas cada seis horas). En pacientes con infecciones graves (v.gr., nocardiosis), deben determinarse los niveles sanguíneos de las sulfonamidas [ver tabla 6] para garantizar una terapia adecuada. La rápida excreción del sulfisoxazol puede requerir la administración de dosis mayores en intervalos más cortos que las recomendadas anteriormente. Debido a la alta solubilidad del medicamento, sólo en raras ocasiones ocurren cristaluria y hematuria [ver tabla 16]; de cualquier forma, es necesario mantener una buena ingesta de líquidos.

Tabla 16 Reacciones adversas de las sulfonamidas	
Frecuencia	Reacciones adversas
Frecuente	Reacciones de hipersensibilidad (exantemas, síndrome de Stevens-Johnson, fotosensibilidad, fiebre por medicamentos, respuesta tipo enfermedad del suero); náusea y vómito
Ocasional	Cristaluria (con sulfadiazina y sulfonamidas de solubilidad similar, pero el riesgo es mínimo con sulfisoxazol); anemia hemolítica; agranulocitosis (normalmente reversible); kernícterus en el recién nacido si se administra a la madre al término del embarazo o durante el periodo de lactancia
Raro	Hepatitis (tóxica o por hipersensibilidad); anemia aplásica; necrosis tubular; angéitis necrosante; posible reactivación del lupus eritematoso diseminado; pancreatitis; meningitis aséptica

La sulfonamida de acción intermedia actualmente en uso es el sulfametoxazol, que se elimina con mayor lentitud que el sulfisoxazol y necesita una administración menos frecuente. Por desgracia, la cristaluria es más frecuente con este medicamento que con el sulfisoxazol. Para infecciones leves en adultos, el sulfametoxazol se administra en una dosis inicial de 2.0 g por vía oral, seguida de 1.0 g cada doce horas.

Las sulfonamidas tópicas siguen siendo utilizadas en algunas situaciones. Las gotas oftálmicas de sulfacetamida se usan algunas veces en el tratamiento de infecciones oculares superficiales. La crema de sulfadiazina de plata se aplica sobre las superficies quemadas con el objeto de suprimir el crecimiento bacteriano y evitar la infección invasiva subsecuente. Es probable que tanto el ión plata como los componentes de la sulfadiazina del compuesto contribuyan a la actividad antibacteriana.

El trimetoprim es un análogo de la pirimidina que, al igual que las sulfonamidas, bloquea la síntesis del ácido fólico bacteriano. El trimetoprim se absorbe bien en el aparato gastrointestinal y se distribuye ampliamente en los tejidos (incluyen dolapróstata); la mayor parte del medicamento se elimina sin cambios en la orina. Su espectro antimicrobiano abarca muchos bacilos gram negativos aerobios; *P. aeruginosa* es resistente. El trimetoprim es bien tolerado, los efectos colaterales incluyen erupción cutánea (con menor frecuencia que las sulfonamidas) y cambios megaloblásticos en la médula (rara vez). El agente es teratogénico en las ratas, por lo que no debe administrarse a las mujeres embarazadas. Este medicamento inhibe la excreción renal de potasio¹⁹³ y se ha observado hipercalemia reversible en pacientes con SIDA que reciben dosis altas de trimetoprim-sulfametoxazol.¹⁹⁴

En la actualidad, el trimetoprim está aprobado sólo para el tratamiento inicial de infecciones no complicadas del aparato urinario; la dosis oral es de 100 mg dos veces al día. Debido a su uso diseminado como agente único en muchas partes del mundo, comienza a aparecer resistencia bacteriana.¹⁹⁵ Si la resistencia comienza a ser mayor, la utilidad del trimetoprim-sulfametoxazol, un antibiótico muy valioso, podría disminuir. Por lo tanto resulta prudente reservar el trimetoprim para situaciones en que otros agentes, como las sulfonamidas, ampicilina, amoxicilina o tetraciclina, no son eficaces.

TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL

La introducción de la combinación trimetoprim sulfametoxazol amplió la lista de situaciones clínicas en las cuales las sulfonamidas parecen ser de valor: prevención de la bacteriuria recurrente e infecciones del aparato urinario, prostatitis, otitis media aguda, sinusitis o bronquitis por cepas susceptibles de *H. influenzae* y *S. pneumoniae*, infecciones generalizadas producidas por *Salmonella* resistente a la ampicilina y cloranfenicol, y shigelosis. El trimetoprim-sulfametoxazol puede usarse para prevenir o tratar la diarrea del viajero.¹⁹⁶ Puede usarse en forma profiláctica para prevenir la infección temprana en pacientes con mieloma múltiple¹⁹⁷ y para prevenir la peritonitis bacteriana espontánea en pacientes con cirrosis.¹⁹⁸ También puede ser útil en el tratamiento de infecciones producidas por gram negativos resistentes a otros antimicrobianos; se puede administrar por vía intravenosa para tratar infecciones graves,¹⁹⁹ incluyendo la meningitis,²⁰⁰ cuando otros fármacos no son eficaces. Es el tratamiento de elección para la neumonía por *Pneumocystis carinii* y la nocardiosis.

La combinación sinergista trimetoprim-sulfametoxazol se encuentra disponible actualmente en presentaciones para administración oral e intravenosa, en una relación 1:5 (80 mg de trimetoprim y 400 mg de sulfametoxazol, o 160 mg de trimetoprim y 800 mg de sulfametoxazol). El sulfametoxazol fue la sulfonamida seleccionada en la mezcla, debido a que su vida media (diez horas) es muy parecida a la del trimetoprim. Ambos compuestos se eliminan sobre todo por los riñones. La dosis de trimetoprim sulfametoxazol para el tratamiento de las infecciones del aparato urinario en adultos es de dos tabletas (o una tableta con doble potencia) cada doce horas; una dosis similar es eficaz para el tratamiento de la otitis. Para infecciones sistémicas graves, la dosis intravenosa es de 8 a 10 mg/kg (en base al componente trimetoprim) administrada en dos a cuatro dosis iguales cada seis a 12 horas. Para la neumonía por *Pneumocystis*, la dosis es de 20 mg/kg (en base al componente trimetoprim), dividida en dosis iguales cada seis horas. Es necesaria la disminución de la dosis si existe deterioro de la función renal.

Las reacciones adversas de la combinación son similares a las causadas por las sulfonamidas solas; la anemia megaloblástica es rara. Sin embargo, los pacientes con SIDA tienen una incidencia muy alta de reacciones adversas a la combinación trimetoprim-sulfametoxazol.²⁰¹ Es posible la desensibilización.

METRONIDAZOL

El metronidazol fue aprobado en 1959 para utilizarse como agente antiparasitario contra *Trichomonas vaginalis*; más tarde el medicamento demostró su eficacia contra los parásitos *Entamoeba histolytica* y *Giardia lamblia*. En 1981 la FDA

aprobó una preparación intravenosa de metronidazol para el tratamiento de infecciones graves causadas por bacterias anaeróbicas.²⁰² La administración oral de metronidazol constituye un tratamiento excelente en la colitis pseudomembranosa causada por *C. difficile*. El metronidazol también es útil como parte de los esquemas de profilaxis preoperatoria en la cirugía colorrectal electiva. En la actualidad, se está estudiando su uso en la vaginitis inespecífica, relacionada con la *Gardnerella vaginalis*.

El metronidazol parece actuar alterando el ADN bacteriano e inhibiendo la síntesis de ácidos nucleicos.²⁰³ El medicamento es bactericida contra casi todos los bacilos gram negativos anaerobios, incluyendo *B. fragilis*, y contra la mayoría de las especies de *Clostridium*. Aunque la mayoría de los estreptococos anaerobios suelen ser sensibles al mismo, los estreptococos microaerofílicos, así como las especies de *Propionibacterium* y *Actinomyces*, a menudo son resistentes.²⁰⁴ El metronidazol ha resuelto diversas infecciones debidas a anaerobios: infecciones del sistema nervioso central, infecciones óseas y articulares, sepsis pélvica y abdominal y endocarditis. Se han comunicado fracasos terapéuticos en el tratamiento de infecciones pleuropulmonares.

Los efectos colaterales del metronidazol incluyen sequedad de la boca (asociada con un sabor metálico) y náusea. Si los pacientes que están tomando metronidazol ingieren alcohol, pueden tener una reacción similar a la producida cuando se bebe alcohol después de la ingestión de disulfiram. Son poco comunes los síntomas neurológicos, incluyendo neuropatía periférica y reacciones encefalopáticas, y neutropenia. Se ha informado la ocurrencia de pancreatitis.²⁰⁵ El metronidazol tiene actividad mutagénica para las bacterias y carcinogénica para las ratas y ratones.²⁰⁶ La carcinogenicidad en humanos no se ha demostrado pero continúa siendo una preocupación.

Cuando el metronidazol se administra por vía oral, se absorbe bien y se distribuye ampliamente en los tejidos corporales, incluyendo el sistema nervioso central. Para las infecciones graves por anaerobios, el medicamento se administra por vía intravenosa; se administra una dosis inicial de 15 mg/kg, seguida por 7.5 mg/kg cada seis horas hasta que el paciente se encuentra lo suficientemente bien como para tomar una dosis oral de 7.5 mg/kg cada seis horas. No es necesario disminuir la dosis en pacientes con azoemia, pero debe reducirse en individuos que tienen insuficiencia hepática.

Debido a su acción bactericida y excelente penetración tisular, el metronidazol intravenoso puede ser el tratamiento de elección para la endocarditis e infecciones del sistema nervioso central producidas por *B. fragilis*, infecciones poco comunes. Para las infecciones por anaerobios de abdomen y pelvis, el metronidazol es excelente, pero hay otros fármacos alternativos.

QUINOLONAS

Las quinolonas son un grupo de antimicrobianos importante y que se expande rápidamente. La primera quinolona utilizada en la clínica fue el ácido nalidíxico, introducido en los Estados Unidos en 1963. Los bajos niveles séricos limitaron su uso a las infecciones urinarias, y el rápido desarrollo de resistencia relegó al ácido nalidíxico a un papel menor; la cinoxacina, ácido orgánico sintético estrechamente relacionado, no representó una mejora sustancial. Sin embargo, la adición de un grupo flúor y un sustituyente piperazina ha mejorado en gran parte el espectro antibacteriano de las quinolonas; la adición del grupo metilo al anillo piperazina parece reforzar la biodisponibilidad de estos compuestos.²⁰⁷ La norfloxacin fue la primera (y la ciprofloxacina, la segunda) de las nuevas quinolonas que fueron autorizadas para uso clínico en los Estados Unidos, en la actualidad existen además la ofloxacina y la lomefloxacina. En la actualidad se están estudiando muchas otras fluoroquinolonas. Las quinolonas son compuestos bactericidas que actúan al inhibir la ADN-girasa, enzima bacteriana responsable del mantenimiento de la estructura helicoidal del ADN. Las quinolonas destruyen con rapidez a las bacterias, al parecer mediante la inhibición de la síntesis del ADN y tal vez por mecanismos que implican la división del ADN cromosomal bacteriano. La resistencia bacteriana a las quinolonas depende del cambio en su ADN-girasa; en el caso del ácido nalidíxico esta sencilla mutación ocurre con una frecuencia de 10^{-7} , pero la resistencia a las nuevas fluoroquinolonas ocurre con mucha menor frecuencia (cerca de 10^{-11}). Las cepas bacterianas que son resistentes a una fluoroquinolona

tienden a tener resistencia cruzada con los compuestos relacionados; sin embargo, debido a que la resistencia es mediada por cromosomas en lugar de plásmidos, no se ha identificado transferencia de resistencia a las quinolonas.

Las quinolonas son antimicrobianos de amplio espectro. Son muy sensibles la mayor parte de los bacilos gram negativos entéricos, incluyendo *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella* y *Enterobacter*; los patógenos gastrointestinales comunes, como *Salmonella*, *Shigella*, y *Campylobacter*, también son sensibles. Otros microorganismos gram negativos que son destruidos por bajas concentraciones de fluoroquinolonas son *N. gonorrhoeae* y *N. meningitidis*, *H. influenzae*, *P. multocida*, *B. catarrhalis* y *Y. enterocolitica*. Microorganismos algo menos sensibles son *P. aeruginosa* *Acinetobacter*, *Serratia*, y estafilococos (*S. aureus* y *S. epidermidis*) y estreptococos (neumococos y enterococos). Muchos neumococos y otros estreptococos son resistentes a la lomefloxacin. Incluso patógenos intracelulares exigentes pueden ser inhibidos por ciertas quinolonas; en esta categoría se encuentran *Chlamydia*, *Mycoplasma*. *Listeria*, *Legionella* y *M. tuberculosis*. La actividad contra bacterias anaeróbicas es variable y suele ser imprecisa: *C. difficile* es resistente. Las bacterias aeróbicas resistentes incluyen *P. cepacia* y *P. maltophilia*.

Las fluoroquinolonas se absorben con rapidez en el aparato digestivo.²⁰⁸ Por lo general, la penetración en tejidos y líquidos corporales es excelente; se alcanzan concentraciones terapéuticas con rapidez en bilis, orina, saliva y esputo, hueso y músculo. Se logran concentraciones excelentes de estos medicamentos en la próstata y los niveles en las heces son muy elevados. Al parecer las fluoroquinolonas penetran en el LCR en presencia de inflamación meníngea.

Aunque la unión a proteínas séricas es escasa, las fluoroquinolonas tienen vidas medias en suero prolongadas, que varían entre tres a cuatro horas para la norfloxacin y ciprofloxacin, cinco horas para la ofloxacin y ocho para la lomefloxacin. La principal vía de eliminación es el riñón, por filtración glomerular y secreción tubular. La dosis de quinolonas debe reducirse en presencia de insuficiencia renal moderada. Las fluoroquinolonas parecen ser muy bien toleradas [ver tabla 17], con pocos efectos colaterales gastrointestinales (náusea, vómito y anorexia) y del SNC (mareo, inestabilidad, somnolencia o insomnio), que ocurren en menos del 10 porciento de los pacientes tratados. Se ha informado cristalluria despues del uso de dosis muy grandes y se ha observado toxicidad para el cartilago en algunos estudios en animales.²⁰⁸ Debido a que las quinolonas han producido artropatía en animales jóvenes, estos medicamentos deben evitarse en niños y en mujeres que se encuentran embarazadas o lactando.

Tabla 17 Reacciones adversas de las quinolonas	
Frecuencia	Reacciones adversas
Ocasional	Gastrointestinales: náusea y vómito; anorexia, diarrea Sistema nervioso central: inquietud, temblor, cefalea, letargo, inestabilidad o mareos Exantema Candidiasis de mucosas Artropatía (observada en estudios en animales jóvenes)
Raro	Cristalluria, hematuria, alteración de la función renal, cistitis intersticial alérgica Colitis pseudomembranosa Pruebas anormales de la función hepática Eosinofilia, neutropenia Posibles crisis convulsivas y reacciones anafilactoides Posible meningitis eosinofílica Posible delirio

Las fluoroquinolonas han resultado de utilidad clínica en diversas infecciones, incluyendo infecciones genitourinarias, gastrointestinales, infecciones respiratorias, de tejidos blandos y óseas. Las fluoroquinolonas son eficaces para prevenir bacteremias por gram negativos cuando se administran en forma profiláctica a pacientes neutropénicos, pero no reducen las bacteremias por gram negativos, los episodios febriles o la mortalidad relacionada con infecciones.²⁰⁹ La adición de un segundo agente como vancomicina o rifampicina²¹⁰ reduce las bacteremias por gram positivos sin afectar los episodios febriles o la mortalidad relacionada a la infección.

Las fluoroquinolonas, administradas en varios esquemas que varían de una dosis hasta cinco días de tratamiento, son eficaces para prevenir y tratar la diarrea del viajero y la shigelosis.²¹¹ Han sido muy eficaces en el tratamiento de la fiebre tifoidea. Sin embargo, la prolongación del estado de portador limita su uso en la enteritis por *Salmonella* no tifoídica, y el desarrollo de resistencia también es una limitante en la enteritis por *Campylobacter*. Las fluoroquinolonas pueden ser útiles en el tratamiento empírico de varias gastroenteritis severas adquiridas en la comunidad,²¹² en especial si el tratamiento se inicia pronto.²¹³

Norfloxacin

El espectro de acción y las propiedades farmacológicas de la norfloxacin son los característicos de las fluoroquinolonas.²¹⁴ Se han obtenido resultados excelentes con norfloxacin en el tratamiento de infecciones urinarias, con tasas de curación de cerca del 95 por ciento. En un estudio, por ejemplo, la norfloxacin fue tan eficaz como trimetoprim-sulfametoxazol y se presentaron menos reacciones adversas.²¹⁵ Una sola dosis de 800 mg de norfloxacin es eficaz para las cistitis no complicadas causadas por *E. coli* en mujeres, pero se requieren tres días de tratamiento con 400 mg dos veces al día para lograr porcentajes semejantes de curación en los casos de cistitis causada por *S. saprophyticus*.²¹⁶ Aunque pueden utilizarse antibióticos mucho más baratos en las infecciones urinarias no complicadas, la norfloxacin es de especial utilidad en las infecciones urinarias producidas por microorganismos resistentes.

Aunque en la actualidad la norfloxacin está aprobada por la FDA sólo para el tratamiento de infecciones urinarias, se ha observado que es útil en el tratamiento de la gonorrea. Debido a su excelente penetración, también debe ser eficaz para la prostatitis. Se ha usado con éxito en el tratamiento de infecciones entéricas producidas por *Shigella* y *E. coli* enterotoxigénica; también ha resultado útil en el tratamiento de la gastroenteritis aguda por *Salmonella* y en la erradicación del estado de portador tifoídico, aunque puede prolongar el estado de portador en pacientes con enteritis por *Salmonella* no tifoídica.²¹⁷ La dosis habitual de norfloxacin es de 400 mg dos veces al día. Debido a que los alimentos pueden retrasar su absorción oral, la norfloxacin debe administrarse una hora antes o dos horas después de las comidas; debe evitarse el uso concomitante de antiácidos. La ingestión alta de líquidos puede ayudar a prevenir la cristaluria. La dosis debe reducirse a 400 mg una vez al día en pacientes con depuración de creatinina por debajo de 30 ml/min. La norfloxacin no se recomienda en niños ni en mujeres embarazadas ni que están lactando.

Ciprofloxacin

El espectro antibacteriano de la ciprofloxacin es casi idéntico al de la norfloxacin. Al igual que esta última, la ciprofloxacin²¹⁸⁻²²⁰ ha sido muy útil para el tratamiento de infecciones urinarias y genitales, incluyendo prostatitis, y para infecciones del aparato digestivo. Las principales ventajas de la ciprofloxacin son su mayor concentración sérica y su disponibilidad en una preparación intravenosa. Debido a los niveles sanguíneos elevados y la buena penetración tisular, la ciprofloxacin se ha utilizado con éxito en el tratamiento de diversas infecciones sistémicas, como infecciones respiratorias superiores e inferiores, cutáneas, de tejidos blandos y de huesos y articulaciones. Se ha informado de resultados favorables en ciertas infecciones que son difíciles de tratar, como las infecciones pulmonares por *Pseudomonas* en pacientes con fibrosis quística,²²¹ estado de portador meningocócico²²² e infecciones de extremidades inferiores en pacientes con

insuficiencia vascular.²²³ La mayor parte de las cepas de *M. tuberculosis* y cerca de una tercera parte de las cepas de *M. avium-intracellulare* son sensibles a la ciprofloxacina, que es bien tolerada en el tratamiento antituberculoso por tiempo prolongado.²¹³ También está en etapa experimental el uso de la ciprofloxacina oral para tratar osteomielitis agudas y crónicas,²²⁴⁻²²⁵ y el uso a largo plazo para suprimir infecciones crónicas incurables seleccionadas.²²⁶ La ciprofloxacina ha resultado menos eficaz en el tratamiento de algunas infecciones estafilocócicas.^{219,227} El estado de portador de *S. aureus* resistente a la meticilina no ha respondido a la ciprofloxacina sola, pero los estudios preliminares que utilizan ciprofloxacina y rifampicina parecen prometedores.²²⁸

La dosis oral habitual de ciprofloxacina es de 250 mg dos veces al día en infecciones urinarias no complicadas. Dosis tan bajas como 100 mg dos veces al día pueden tratar con éxito la cistitis no complicada en mujeres,²²⁹ y se ha usado una dosis de solo 100 mg por la noche para prevenir infecciones urinarias en pacientes con vejiga neurogénica.²³⁰ Para infecciones más serias la dosis debe aumentarse a 500 o 750 mg cada doce horas. Los antiácidos disminuyen la absorción de la ciprofloxacina, que de preferencia debe ser administrada una hora antes o dos horas después de los alimentos. La dosis intravenosa habitual es de 400 mg cada 12 horas, infundida en 60 minutos; las concentraciones sanguíneas después de una dosis intravenosa de 400 mg son semejantes a las alcanzadas por medio de una dosis oral de 500 mg, que es considerablemente menos cara.²³¹ La dosis debe reducirse en presencia de insuficiencia renal moderada a severa. La ciprofloxacina no se recomienda en niños o mujeres embarazadas o que lactan. También existe una preparación oftálmica.

Las reacciones adversas de ciprofloxacina son raras y semejantes a las de otras fluoroquinolonas. Debido a su baja toxicidad, espectro muy amplio y buena penetración tisular, la ciprofloxacina parece muy prometedora en muchas infecciones sistémicas. Sin embargo, al aumentar el uso de este medicamento, han comenzado a surgir cepas de *S. aureus*, gonococos y bacilos gram negativos²³² resistentes a ciprofloxacina. Es por ello que deben compararse con cuidado las ventajas de la ciprofloxacina con los beneficios de antibióticos más conocidos, muchos de los cuales son menos costosos.

Ofloxacin

La ofloxacin es una fluoroquinolona tricíclica que comparte muchas semejanzas con la ciprofloxacina. Los dos agentes tienen un espectro de actividad antimicrobiana parecido; sin embargo, la ciprofloxacina es más activa contra *P. aeruginosa*,²³³ mientras que la ofloxacin es más eficaz contra clamidias.²³⁴ La ofloxacin se absorbe con facilidad en el aparato digestivo, alcanzándose concentraciones séricas máximas en dos horas, y su vida media es de alrededor de cinco horas. Se distribuye en forma amplia en los tejidos y líquidos corporales, pero los datos respecto a su penetración en el LCR son escasos. En vista de que la ofloxacin se excreta en la orina, sus dosis deben reducirse en los pacientes con disfunción renal severa a moderada. Los efectos colaterales de este antibiótico son semejantes a los de las otras fluoroquinolonas.

La ofloxacin ha sido empleada con éxito para tratar infecciones de las vías urinarias, de las vías respiratorias inferiores, y de la piel y tejidos blandos.²³⁵ También es eficaz para la prostatitis y las infecciones genitales causadas por *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae*.²³⁶ Tres días de tratamiento con ofloxacin son suficientes para la diarrea del viajero²³⁷ y para la fiebre tifoidea no complicada.²³⁸ La dosis habitual por vía oral en adultos con función renal normal es de 200 mg cada 12 horas para las infecciones de las vías urinarias, 300 mg cada 12 horas para la prostatitis e infecciones genitales, y 400 mg cada 12 horas para las infecciones de la piel, tejidos blandos y vías respiratorias inferiores. Se ha autorizado un esquema de una dosis única de 400 mg para el tratamiento de la gonorrea no complicada.

La ofloxacin puede administrarse por vía intravenosa en las mismas dosis. Debido a que las concentraciones séricas no son mayores después de la administración intravenosa que después de la administración oral, la ofloxacin intravenosa debe reservarse para los pacientes que no pueden absorber o tolerar la toma oral.

Lomefloxacin

La lomefloxacin es una difluoroquinolona que es semejante a otras fluoroquinolonas en muchos aspectos importantes.²³⁹ Entre las ventajas potenciales de la lomefloxacin se incluyen su vida media más larga, que permite su administración una vez al día,²⁴⁰ y la ausencia de influencia sobre la farmacocinética de las xantinas.²⁴¹ Una desventaja de la lomefloxacin es su menor actividad contra neumococos y otros estreptococos, *Mycoplasma* y *Chlamydia*.²⁴² La FDA autorizó en 1992 el uso de lomefloxacin para el tratamiento de las infecciones de las vías urinarias y de la bronquitis causada por *M. catarrhalis* y *H. influenzae*. La dosis habitual es de 400 mg una vez al día y, al igual que otras fluoroquinolonas, debe disminuirse en los pacientes con disfunción renal, y no debe administrarse a pacientes embarazadas o individuos menores de 18 años. La fototoxicidad ha sido un problema, todos los pacientes que reciben lomefloxacin deben evitar la exposición directa o indirecta a la luz solar hasta que hayan pasado varios días de suspendido el medicamento.

Otras quinolonas

Aunque la experiencia es limitada, al parecer la amifloxacin, la enoxacin y la pefloxacin son nuevas fluoroquinolonas eficaces; se encuentran en desarrollo estudios clínicos con estos medicamentos.

NITROFURANTOINA

La nitrofurantoína es absorbida con facilidad por el aparato gastrointestinal y excretada con rapidez. No se obtienen niveles antibacterianos en la sangre; la utilidad terapéutica resulta de las altas concentraciones urinarias alcanzadas. El medicamento debe emplearse sólo en el tratamiento de infecciones leves del aparato urinario no complicadas. El espectro de actividad antibacteriana incluye *E. coli*, enterococos y algunas cepas de *Klebsiella* y *Enterobacter*. En cambio *Proteus* y *Pseudomonas* suelen ser resistentes. No se ha observado resistencia a la nitrofurantoína mediada por factor R. La nitrofurantoína se administra en dosis de 50 a 100 mg cuatro veces al día por vía oral. No debe utilizarse cuando existe deterioro importante de la función renal. El fármaco puede producir diversos efectos adversos [ver tabla 18],^{243,244} la náusea y el vómito son frecuentes, pero puede disminuirse su incidencia empleando la preparación macrocristalina y tomando el medicamento con los alimentos.

Tabla 18 Reacciones adversas a la nitrofurantoína	
Frecuencia	Reacciones adversas
Frecuente	Iritaci�n gastrointestinal (sobre todo gastritis, con menos frecuencia diarrea)
Ocasional	Reacciones de hipersensibilidad pulmonar (agudas, con calosfrío, fiebre, disnea, infiltrados pulmonares, derrame pleural y eosinofilia; proceso subagudo y crónico con disnea y fibrosis difusa en pacientes que han recibido tratamiento prolongado); exantemas, fiebres por medicamentos; anemia hemolítica (relacionada con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa eritrocitaria); neuropatía periférica.
Raro	Ictericia colestática; hepatitis crónica activa; parotiditis

Quimioprofilaxis antimicrobiana

El término quimioprofilaxis antimicrobiana se refiere al uso de antibióticos para prevenir infecciones, antes o muy poco después de la introducción de microorganismos patógenos; por ejemplo, después de que ha ocurrido una fractura expuesta,

pero antes de la aparición de infección clínica. La quimioprofilaxis es más eficaz cuando un medicamento específico se selecciona por su actividad contra un microorganismo particular. Cuando la profilaxis se dirige a la prevención de todos los microorganismos capaces de iniciar una infección, lo más probable es que fracase, dando lugar tan sólo a la selección de un microorganismo más resistente al medicamento como causa de cualquier infección subsecuente. Así, la profilaxis es ineficaz en la prevención de infecciones micóticas o bacterianas complicadas en pacientes con infecciones respiratorias virales, en individuos comatosos o con insuficiencia cardíaca congestiva, y en pacientes que necesitan usar sondas urinarias por tiempo prolongado. La mayor parte de las aplicaciones actuales de la quimioprofilaxis corresponden a una de estas tres categorías generales: prevención de infecciones después de la exposición a un patógeno específico, prevención de tipos específicos de infecciones en individuos muy sensibles, y prevención de complicaciones infecciosas posoperatorias. En muchos casos el uso profiláctico de los antimicrobianos se practica sin contar con datos convincentes que apoyen la eficacia de este método.²⁴⁵

PREVENCIÓN DE INFECCIONES DESPUÉS DE LA EXPOSICIÓN A UN PATÓGENO ESPECÍFICO

Infección estreptocócica del grupo A Los pacientes con antecedente de fiebre reumática o signos de cardiopatía reumática recibirán penicilina para prevenir la reactivación del proceso reumático que pudiera seguir a cualquier reinfección con estreptococos del grupo A.²⁴⁶ La profilaxis con penicilina también está indicada para proteger a personas normales de las secuelas durante una epidemia estreptocócica en un grupo cerrado. La penicilina G benzatínica, en dosis de 1.2 millones de unidades por vía intramuscular cada tres o cuatro semanas, es la profilaxis más segura.

También se utiliza penicilina V por vía oral, en dosis de 250 mg dos veces al día. Esta profilaxis debe continuarse cuando menos durante cinco años después de un episodio de fiebre reumática. Una sulfonamida oral, en dosis de 1 g/día, es una alternativa en el paciente alérgico a la penicilina.

Infecciones neumocócicas En vista de que los niños pequeños con anemia de células falciformes son muy vulnerables a las infecciones por neumococos, la profilaxis con penicilina se ha convertido en parte del tratamiento médico habitual en este grupo de pacientes.²⁴⁷

Infecciones meningocócicas La rifampicina, administrada en cuatro dosis de 600 mg por vía oral cada doce horas, es la profilaxis preferida. La profilaxis está indicada sólo para los contactos cercanos de un paciente con infección meningocócica.²⁴⁸

Infecciones por *H. influenzae* La rifampicina puede eliminar el estado de portador nasofaríngeo de *H. influenzae* y puede disminuir el riesgo de infección en contactos cercanos de pacientes con infecciones graves por este organismo. Se recomienda una dosis de 20 mg/kg una vez al día (sin exceder de 600 mg) durante cuatro días.²⁴⁹

Infecciones por gonococos Los individuos con exposición reciente comprobada a la gonorrea deben recibir el mismo tratamiento utilizado para la enfermedad establecida [ver tabla 5]. La solución oftálmica de nitrato de plata (al 1 por ciento) todavía se recomienda para la prevención de la oftalmía gonocócica en el recién nacido.

Sífilis El tratamiento epidemiológico de los contactos recientes de personas con sífilis probable o demostrada utiliza el mismo programa terapéutico de la sífilis primaria, a base de penicilina G benzatínica, 2.4 millones de unidades por vía intramuscular, en dosis única.

Tuberculosis Debe considerarse la profilaxis con isoniácida para los individuos que se vuelven positivos a la tuberculina y para ciertos reactivos a la tuberculina.

Enfermedades diarreicas producidas por *E. coli* y *Shigella* enterotoxigénicas La mejor manera de prevenir la

diarrea del viajero, debida a cepas enterotoxigénicas de *E. coli*, se efectúa observando los principios higiénicos de manipulación de los alimentos. La profilaxis antimicrobiana con doxiciclina, 100 mg/día por vía oral, ha resultado satisfactoria en la prevención de la diarrea del viajero. Su eficacia terapéutica parece radicar en su transporte a través de la mucosa del intestino delgado hacia la luz intestinal y de la sensibilidad actual de la mayoría de las cepas enterotoxigénicas de *E. coli*. La doxiciclina no debe usarse ampliamente ni de manera rutinaria para impedir la aparición de resistencia a los antibióticos; su uso debe ser individualizado. El trimetoprim-sulfametaxazol, o el trimetoprim solo, también puede usarse para prevenir (o tratar) la diarrea del viajero.¹⁹⁶ Debido al aumento de la prevalencia en la resistencia a la combinación de tetraciclinas y sulfonamidas y a la ampicilina entre los microorganismos *Shigella*, estos medicamentos no tienen actualmente valor en la profilaxis de la shigelosis en las áreas endémicas. El trimetoprim-sulfametoxazol puede emplearse para este propósito, pero su uso también debe ser individualizado. El uso generalizado de esta combinación causará a la selección de cepas resistentes; este medicamento debe mantenerse disponible por su indicación específica en el tratamiento de infecciones debidas a cepas de *Salmonella* y *Shigella* que son resistentes al cloranfenicol y ampicilina.

Peste neumónica Los contactos respiratorios, incluyendo el personal médico, de pacientes con peste neumónica están en riesgo de desarrollar esta forma frecuente-mente mortal de la enfermedad. Los contactos deben recibir tetraciclina en dosis de 0.5 g diariamente por vía oral, comenzando desde el primer día de la exposición y continuando durante cinco días.

PROFILAXIS PARA INDIVIDUOS CON MAYOR SUSCEPTIBILIDAD A DESARROLLAR INFECCIONES ESPECIFICAS

Endocarditis bacteriana en pacientes con cardiopatía valvular o prótesis valvulares Los pacientes con válvulas cardíacas anormales están en riesgo de desarrollar endocarditis. Las recomendaciones para la profilaxis con antibióticos en estos pacientes se consideran en la Sección 16, Subsección XVII.

Infección recurrente del aparato urinario La profilaxis antimicrobiana prolongada puede usarse de manera satisfactoria en ciertas mujeres que sufren infecciones recurrentes del aparato urinario.^{250,251} El mandelato de metenamina, en dosis de 1 g por vía oral cuatro veces al día; el trimetoprim sulfametoxazol, media a una tableta completa diaria; el trimetoprim, en dosis de 100 mg al día; o la nitrofurantoína, 100 mg al acostarse, pueden ser suficientes para disminuir notablemente la incidencia de recurrencias sintomáticas. La cistitis recurrente, posterior a la actividad sexual, constituye un problema en algunas mujeres. Un antibiótico en dosis única, por ejemplo una tableta de dosis doble de trimetoprim-sulfametoxazol, 250 mg de cefalexina, 100 mg de nitrofurantoína o 1,000 mg de ácido nalidíxico, después de la actividad sexual puede ser muy eficaz para prevenir la infección vesical.²⁵¹

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica Una infección respiratoria viral puede predisponer a infecciones bacterianas, con exacerbación de los síntomas de la bronquitis crónica. En estos casos suele aislarse de la expectoración *H. influenzae* y *S. pneumoniae*. La profilaxis con tetraciclinas (500 mg dos veces al día), ampicilina (250 mg tres veces al día), o la combinación de trimetoprim sulfametoxazol (dos tabletas dos veces al día), administrada ante el primer signo de infección viral de las vías respiratorias superiores y mantenida durante un periodo de 10 a 14 días, puede disminuir la frecuencia de las infecciones bacterianas y la mortalidad asociada, pero quizá no evite la progresión de la enfermedad subyacente. En ocasiones las exacerbaciones agudas llegan a ser tan frecuentes que pueden justificar la profilaxis antibiótica continua durante el invierno.

Infecciones en pacientes con granulocitopenia severa Diversas medidas se han empleado en un intento por disminuir la incidencia y severidad de las infecciones en pacientes sometidos a tratamiento por neoplasias o leucemia, en quienes se desarrolla granulocitopenia (recuento de neutrófilos menor de 1,000/mm³). Estas medidas incluyen higiene intensiva, aislamiento protector y profilaxis antimicrobiana. La profilaxis ha tomado tres formas. La primera es el uso de antibióticos orales no absorbibles (v.gr., gentamicina con vancomicina y nistatina o neomicina con polimixina y nistatina) durante el periodo de la neutropenia.^{252,253} El segundo método es la terapia profiláctica con trimetoprim-sulfametoxazol, con nistatina o sin ella,^{254,255} durante los episodios de granulocitopenia. A pesar del éxito comunicado en los estudios

iniciales, estos programas sólo han demostrado beneficios moderados y no se recomiendan para uso rutinario.²⁵⁶ La norfloxacin y la ciprofloxacina están siendo evaluadas para la profilaxis de infecciones en pacientes con granulocitopenia. Aunque estos medicamentos parecen reducir la incidencia de bacteremia por gram negativos, no disminuyen la morbilidad relacionada con la fiebre o la mortalidad relacionada a la infección, a pesar de que se administren con un segundo medicamento activo contra bacterias gram positivas.²⁰⁹ El tercer método consiste en la terapia antimicrobiana sistémica empírica para los nuevos episodios febriles. Las combinaciones de un aminoglucósido con una cefalosporina, una penicilina antipseudomona, o ambas, se emplea comúnmente por la frecuencia de bacteremias producidas por bacilos gram negativos.

PROFILAXIS ANTIMICROBIANA EN CIRUGIA

El uso de la profilaxis antimicrobiana en cirugía entraña una evaluación de la relación costo-beneficio que varía dependiendo de la índole del procedimiento quirúrgico. Para ayudar a prevenir las infecciones de las heridas en pacientes sometidos a cirugía electiva, los antibióticos deben administrarse en un lapso de dos horas antes o después de la incisión.²⁵⁷ Para que los antibióticos profilácticos sean eficaces es necesario que la administración se sincronice para alcanzar niveles terapéuticos durante la cirugía, pero se evite la selección de bacterias resistentes al medicamento. Por lo general los antibióticos deben suspenderse 24 horas después de la intervención. Se han revisado las indicaciones de profilaxis para diferentes operaciones, pero en muchos casos los datos disponibles son insuficientes.^{244,258} Para procedimientos quirúrgicos limpios electivos (como la mastectomía y la tiroidectomía) en los cuales no se penetran tejidos (además de la piel) que tengan flora endógena, los riesgos de la profilaxis rutinaria con antibióticos son mayores que los posibles beneficios. Cuando se colocan prótesis cardiovasculares, se administra vancomicina por vía intravenosa comenzando dos horas antes de la cirugía y continuando durante tres a cinco días. Las cefalosporinas de primera generación (v.gr., cefazolina o cefapirina) pueden usarse para la profilaxis, y se han empleado esquemas semejantes para cirugía de grandes vasos. Debido a las graves consecuencias de la infección en una prótesis articular, también se usa vancomicina o una cefalosporina de primera generación en forma profiláctica en los remplazos totales de cadera.

En la reparación de las fracturas abiertas, que a menudo están contaminadas, se justifica el tratamiento profiláctico con cefalosporinas durante siete días. Diversos estudios clínicos controlados indican que la administración de antibióticos orales (eritromicina con capa entérica más neomicina o tetraciclina más neomicina) antes de la cirugía de colon, disminuye de manera notable la incidencia de complicaciones infecciosas. La combinación eritromicina neomicina, en dosis individual de 1.0 g administrados por vía oral a las 1:00 PM, 2:00 PM y 11:00 PM el día previo a la cirugía, disminuye considerablemente el número de microorganismos aerobios y anaerobios que permanecen en el colon en el momento de la cirugía. La aparición de resistencia a tetraciclina entre las cepas de *Bacteroides* intestinales puede limitar la utilidad futura de la combinación a base de tetraciclina más neomicina. Cuando los pacientes no pueden ser preparados para cirugía mediante antibióticos orales, puede ser útil la profilaxis con cefoxitina, cefotetan o cefmetazol parenteral en ciertas circunstancias (v.gr., en pacientes sometidos a cirugía colorrectal o reparación de una ruptura visceral). La profilaxis con cefazolina también se recomienda para pacientes sometidos a cirugía pélvica o en operaciones gástricas o biliares de alto riesgo.²⁶⁰

Reconocimientos

Figura 1 Andy Christie. Tabla 4 Modificada de "Pharmacokinetics and Safety of Antimicrobial Agents during Pregnancy", por A . W. Chow and P.J . Jewesson, en *Review of Infectious Diseases* 7:287, 1985. ©) 1985 The University of Chicago Press. Publicado con autorización. Tabla 5 Modificada de "The Choice of Antimicrobial Drugs", en *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics* 38:25. 1996. Cortesía de Medical Letter, Inc., New Rochelle, New York. Usada con autorización.

Bibliografía

1. Moellering RC Jr: Monitoring serum vancomycin levels: climbing the mountain because it is there? (editorial). Clin Infect Dis 18:544, 1994
2. Cohen LG, Chesley S, Eugenio L, et al: Erythromycin-induced clozapine toxic reaction. Arch Intern Med 156:675, 1996
3. Brocherding SM, Baciewicz AM, Self TH: Update on rifampin drug interactions II. Arch Intern Med 152:711, 1992
4. Grasela TH Jr, Dreis MW: An evaluation of the quinolone-theophylline interaction using the Food and Drug Administration spontaneous reporting system. Arch Intern Med 152:617, 1992
5. Sachs MK, Blanchard LM, Green PJ: Interaction of itraconazole and digoxin. Clin Infect Dis 16:400, 1993
6. Honig PK, Wortham DC, Zamani K, et al: Terfenadine-ketoconazole interaction. Pharmacokinetic and electrocardiographic consequences. JAMA 269:1513, 1993
7. Crussell-Porter LL, Rindone JP, Ford MA, et al: Low-dose fluconazole therapy potentiates the hypoprothrombinemic response of warfarin sodium. Arch Intern Med 153:102, 1993
8. Baciewicz AM, Baciewicz FA: Ketoconazole and fluconazole drug interactions. Arch Intern Med 153:1970, 1993
9. Sahai J, Gallicano K, Pakuts A, et al: Effect of fluconazole on zidovudine pharmacokinetics in patients infected with human immunodeficiency virus. J Infect Dis 169:1103, 1994
10. Ford A, Smith LC, Baltch AL, et al: Clarithromycin-induced digoxin toxicity in a patient with AIDS. Clin Infect Dis 21:1051, 1995
11. Carson JL, Strom BL, Duff A, et al: Acute liver disease associated with erythromycins, sulfonamides, and tetracyclines. Ann Intern Med 119:576, 1993
12. The Medical Letter Handbook of Adverse Drug Interactions. Rizack MA, Hillman CDM, Eds. The Medical Letter, New Rochelle, New York, 1985
13. Tucker RM, Denning DW, Hanson LH, et al: Interaction of azoles with rifampin, phenytoin, and carbamazepine: in vitro and clinical observations. Clin Infect Dis 14:165, 1992

14. Radandt JM, Marchbanks CR, Dudley MN: Interactions of fluoroquinolones with other drugs: mechanisms, variability, clinical significance, and management. *Clin Infect Dis* 14:272, 1992
15. Dreis DF, Winterbauer RH, Van Norman GA, et al: Cephalosporin-induced interstitial pneumonitis. *Chest* 86:138, 1984
16. Sitbon O, Bidel N, Dussopt C, et al: Minocycline pneumonitis and eosinophilia. A report of eight patients. *Arch Intern Med* 154:1633, 1994
17. Idsoe O, Guthe T, Willcox RR, et al: Nature and extent of penicillin side-reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. *Bull WHO* 38:159, 1968
18. Rudolph AH, Price EV: Penicillin reactions among patients in venereal disease clinics: a national survey. *JAMA* 223:499, 1973
19. Scholand JF, Tennenbaum JI, Cerilli GJ: Anaphylaxis to cephalothin in a patient allergic to penicillin. *JAMA* 206:130, 1968
20. Voss HE, Redmond AP, Levine BB: Clinical detection of the potential allergic reactor to penicillin by immunologic tests, *JAMA* 196:679, 1966
21. Wendel GD Jr, Stark BJ, Jamison RB, et al: Penicillin allergy and desensitization in serious infections during pregnancy, *N Engl J Med* 312:1229, 1985
22. Green GR, Peters GA, Geraci JE: Treatment of bacterial endocarditis in patients with penicillin hypersensitivity. *Ann Intern Med* 67:235, 1967
23. Manian FA, Stone WJ, Alford RH: Adverse antibiotic effects associated with renal insufficiency. *Rev Infect Dis* 12:236, 1990
24. Yunis AA, Smith US, Restrepo A: Reversible bone marrow suppression from chloramphenicol: a consequence of mitochondrial injury, *Arch Intern Med* 126:272, 1970
25. Nagao T, Mauer AM: Concordance for drug-induced aplastic anemia in identical twins. *N Engl J Med* 281:7, 1969
26. Simpson MB, Prybylik J, Innis B, et al: Hemolytic anemia after tetracycline therapy. *N Engl J Med* 312:840, 1985

27. Anti-infective drug use in relation to the risk of agranulocytosis and aplastic anemia; a report from the International Agranulocytosis and Aplastic Anemia study. *Arch Intern Med* 149:1036, 1989
28. Neftel KA, Hauser SP, Müller MR: Inhibition of granulopoiesis in vivo and in vitro by [beta]-lactam antibiotics, *J Infect Dis* 152:90, 1985
29. Lai KK, Kleinjan J, Belliveau P: Vancomycin-induced neutropenia treated with granulocyte colony-stimulating factor during home intravenous infusion therapy. *Clin Infect Dis* 23:844, 1996
30. Snaveley SR, Hodges GR: The neurotoxicity of antibacterial agents. *Ann Intern Med* 101:92, 1984
31. Altman R, Black K, Goldfield M: Vestibular reactions to minocycline after meningococcal prophylaxis. *MMWR* 24:9, 1975
32. Sivonen A, Renkonen O, Weckström P, et al: The effect of chemoprophylactic use of rifampin and minocycline on rates of carriage of *Neisseria meningitidis* in army recruits in Finland. *J Infect Dis* 137:238, 1978
33. Schweitzer VG, Olson NR: Ototoxic effect of erythromycin therapy. *Arch Otolaryngol* 110:258, 1984
34. Klion AD, Kallsen J, Cowl CT, et al: Ceftazidime-related nonconvulsive status epilepticus. *Arch Intern Med* 154:586, 1994
35. Traeger SM, Bonfiglio MF, Wilson JA, et al: Seizures associated with ofloxacin therapy. *Clin Infect Dis* 21:1504, 1995
36. Cone LA, Sneider RA, Nazerni R, et al: Mania due to clarithromycin therapy in a patient who was not infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 22:595, 1996
37. Mitchell JR, Zimmerman HJ, Ishak KG, et al: Isoniazid liver injury: clinical spectrum, pathology, and probable pathogenesis. *Ann Intern Med* 84:181, 1976
38. Rodriguez LAG, Stricker BH, Zimmerman HJ: Risk of acute liver injury associated with the combination of amoxicillin and clavulanic acid. *Arch Intern Med* 156:1327, 1996
39. Carson JL, Strom BL, Duff A, et al: Acute liver disease associated with erythromycins, sulfonamides, and tetracyclines. *Ann Intern Med* 119:576, 1993
40. Jacobson MA, Hanks DK, Ferrell LD: Fatal acute hepatic necrosis due to fluconazole. *Am J Med* 96:188, 1994

41. Brandriss MW, Richardson WS, Barold SS: Erythromycin-induced QT prolongation and polymorphic ventricular tachycardia (torsades de pointes): case report and review. *Clin Infect Dis* 18:995, 1994
42. Alappan R, Perazella MA, Buller GK. Hyperkalemia in hospitalized patients treated with trimethoprim-sulfamethoxazole. *Ann Intern Med* 124:316, 1996
43. Nightingale SL: New fluoroquinolone warning label. *JAMA* 276:774, 1996
44. Chow AW, Jewesson PJ: Pharmacokinetics and safety of antimicrobial agents during pregnancy. *Rev Infect Dis* 7:287, 1985
45. Safety of antimicrobial drugs in pregnancy. *Med Lett Drugs Ther* 29:61, 1987
46. Ljungberg B, Nilsson-Ehle I: Pharmacokinetics of antimicrobial agents in the elderly. *Rev Infect Dis* 9:250, 1987
47. The choice of antimicrobial drugs. *Med Lett Drugs Ther* 38:25, 1996
48. Systemic antifungal drugs, *Med Lett Drugs Ther* 38:10, 1996
49. Georgopapadakou NH: Penicillin-binding proteins and bacterial resistance to B-lactams. *Antimicrob Agents Chemother* 37:2045, 1993
50. Sattler FR, Weitekamp MR, Ballard JO: Potential for bleeding with the new beta-lactam antibiotics. *Ann Intern Med* 105:924, 1986
51. Sogn DD, Evans R III, Shepard GM, et al: Results of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Clinical Trial to test the predictive value of skin testing with major and minor penicillin derivatives in hospitalized adults. *Arch Intern Med* 152:1025, 1992
52. Gadde J, Spence M, Wheeler B, et al: Clinical experience with penicillin skin testing in a large inner-city STD clinic. *JAMA* 270:2456, 1993
53. Sanford JP: The technique of penicillin desensitization: how to reduce anaphylaxis risk when only penicillin will do. *Journal of Critical Illness* 7:791, 1992

54. Baldwin DS, Levine BB, McCluskey RT, et al: Renal failure and interstitial nephritis due to penicillin and methicillin. *N Engl J Med* 279:1245, 1968
55. Galpin JE, Shinaberger JH, Stanley TM, et al: Acute interstitial nephritis due to methicillin. *Am J Med* 65:756, 1978
56. Bracis R, Sanders CV, Gilbert DN: Methicillin hemorrhagic cystitis. *Antimicrob Agents Chemother* 12:438, 1977
57. Neu HC: Amoxicillin. *Ann Intern Med* 90:356, 1979
58. Rubin RH, Fang LST, Jones SR, et al: Single-dose amoxicillin therapy for urinary tract infection. *JAMA* 244:561, 1980
59. Eliopoulos GM, Moellering RC Jr: Azlocillin, mezlocillin, and piperacillin: new broad-spectrum penicillins. *Ann Intern Med* 97:755, 1982
60. Drusano GL, Schimpff SC, Hewitt WL: The acylaminopenicillins: mezlocillin, piperacillin, and azlocillin. *Rev Infect Dis* 6:13, 1984
61. Fass RJ, Copelan EA, Brandt JT, et al: Platelet-mediated bleeding caused by broad-spectrum penicillins. *J Infect Dis* 155:1242, 1987
62. Lang R, Lishner M, Ravid M: Adverse reactions to prolonged treatment with high doses of carbenicillin and ureidopenicillins. *Rev Infect Dis* 13:68, 1991
63. Moellering RC Jr: [beta]-Lactamase inhibition: therapeutic implications in infectious diseases-an overview. *Rev Infect Dis* 13(suppl 9):S723, 1991
64. Amoxicillin-clavulanic acid (*Augmentin*). *Med Lett Drugs Ther* 26:99, 1984
65. Ampicillin/sulbactam (*UNASYN*). *Med Lett Drugs Ther* 29:79, 1987
66. Ticarcillin-clavulanic acid (*Timentin*). *Med Lett Drugs Ther* 27:69, 1985
67. Sanders WE Jr, Sanders CC: Piperacillin/tazobactam: a critical review of the evolving clinical literature. *Clin Infect Dis* 22:107, 1996
68. A reminder. piperacillin/tazobactam is not for *Pseudomonas*. *Med Lett Drugs Ther* 36:7, 1994

69. Quintiliani R, Nightingale CH: Cefazolin. *Ann Intern Med* 89:650, 1978
70. Sanders CV, Greenberg RN, Marier RL: Cefarnandole and cefoxitin. *Ann Intern Med* 103:70, 1985
71. Cefotetan disodium (*Cefotan*). *Med Lett Drugs Ther* 28:70, 1986
72. Poindexter AN III, Sweet R, Ritter M: Cefotetan in the treatment of obstetric and gynecologic infections. *Am J Obstet Gynecol* 154:946, 1986
73. Orr JW Jr, Varner RE, Kilgore LC, et al: Cefotetan versus cefoxitin as prophylaxis in hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 154:960, 1986
74. Sattler FR, Weitekamp MR, Ballard JO. Potential for bleeding with the new beta-lactam antibiotics. *Ann Intern Med* 105:924, 1986
75. Cefonicid sodium (*Monocid*). *Med Lett Drugs Ther* 26:71, 1984
76. Ceforanide (*Precef*). *Med Lett Drugs Ther* 26:91, 1984
77. Cefuroxime sodium (*Zinacef*). *Med Lett Drugs Ther* 26:15, 1984
78. Marks WA, Stutman HR, Marks MI, et al: Cefuroxime versus ampicillin plus chloramphenicol in childhood bacterial meningitis: a multicenter randomized controlled trial. *J Pediatr* 109:123, 1986
79. Cefuroxime axetil. *Med Lett Drugs Ther* 30:57, 1988
80. Schleupner CJ, Anthony WC, Tan J, et al: Blinded comparison of cefuroxime to cefaclor for lower respiratory tract infections. *Arch Intern Med* 148:343, 1988
81. Soe GB, Overturf GD: Treatment of typhoid fever and other systemic salmonellosis with cefotaxime, ceftriaxone, cefoperazone, and other newer cephalosporins. *Rev Infect Dis* 9:719, 1987
82. Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, et al: *Enterobacter* bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Ann Intern Med* 115:585, 1991

83. Meyer KS, Urban C, Eagan JA, et al. Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infection resistant to late-generation cephalosporins. Ann Intern Med 119:353, 1993
84. Cefotaxime sodium (*Claforan*), Med Lett Drugs Ther 23:61, 1981
85. Cherubin CE, Eng RHK. Experience with the use of cefotaxime in the treatment of bacterial meningitis. Am J Med 80:398, 1986
86. Lecour H, Seara A, Miranda AM, et al: Cefotaxime in pneumococcal meningitis, Infection 13(suppl 1):S73, 1985
87. Schleupner CJ: Clinical experience with cefotaxime for the therapy of bacteremias due to gram-positive organisms. Infection 13(suppl 1):S28, 1985
88. Smith CR, Ambinder R, Lipsky JJ, et al: Cefotaxime compared with nafcillin plus tobramycin for serious bacterial infections' a randomized, double-blind trial, Ann Intern Med 101:469, 1984
89. Ceftizoxime sodium (*Cefizox*). Med Lett Drugs Ther 25:109, 1983
90. Haas DW, Stratton CW, Griffin JP, et al: Diminished activity of ceftizoxime in comparison to cefotaxime and ceftriaxone against *Streptococcus pneumoniae*. Clin Infect Dis 20:671, 1995
91. Ceftriaxone. a long-acting cephalosporin. Am J Med 77(4C) :1, 1984
92. Ti T-Y, Monteiro EH, Lam S, et al: Ceftriaxone therapy in bacteremic typhoid fever. Antimicrob Agents Chemother 28 : 540, 1985
93. Cabellos C, Viladrich PF, Verdaguer R, et al: A single daily dose of ceftriaxone for bacterial meningitis in adults : experience with 84 patients and review of the literature. Clin Infect Dis 20:1164, 1995
94. Lin T-Y, Chrane DF, Nelson JD, et al : Seven days of ceftriaxone therapy is as effective as ten days' treatment for bacterial meningitis. JAMA 253:3559, 1985
95. Schaad UB, Suter S, Gianella-Borradori A, et al : A comparison of ceftriaxone and cefuroxime for the treatment of bacterial meningitis in children. N Engl J Med 322:141, 1990
96. Judson FN: Treatment of uncomplicated gonorrhea with ceftriaxone. a review. Sex Transm Dis 13(suppl):199, 1986

97. Le Saux N, Ronald AR: Role of ceftriaxone in sexually transmitted diseases. *Rev Infect Dis* 11:299,1989
98. Ceftriaxone-associated biliary complications of treatment of suspected disseminated Lyme disease--New Jersey, 1990.1992. *MMWR*42:39, 1993
99. Fong IW , Tomkins KB: Review of *Pseudomonas aeruginosa* meningitis with special emphasis on treatment with ceftazidime. *Rev Infect Dis* 7:604, 1985
100. Ceftazidime (*Fortaz*). *Med Lett Drugs Ther* 27:85,1985
101. Cone LA, Woodard DR, Stoltzman DS, et al: Ceftazidime versus tobramycin/corticillin in the treatment of pneumonia and bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 28:33, 1985
102. Rubinstein E, Lode H, Grassi C, et al: Ceftazidime monotherapy vs. ceftriaxone/tobramycin for serious hospital-acquired gram-negative infections. *Clin Infect Dis* 20:1217,1995
103. The EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group: Ceftazidime combined with a short or long course of amikacin for empirical therapy of gram-negative bacteremia in cancer patients with granulocytopenia. *N Engl J Med* 317:1692,1987
104. De Pauw BE, Deresinski SC, Feld R, et al: Ceftazidime compared with piperacillin and tobramycin for the empiric treatment of fever in neutropenic patients with cancer. a multicenter randomized trial. *Ann Intern Med* 120:834,1994
105. Cefepime (*Maxipime*)-a new parenteral cephalosporin. *Med Lett Drugs Ther* 38:84,1996
106. Ramphal R, Gucalp R, Rotstein C, et al: Clinical experience with single agent and combination regimens in the management of infection in the febrile neutropenic patient. *Am J Med* 100 (suppl 6A):83S, 1996
107. Cefixime--a new oral cephalosporin. *Med Lett Drugs Ther* 31:73,1989
108. Handsfield HH, McCormack WM, Hook EW III, et al. A comparison of singledose cefixime with ceftriaxone as treatment for uncomplicated gonorrhea. *N Engl J Med* 325:1337,1991
109. Cefpodoxime proxetil-a new oral cephalosporin. *Med Lett Drugs Ther* 34:107,1992

110. Ceftibuten-a new oral cephalosporin. *Med Lett Drugs Ther* 31:73, 1989
111. Choice of cephalosporins. *Med Lett Drugs Ther* 32: 107 , 1990
112. DiPiro JT, Bowden TA Jr, Hooks VH III: Prophylactic parenteral cephalosporins in surgery. are the newer agents better? *JAMA* 252:3277,1984
113. Barza M: Imipenem: first of a new class of beta-lactam antibiotics. *Ann Intern Med* 103:552,1985
114. Imipenem-cilastatin sodium (*Primaxin*). *Med Lett Drugs Ther* 28:29,1986
115. Modai J, Víttecoq D, Decazes JM, et al: Penetration of imipenem and cilastatin into cerebrospinal fluid of patients with bacterial meningitis. *J Antimicrob Chemother* 16:751, 1985
116. Schliamser SE, Cars O, Norrby SR: Neurotoxicity of [beta]-lactam antibiotics: predisposing factors and pathogenesis (review). *J Antimicrob Chemother* 27:405 , 1991
117. QuinnJP, DudekEJ, DiVincenzoCA,etal: Emergenceofresistance toimipenem during therapy for *Pseudomonas aeruginosa* infections. *J Infect Dis* 154:289,1986
118. Bustamante CI, orusano GL, Wharton RC, et al. synergism of the rombinations of imipenem plus ciprofloxacin and imipenem plus amikacin against *Pseudomonas aeruginosa* and other bacterial pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 31:632,1987
119. Rolston KVI, Berkey P, Bodey GP, et al: A romparison of imipenem to ceftazidime with or without amikacin as empiric therapy in febrile neutropenic patients. *Arch Intern Med* 152:283,1992
120. Winston DJ, Ho WG, Bruckner DA, et al: Beta-lactam antibiotic therapy in febrile granulocytopenic patients. *Ann Intern Med* 115:849,1991
121. Meropenem-a new parenteral broad-spectrum antibiotic. *Med Lett Drugs Ther* 38:25,1996
122. Aztreonam (*Azactam*). *Med Lett Drugs Ther* 29:45,1987

123. Barry AL, Thornsberry C, Jones RN, et al: Aztreonam: antibacterial activity, [beta]-lactamase stability , and interpretive standards and quality control guidelines for disk-diffusion susceptibility tests. Rev Infect Dis 7(suppl 4):S594, 1985
124. DuPont HL, Ericsson CD, Mathewson JJ, et al: Oral aztreonam, a poorly absorbed yet effective therapy for bacterial diarrhea in US travelers to Mexico. JAMA 267:1932,1992
125. Modai J, Vittecoq D, Decazes JM, et al: Penetration of aztreonam into cerebrospinal fluid of patients with bacterial meningitis. Antimicrob Agents Chemother 29:281, 1986
126. Newman TJ, Dreslinski GR, Tadros SS. Safety profile of aztreonam in clinical trials. Rev Infect Dis 7(suppl 4):S648, 1985
127. Adkinson NF Jr, Saxon A, Spence MR, et al: Cross-allergenicity and immunogenicity of aztreonam. Rev Infect Dis 7(suppl 4):S613, 1985
128. Loria RC, Finnerty N, Wedner HJ: Successful use of aztreonam in a patient who failed oral penicillin desensitization. J Allergy Clin Immunol 83:735, 1989
129. Adkinson NF: Immunogenicity and cross-allergenicity of aztreonam. Am J Med 88 (suppl 3C):I2S,1990
130. Pierard D, Boelaert J, Van Landuyt HW, et al: Aztreonam treatment of gram-negative septicemia. Antimicrob Agents Chemother 29:359, 1986
131. Gudiol F, Pallarés R, Ariza X, et al: Comparative clinical evaluation of aztreonam versus aminoglycosides in gram-negative septicemia. J Antimicrob Chemother 17:661,1986
132. Sattler FR, Moyer JE, Schramm M, et al: Aztreonam compared with gentamicin for treatment of serious urinary tract infections. Lancet 1:1315,1984
133. Neu HC: Aztreonam activity, pharmacology, and clinical uses. Am J Med 88 (suppl 3C):2S,1990
134. Jones PG, Rolston KVI, Fainstein V, et al: Aztreonam therapy in neutropenic patients with cancer. Am J Med 81:243,1986
135. Lemer SA, Dudek EJ, Boisvert WE, et al: Effect of highly potent antipseudomonal [beta]-lactam agents alone and in combination with aminoglycosides against *Pseudomonas aeruginosa*. Rev Infect Dis 6(suppl 3):S678, 1984

136. UCLA Conference: Immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics (Saxon A, moderator). *Ann Intern Med* 107:204,1987
137. Fausti SA, Henry JA, Schaffer HI, et al: High-frequency audiometric monitoring for early detection of aminoglycoside ototoxicity. *J Infect Dis* 165:1026,1992
138. Moore RD, Lietman PS, Smith CR: Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis* 155:93,1987
139. Moellering RC Jr, Wennersten C, Weinstein AJ: Penicillin-tobramycin synergism against enterococci: a comparison with penicillin and gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother* 3:526, 1973
140. Smith CR, Lipsky JJ, Laskin OL, et al: Double-blind comparison of the nephrotoxicity and auditory toxicity of gentamicin and tobramycin. *N Engl J Med* 302:1106,1980
141. Kumin GD: Clinical nephrotoxicity of tobramycin and gentamicin. *JAMA* 244:1808,1980
142. Keys TF, Kurtz SB, Jones JD, et al: Renal toxicity during therapy with gentamicin or tobramycin. *Mayo Clin Proc* 56:556,1981
143. Gerding DN, Larson T A: Aminoglycoside resistance in gram-negative bacilli during increased amikacin use: comparison of experience with 14 United States hospitals with experience in the Minneapolis Veterans Administration Medical Center. *Am J Med* 79(suppl 1A):1, 1985
144. Thauvin C, Eliopoulos GM, Wennersten C, et al: Antagonistic effect of penicillin-amikacin combinations against enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 28:78,1985
145. Smith CR, Baughman KL, Edwards CQ, et al: Controlled comparison of amikacin and gentamicin. *N Engl J Med* 296:349,1977
146. Noone M, Pomeroy L, Sage R, et al: Prospective study of amikacin versus netilmicin in the treatment of severe infection in hospitalized patients. *Am J Med* 86:809,1989
147. Hatala R, Dinh T, Cook DJ: Once-daily aminoglycoside dosing in immunocompetent adults: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 124:717, 1996
148. Barza M, Ioannidis JP A, Cappelleri JC, et al: Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. *BMJ* 321 :338, 1996

149. Koo J, Tight R, Rajkumar V, et al: Comparison of once-daily versus pharmacokinetic dosing of aminoglycosides in elderly patients. *Am J Med* 101 :177, 1996
150. McCormack JP, Jewesson PJ : A critical reevaluation of the "therapeutic range" of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 14:320, 1992
151. Orr LH Jr, Rudisill E Jr, Brodtkin R, et al: Exacerbation of renal failure associated with doxycycline. *Arch Intern Med* 138:793, 1978
152. Washington JA II, Wilson WR: Erythromycin: a microbial and clinical perspective after 30 years of clinical use (Pt 1). *Mayo Clin Proc* 60:189,1985
153. Seppälä; H, Nissinen A, Järvinen H, et al. Resistance to erythromycin in group A streptococci. *N Engl J Med* 326:292, 1992
154. Oral erythromydn. *Med Lett Drugs Ther* 27:1,1985
155. Ellsworth AJ, Christensen DB, Volpone-McMahon MT: Prospective comparison of patient tolerance to enteric-coated vs nonenteric-coated erythromycin. *J Fam Pract* 31:265,1990
156. Swanson DJ, Sung RJ, Fine MJ: Erythromycin *ototoxicity*: prospective assessment with serum concentrations and audiograms in a study of patients with pneumonia. *Am J Med* 92:61,1992
157. Bowler WA, Hostettler C, Samuelson D, et al. Gastrointestinal side effects of intravenous erythromycin: incidence and reduction with prolonged infusion time and glycopyrrolate pretreatment. *Am J Med* 92:249, 1992
158. Gholson CF, Warren GH. Fulminant hepatic failure associated with intravenous erythromycin lactobionate. *Arch Intern Med* 150:215,1990
159. Clarithromycin and azithromycin. *Med Lett Drugs Ther* 34:45,1992
160. Neu HC: New macrolide antibiotics: azithromycin and clarithromycin. *Ann Intern Med* 116:517,1992
161. Neu HC: The development of macrolides: clarithromycin in perspective. *J Antimicrob Chemother* 27(suppl A):I, 1991

162. Olsson-Liljequist B, Hoffman B-M: In-vitro activity of clarithromycin combined with its 14-hydroxy metabolite A-62671 against *Haemophilus influenzae*. J Antimicrob Chemother 27(suppl A):II, 1991
163. Ridgway GL, Mumtaz G, Fenelon L: The in-vitro activity of clarithromycin and other macrolides against the type strain of *Chlamydia pneumoniae* (TWAR), J Antimicrob Chemother 27(suppl A):43, 1991
164. Cassell GH, Dmec J, Waites KB, et al: Efficacy of clarithromycin against *Mycoplasma pneumoniae*. J Antimicrob Chemother 27(suppl A):47, 1991
165. Levenstein JH: Clarithromycin versus penicillin in the treatment of streptococcal pharyngitis. J Antimicrob Chemother 27(suppl A):67, 1991
166. Karma P, Pukander J, Penttila M, et al. The comparative efficacy and safety of clarithromycin and amoxycillin in the treatment of outpatients with acute maxillary sinusitis. J Antimicrob Chemother 27(suppl A):83, 1991
167. Poirier R : Comparative study of clarithromycin and roxithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. J Antimicrob Chemother 27(suppl A):109,1991
168. Hamedani P, Ali J, Hafeez S, et al: The safety and efficacy of clarithromycin in patients with *Legionella pneumonia*. Chest 100:1503, 1991
169. Wallace RJ Jr, Tanner D, Brennan PJ, et al: Clinical trial of clarithromycin for cutaneous (disseminated) infection due to *Mycobacterium chelonae*. Ann Intern Med 119:482,1993
170. Wallace RJ Jr, Brown BA, Griffith DE: Drug intolerance to high-dose clarithromycin among elderly patients. Diagn Microbiol Infect Dis 16:215, 1993
171. Neu HC : Clinical microbiology of azithromycin. Am J Med 91(suppl 3A):3A 12S,1991
172. Agacfidan A, Moncada J, Schachter J: In vitro activity of azithromycin (CP62,993) against *Chlamydia trachomatis* and *Chlamydia pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 37:1746,1993
173. Donowitz GR, Earnhardt KI: Azithromycin inhibition of intracellular *Legionella micdadei*. Antimicrob Agents Chemother 37:2261,1993
174. Reina J, Fernandez-Baca V, Lopez A: Efficacy of azithromycin for typhoid fever. Clin Infect Dis 21 :1045,1995

175. Schentag JJ, Ballow CH: Tissue-directed pharmacokinetics. Am J Med 91(suppl 3A):3A-5S,1991
176. Hooton TM: A comparison of azithromycin and penicillin V for the treatment of streptococcal pharyngitis. Am J Med 91 (suppl 3A):3A-23S, 1991
177. Casiano RR: Azithromycin and amoxicillin in the treatment of acute maxillary sinusitis, Am J Med 91(suppl 3A):3A-27S, 1991
178. Dark D: Multicenter evaluation of azithromycin and cefaclor in acute lower respiratory tract infections. Am J Med 91(suppl 3A):3A-31S, 1991
179. Mallory SB: Azithromycin compared with cephalexin in the treatment of skin and skin structure infections. Am J Med 91 (suppl 3A):3A-36S, 1991
180. Stamm WE, Hicks CB, Martin DH, et al: Azithromycin for empirical treatment of the nongonococcal urethritis syndrome in men: a randomized double-blind study. JAMA 274:545,1995
181. Griffith DE, Brown BA, Girard WM, et al : Azithromycin activity against *Mycobacterium avium* complex lung disease in patients who were not infected with human immunodeficiency virus, Clin Infect Dis 23:983,1996
182. Guerra LG, Neira CJ, Boman D, et al: Rapid response of AIDS-related bacillary angiomatosis to azithromycin. Clin Infect Dis 17:264,1993
183. Dirithromycin. Med Lett Drugs Ther 37:109,1995
184. Dhawan VK, Thadepalli H: Clindamycin: a review of fifteen years of experience. Rev Infect Dis 4:1133,1982
185. Feder HM Jr, Osler C, Maderazo EG: Chloramphenicol: a review of its use in clinical practice. Rev Infect Dis 3:479, 1981
186. Shann F, Linnemann V, Mackenzie A, et al: Absorption of chloramphenicol sodium succinate after intramuscular administration in children. N Engl J Med 313:410,1985
187. Nagarajan R: Antibacterial activities and modes of action of vancomycin and related glycopeptides (minireview). Antimicrob Agents Chemother 35:605, 1991

188. New preparations of vancomycin. *Med Lett Drugs Ther* 28:121, 1986
189. Wallace MR, Mascola JR, Oldfield EC III: Red man syndrome: incidence, etiology, and prophylaxis. *J Infect Dis* 164:1180, 1991
190. Lin RY: Desensitization in the management of vancomycin hypersensitivity. *Arch Intern Med* 150:2197, 1990
191. Moellering RC Jr, Krogstad DJ, Greenblatt DJ: Vancomycin therapy in patients with impaired renal function: a nomogram for dosage. *Ann Intern Med* 94:343, 1981
192. Cantu TG, Yamanaka-Yuen NA, Lietnman PS: Serum vancomycin concentrations: reappraisal of their clinical value. *Clin Infect Dis* 18:533, 1994
193. Velazquez H, Perazena MA, Wright FS, et al. Renal mechanism of trimethoprim-induced hyperkalemia. *Ann Intern Med* 119:291, 1993
194. Greenberg S, Reiser IW, Chou S, et al: Trimethoprim-sulfamethoxazole induces reversible hyperkalemia. *Ann Intern Med* 119:291, 1993
195. Huovinen P, Sundstrom L, Swedberg G, et al: Trimethoprim and sulfonamide resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 39:279, 1995
196. DuPont HL, Reves RR, Galindo E, et al: Treatment of travelers' diarrhea with trimethoprim/ sulfamethoxazole trimethoprim alone. *N Engl J Med* 307:841, 1982
197. Oken MM, Pomeroy C, Weisdorf D, et al: Prophylactic antibiotics for the prevention of early infection in multiple myeloma. *Am J Med* 100:624, 1996
198. Singh N, Gayowski T, Yu VL, et al: Trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis in Cirrhosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 122:595, 1995
199. Schmidt U, Sen P, Kapila R, et al: Clinical evaluation of intravenous trimethoprim-sulfamethoxazole for serious infections. *Rev Infect Dis* 4:332, 1982
200. Levitz RE, Quintiliani R: Trimethoprim-sulfamethoxazole for bacterial meningitis. *Ann Intern Med* 100:881, 1984

201. Gluckstein D, Ruskin J: Rapid oral desensitization to trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ): use in prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS who were previously intolerant to TMP-SMZ. Clin Infect Dis 20:849,1995
202. Metronidazole hydrochloride (*Flagyl* I. V.). Med Lett Drugs Ther 23:13, 1981
203. Goldman P: Metronidazole. N Engl J Med 303:1212, 1980
204. Finegold SM: Melronidazole. Ann Intern Med 93:585,1980
205. Corey WA, Doebbeling BN, DeJong KJ, et al: Melronidazole-induced acute pancreatitis (note). Rev Infect Dis 13:1213,1990
206. Beard CM, Noller KL, O'Fallon WM, et al: Cancer after exposure to metronidazole. Mayo Clin Proc 63:147, 1988
207. Wolfson JS, Hooper DC: The fluoroquinolones: structures, mechanisms of action and resistance, and spectra of activity in vitro. Antimicrob Agents Chemother 28:581,1985
208. Hooper DC, Wolfson JS: The fluoroquinolones: pharmacology , clinical uses, and toxicities in humans. Antimicrob Agents Chemother 28:716, 1985
209. Cruciani M, Rampazzo R, Malena M, et al. Prophylaxis with fluoroquinolones for bacterial infections in neutropenic patients: a meta-analysis. Clin Infect Dis 23:795,1996
210. Bow EJ, Mandell LA, Louie TJ, et al: Quinolone-based antibacterial chemoprophylaxis in neutropenic patients: effect of augmented gram-positive activity on infectious morbidity .Ann Intern Med 125:183, 1996
211. Wistrom J, Norrby SR: Fluoroquinolones and bacterial enteritis, when and for whom? J Antimicrob Chemother 36:23,1995
212. Dryden MS, Gabb RJE, Wright SK: Empirical treatment of severe acute community-acquired gastroenteritis with ciprofloxacin. Clin Infect Dis 22:1019,1996
213. Kennedy N, Fox R, Uiso L, et al: Safety profile of ciprofloxacin during longterm therapy for pulmonary tuberculosis. J Antimicrob Chemother 32:897, 1993
214. Norfloxacin (*Noroxin*). Med Lett Drugs Ther 29:25,1987

215. The Urinary Tract Infection study Group: Coordinated multicenter study of norfloxacin versus trimethoprim-sulfamethoxazole treatment of symptomatic urinary tract infections. *J Infect Dis* 155:170,1987
216. Saginur R, Nicolle LE, Canadian Infectious Diseases Society Clinical Trials study Group. single-dose compared with 3-day norfloxacin treatment of uncomplicated urinary tract infection in women. *Arch Intern Med* 152:1233,1992
217. Gotuzzo E, Guerra JG, Benavente L, et al. Use of norfloxacin to treat chronic typhoid carriers. *J Infect Dis* 157:1221,1988
218. Ciprofloxacin. *Med Lett Drugs Ther* 30:11,1988
219. Thadepalli H, Madhu BB, Rao B, et al: Ciprofloxacin. in vitro, experimental, and clinical evaluation. *Rev Infect Dis* 10:505, 1988
220. Sanders WE Jr: Efficacy, safety, and potential economic benefits of oral ciprofloxacin in the treatment of infections. *Rev Infect Dis* 10:528,1988
221. Hodson ME, Roberts CM, Butland RJA, et al. Oral ciprofloxacin compared with conventional intravenous treatment for *Pseudomonas aeruginosa* infection in adults with cystic fibrosis. *Lancet* 1:235,1987
222. Pugsley MP, Dworzack DL, Horowitz EA, et al. Efficacy of ciprofloxacin in the treatment of nasopharyngeal carriers of *Neisseria meningitidis*. *J Infect Dis* 156:211,1987
223. Peterson LR, Lissack LM, Canter K, et al. Therapy of lower extremity infections with ciprofloxacin in patients with diabetes mellitus, peripheral vascular disease, or both. *Am J Med* 86:801, 1989
224. Gentry LO: Oral antimicrobial therapy for osteomyelitis. *Ann Intern Med* 114:986,1991
225. Mader JT, Cantrell Js, Calhoun J : Oral ciprofloxacin compared with standard parenteral antibiotic therapy for chronic osteomyelitis in adults. *J Bone Joint surg* 72-A:104,1990
226. Daikos GL, Kathalia SB, Lolans VT, et al: Long-term oral ciprofloxacin in the treatment of incurable infective endocarditis. *Am J Med* 84:786, 1988
227. Righter J: Ciprofloxacin treatment of *Staphylococcus aureus* infections. *J Antimicrob Chemother* 20:595, 1987

228. Smith SM, Eng RHK, Tecson-Tumang F: Ciprofloxacin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections or colonizations. *Antimicrob Agents Chemother* 33:181,1989
229. Iravani A, Tice AD, McCarty J, et al. short-course ciprofloxacin treatment of acute uncomplicated urinary tract infection in women: the minimum effective dose. *Arch Intern Med* 155:485,1995
230. Biering-Sorensen F, Hoiby N, Nordenbo A, et al: Ciprofloxacin as prophylaxis for urinary tract infection: prospective, randomized, cross-over, placebo controlled study in patients with spinal cord lesion. *J Urol* 151:105, 1994
231. Intravenous ciprofloxacin. *Med Lett Drugs Ther* 33:75, 1991
232. Muder RR, Brennen C, Goetz AM, et al: Association with prior fluoroquinolone therapy of widespread ciprofloxacin resistance among gram-negative isolates in a Veterans Affairs medical center. *Antimicrob Agents Chemother* 35:256,1991
233. Ofloxacin. *Med Lett Drugs Ther* 33:71,1991
234. Sanders CC: Review of preclinical studies with ofloxacin. *Clin Infect Dis* 14:526,1992
235. Sanders WE Jr: Oral ofloxacin: a critical review of the new drug application. *Clin Infect Dis* 14:539,1992
236. Faro S, Martens MG, Maccato M, et al: Effectiveness of ofloxacin in the treatment of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* cervical infection. *Am J Obstet Gynecol* 164:1380,1991
237. DuPont HL, Ericsson CD, Mathewson JJ, et al: Five versus three days of ofloxacin therapy for traveler's diarrhea: a placebo-controlled study. *Antimicrob Agents Chemother* 36:87,1992
238. Hien TT, Bethell DB, Hoa NTT, et al: short course of ofloxacin for treatment of multidrug-resistant typhoid. *Clin Infect Dis* 20:917, 1995
239. Two new fluoroquinolones. *Med Lett Drugs Ther* 34:58, 1992
240. Mant TGK. Multiple-dose pharmacokinetics of lomefloxacin: rationale for once-a-day dosing. *Am J Med* 92(suppl 4A):4A-26S, 1992
241. Robson RA: The effects of quinolones on xanthine pharmacokinetics. *Am J Med* 92(suppl 4A):22S, 1992

242. Mayer KH: Lomefloxacin: microbiologic assessment and unique properties. Am J Med 92(suppl 4A):4A -58S, 1992
243. Holmberg L, Boman G, Böttiger LE, et al: Adverse reactions to nitrofurantoin: analysis of 921 reports. Am J Med 69:733,1980
244. Black M, Rabin L, Schatz N: Nitrofurantoin-induced chronic active hepatitis. Ann Intern Med 92:62, 1980
245. Hirschmann JV , Inui TS: Antimicrobial prophylaxis: a critique of recent trials. Rev Infect Dis 2:1,1980
246. Kaplan EL, Bisno A, Derrick W, et al: AHA Committee Report: prevention of rheumatic fever. Circulation 55:1,1977
247. Pegelow CH, Armstrong FD, Light S, et al: Experience with the use of prophylactic penicillin in children with sickle cell anemia. J Pediatr 118:736, 1991
248. Jacobson JA, Fraser DW: A simplified approach to meningococcal disease prophylaxis. JAMA 236:1053,1976
249. Band JD, Fraser DW, Ajello G, et al: Prevention of *Hemophilus influenzae* type b disease. JAMA 251:238L 1984
250. Ronald AR: A controlled study of antimicrobial prophylaxis of recurrent urinary infection in women. N Engl J Med 291:597, 1974
251. Vosti KL: Recurrent urinary tract infections: prevention by prophylactic antibiotics after sexual intercourse. JAMA 231:934,1975
252. Levine AS, siegel SE, Schreiber AD, et al: Protected environments and prophylactic antibiotics. a prospective controlled study of their utility in the therapy of acute leukemia. N Engl J Med 288:477, 1973
253. Storrington RA, Jameson B, McElwain TJ, et al: Oral non-absorbed antibiotics prevent infection in acute non-lymphoblastic leukaemia. Lancet 2:837, 1977
254. Gurwith MJ, Brunton JL, Lank BA, et al: A prospective controlled investigation of prophylactic trimethoprim/sulfamethoxazole in hospitalized granulocytopenic patients. Am J Med 66:248, 1979
255. Wade JC, Schimpff SC, Hargadon MT, et al: A comparison of trimethoprim/sulfamethoxazole plus nystatin with gentamicin plus nystatin in the prevention of infections in acute leukemia. N Engl J Med 304:1057, 1981

256. Ward Tf, Thornas RG, FyeCL, et al: Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in granulocytopenic patients with acute leukemia: evaluation of serum antibiotic levels in a randomized, double-blind, placebo-controlled Department of Veterans Affairs cooperative study. *Clin Infect Dis* 17:323,1993
257. Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, et al: The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N Engl J Med* 326:281 1992
258. Antimicrobial prophylaxis in surgery. *Med Lett Drugs Ther* 37:79, 1995
259. Boxrna H, Broekhuizen T, Patka P, et al: Randomized controlled trial of singledose antibiotic prophylaxis in surgical treatment of closed fractures: the Dutch Trauma Trial. *Lancet* 347:1133, 1996
260. Hemsell DL, Johnson ER, Hemsell PG, et al: Cefazolin is inferior to cefotetan as single-dose prophylaxis for women undergoing elective total abdominal hysterectomy. *Clin Infect Dis* 20:677, 1995
261. Ragosta M, Weihi AC, Rosenfeld LE: Potentially fatal interaction between erythromycin and disopyramide. *Am J Med* 86:465, 1989
262. Poliak SC, DiGiovanna JJ, Gross EG, et al: Minocycline-associated tooth discoloration in young adults. *JAMA* 254:2930,1985

Figuras

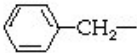
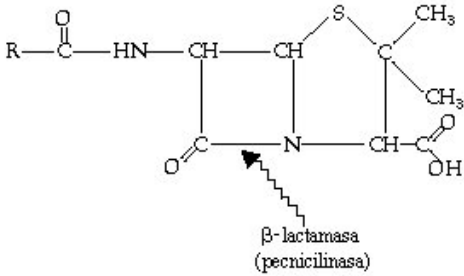
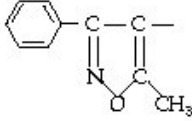
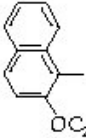
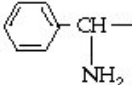
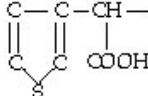
Nombre genérico	Sustitución en la cadena lateral (R)	Estructura de la penicilina
Penicilina G		
Oxacilina		
Nafcilina		
Ampicilina		
Ticarcilina		

Figura 1 Estructuras de las penicilinas. Varias penicilinas semisintéticas han sido producidas modificando la estructura de la cadena lateral (R) unida al núcleo de penicilina. De esta manera, se han desarrollado penicilinas que carecen de algunas desventajas de la penicilina G, como la escasa absorción gastrointestinal, actividad antibacteriana de espectro limitado e inactivación por microorganismos productores de penicilinas; por ejemplo, la oxacilina y nafcilina son resistentes a la inactivación por la penicilinas. Esta enzima bacteriana (también denominada β-lactamasa) divide el anillo β-lactámico de la penicilina para formar un producto inactivo; el lugar de acción de la penicilinas se muestra a la derecha.

XV ARTRITIS SEPTICA

DR. BRIAN F. MANDELL, PH.D

Las infecciones bacterianas son responsables de menos del 20 por ciento de todos los casos de artritis monoarticular y oligoarticular aguda. La artritis inducida por cristales es cuatro veces más común. Sin embargo, debido a que la artritis séptica representa un riesgo potencial para la vida y la extremidad, la posibilidad de infección determina la evaluación diagnóstica. Este capítulo revisa el cuadro clínico, el diagnóstico, la microbiología y el tratamiento de las infecciones articulares.

Epidemiología

Las series de casos de pacientes con artritis séptica incluyen cada vez más enfermos inmunosuprimidos y ancianos con comorbilidad importante. Estudios retrospectivos extensos de Europa indican una relación constante hombre a mujer de alrededor de 1:1, una edad promedio de alrededor de 55 años y afección poliarticular en el 13% de los casos.^{1,2} Estos datos son comparables con los reportados de los Estados Unidos,³⁻⁵ aunque algunas series incluyen pacientes jóvenes con infección gonocócica o por VIH diseminadas o ancianos con prótesis articulares.⁶ La infección complica al 0.4% de las artroscopías⁷ y en muy raros casos ocurre posterior a una artrocentesis.

Patogenia

Al parecer la mayoría de las bacterias alcanzan la articulación a través de la circulación y de la membrana sinovial vascularizada (y en los niños a través de la placa epifisiaria). Las articulaciones dañadas previamente parecen tener mayor riesgo de infección,⁶ lo que puede atribuirse a las propiedades específicas de las bacterias, la neovascularización de las membranas sinoviales inflamadas o la mayor expresión de moléculas de adhesión en las células del endotelio sinovial activadas. Algunas cepas de *Staphylococcus* tienen tropismo hacia las articulaciones.⁸ En casos raros las articulaciones se infectan en forma directa por inoculación traumática.

Después de horas de la infección articular experimental ocurre reacción sinovial y cambios bioquímicos en el cartílago atribuibles a la liberación de productos de las células inflamatorias y de las bacterias.⁹ Los modelos experimentales de artritis bacteriana han demostrado que incluso si se inicia tratamiento antibiótico en las primeras 24 horas a partir de la infección, se depletan los proteoglucanos del cartílago, por lo menos en forma temporal. La pérdida del cartílago y la erosión del hueso subcondral pueden iniciar días después de la infección y evolucionar a la destrucción de la articulación. Los neutrófilos polimorfonucleares (PMN) infiltran la sinovia, con reclutamiento subsecuente de células mononucleares.

Algunos estudios sugieren que el grado de daño está determinado por varios factores, incluyendo el tipo de organismo infectante. *Neisseria gonorrhoeae* induce solo activación limitada de los PMN in vitro, que puede explicar en forma parcial por qué se observa destrucción articular mínima con esta infección. Los estudios preliminares en animales sugieren que el tratamiento antiinflamatorio potente con esteroides, aunado a tratamiento antimicrobiano apropiado, puede reducir la destrucción del cartílago.^{10,11} Estas observaciones no se han traducido aún a la práctica clínica. Consistente con los datos observados en animales se ha encontrado que el retraso en el inicio del tratamiento es un determinante importante de peor evolución.

Diagnóstico de artritis séptica

HISTORIA CLINICA

La historia clínica sigue siendo un elemento clave en el diagnóstico de la artritis séptica. Los datos importantes incluyen el inicio agudo de dolor articular o un cambio en el patrón de dolor articular crónico, historia previa de enfermedad o traumatismo articular, antecedente de síntomas extrarticulares prodrómicos que sugieran bacteremia y cualquier estado de inmunosupresión, uso de drogas o cateterismo IV, presencia de enfermedades de transmisión sexual (ETS) y localización geográfica (v.gr., en la enfermedad de Lyme). Nunca debe ignorarse el dolor articular o periarticular de inicio súbito, en especial si el dolor se presenta cuando la articulación está en reposo y en movimiento. Debido a que las infecciones articulares no son comunes, los pacientes y médicos pueden atribuir en forma incorrecta el dolor al traumatismo o a síndromes de sobreuso, en especial en el caso del dolor de hombro.

No se requiere la presencia de fiebre para el diagnóstico de artritis séptica ni en adultos^{1-4,12} ni en niños.¹³ Puede existir fiebre en menos del 60 por ciento de los pacientes con artritis séptica no gonocócica, y calosfríos en solo el 20 por ciento.¹² También ocurre fiebre alta en agujas (> 39 °C) y calosfríos en pacientes con artritis inducida por cristales.¹⁴ Por lo tanto, las manifestaciones sistémicas no son suficientemente sensibles ni específicas para justificar el diagnóstico de artritis séptica sin examinar el líquido sinovial.

EXAMEN FISICO

Está justificado un examen físico detallado en todos los casos de posible artritis séptica, así como en cualquier paciente con una posible infección sistémica. Debe analizarse el patrón de afección articular y la presencia de tendinitis o entesitis, así como cualquier dato de inflamación en los ojos, piel o mucosas. El dolor al movimiento pasivo de la articulación o a la palpación de la cápsula articular en ausencia de traumatismo sugiere sinovitis. Por lo general no es posible detectar el edema en una cadera u hombro infectados. La infección del olécranon y la bursitis prepatelar, que son comunes, suelen asociarse con edema periarticular peculiar.¹⁵ La bursitis debe distinguirse de la artritis verdadera por medio del examen clínico. Debe realizarse un examen articular completo con atención específica a las articulaciones esternoclaviculares, sacroilíacas y del mediopie. En ausencia de factores de riesgo para osteomielitis o fracturas de estrés, el dolor exquisito en el mediopie debe hacer sospechar artritis gotosa. La artritis psoriásica puede simular una artritis séptica, y debe investigarse la afección de la piel, que en ocasiones es muy discreta. También deben buscarse en forma cuidadosa posibles sitios de entrada de la infección (v.gr., acceso IV).

PRUEBAS DE LABORATORIO

La cuenta de leucocitos en el líquido sinovial, la microscopía polarizada, la tinción de Gram y el cultivo son las investigaciones de laboratorio más importantes en el diagnóstico de artritis séptica. Deben aspirarse las articulaciones con inflamación aguda o dolorosa [ver figuras 1 y 2]. La leucocitosis en sangre periférica^{12,14} y la neutrofilia, la glucosa en el líquido sinovial, la prueba de coágulo de mucina y el aumento en los reactantes de fase aguda no tienen suficiente sensibilidad y especificidad para confirmar o excluir el diagnóstico de artritis séptica. En la artritis séptica siempre existe leucocitosis y neutrofilia en el líquido sinovial, pero su presencia no distingue entre la artritis inducida por infección o por cristales.¹⁶ La mayoría de las articulaciones infectadas tienen leucocitosis importante. El líquido sinovial o de la bursa puede estar infectado, con una cuenta de leucocitos mayor de 10,000/mm³, aunque en las cuentas diferenciales más del 85% de las células casi siempre son neutrófilos.^{3,16} Puede obtenerse un cálculo rápido de la cuenta de leucocitos por examen microscópico de una gota de líquido sinovial (aumento: 40x), suponiendo que cada leucocito representa 500 leucos/mm³.

Figura 1 Monoartritis aguda	Figura 2 Manejo del paciente con monoartritis persistente

Debe realizarse tinción de Gram y cultivo del líquido sinovial en todos los casos en que se sospeche artritis séptica [ver *tabla 1*]. La tinción de Gram permite la evaluación del porcentaje de PMN, pero no es sensible (<60%) para la presencia de bacterias.^{2,3,16} Es raro observar gonococos. No deben emplearse placas de cultivo que contengan antibiótico y las muestras deben llevarse con prontitud al laboratorio. En ausencia de tratamiento antibiótico previo el cultivo del líquido sinovial sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico de la infección articular no gonocócica. La biopsia sinovial puede dar mayor porcentaje de cultivos positivos, pero se realiza con poca frecuencia. No existen evidencias suficientes para recomendar la biopsia en forma rutinaria.

Tabla 1 Causas probables de la artritis séptica con base en la tinción de Gram y los aspectos demográficos del paciente

<i>Datos en la tinción de Gram</i>	<i>Características del paciente</i>	<i>Organismos probables</i>
No bacterias	Sanos y jóvenes	Gonococos, estafilococos
No bacterias	Presencia de AR	Estafilococos
No bacterias	Inmunosupresión significativa, uso de drogas intravenosas hospitalización reciente con posible infección por Gram negativos	Estafilococos, estreptococos, <i>Pseudomonas</i> (la infección micótica es mucho menos probable)
No bacterias	Sinovitis intermitente de articulaciones grandes en un área endémica para enfermedad de Lyme	<i>Borrelia</i>
No bacterias o bacilos Gram negativos	Mordedura de gato o perro reciente	<i>Pasteurella multocida</i>
Bacilos Gram positivos	No datos característicos	Estafilococos, estreptococos
Diplococos Gram negativos	No datos característicos	Gonococos, considerar menínococcemia
Bacilos Gram negativos	No datos característicos	Cubrir posible infección por <i>Pseudomonas</i>
Bacilos Gram negativos	Presencia de LES o anemia de células falciformes	Cubrir <i>salmonella</i> , así como <i>Pseudomonas</i>
No bacterias (resistentes a meticilina)	Paciente con prótesis articular	<i>Staphylococcus epidermis</i> , <i>S. aureus</i> (quizá cepas)
No bacterias en alguna lesión, flogosis Crónica	Exposición al agua corriente o salada, en especial con alguna lesión, flogosis crónica	<i>Mycobacterium marinum</i>

Deben obtenerse hemocultivos, así como cultivos de cualquier otro sitio posible de infección. Si se sospecha infección gonocócica la investigación debe incluir cultivos rectal, cervical, uretral y faríngeo, cualquiera de los cuales puede ser positivo, incluso en ausencia de síntomas locales.¹⁷ También deben realizarse cultivos y tinción de Gram de cualquier lesión cutánea sospechosa, aunque por lo general éstas son estériles.

Debe examinarse una preparación húmeda de líquido sinovial por medio de microscopía polarizada para buscar cristales. La artropatía por cristales y la artritis séptica pueden coexistir, por lo que la presencia de cristales no descarta la segunda opción.⁵ Pueden encontrarse algunos pocos cristales en los líquidos sinoviales de pacientes con historia de gota.¹⁸ Si se observan cristales, los pacientes suelen ser tratados solo como artropatía por cristales, a menos que exista sospecha real de una infección agregada. Deben obtenerse cultivos de líquido sinovial incluso cuando se observen cristales en los casos en que existe sospecha de infección actual o reciente o si se planea el uso de esteroides intrarticulares. Algunos clínicos envían

siempre a cultivo el líquido sinovial de tipo inflamatorio.

Se ha avanzado mucho en las pruebas diagnósticas con las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa para la detección de ADN bacteriano en el líquido y tejido sinovial.¹⁹ Se ha usado la RCP para diagnosticar la presencia de *Chlamydia*, *Yersinia*, *Borrelia burgdorferi*, *N. gonorrhoeae*, *Ureaplasma urealyticum* y ADN en el líquido sinovial. Sin embargo, debe tenerse precaución cuando se interpreten los resultados de los análisis de RCP. La contaminación con cantidades diminutas de ADN puede dar resultados falsos positivos. La prueba tampoco distingue entre la presencia de organismos vivos y muertos. Una vez que esté mejor estandarizada, la RCP puede ser útil para diagnosticar infecciones gonocócicas, micobacterianas y bacterianas parcialmente tratadas, que pueden no diagnosticarse con rapidez por los métodos de cultivo habituales.

El nivel de ácido úrico en sangre no debe usarse para diagnosticar o excluir el diagnóstico de artritis gotosa, ya que puede ser bajo, normal o elevado en el momento del ataque agudo de gota. Los estudios de serología autoinmune (v.gr., anticuerpos antinucleares y factor reumatoide) no tienen valor en el tratamiento inicial de los pacientes con artritis monoarticular aguda. Estas pruebas no son específicas ni sensibles para artritis séptica porque el lupus eritematoso generalizado (LEG) y la artritis reumatoide (AR) no comienzan en forma característica con monoartritis aguda y puede encontrarse factor reumatoide positivo en pacientes con infección. La velocidad de sedimentación globular (VSG) o la proteína C reactiva (PCR) pueden ayudar a vigilar la respuesta al tratamiento en algunos pacientes, en especial los que tienen infecciones poliarticulares o de articulaciones axiales (en las que puede ser difícil evaluar la reducción en la inflamación local por medio del examen físico). Aunque estos enfoques no se han probado del todo, la PCR ha demostrado ser útil para vigilar a pacientes con endocarditis bacteriana subaguda.²⁰ En ocasiones la VSG puede ser normal en pacientes con artritis séptica.^{1,2,12}

DIAGNOSTICO POR IMAGEN

En ausencia de traumatismo las radiografías tienen poca utilidad en el diagnóstico de la sinovitis aguda. Son útiles cuando existe sospecha clínica de osteomielitis, osteonecrosis o fractura patológica. Las radiografías secuenciales sirven para evaluar a los pacientes en quienes se sospecha osteomielitis. En ocasiones el ultrasonido es adecuado para demostrar derrames en cadera de niños o derrame en otras articulaciones con anatomía anormal causada por traumatismos o inflamación previa. Los pacientes con sospecha de infección esternoclavicular o sacroiliaca deben someterse a una tomografía computada (TC) o resonancia magnética (IRM) para evaluar la extensión de la afección mediastinal o pélvica. Debido a la mejor imagen de los tejidos blandos, se usa la IRM para la evaluación de los abscesos periarticulares e infecciones de tejidos blandos (v.gr., absceso del psoas que simula artritis séptica de la cadera y bursitis deltoidea que comunida con la articulación del hombro). La IRM puede detectar señales anormales de la médula secundarias a osteomielitis o necrosis avascular.

Los gamagramas con radionúclidos son indicadores tempranos y sensibles de los cambios en el metabolismo óseo periarticular. En un estudio que comparó el uso de tecnecio-99 (Tc^{99m}) con el estándar de oro clínico del cultivo de líquido sinovial en pacientes con artritis séptica, la gammagrafía con Tc^{99m} tuvo una sensibilidad del 100 por ciento.²¹ Sin embargo, los gamagramas con radionúclidos no son suficientemente específicos para establecer un diagnóstico. Los gamagramas con Tc^{99m} son útiles para distinguir la inflamación del hueso de la del tejido blando adyacente.²²

El galio-67 (Ga^{67}) se localiza en áreas de inflamación y mayor metabolismo óseo. En casos de artritis séptica relacionada con uso de drogas intravenosas, los gamagramas con Ga^{67} muestran resultados positivos varios días antes que los gamagramas con Tc^{99m} . El estudio con Ga^{67} ha sido sustituido en gran parte por el de leucocitos marcados con indio-111 (In^{111}). Aunque menos sensible que el Tc^{99m} , parece ser que el In^{111} es más específico para la infección articular que el Tc^{99m} o el Ga^{67} porque los leucocitos no migran a áreas de mayor metabolismo óseo por procesos asépticos. Ningún tipo de gammagrama distingue en forma confiable entre la artritis por infección y la inducida por cristales.

En la gran mayoría de los pacientes con artritis séptica, en especial en los que puede obtenerse líquido sinovial, no se requieren gamagramas con radionúclidos al inicio.

Evaluación diagnóstica de la artritis aguda

En el paciente con artritis monoarticular u oligoarticular el clínico debe distinguir en forma pronta entre la artritis inducida por cristales y la infecciosa porque el tratamiento inicial de los dos padecimientos es muy diferente. La prueba diagnóstica de elección es el análisis del líquido sinovial. Las articulaciones con inflamación y dolor agudos en ausencia de traumatismo obvio deben ser aspiradas. Una sola gota de líquido, incluso la pequeña cantidad que queda en la aguja de una artrocentesis aparentemente fallida, puede ser suficiente para establecer el diagnóstico. La preparación en fresco puede permitir calcular la cuenta de células y buscar cristales bajo microscopía de luz polarizada. La muestra de líquido debe después secarse al aire y prepararse una tinción de Gram para buscar bacterias, y debe realizarse una tinción nuclear para permitir el cálculo del porcentaje de PMN. La incapacidad para demostrar eosinófilos por esta técnica rara vez es importante.

Agentes infecciosos específicos

Los patógenos causantes se demuestran por cultivo en alrededor de las dos terceras partes de las posibles artritis sépticas según la mayoría de las series, y se han identificado tasas hasta de 93 por ciento. La fuente de infección se identifica en solo la mitad de los casos. En un estudio retrospectivo de 179 pacientes, se identificó la puerta de entrada en 95, siendo en 25 por ciento iatrogénica y en 75 por ciento extrarticular. Las infecciones más frecuentes fueron cutáneas, respiratorias y genitourinarias.²

Tradicionalmente la artritis bacteriana se divide en gonocócica y no gonocócica. La distinción es clínicamente útil porque la forma gonocócica tiene mejor pronóstico. La artritis viral, que suele tener una evolución autolimitada (excepto en casos inducidos por parvovirus y virus de la hepatitis B y C), no se analizará en esta subsección.

NEISSERIA GONORRHOEAE

En algunas series la infección gonocócica diseminada (IGD) es una causa relativamente común de artritis séptica y tenosinovitis en pacientes sanos y con vida sexual activa. En una revisión de 41 casos de artritis gonocócica, el 83 por ciento de los pacientes eran mujeres con edad promedio de 23 años.¹⁷ Existió sinovitis de rodilla en el 54 por ciento de los casos, seguida en frecuencia por sinovitis de mano y muñeca. La afección de la cadera, pero no de la columna, es común. Se encontró dermatitis (por lo general pústulas periféricas necróticas aisladas) y poliartralgia/poliartritis migratoria en el 39 y 66 por ciento, respectivamente. Junto con la tenosinovitis, estos datos constituyen la triada clásica de IGD. Se observó afección genitourinaria en el 63 por ciento de los casos, que puede ser asintomática en las mujeres. La ausencia de enfermedad inflamatoria pélvica no excluye el diagnóstico de IGD. La afección rectal y faríngea suele ser asintomática, estos sitios, así como la sangre, deben cultivarse en forma rutinaria en todos los pacientes con sospecha de IGD. Puede haber ocurrido infección genital femenina mucho antes de la diseminación sistémica. La frecuencia de cultivos positivos en un estudio fue la siguiente: urogenital 86 por ciento, líquido sinovial 44 por ciento, rectal 39, en sangre 13 y faríngeo 7 por ciento.¹⁷

La artritis y las lesiones de vasculitis pueden reflejar infección local o inflamación estéril inducida por un complejo inmune. Esta fisiopatología dual puede ser responsable en parte de la baja frecuencia de los cultivos articulares positivos y de la evolución casi siempre favorable. Datos reunidos por los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades de los EUA indican que hasta el 33 por ciento de las cepas de gonococo que se aíslan en clínicas de ETS en los Estados Unidos son resistentes a penicilina o tetraciclina. Las cepas resistentes son capaces de tener diseminación sistémica. No existen a la fecha reportes de resistencia a la ceftriaxona o a la ciprofloxacina; por lo tanto, el tratamiento inicial debe incluir

tratamiento parenteral con alguno de estos antibióticos. Los esquemas iniciales adecuados incluyen ceftriaxona (2 g IM o IV una vez al día), imipenem (0.5 g IV cada 6 horas) o cefotaxima (1g IV cada 8 horas hasta 24 a 48 horas después de la resolución de los síntomas). El tratamiento subsecuente como externo debe continuar con ciprofloxacina (500 mg vo bid) o ampicilina (500 a 1,000 mg vo qid) si se cuenta con el estudio de sensibilidad. Las infecciones demostradas obligan a buscar otras ETS, incluyendo sífilis y VIH. Debe administrarse tratamiento empírico para infección por *C. trachomatis* (doxiciclina, 100 mg vo, bid, por 7 días o azitromicina, 1g vo una dosis).

El síndrome de dermatitis-artritis séptica también puede ser causado por *Hemophilus influenzae*, *N. meningitidis*, *Streptobacillus moniliformis* o endocarditis bacteriana subaguda.

STAPHYLOCOCCUS

Las bacterias gram positivas siguen siendo la causa más común de artritis séptica, causando el 70 a 80 por ciento de los casos. *Staphylococcus aureus* provoca más de la mitad de los casos de artritis sépticas con cultivos positivos en estudios de hospitales universitarios e incluso porcentajes mayores en ciertos subgrupos de pacientes: 70 a 80 por ciento de los pacientes con artritis séptica poliarticular,¹ más de 80 por ciento de los pacientes infectados con AR,²³ y 82 por ciento de los pacientes infectados en hemodiálisis.²⁴ La artritis por estafilococos fue especialmente frecuente en una serie de pacientes con endocarditis relacionado con abuso de drogas intravenosas.²⁵ El predominio de *S. aureus* en la artritis séptica no ha cambiado durante los últimos 40 años, y en la actualidad existe mayor prevalencia de cepas de *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) y *S. epidermidis* en pacientes con articulaciones protésicas. Siempre debe pensarse en *S. aureus* cuando se seleccionen los antibióticos en el tratamiento inicial de una posible artritis séptica. La tinción de Gram no es suficientemente confiable para distinguir entre *Staphylococcus* y *Streptococcus* porque en los frotis biológicos *Staphylococcus* puede no mostrar los racimos que se observan cuando crece in vitro. Debe suponerse que existió bacteremia previa en los casos de artritis estafilocócica. En pacientes con fiebre persistente, leucocitosis, trombocitosis o aumento en la VSG o RCP debe sospecharse infección endovascular con diseminación metastásica a otras áreas. La infección articular estafilocócica debe tratarse al inicio con vancomicina (1 g IV cada 12 horas si la función renal es normal) hasta que pueda excluirse la resistencia a la meticilina. Con base en la sensibilidad, puede sustituirse una penicilina o una cefalosporina para completar un esquema terapéutico de 4 a 6 semanas.

STREPTOCOCCUS

Los estreptococos β hemolíticos no del grupo A son la segunda causa más común de artritis séptica, siendo responsables del 10 al 21 por ciento de los casos con cultivos positivos.¹⁻³ El número de infecciones estreptocócicas reportadas del grupo B (y en menor grado de los grupos C y G) ha ido en aumento.²⁶ La infección por estreptococos del grupo B puede ser especialmente virulenta en pacientes diabéticos y se asocia con afección articular axial (sacroiliaca, esternoclavicular y manubrioesternal) y mala evolución funcional. Otras manifestaciones de la sepsis por estreptococos del grupo B incluyen miositis, fascitis y endoftalmitis. Algunos autores han expresado preocupación por el desarrollo de tolerancia a la penicilina en estos organismos usualmente sensibles y han sugerido agregar un aminoglucósido al tratamiento o usar antibióticos alternativos hasta que se cuente con pruebas de sensibilidad y capacidad bactericida. *S. pneumoniae* causa un número cada vez mayor de artritis séptica. En un estudio reciente, 11 por ciento de los pacientes con artritis séptica que requirieron ser transferidos a la unidad de cuidados intensivos tuvieron infección neumocócica.⁵ Ocurre infección neumocócica poliarticular, que no es sorprendente dada la alta incidencia de bacteremia en pacientes con neumonía neumocócica. El tratamiento antibiótico debe ser dirigido conociendo los patrones de resistencia local. Los enterococos pueden infectar articulaciones naturales o protésicas.²⁷

El tratamiento inicial, con base en la tinción de Gram o el cultivo preliminar que muestre cocos gram positivos, puede consistir en vancomicina (1 g cada 12 horas si la función renal es normal) porque la incidencia de estreptococos resistentes a la penicilina, incluyendo *S. pneumoniae*, está aumentando. El tratamiento definitivo puede determinarse después con

base en los resultados de los cultivos.

ORGANISMOS GRAM NEGATIVOS

Los organismos gram negativos son responsables del 9 al 20 por ciento de los casos de artritis séptica en los hospitales de enseñanza y ocurren con más frecuencia en los pacientes inmunosuprimidos.¹⁻⁴ Aunque ciertos patógenos se han asociado con subgrupos específicos de pacientes (v.gr., *Salmonella* en pacientes con LES o anemia de células falciformes, *Pseudomonas aeruginosa* en adictos a drogas intravenosas), pueden ocurrir infecciones articulares con estos organismos en pacientes inmunocompetentes. En los pacientes con células falciformes *Salmonella* causa con más frecuencia osteomielitis que artritis séptica, y puede infectar múltiples sitios.²⁸

Los padecimientos concomitantes, el uso previo de antibióticos y las infecciones extrarticulares (en especial infecciones de vías urinarias y úlceras de decúbito) predisponen a la artritis séptica por gram negativos. Las revisiones de artritis séptica en adictos a drogas intravenosas durante la última década reportan un menor porcentaje de patógenos gram negativos que lo reportado en series previas, en las que los organismos como *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Serratia* y *P. aeruginosa* causan más del 80 por ciento de las infecciones.²⁵ Los patógenos y la sensibilidad asociada con el abuso de drogas intravenosas son específicos por región. Esta misma población también tiene riesgo de infección por VIH y hepatitis viral.

La ampicilina es bactericida para *Salmonella*; sin embargo, un número cada vez mayor de infecciones por *Salmonella* son resistentes a este fármaco. El cloranfenicol, el trimetoprim-sulfametoxazol y, especialmente, las quinolonas, se usan como agentes alternativos.²⁸ Para otras infecciones por gram negativos puede usarse cefotaxima (2g IV cada 6 horas) o imipenem (0.5 g IV cada 6 horas) con o sin aminoglucósidos hasta que lleguen los resultados del cultivo. Si se sospecha infección por *Pseudomonas* es lógico iniciar tratamiento farmacológico dual, incluyendo aminoglucósidos.

ANAEROBIOS

Las infecciones articulares por anaerobios son raras, siendo responsables de casi el 7 por ciento de los casos en las series reportadas; sin embargo, debe pensarse en ellas cuando existen abscesos de tejidos profundos o abdominales. Se ha descrito enfisema intrarticular con infección por anaerobios (especies *Clostridium*) pero no es específica de anaerobios.²⁹ No suele administrarse tratamiento empírico de la artritis séptica por anaerobios a menos que exista infección concomitante con alta posibilidad de afección por anaerobios. En estos casos el tratamiento debe basarse en los organismos probables y en la puerta de infección (oral, abdominal o traumática).

UREAPLASMA UREALYTICUM

Se ha notificado artritis séptica por *U. urealyticum* en pacientes con hipogamaglobulinemia. Estos pacientes, que con frecuencia están recibiendo ya tratamiento con gamaglobulina, pueden desarrollar una monoartritis, oligoartritis o en raros casos poliartritis³⁰ destructiva con fiebre y nódulos subcutáneos. Es muy difícil obtener cultivos positivos del líquido sinovial o tejido afectado. La RCP ofrece la posibilidad de un diagnóstico definitivo y rápido. El tratamiento puede requerir varios meses de tratamiento con tetraciclinas. Aunque la detección y tratamiento pronto causan la remisión completa,³¹ no todos los pacientes han respondido. El laboratorio de microbiología debe conocer de la posibilidad de este tipo de infección antes de tomar las muestras de líquido para cultivo.

Esta artritis séptica destructiva por *U. urealyticum* debe distinguirse de la poliartritis semejante a la artritis reumatoide pero en general no erosiva y estéril de la hipogamaglobulinemia. El tratamiento inicial de la artritis de inicio agudo debe incluir tanto tetraciclinas como sustitución agresiva con inmunoglobulina intravenosa (IGIV) hasta excluir la existencia de infección por *U. urealyticum*.

PASTEURELLA MULTOCIDA

P. multocida, un parásito cocobacilo gram negativo pleomórfico de muchos gatos y perros, es una causa poco frecuente de artritis séptica.³² La infección suele seguir a la inoculación por la mordedura de un animal, aunque no se demuestra traumatismo en una tercera parte de los casos. El organismo casi siempre es sensible a penicilina y los aminoglucósidos suelen ser ineficaces. La cobertura inicial con antibióticos después de la mordedura de un animal debe incluir una penicilina o una cefalosporina de tercera generación. La ampicilina-sulbactam (1.5 g IV cada 6 horas) y la ceftriaxona (2 g IV al día) son esquemas iniciales adecuados hasta contar con los resultados finales de los cultivos.

MYCOBACTERIUM MARINUM

M. marinum es una micobacteria atípica adquirida por la exposición a agua corriente, agua salada, albercas o tanques de peces. *M. marinum* suele causar infección cutánea y subcutánea, pero también nódulos subcutáneos, tenosinovitis y artritis séptica.^{33,34} Con más frecuencia se reporta afección monoarticular, con frecuencia proliferativa, de las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales. La artritis puede ser muy poco dolorosa, sin síntomas sistémicos. El retraso en el diagnóstico es común (en promedio 8 meses). El crecimiento óptimo del organismo en el líquido sinovial o tejido requiere de especial atención por parte del laboratorio de microbiología. La infección por *M. marinum* puede despertar una reacción de PPD positiva. El tratamiento consiste en quimioterapia prolongada y debridación quirúrgica. No existen guías para determinar si debe realizarse debridación quirúrgica al inicio. Un esquema inicial adecuado consiste en rifampicina y etambutol en combinación, aunque el tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol o ciprofloxacina también puede ser eficaz. Aunque no existen datos que demuestran la superioridad del tratamiento combinado, se han reportado fracasos con la monoterapia con doxiciclina. Los organismos suelen ser sensibles a amikacina y claritromicina.

M. TUBERCULOSIS

La artritis es una complicación extrapulmonar poco común de la tuberculosis,^{35,36} y con más frecuencia ocurre osteomielitis de la columna torácica y lumbar.³⁷ El diagnóstico de infección tuberculosa de articulaciones periféricas y bursas suele ser tardío, en parte por la naturaleza indolente de la inflamación, lo raro de la enfermedad y la ausencia frecuente de enfermedad pulmonar obvia o una prueba de PPD positiva.³⁵ Aunque con frecuencia se mantiene la movilidad articular, las radiografías pueden mostrar destrucción del hueso y pérdida del cartílago. La leucocitosis en el líquido sinovial es modesta a importante, por lo general con predominio de neutrófilos. La tinción ácido alcohol resistente suele ser negativa y los cultivos positivos en el 79 por ciento de los casos. La biopsia sinovial da mayor porcentaje de cultivos positivos (94 por ciento). Debido a que *M. tuberculosis* es una causa rara de artritis periférica, no tiene buena relación costo-eficacia realizar cultivos para micobacterias en un principio en todos los pacientes con sinovitis aguda. No se han realizado estudios extensos para comparar los enfoques diagnósticos o los esquemas de tratamiento para la artritis tuberculosa. La posibilidad de desarrollar resistencia a fármacos existe, lo mismo que en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar; por lo tanto, el tratamiento inicial debe incluir una combinación de por lo menos dos fármacos, incluyendo rifampicina (600 mg/día), isoniacida (300 mg/día) y quizá etambutol (15 mg/kg/día) durante los primeros meses de un esquema de tratamiento planeado para 18 a 24 meses.

TREPONEMA PALLIDUM

La artritis asociada con las fases tardías de la sífilis característicamente es una poliartritis simétrica, proliferativa y crónica que afecta articulaciones grandes y pequeñas.³⁸ Por lo general no causa una monoartritis aguda. El líquido sinovial suele contener principalmente mononucleares. El tratamiento debe basarse en la fase de la enfermedad (por lo general secundaria o terciaria) y la presencia o ausencia de infección por VIH. La penicilina sigue siendo el medicamento de elección, aunque puede usarse ceftriaxona o doxiciclina en algunos pacientes sin infección por VIH.

La artritis micótica no es muy común, aunque quizá lo es más en la población inmunosuprimida. Suele ser subaguda o incluso crónica. La osteomielitis es más común que la artritis en las infecciones por criptococos, en la coccidioidomicosis y en la blastomicosis.^{39,40} La rara artritis de la histoplasmosis puede asociarse con eritema nodoso y clínicamente simular sarcoidosis. Puede ocurrir artritis por esporotricosis después de la inoculación cutánea o, en raros casos, por inhalación.⁴¹ La debridación quirúrgica puede ser útil; sin embargo, existen datos limitados que apoyan el tratamiento inicial quirúrgico agregado al antimicótico. Excepto en los casos de inoculación local por traumatismo la infección micótica suele considerarse como sistémica y debe administrarse anfotericina B intravenosa. Se han utilizado también anfotericina B intrarticular y esquemas orales con ketoconazol. Según el caso pueden considerarse agentes y vías de administración alternativos y debe pensarse en consultar a un especialista en enfermedades infecciosas.

Subgrupos clínicos seleccionados

Varios factores predisponen a grupos seleccionados de pacientes a sufrir artritis séptica. Los factores de riesgo local incluyen la presencia de artritis inflamatoria, inyección intrarticular previa con esteroides e implante de material sintético.⁶ Otros factores importantes son la edad avanzada, un foco de infección lejana y la existencia de diabetes mellitus, catéteres intravenosos, uso de drogas intravenosas o inmunosupresión.

PACIENTES ANCIANOS

La edad mayor de 60 años es un factor de riesgo para la artritis séptica, quizá en parte por los padecimientos concomitantes.⁶ Las articulaciones protésicas, que también se asocian con mayor riesgo de infección, son más comunes en los ancianos.

La artritis séptica en el anciano tiende a tener una presentación clínica más insidiosa que en pacientes más jóvenes. Los pacientes ancianos tienen especial riesgo de artritis séptica como complicación posoperatoria, con frecuencia después de un episodio de bacteremia. En un estudio retrospectivo de 21 pacientes mayores de 60 años con artritis séptica la mortalidad fue de 21 por ciento.²

PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

Los pacientes con AR constituyen una gran porción de los enfermos con artritis séptica, en algunas series hasta el 50 por ciento de los casos se asocian a AR. Estos pacientes tienen mayor predisposición por la pobre eliminación de bacterias de las articulaciones anormales o por defectos adquiridos en la fagocitosis secundarios al tratamiento o a la misma enfermedad. Los pacientes con AR severa y prolongada tienen mayor riesgo que los que tienen enfermedad menos severa. La mayoría de los pacientes con AR y artritis séptica presentan empeoramiento insidioso de los síntomas articulares y el diagnóstico de infección suele retrasarse.²³ Aunque existen reportes de las llamadas articulaciones reumatoides seudosépticas, caracterizadas por líquido sinovial estéril muy inflamatorio que mejora con tratamiento antirreumático, cualquier articulación aislada con inflamación aguda en un paciente con AR debe considerarse como infectada hasta que no se demuestre lo contrario.

La artritis séptica en los pacientes con AR tiene peor pronóstico que en los pacientes por lo demás sanos, quizá por el retraso en el diagnóstico. La mortalidad reportada entre los pacientes con AR e infección monoarticular varía de 15 a 22 por ciento. Cuando se incluyen las infecciones tanto mono como poliarticulares la mortalidad alcanza un 44 por ciento en los pacientes con AR, comparado con 26 por ciento en pacientes con artritis séptica en general. La combinación de artritis séptica poliarticular y AR se asocia con una mortalidad del 50 por ciento. La evolución de la articulación también es mala, y solo el 35 por ciento de los pacientes con AR logran una recuperación funcional total de la articulación infectada, comparada

con el 70 por ciento de los pacientes no reumáticos. Una revisión retrospectiva de la literatura en 181 pacientes con AR reportó recurrencia de la infección en articulaciones no protésicas en el 20 por ciento de los pacientes.²³

ADICTOS A DROGAS INTRAVENOSAS

Los adictos a drogas intravenosas tienen riesgo de bacteremias temporales repetitivas, así como de inoculación bacteriana directa en los tejidos blandos. Se piensa que la bacteremia es el mecanismo más común de infección. Aunque las articulaciones medianas a grandes, como la de la muñeca y la rodilla, se afectan con más frecuencia en los adictos a drogas intravenosas, también lo hacen las articulaciones fibrocartilaginosas (esternoclavicular, sacroiliaca) y la columna. Los patógenos más comunes son organismos gram positivos, en especial *S. aureus* y SARM,²⁵ seguidos de bacterias gram negativas (*Enterobacter*, *Serratia*, *P. aeruginosa*).

No todos los estudios de artritis séptica en adictos a drogas especifican si los pacientes también eran VIH positivos. Estudios españoles de 25 y 16 pacientes no reportaron diferencias en las características clínicas, organismos infectantes o evolución entre los adictos a drogas intravenosas con infección por VIH y los que no tenían esta infección.⁴²

PACIENTES EN HEMODIALISIS

Los pacientes en hemodiálisis tienen mayor riesgo de artritis séptica por las infecciones vasculares recurrentes, el cateterismo intravenoso, el traumatismo repetido a la piel y deficiencias inmunes como menor eliminación de bacteremias temporales. En especial tienen riesgo de colonización por *S. aureus*, con reportes de portadores nasales del organismo de más del 40 por ciento.

Una revisión de 10 años de los pacientes en hemodiálisis en los hospitales de atención de tercer nivel identificó 11 episodios de artritis séptica, el 82 por ciento atribuible a *S. aureus*.²⁴ Casi todos los episodios afectaron articulaciones sobre el diafragma, incluyendo una esternoclavicular y otra acromioclavicular.

PACIENTES CON INFECCION POR VIH

Se han reportado dos síndromes articulares característicos de los pacientes infectados por VIH que pueden semejar una artritis séptica aguda. El primero, conocido como artritis asociada al SIDA, se caracteriza por el desarrollo durante varios días de dolor extremo e incapacidad que afecta rodillas o tobillos, líquido sinovial estéril no inflamatorio y una respuesta excelente a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). La duración reportada de los síntomas es de 1 a 16 semanas. El segundo síndrome, el síndrome de dolor articular, se caracteriza por inicio explosivo de dolor en hombros y codos. El dolor recuerda al de la gota por su intensidad y suele requerir de narcóticos para la analgesia. El líquido sinovial es no inflamatorio y los síntomas duran algunas horas a varios días. La etiología de estos síndromes permanece desconocida.

A pesar de las deficiencias inmunológicas múltiples asociadas con la infección por VIH existen algunos casos reportados de artritis séptica en pacientes con VIH. *S. aureus* y *S. pneumoniae* son los organismos más comunes.⁴³ Al aumentar el grado de depleción de las células T CD4⁺ puede ocurrir infección por *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Nocardia asteroides* y *Sporothrix schenckii*. Los pacientes con VIH tienen mayor riesgo de piomiositis, principalmente debida a *S. aureus*.⁴³

PACIENTES CON TRASPLANTE DE ORGANOS

Una revisión de la experiencia en trasplante renal en la Universidad de Pensylvania reportó la ocurrencia de artritis séptica en el 0.8 por ciento de la población de pacientes.⁴⁴ Todos los casos ocurrieron en los primeros 18 meses después del trasplante, el periodo de inmunosupresión más intensa con esteroides. La infección fue causada por bacterias en el 66

por ciento de los casos (la mitad de los cuales fueron causadas por *S. aureus*), micobacterias en 17 por ciento e infección diseminada por citomegalovirus en el 17 por ciento. Solo se han reportado tres casos de artritis micótica entre los pacientes con trasplante renal. Con el uso habitual actual de la ciclosporina, la artritis gotosa (en ocasiones poliarticular con afección articular atípica) es muy común y puede simular por completo una artritis séptica.⁴⁵

PACIENTES CON PROTESIS ARTICULARES

Las infecciones en articulaciones protésicas con frecuencia no se detectan pronto y pueden causar disfunción articular con osteomielitis crónica. El dolor es el síntoma predominante.⁴⁶ Los derrames pueden ser pequeños (rodillas) o imposibles de detectar clínicamente (caderas u hombros). Puede no existir fiebre ni leucocitosis. En algunos estudios *S. epidermidis* fue responsable de alrededor del 40 por ciento de las infecciones posoperatorias tanto tempranas como tardías.^{46,47} Aunque la VSG suele estar aumentada, esto no sucede en todos los casos.⁴⁸ Un estudio demostró una sensibilidad de solo el 60 por ciento cuando se usó un límite de VSG de 30 mm/hr. Los gammagramas óseos de tres fases tampoco son sensibles,⁴⁸ si se observa aflojamiento en las radiografías estándar, el gammagrama óseo agrega muy poca información. La artrocentesis con cultivo, antes del tratamiento antibiótico, sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico. Puede realizarse sustitución de la prótesis en la rodilla con éxito en algunos pacientes, como un procedimiento en dos fases. También debe considerarse la debridación total, seguida de 4 a 6 semanas de tratamiento antibiótico, antes de intentar repetir la artroplastia.⁴⁹

Tratamiento de la artritis séptica

DRENAJE

El tratamiento de la artritis séptica consiste en drenaje, antibióticos parenterales (guiado si es posible por la tinción de Gram [ver tabla 1]) e inmovilización articular inicial para controlar el dolor. Sigue sin resolverse la controversia respecto al tratamiento médico contra el drenaje quirúrgico. Un análisis retrospectivo de Broy y Schmid incluyó datos de 80 estudios.⁵⁰ Un poco más pacientes tratados médicamente (con drenaje por punción) que por cirugía (artrotomía o artroscopía) tuvieron buena evolución articular, 66 contra 57 por ciento ($P < 0.05$), con restablecimiento de la función articular normal y mínimo dolor residual. Quizá debido al aumento en la comorbilidad sistémica en la cohorte tratada médicamente, un problema inherente de los estudios no aleatorios, los pacientes de este grupo tuvieron mortalidad más alta (10 contra 3 por ciento, $P < 0.05$).

Los clínicos generalmente están de acuerdo en que el drenaje quirúrgico está indicado en las siguientes situaciones: artritis séptica de la cadera o de articulaciones difíciles de aspirar o vigilar por medio de un drenaje adecuado, diseminación de la infección a los tejidos blandos y respuesta clínica inadecuada a los antibióticos apropiados después de 5 a 7 días. Existe el consenso entre los reumatólogos de que el drenaje quirúrgico rara vez es necesario en pacientes con artritis séptica gonocócica en los que la respuesta a los antibióticos adecuados característicamente es muy rápida (menos de una semana) y completa. No existen estudios prospectivos o controlados para apoyar o refutar la necesidad de realizar drenaje abierto o lavado en las articulaciones con infección no gonocócica aguda al inicio del tratamiento; sin embargo, esta es una práctica ortopédica común en muchas instituciones. El drenaje quirúrgico debe considerarse cuando se infecta una articulación con daño previo (v.gr., reumatoide) porque los datos indican que estos casos tienen especial mala evolución con el tratamiento médico. No existen suficientes datos para justificar el drenaje quirúrgico inmediato en casos asociados con inmunosupresión. La mayoría de los reumatólogos prefiere intentar el drenaje percutáneo, cuando es factible, incluso si se requieren muchas aspiraciones. El lavado articular inicial o el tratamiento artroscópico no parecen empeorar la evolución;⁵¹ sin embargo, no existen estudios controlados que apoyen su uso de rutina.

TRATAMIENTO MEDICO

La elección de los antibióticos [ver tabla 2] debe ser guiada por el cuadro clínico individual y la sensibilidad bacteriana

local. No se requieren antibióticos intrarticulares⁵² que pueden causar sinovitis química. En general se administran antibióticos parenterales durante 4 semanas. Deben evitarse el acetaminofén y los AINE hasta que el diagnóstico sea sólido (i.e., por medio de identificación microbiológica o defervescencia y mejoría clínica demostrada solo por el uso de antibióticos). Los AINE en dosis altas pueden bloquear la respuesta inflamatoria y sugerir una respuesta a los antibióticos administrados en forma concomitante, lo que podría tomarse como evidencia de infección con tinción de Gram negativa (v.gr., gonocócica). No existen datos que demuestren que los AINE prolongan la duración de la infección y algunos datos en animales sugieren que el tratamiento antiinflamatorio puede ser benéfico.^{10,11} Pueden usarse narcóticos al inicio para el control del dolor. La inmovilización articular por un periodo de tiempo corto (1 a 3 días) es adecuada para ayudar a controlar el dolor, pero deben iniciarse ejercicios de rango de movimiento en cuando sea posible para acelerar la recuperación de la función articular.⁵³ Una vez establecido el diagnóstico definitivo y si no existen contraindicaciones, pueden agregarse AINE para facilitar la movilización de la articulación.

Tabla 2 Tratamiento antibiótico inicial para la artritis séptica aguda en los adultos*

<i>Datos en la tinción de Gram</i>	<i>Fármaco de elección</i>	<i>Fármaco alternativo</i>	<i>Comentarios</i>
Cocos gram positivos (pequeños) en pares o cadenas	Vancomicina, 1.0g IV c 12h ⁺	Cefotaxina, 2.0 g IV cada 6-8hr	El frotis sugiere estreptococos o neumococos, si solo se observan cocos o si son grandes, tratar como <i>Staphylococcus aureus</i> (ver siguiente)
Cocos gram positivos (grandes) quizá aislados o en pequeños grupos	Vancomicina, 1.0g IV c 12hr	Nafcilina 2.0 g IV c 4 hr u oxalicina, 2.0 g IV c 4 hr ⁺⁺	Suponer <i>S. aureus</i> productor de penicilinasa y cepas resistentes a metilicina
Cocos gram negativos	Ceftriaxona, 2.0g IV c 24hr	Imipenema, 0.5 g IV cada 6 hr	Por lo general <i>Neisseria</i> , tratar con cefalosporinas de tercera generación o imipenema en los casos demostrados o con sospechas de infecciones causadas por especies resistentes a penicilina
Bacilos gram negativos	Cefotaxina, 2.0g IV c 6hr ^{&}	Imipenema, 0.5 g IV cada 6 hr	Obligado hacer sensibilidad a antibióticos, las flouroquinolonas pueden ser útiles
No se observan organismos Paciente joven y sano	Ceftriaxona, 2.0g IV c 24hr con o sin cefalotina 1 g IV cada 8hr, debe cubrir también cocos gram positivos usar vancomicina si existe posibilidad de cepas resistentes a metilicina	Imipenema, 0.5 g IV cada 6 hr	Probable enfermedad gonocócica, pero el tratamiento inicial debe cubrir también cocos gram positivos
Pacientes con enfermedad estafilococos y (v.gr., neoplasias, AR, uso de drogas IV) o inmunosupresión	Vancomicina 1.0 g IV c 12hr y ciprofloxacina, 400mg IC c 12hr	Imipenema, 0.5 g IV cada 6 hr	Cobertura de amplio espectro para estafilococos y muchos tipos de gram negativos ^{&}

* Estas recomendaciones son para pacientes no alérgicos con función renal normal. *La elección final de antibiótico depende del resultado del cultivo.* Consultar la tabla 1 y el texto para otras situaciones especiales.

⁺ No debe suponerse que *S. pneumoniae* sea sensible a penicilina. En áreas geográficas donde no existen neumococos resistentes a penicilina puede usarse este antibiótico.

⁺⁺ Es necesario demostrar que el estafilococo es sensible a nafcilina u oxalicina.

[&] En pacientes neutropénicos o con riesgo de infección por *Pseudomonas*, considerar usar un aminoglucósido y ceftazidima o piperacilina

Reconocimientos

El autor agradece a la Dra. Mathilde Pioro por su ayuda al escribir el bosquejo inicial de este manuscrito.

Bibliografía

1. Dubost J-J, Fis I, Denis P, et al: Polyarticular septic arthritis. *Medicine (Baltimore)* 72:296, 1993
2. Le Dantec L, Maury F, Flipo R-M, et al: Peripheral pyogenic arthritis: a study of one hundred seventy-nine cases. *Rev Rhum Engl Ed* 63:103, 1996 [PMID 8689280]
3. Goldenberg DL, Cohen AS: Acute infectious arthritis: a review of patients with nongonococcal joint infections (with emphasis on therapy and prognosis). *Am J Med* 60:369, 1976
4. Rosenthal J, Bole GG, Robinson WD: Acute nongonococcal infectious arthritis: evaluation of risk factors, therapy, and outcome. *Arthritis Rheum* 23:889, 1980 [PMID 6773530]
5. Martens PB, Ho G Jr: Septic arthritis in adults: clinical features, outcome, and intensive care requirements. *J Intensive Care Med* 10:246, 1995 [PMID 10159120]
6. Kanndorp CJE, Krijnen P, Moens HJB, et al: The outcome of bacterial arthritis: a prospective community-based study. *Arthritis Rheum* 40:884, 1997
7. Armstrong RW, Bolding F, Joseph R: Septic arthritis following arthroscopy: clinical syndromes and analysis of risk factors. *Arthroscopy* 8:213, 1992 [PMID 1637435]
8. Nilsson I-M, Bremell T, Ryden C, et al: Role of the staphylococcal accessory gene regulator (sar) in septic arthritis. *Infect Immun* 64:4438, 1996
9. Bremell T, Abdelnour A, Tarkowski A: Histopathological and serological progression of experimental *Staphylococcus aureus* arthritis. *Infect Immun* 60:2976, 1992 [PMID 1612762]
10. Sakiniene E, Bremell T, Tarkowski A: Addition of corticosteroids to antibiotic treatment ameliorates the course of experimental *Staphylococcus aureus* arthritis. *Arthritis Rheum* 39:1596, 1996 [PMID 8814072]
11. Stricker SJ, Lozman PR, Makowski A-L, et al: Chondroprotective effect of betamethasone in lapine pyogenic arthritis. *J Pediatr Orthop* 16:231, 1996 [PMID 8742291]
12. Schlapbach P, Ambord C, Bloeschinger AM, et al: Bacterial arthritis: are fever, rigors, leucocytosis and blood cultures of diagnostic value? *Clin Rheum* 9:69, 1990

13. Yagupsky P, Bar-Ziv Y, Howard CB, et al: Epidemiology, etiology, and clinical features of septic arthritis in children younger than 24 months. Arch Pediatr Adolesc Med 149:537, 1995
14. Ho G Jr, DeNuccio M: Gout and pseudogout in hospitalized patients. Arch Intern Med 153:2787, 1993
15. Zimmermann B III, Mikolich DJ, Ho G Jr: Septic bursitis. Semin Arthritis Rheum 24:391, 1995
16. Krey PR, Baily DA: Synovial fluid leukocytosis: a study of extremes. Am J Med 67:436, 1979
17. Wise CM, Morris CR, Wasilaukas BL, et al: Gonococcal arthritis in an era of increasing penicillin resistance: presentations and outcomes in 41 recent cases (1985-1991). Arch Intern Med 154:2690, 1994 [PMID 7993152]
18. Pascual E, Castellano JA: Treatment with colchicine decreases white cell counts in synovial fluid of asymptomatic knees that contain monosodium urate crystals. J Rheumatol 19:600, 1992
19. Liebling MR, Arkfeld DG, Michelini GA, et al: Identification of *Neisseria gonorrhoeae* in synovial fluid using the polymerase chain reaction. Arthritis Rheum 37:702, 1994
20. Olaison L, Hogevik H, Alestig K: Fever, C-reactive protein, and other acute-phase reactants during treatment of infective endocarditis. Arch Intern Med 157:885, 1997
21. Mudun A, Unal S, Aktay R, et al: Tc-99m nanocolloid and Tc-99m MDP three-phase bone imaging in osteomyelitis and septic arthritis: a comparative study. Clin Nucl Med 20:772, 1995
22. Aliabadi P, Nikpoor N: Imaging osteomyelitis. Arthritis Rheum 37:617, 1994 [PMID 8185687]
23. Gardner GC, Weisman MH: Pyarthrosis in patients with rheumatoid arthritis: a report of 13 cases and a review of the literature from the past 40 years. Am J Med 88:503, 1990
24. Slaughter S, Dworkin RJ, Gilbert DN, et al: *Staphylococcus aureus* septic arthritis in patients on hemodialysis treatment. West J Med 163:128, 1995 [PMID 7571559]
25. Sapico FL, Lique JA, Sarma RJ: Bone and joint infections in patients with infective endocarditis: review of a 4-year experience. Clin Infect Dis 22:783, 1996 [PMID 8722931]
26. Ike RW: Septic arthritis due to group C streptococcus: report and review of the literature. J Rheumatol 17:1230, 1990
27. Raymond NJ, Henry J, Workowski KA: Enterococcal arthritis: case report and review. Clin Infect Dis 21:516, 1995 [PMID 8527536]
28. Anand AJ, Glatt AE: *Salmonella* osteomyelitis and arthritis in sickle cell disease. Semin Arthritis Rheum 24:211, 1994 [PMID 7899877]
29. Roy R, Matei D, Kaufman LD: Emphysematous septic arthritis: case report and review of the literature. J Rheumatol 22:1776, 1995 [PMID 8523362]
30. Puechal X, Hilliquin P, Renoux M, et al: *Ureaplasma urealyticum* destructive septic polyarthritis revealing a common variable immunodeficiency. Arthritis Rheum 38:1524, 1995 [PMID 7575705]

31. Franz A, Webster AD, Furr PM, et al: Mycoplasmal arthritis in patients with primary immunoglobulin deficiency: clinical features and outcome in 18 patients. *Br J Rheumatol* 36:661, 1997
32. Kumar A, Kannampuzha P: Septic arthritis due to *Pasteurella multocida*. *South Med J* 85:329, 1992 [PMID 1546361]
33. Alloway JA, Evangelisti SM, Sartin JS: *Mycobacterium marinum* arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 24:382, 1995 [PMID 7667643]
34. Harth M, Ralph ED, Faraawi R: Septic arthritis due to *Mycobacterium marinum*. *J Rheumatol* 21:957, 1994 [PMID 8064742]
35. Evanchick CC, Davis DE, Harrington TM: Tuberculosis of peripheral joints: an often missed diagnosis. *J Rheumatol* 13:187, 1986 [PMID 3084774]
36. Wallace R, Cohen AS: Tuberculosis arthritis: a report of two cases with review of biopsy and synovial fluid findings. *Am J Med* 61:277, 1976 [PMID 952297]
37. Gorse GJ, Pais MJ, Kusske JA, et al: Tuberculous spondylitis: a report of six cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 62:178, 1983 [PMID 6843357]
38. Reginato AJ, Schumacher HR, Jimenez S, et al: Synovitis in secondary syphilis: clinical, light, and electron microscopic studies. *Arthritis Rheum* 22:170, 1979 [PMID 369568]
39. Bried JM, Galgiani JN: *Coccidioides immitis* infections in bones and joints. *Clin Orthop Rel Res* 211:235, 1986
40. Robert ME, Kauffman CA: Blastomycosis presenting as polyarticular septic arthritis. *J Rheumatol* 15:1438, 1998 [PMID 3199404]
41. Yacobucci GN, Santilli MD: Sporotrichosis of the knee: a case report. *Orthopedics* 9:387, 1986 [PMID 3960777]
42. Rivera J, Lopez-Longo J, Sanchez-Atrio A: Septic arthritis in patients with acquired immunodeficiency syndrome with human immunodeficiency virus infection. *J Rheumatol* 19:1960, 1992
43. Vassilopoulos D, Chalasani P, Jurado RL, et al: Musculoskeletal infections in patients with human immunodeficiency virus infection. *Medicine (Baltimore)* 76:284, 1997 [PMID 9279334]
44. Bomalaski JS, Williamson PK, Goldstein CS: Infectious arthritis in renal transplant patients. *Arthritis Rheum* 29:227, 1986 [PMID 3082337]
45. George T, Mandell BF: Gout in the transplant patient. *J Clin Rheum* 1:328, 1995
46. Inman RD, Gallegos KV, Brause BD, et al: Clinical and microbial features of prosthetic joint infection. *Am J Med* 77:47, 1984 [PMID 6741983]
47. Ivey FM, Hicks CA, Calhoun JH, et al: Treatment options for infected knee arthroplasties. *Rev Infect Dis* 12:468, 1990 [PMID 2359907]
48. Levitsky KA, Hozack WJ, Balderston RA, et al: Evaluation of the painful prosthetic joint: relative value of bone scan, sedimentation rate, and joint aspiration. *J Arthroplasty* 6:237, 1991 [PMID 1940929]
49. Bose WJ, Gearen PF, Randall JC, et al: Long-term outcome of 42 knees with chronic infection after total knee arthroplasty. *Clin Orthop Rel Res* 319:285, 1995

50. Broy SB, Schmid FR: A comparison of medical drainage (needle aspiration) and surgical drainage (arthrotomy or arthroscopy) in the initial treatment of infected joints. *Clin Rheum Dis* 12:501, 1986 [PMID 3542355]
51. Parisien JS, Shaffer B: Arthroscopic management of pyarthrosis. *Clin Orthop Rel Res* 275:243, 1992
52. Hamed KA, Tam JY, Prober CG: Pharmacokinetic optimisation of the treatment of septic arthritis. *Clin Pharmacokinet* 31:156, 1996 [PMID 8853936]
53. Pfeiffenberger J, Meiss L: Septic conditions of the shoulder: an up-dating of treatment strategies. *Arch Orthop Trauma Surg* 115:325, 1996

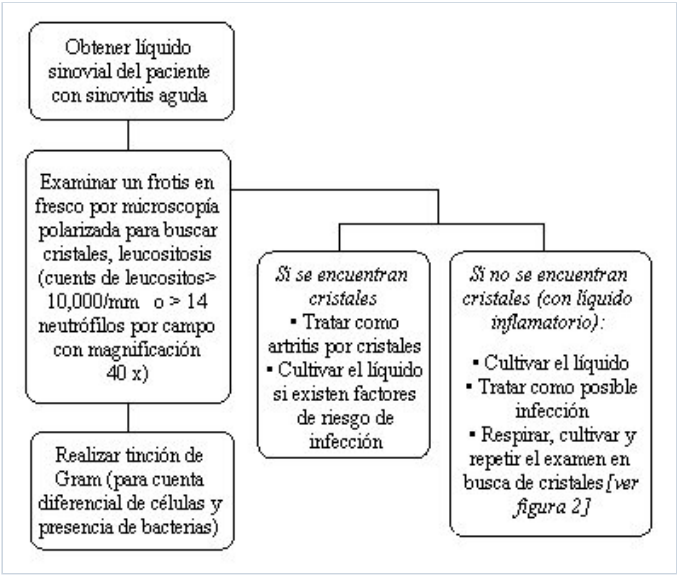


Figura 1 Monoartritis aguda Este algoritmo muestra la evaluación rápida de los pacientes con monoartritis aguda con base en el análisis del líquido sinovial.

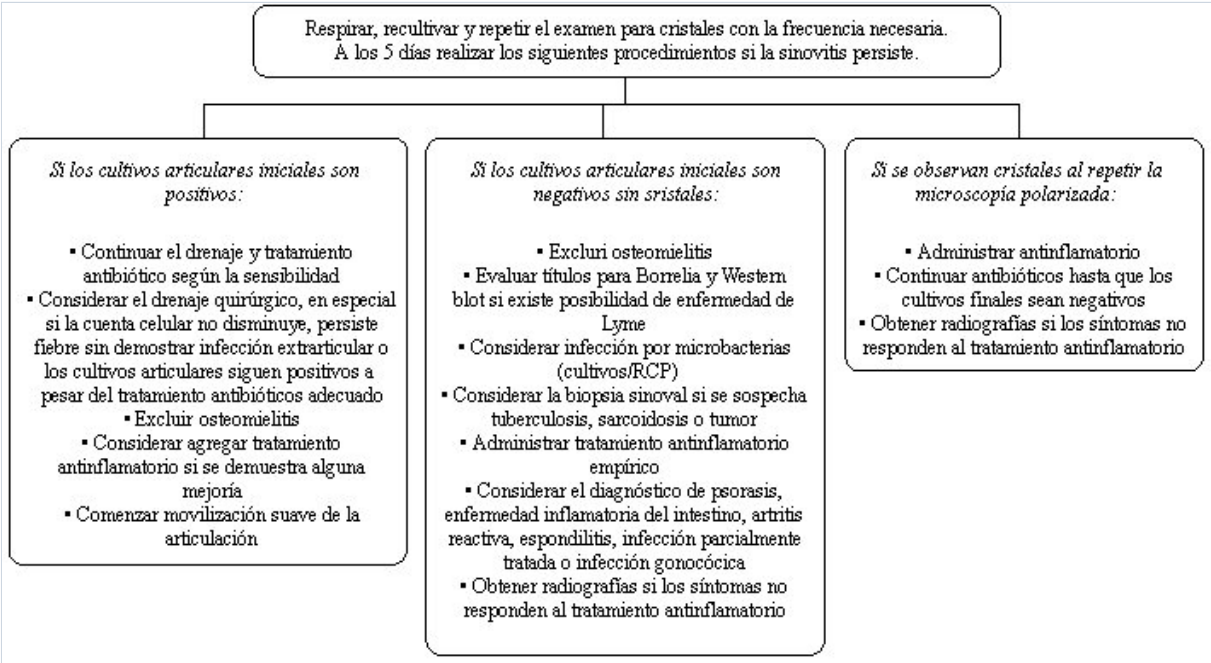


Figura 2 Manejo del paciente con monoartritis persistente Se muestra un enfoque de manejo para el paciente con monoartritis persistente con base en el análisis del líquido sinovial.

XVI OSTEOMIEELITIS

DR. LAYNE O. GENTRY

La osteomielitis se caracteriza por destrucción inflamatoria y progresiva del hueso, necrosis y formación de hueso nuevo. Suele ser difícil de diagnosticar y tratar, e implica un reto para el médico de primer contacto y para el ortopedista. Incluso cuando se instituye tratamiento antibiótico adecuado en forma pronta, la osteomielitis puede causar morbilidad seria. Los casos crónicos suelen ser refractarios a tratamiento. En los pacientes diabéticos son indispensables el diagnóstico temprano, que es muy difícil, y el tratamiento agresivo, pero a pesar de ello la osteomielitis aumenta el riesgo de amputación en este grupo de pacientes.

La etiología del tratamiento antibiótico para la osteomielitis ha evolucionado en forma considerable en las últimas dos décadas. Hace 20 años la mayoría de los casos eran causados por cepas de *Staphylococcus aureus* sensibles y se curaban con debridación quirúrgica y 4 a 6 semanas de tratamiento sistémico con penicilina resistente a penicilinas, como meticilina. Aunque *S. aureus* sigue siendo una causa común de osteomielitis, los organismos gram negativos, como *Pseudomonas aeruginosa*, son frecuentes, y un número cada vez mayor de infecciones es polimicrobiano. Además, los estafilococos coagulasa negativa, que antes se consideraban contaminantes, en la actualidad parecen ser patógenos importantes que requieren de tratamiento agresivo. En el pasado la mayor parte de los casos de osteomielitis se asociaban con traumatismos; en la actualidad la osteomielitis suele ser una complicación de la cirugía ortopédica reconstructiva. Estos cambios en etiología y epidemiología, combinados con mejores técnicas para diagnosticar y tratar las infecciones óseas, indican la necesidad de revisar el manejo tradicional de los pacientes con osteomielitis.

Clasificación

La osteomielitis se ha clasificado con base en su patogenia, duración de la enfermedad, extensión o tipo de afección ósea, anatomía de la infección ósea y características del huésped. Los esquemas más empleados fueron desarrollados por Waldvogel y colaboradores¹ y Cierny y colaboradores.² Waldvogel y colaboradores describieron tres tipos de osteomielitis: hematógena, secundaria a un foco de infección contiguo y asociada a insuficiencia vascular.¹

En la osteomielitis hematógena la infección se introduce a través de la circulación y suele afectar la metáfisis de los huesos largos. Es más común en niños, y corresponde a alrededor del 20 por ciento de los casos de osteomielitis. En la osteomielitis secundaria a un foco de infección contiguo el hueso puede infectarse de una fuente externa (v.gr., traumatismo penetrante o fractura expuesta) o por la diseminación de la infección de los tejidos blandos adyacentes (v.gr., abscesos, infección cutánea). Causando el 50 por ciento de los casos, la osteomielitis por contigüidad suele observarse en personas de edad avanzada. La osteomielitis asociada con insuficiencia vascular corresponde el 30 por ciento de los casos y se presenta más en pacientes con neuropatía diabética.

Cierny y colaboradores² han desarrollado un sistema dinámico y universal para estadificar la osteomielitis con base en las características clínicas de infección y fisiología del huésped. Han definido cuatro tipos anatómicos de infección y tres clases fisiológicas para la condición del paciente. El estadio al que se asigna el paciente puede variar con el tratamiento o al alterarse su estado general.

La osteomielitis puede presentarse como una infección aguda o crónica. En la institución del autor se define la osteomielitis

aguda como el primer episodio clínico, caracterizado por signos, síntomas y confirmación radiográfica e histológica de la infección ósea. Las infecciones agudas ocurren pronto después de un episodio de bacteremia y suelen acompañarse de fiebre y dolor óseo. La osteomielitis crónica se define como una infección ósea que no se resuelve después de uno o más intentos. Los focos retenidos de hueso muerto, o secuestros, son característicos de la osteomielitis crónica.

Patogenia

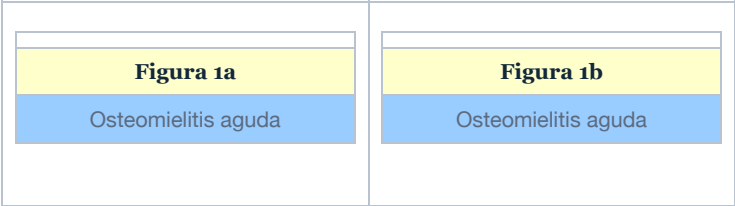
El hueso sano es muy resistente a la infección, tanto que en modelos animales es necesario causar lesión mecánica o química para que se establezca una osteomielitis.³ Los patógenos tienen acceso al hueso en humanos por tres métodos: inoculación directa, extensión a partir de sitios contiguos y diseminación hematológica. Cada tipo de infección puede complicarse por la presencia de prótesis.

Las secuelas asociadas con la diseminación hematológica de las bacterias al hueso varían con la edad del paciente.⁴ En los lactantes la infección puede diseminarse a través de vasos transespinosarios hasta la epífisis y después al espacio articular. Puede observarse artritis séptica concomitante y destrucción epifisiaria. En los niños mayores de 1 año la placa de crecimiento es avascular y la osteomielitis suele comenzar en la región metafisiaria de los huesos largos. Las asas capilares no se anastomosan en esta región y las embolias bacterianas pueden establecerse en esta área y causar microinfartos. La hemorragia metafisiaria microscópica y la necrosis, causadas por traumatismos insignificantes, proporcionan un ambiente favorable para la infección. Una vez establecida, la infección puede diseminarse al periostio. Cuando la secreción purulenta penetra al espacio subperióstico, el periostio se eleva. Los osteoblastos colocados debajo del periostio levantado producen hueso nuevo en forma gradual.

La patogenia de la osteomielitis hematológica en adultos difiere de la de los niños.⁵ Después de que cesa el crecimiento y se cierran las epífisis, los organismos que causan osteomielitis no tienen ya predilección por el área metafisiaria de los huesos largos. Las vértebras, las articulaciones esternoclaviculares y sacroilíacas y la sínfisis del pubis se afectan con frecuencia. La infección puede diseminarse del hueso subcondral al espacio articular. Con frecuencia los sitios de lesión o traumatismo previo son el punto de origen de la diseminación de los organismos infecciosos.

A diferencia de la osteomielitis hematológica, la enfermedad por un foco contiguo puede invadir cualquier hueso traumatizado. La respuesta inflamatoria local o la lesión puede desvitalizar el hueso y el tejido. Los microorganismos pueden multiplicarse en estas áreas de hueso muerto. La osteomielitis complica con frecuencia las úlceras de decúbito o cutáneas en los pacientes diabéticos. Los pacientes diabéticos traumatizados con neuropatía tienen mayor riesgo de entrada de bacterias. Además, el compromiso circulatorio altera la cicatrización de las heridas y permite la proliferación bacteriana.

Los datos histológicos en la osteomielitis aguda incluyen microorganismos, neutrófilos y vasos sanguíneos congestivos o trombosados [ver figura 1]. La reacción inflamatoria local contribuye a mayor necrosis ósea, que la distingue de la osteomielitis crónica. Al progresar la necrosis el hueso nuevo rodea en forma gradual el área infectada de hueso muerto (secuestro). La formación de un sustrato funcionalmente inerte y no reabsorbible (sea secuestro o cuerpo extraño), en el que las bacterias pueden fijarse y multiplicarse, provoca la transición de una enfermedad aguda a crónica.



Osteomielitis hemat6gena

La osteomielitis hemat6gena suele observarse en ni1os entre 1 y 15 a1os de edad y adultos mayores de 50 a1os o que son adictos a drogas IV. En los ni1os la infecci3n suele ocurrir como un foco aislado en el 1rea metafisiaria de los huesos largos (en especial la tibia y el f6mur). En personas mayores la infecci3n de los cuerpos vertebrales es m1s com6n. Cuando se observa osteomielitis en adultos j6venes, con frecuencia se asocia con abuso de drogas IV o anemia de c6lulas falciformes.

Varios factores predisponentes se asocian con el desarrollo de osteomielitis hemat6gena. En los ni1os, los traumatismos leves que causan hematomas, obstrucci3n vascular y necrosis 6sea pueden predisponer a la infecci3n. Por lo tanto, puede observarse osteomielitis hemat6gena en adolescentes que practican deportes de contacto. Alrededor de la tercera parte de los pacientes tienen historia de traumatismo en el sitio de la osteomielitis. Algunos ni1os con traumatismo local pueden tener historia de infecci3n en sitios distantes. En los adultos los factores predisponentes incluyen edad avanzada, inmunodeficiencia, bacteremia cr3nica, uso de drogas IV, cat6teres intravenosos temporales y anemia de c6lulas falciformes.

ETIOLOGIA

La mayor1a de los casos de osteomielitis hemat6gena son monomicrobianos. Aunque *S. aureus* causa el 60 a 90 porciento de los casos de osteomielitis hemat6gena, ciertos organismos tienden a causar infecciones en ciertos grupos de edad. En reci6n nacidos, los estreptococos del grupo B y los bacilos gram negativos son comunes. En los ni1os con frecuencia se observan estreptococos y *Hemophilus influenzae*. Aunque puede esperarse que la incidencia de osteomielitis causada por *H. influenzae* tipo b disminuya por los programas de inmunizaci3n, un estudio retrospectivo realizado en Nueva York mostr3 que las tasas de ingreso en ni1os con artritis y osteomielitis causadas por *H. influenzae* no han disminuido, en especial en los ni1os de alto riesgo, como los que pertenecen a minor1as o que viven en el centro de la ciudad.⁶ La osteomielitis hemat6gena polimicrobiana suele ser causada por *S. aureus* y un estreptococo.

La incidencia de osteomielitis hemat6gena causada por organismos gram negativos es de alrededor del 25 porciento. *Escherichia coli* es el organismo gram negativo que con m1s frecuencia se aísla de las infecciones 6seas hemat6genas. *P. aeruginosa*, que tiene predilecci3n por las v6rtebras cervicales, y *Serratia*, son pat6genos comunes en los adictos a drogas. Adem1s, puede aislarse *P. aeruginosa* en pacientes con cat6teres temporales colocados por tiempo prolongado.⁷ Las especies de *Salmonella* se encuentran con frecuencia en osteomielitis de pacientes con anemia de c6lulas falciformes, y pueden observarse tambi6n en pacientes con SIDA y otras hemoglobinopat1as.

La infecci3n tuberculosa del hueso ocurre en pacientes de 1reas end6micas de tuberculosis o con SIDA. La osteomielitis mic3tica, casi siempre causada por organismos oportunistas, se presenta en pacientes con inmunodeficiencia severa, neutrop6nicos o que tienen cat6teres intravenosos. Debido a su mayor frecuencia en todos los tipos de infecci3n, puede observarse cada vez m1s *Candida* en las infecciones 6seas. El tratamiento de estas infecciones es dif6cil, y se requiere individualizar el tratamiento contra el organismo espec6fico.

CARACTERISTICAS CLINICAS

Los ni1os con osteomielitis aguda suelen presentar fiebre y dolor localizado. Puede existir leucocitosis, adem1s de menor rango de movimiento y signos de infecci3n local en el 1rea afectada. Por lo general no existe salida de secreci3n, y los hemocultivos son positivos en m1s de la mitad de los casos. Aunque en la mayor1a de los ni1os los s1ntomas tienen 3 semanas o menos de duraci3n, algunos ni1os presentan s1ntomas vagos de 1 a 3 meses de duraci3n.

La osteomielitis vertebral es una forma de osteomielitis hemat6gena que ocurre con m1s frecuencia en ancianos y adictos a drogas IV. La mayor1a de los pacientes refieren dolor sordo y constante que progresa con lentitud. La percusi3n en el 1rea

afectada suele causar dolor intenso. Por lo general no existen signos neurológicos, pero cuando están presentes pueden indicar un absceso epidural. Menos de la mitad de los pacientes tienen fiebre. La infección vertebral típicamente afecta los cuerpos vertebrales, más que los procesos espinosos o transversos, y casi siempre se afectan dos vértebras adyacentes y el disco intervertebral entre ellas. La región lumbar es la más dañada en la osteomielitis hematógena piógena. Las vértebras torácicas se infectan en la tuberculosis espinal (enfermedad de Pott) y la columna cervical suele ser el sitio de afección en los pacientes adictos a drogas IV.⁸

En alrededor del 10 por ciento de los pacientes con osteomielitis hematógena aguda la enfermedad progresa hasta ser un proceso crónico. Estos pacientes tienen episodios recurrentes de exacerbaciones clínicas que suelen ser más indolentes que los observados en el episodio agudo. Los pacientes más susceptibles para desarrollar osteomielitis crónica incluyen aquellos en los que el tratamiento se retrasó y lo que sufren fracturas compuestas.

A pesar de la naturaleza grave de la osteomielitis hematógena, el pronóstico es bueno para la mayoría de los pacientes. Los enfermos con padecimientos subyacentes graves tienen peor pronóstico. En un estudio de indicadores pronósticos en 83 niños con osteomielitis hematógena aguda, la concentración elevada de proteína C reactiva en suero y una calificación clínica alta correlacionaron con el desarrollo de secuelas. La edad, la duración de los síntomas o el tipo de tratamiento no afectaron el tratamiento.⁹

CIRCUNSTANCIAS ESPECIALES

Absceso de Brodie

En los pacientes con absceso de Brodie la porción infectada de hueso es sustituida por completo por pus y se forma un absceso intraóseo. La infección, que está contenida dentro de una membrana esclerótica, puede estar latente. Sin embargo, el riesgo de recurrencia es alto y la infección puede diseminarse. Los pacientes suelen estar afebriles y presentar solo dolor local o edema. El absceso de Brodie puede diagnosticarse en forma equívoca como un tumor óseo, y se confirma por examen histológico y cultivo. *S. aureus* suele ser el agente etiológico, aunque en ocasiones está implicado *S. epidermidis*. Aunque parece benigno, el absceso de Brodie debe tratarse en forma agresiva. La pus puede acumularse y diseminarse a través de los tejidos, causando una fístula; si se encuentra cerca de la superficie articular de un hueso intracapsular, la infección puede causar artritis piógena.

Osteomielitis en pacientes con anemia de células falciformes

Existen dos diferencias principales entre la osteomielitis hematógena en niños con anemia de células falciformes y en niños por lo demás normales. Primero, la infección en niños con anemia de células falciformes suele localizarse en la diáfisis, más que en la metáfisis. Segundo, las especies de *Salmonella* con frecuencia causan infección en este grupo, aunque también son comunes los estafilococos.¹⁰ La diferencia entre osteomielitis y crisis trombotica en pacientes con anemia de células falciformes puede ser difícil. En ambas situaciones los pacientes pueden presentar dolor óseo y fiebre, y la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la cuenta de leucocitos pueden elevarse. Suele requerirse una biopsia de hueso para diagnosticar osteomielitis, y pueden afectarse varios sitios. Los antibióticos empíricos deben ser eficaces tanto contra *Salmonella* como contra estafilococos. Se recomienda un esquema constituido por una penicilina semisintética y un aminoglucósido.

Osteomielitis en adictos a drogas

En los adictos a drogas IV la osteomielitis se asocia con signos y síntomas clínicos sutiles. Los pacientes pueden presentar dolor localizado, pero no suele existir fiebre. Aunque la osteomielitis vertebral es común, también se observa infección del pubis y la clavícula. Con frecuencia se observa *S. aureus* o *S. epidermidis* en el cultivo del sitio infectado, aunque puede

existir también *P. aeruginosa*. Pueden requerirse radiografías seriadas y cirugía para confirmar el diagnóstico microbiológico.

Osteomielitis secundaria a un foco contiguo de infección

La osteomielitis en adultos casi siempre proviene de una infección adyacente. Estas infecciones óseas con frecuencia son complejas y heterogéneas. Los organismos pueden ser inoculados directamente en el hueso después de una fractura expuesta, una herida penetrante o un procedimiento quirúrgico; o pueden diseminarse desde una infección de tejidos blandos. Debido a la mejoría en las técnicas para remplazo articular, el número de articulaciones artificiales colocadas ha aumentado, y por tanto el número de infecciones asociadas con articulaciones protésicas. Los pacientes ancianos con diabetes o deterioro vascular severo desarrollan osteomielitis secundaria a insuficiencia vascular, con frecuencia en los huesos pequeños del pie (en pacientes con lesiones de tejidos blandos en sitios de carga o de presión).

ETIOLOGIA

La causa de la osteomielitis depende en parte de la vía de entrada, las características fenotípicas del organismo y el fondo epidemiológico del paciente. Por lo tanto, la bacteriología de la osteomielitis en un paciente diabético que ha sufrido múltiples ingresos al hospital y ha sido tratado con múltiples antibióticos difiere de la de un paciente con una infección adquirida en la comunidad. En la tabla 1 se mencionan los organismos asociados a cuadros clínicos comunes.

Tabla 1 Asociaciones clínicas comunes en la osteomielitis	
<i>Staphylococcus aureus</i> Estafilococos coagulasa negativo Bacilos gram negativos	Se encuentra en el 50 a 70% de los casos Infecciones de prótesis
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Estreptococos y anaerobios	Úlceras de decúbito, insuficiencia vascular Heridas por punción Lesiones de pie diabético, úlceras de decúbito, heridas por mordeduras
<i>Pasteurella multocida</i>	Mordedura de gato
<i>Actinomyces</i>	Infección periodontal o sinusitis
<i>Eikenella corrodens</i>	Osteomielitis mandibular

Debido a factores de virulencia y a características de adherencia, *S. aureus* es el patógeno aislado más común en la osteomielitis de contigüidad, causando el 50 a 70 por ciento de los casos.¹¹ A diferencia de la osteomielitis hematógena, la enfermedad por contigüidad suele ser polimicrobiana, y pueden aislarse varios organismos en el 30 a 50 por ciento de los pacientes. La incidencia de osteomielitis causada por bacilos gram negativos (30 por ciento) está aumentando. Los patógenos gram negativos son importantes en pacientes sometidos a múltiples procedimientos hospitalarios, con internamientos prolongados o que han sufrido una fractura expuesta. *P. aeruginosa* suele ser responsable de la osteomielitis asociada con fracturas conminutas y heridas por punción en el talón.¹² *S. epidermidis* es otro patógeno común

en la osteomielitis por foco contiguo, en especial en pacientes con prótesis ortopédicas.

La osteomielitis causada por bacterias anaeróbicas suele deberse a diseminación por contigüidad de una infección polimicrobiana. Deben sospecharse anaerobios cuando la osteomielitis se asocia con una mordedura humana o contigua a una infección dental, abscesos intrabdominales, una úlcera de decúbito o una infección otorrinolaringológica.

MANIFESTACIONES CLINICAS

En las fases iniciales de la osteomielitis por contigüidad los pacientes pueden tener dolor, fiebre, edema y eritema. Sin embargo, durante los episodios recurrentes de infección crónica la fiebre desaparece y suelen observarse dolor y drenaje por un trayecto sinusal o una úlcera. En los pacientes con insuficiencia vascular generalizada la enfermedad comienza en forma insidiosa en un área de piel traumatizada. El paciente puede presentar crecimiento en la uña de un dedo del pie, una úlcera perforante en el pie o una herida infectada, superficial o profunda. No suelen existir fiebre o signos sistémicos de infección.

La osteomielitis después del remplazo articular puede ocurrir pronto después de la cirugía o en forma tardía. La infección aguda suele ser evidente durante los primeros días posteriores a la cirugía, y se debe a infección contigua de la pie, tejido subcutáneo o músculo. Suelen existir fiebre, dolor, eritema, edema y drenaje purulento cuando las infecciones tempranas son causadas por organismos piógenos como *S. aureus*, estreptococos o bacilos gram negativos. Cuando las infecciones tempranas se deben a organismos menos patógenos, como *S. epidermidis* o difteroides, la enfermedad se presenta en forma más insidiosa. Las infecciones crónicas contiguas suelen diagnosticarse 6 a 24 meses después de la cirugía. El paciente presenta dolor persistente, y es probable que la mayoría de las infecciones se introduzcan durante la cirugía pero permanezca latentes durante un tiempo prolongado

La osteomielitis esternal, una complicación seria de la esternotomía media después de la cirugía cardiorácica, ocurre en 1 a 5 por ciento de los pacientes. Estos tienen fiebre, una herida ligeramente eritematosa y dolor persistente. Son patógenos frecuentes *S. epidermidis*, *S. aureus* y bacilos gram negativos. La presencia de alambres esternales, usados para aproximar el esternón, constituye un factor de riesgo importante para el desarrollo de osteomielitis crónica recurrente. La extirpación quirúrgica de los alambres es indispensable para la recuperación. La mortalidad puede ser alta en los casos complicados.¹¹

Diagnóstico

El diagnóstico de osteomielitis debe confirmarse por examen histológico y cultivo bacteriológico de muestras de hueso obtenidas durante la cirugía o por múltiples biopsias percutáneas con aguja. La historia detallada, con énfasis en traumatismos o cirugía previos es importante. Aunque ninguna prueba de laboratorio indica en forma específica el diagnóstico de osteomielitis, puede ser útil realizar una biometría hemática completa, velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva. La cuenta de leucocitos suele elevarse solo en las fases tempranas de la enfermedad. Aunque está alta antes del tratamiento, la VSG se normaliza después del mismo. La VSG puede ser útil para diagnosticar osteomielitis hematógena aguda en el niño, pero es menos valiosa en recién nacidos y en niños con anemia de células falciformes. La proteína C reactiva es un reactante de fase aguda que, aunque es relativamente insensible e inespecífica, puede ser más específica de infección que la VSG.

DATOS RADIOGRAFICOS Y DE MEDICINA NUCLEAR

Debido a la plétora de técnicas diagnósticas para la osteomielitis y a la diversidad de situaciones clínicas, el enfoque radiológico apropiado para diagnosticar osteomielitis puede no ser claro. La exactitud de los estudios de imagen se afectan por la magnitud de la inflamación, la duración y sitio de infección, la vascularidad del sitio y las condiciones patológicas asociadas. La osteomielitis no puede confirmarse o excluirse en forma absoluta con base en los resultados de una sola

prueba.

Las radiografías, que son económicas, deben ser el estudio inicial en prácticamente todos los pacientes con sospecha de osteomielitis. Sin embargo, las radiografías convencionales suelen ser normales hasta por lo menos 2 semanas después del inicio de los síntomas. Además, los cambios radiográficos pueden ser sutiles e inespecíficos. En los niños con osteomielitis hematógena los primeros cambios consisten en edema de los tejidos blandos profundos, que puede ser difícil de detectar, elevación del periostio y áreas radiolúcidas de destrucción del hueso, que no se detectan sino hasta que se ha perdido el 50 a 70 por ciento de la densidad ósea.^{13,14} En la enfermedad por focos contiguos la manifestación radiológica inicial es la reacción perióstica. Las radiografías pueden mostrar secuestros, esclerosis y lisis importante de hueso en los pacientes con enfermedad crónica.

El gamagrama óseo de tres fases con metileno bifosfonato marcado con tecnecio-99m suele usarse para identificar la osteomielitis porque es más sensible que las radiografías convencionales y puede confirmar el diagnóstico después de 48 horas de iniciados los síntomas. El gamagrama debe ser el siguiente estudio de imagen en pacientes con radiografías normales. Los datos clásicos en este estudio son aumento en la circulación, acumulación y formación de hueso nuevo reactivo. Aunque tiene gran sensibilidad, la especificidad del gamagrama es relativamente baja [ver tabla 2]. La celulitis y la artritis séptica no puede distinguirse de la osteomielitis en el gamagrama. Pueden observarse resultados falsos positivos en pacientes con lesiones óseas, tumores o infartos previos. Además, los gamagramas pueden permanecer positivos durante 6 semanas a 6 meses después del tratamiento por el metabolismo y remodelamiento óseo. En niños con osteomielitis hematógena no complicada el gamagrama óseo tiene gran sensibilidad y especificidad; un gamagrama óseo positivo sugiere osteomielitis, y uno negativo en un niño menor de 3 años excluye el diagnóstico.¹⁵ Sin embargo, la sensibilidad es baja en neonatos y en pacientes con anemia de células falciformes.

Tabla 2 Sensibilidad y especificidad en los estudios de imagen			
Estudio	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Exactitud (%)
Gamagrama óseo	91	54	60
Gamagrama con galio	81	69	-
Gamagrama con leucositos	87	81	80
Leucogamagrama*	90	83	86
Gamagrama óseo e IG combinados ⁺	84	72	79
Gamagrama con leucositos y óseo combinados	86	94	-
* Fragmento Fab de anticuerpo monoclonal anticuerpo antigranulocito marcado con tecnecio-99m.			
⁺ Datos de un estudio de osteomielitis crónica del esqueleto apendicular.			
IG -inmunogamagrama con anticuerpos monoclonal antigranulocito marcado con tecnecio-99m.			

Los gamagramas con galio pueden ser útiles en infantes y niños en los que los gamagramas óseos son negativos. La baja especificidad de la imagen con galio puede mejorarse si se combina con gamagramas óseos. Cuando se interpreta en combinación con un gamagrama óseo, el de galio puede usarse para distinguir algunos casos de celulitis aguda de la osteomielitis aguda.¹⁶ Las desventajas asociadas con los gamagramas de galio incluyen dosis más altas de radiación y el

esperar 1 a 2 días para tener los resultados.

Para evaluar a los pacientes con osteomielitis se han usado gamagramas con leucocitos marcados con Indio-111 o tecnecio-99m, que son más específicos pero menos sensibles que los gamagramas óseos, pero no son útiles en pacientes con infecciones crónicas e indolentes. En un paciente con sospecha de osteomielitis que ha sufrido una fractura reciente el gamagrama con leucocitos será el de elección porque los resultados de un gamagrama óseo serán dudosos. Este estudio es complejo y costoso, ya que requiere aislamiento de las células in vitro y radiomarcaje, consume tiempo y se asocia con ciertos riesgos. Sin embargo, estudios recientes han sugerido que el gamagrama con leucocitos, en especial combinado con gamagrama óseo, puede ser sensible y específico para detectar osteomielitis en pacientes diabéticos.¹⁷⁻²⁰ En un estudio de 52 pacientes diabéticos con úlceras crónicas de pies, tanto la especificidad como la exactitud fueron significativamente mayores con los gamagramas con leucocitos que con los gamagramas óseos.¹⁷ El uso combinado de gamagramas con leucocitos y óseos permite distinguir en forma eficaz la osteomielitis de las infecciones de tejidos blandos en pacientes con diabetes; la sensibilidad de la combinación varía de 93 a 100 por ciento y la especificidad de 80 a 83 por ciento.

En estudios recientes se ha usado un fragmento Fab monoclonal contra granulocitos en pacientes con sospecha de osteomielitis. La sensibilidad, especificidad y exactitud fueron comparables o superiores a las obtenidas con los gamagramas con leucocitos.²¹⁻²⁴ El anticuerpo monoclonal fija a antígenos inespecíficos en la superficie de los leucocitos. Esta técnica es menos costosa y simple de realizar que el gamagrama de leucocitos. Además, los resultados de las pruebas con anticuerpos monoclonales se obtienen el mismo día y no 18 a 24 horas después, como con los gamagramas que emplean leucocitos.

Tanto la tomografía computada como la resonancia magnética tienen excelentes sensibilidad y resolución. Ambas técnicas permiten la evaluación simultánea del hueso y los tejidos blandos circundantes. La TC detecta en forma confiable secuestros y hueso desvitalizado, y se emplea para evaluar a los pacientes con osteomielitis del cráneo. Sin embargo, en la TC puede existir degradación de la imagen y el estudio es menos específico que otros. La IRM, con su excelente especificidad, es útil para distinguir los tumores e infartos óseos de la osteomielitis. Además, es especialmente útil para detectar en forma confiable áreas normales de anormales al planear la cirugía de los pacientes diabéticos con osteomielitis.²⁵ La IRM es la técnica de elección para detectar y evaluar el sitio y extensión de la infección en la columna. Sin embargo, su costo impide su uso de rutina. La IRM no puede emplearse si existen prótesis metálicas, y en la TC éstas distorsionan la reflexión de la imagen, obscureciendo los cambios tempranos causados por la infección.

CULTIVOS

El estándar de oro en el diagnóstico de la osteomielitis es el cultivo aeróbico y anaeróbico de una muestra de biopsia obtenida bajo visión directa durante la cirugía. En forma alternativa, el cultivo de múltiples muestras obtenidas por biopsia con aguja bajo guía ultrasonográfica o radiográfica ha constituido una manera confiable y con buena relación costo-eficacia para diagnosticar osteomielitis en nuestra institución. La combinación de debridación quirúrgica con obtención de cultivos también es una medida adecuada. Deben realizarse hemocultivos, en especial en pacientes con sospecha de osteomielitis hematógena. Los cultivos obtenidos con hisopos de trayectos sinusales suelen ser inadecuados. Los estudios han demostrado que los resultados de los cultivos del trayecto sinusal y las biopsias de hueso son equivalentes en solo el 44 a 57 por ciento de los pacientes con osteomielitis crónica.^{26,27} Estos porcentajes pueden ser un poco mayores en pacientes con infecciones monomicrobianas.²⁸

Tratamiento

El manejo óptimo del paciente con osteomielitis incluye la confirmación microbiológica del diagnóstico por biopsia y la debridación quirúrgica completa, seguido de institución de antibioticoterapia basada en el cultivo y los resultados de sensibilidad [ver tabla 3]. Cuando la debridación es inadecuada el tratamiento con frecuencia fracasa a pesar del manejo

antibiótico correcto.

Tabla 3 Opciones para el tratamiento antibiótico en la osteomielitis bacteriana

Organismo	Antibiótico	Dosis	
		Niños	Adultos
Staphylococcus aureus			
Sensible a meticilina	Nafcilina u oxacilina	150 mg/kg IV c4 h	2 g IV c 6 h
	Cefazolina	---	2 g IV c 8 h
	Cefalexina	100 mg/kg vo c 6 h	---
Resistente a meticilina o S. epidermis	Vancomicina*	40 mg/kg IV c 6 h	1 g IV c 12 h
Estreptococo	Ampicilina	150 mg/kg IV c 6 h	2 g IV c 6 h
	Ceftriaxona	50 mg/kg IV c 24 h	2 g IV c 24 h
Entorobacterias	Ampicilina+	---	2 g IV c 6 h
	gentamicina ⁺		1 mg/kg c 8 h
	Ciprofloxacina	---	750 mg vo c 12 h
	Ceftriaxona	50 mg/kg IV c 24 h	2 g IV c 24 h
Pseudomonas euroginosa	Ceftazidima	---	2 g IV c 24 h
	Ciprofloxacina	---	750 mg vo c 12 h
	Penicilina semisintética ⁺⁺		
	Piperacilina con aminoglúcosido ⁺⁺	---	3 g IV c 6 h
	Amikacina	---	15mg/kg c 24 h
	Gentamicina	---	5 mg/kg c 24 h
Infecciones mixtas (pie diabético)	Ticarcilina-clavulanato ^{&}	---	31. g IV c 6 h
	Clindamicina+	---	0.9 g IV c 8 h
	ciprofloxacina		750 mg vo c 12 h
		Imipenema-cilastatina	---

*Al agregar rifampicina puede aumentar la eficacia.

⁺Usar la combinación las primeras dos semanas, seguido de ampicilina sola.

⁺⁺Usar la penicilina semisintética en combinación con un aminoglucosido.

^aUsar en infecciones que pongan en peligro la extremidad.

ⁱⁱ Usar en infecciones que pongan en peligro la vida.

En niños con osteomielitis hematógena aguda la antibioticoterapia sola puede no ser suficiente. Cuando la enfermedad se detecta y se trata pronto puede esperarse la curación. Debe considerarse la cirugía para los pacientes que no responden a la antibioticoterapia. Para los niños con una infección demostrada que responden al inicio al tratamiento parenteral y que no tienen complicaciones, el resto del tratamiento puede completarse con agentes por vía oral.²⁹ Se han obtenido tasas de curación del 95 por ciento con este esquema. La duración sugerida del tratamiento IV es de 4 a 14 días, y se continúa tratamiento oral por 14 a 26 días.³⁰ Aunque algunos investigadores han sugerido que la vigilancia de las concentraciones sanguíneas de antibióticos puede no ser necesaria,³⁰ la mayoría está de acuerdo en que debe confirmarse la absorción gastrointestinal adecuada del antibiótico por medio de la evaluación repetida de la actividad bactericida sérica.³¹ Es esencial la vigilancia estrecha de los pacientes. En adultos con osteomielitis hematógena suelen requerirse debridación quirúrgica y drenaje de los abscesos de tejidos blandos. El tratamiento antibiótico debe mantenerse por 4 a 6 semanas.

Para las infecciones causadas por *S. aureus*, el medicamento de elección es una penicilina semisintética resistente a β -lactamasa porque la mayoría de las cepas de *S. aureus* son resistentes a penicilina. Sin embargo, en la institución del autor la mayoría de las cepas de *S. aureus* aisladas del hueso cortical (no esternón) son sensibles a meticilina, aunque más del 70 por ciento de los estafilococos coagulasa negativa son resistentes a meticilina. Para los estafilococos resistentes a meticilina se prefiere la vancomicina. Resultados de estudios hechos en animales y la observación de que la rifampicina puede alterar la producción de la biocapa por el estafilococo ha aumentado el uso de rifampicina como un adyuvante terapéutico.^{32,33} En casos selectos, después de 2 semanas de tratamiento parenteral los pacientes pueden ser cambiados a vía oral si se satisfacen los requerimientos adecuados. Estos incluyen buena respuesta al tratamiento IV, cumplimiento estricto del paciente, diagnóstico microbiológico, patógeno aislado sensible al antibiótico propuesto y alto nivel de biodisponibilidad del agente oral (los títulos bactericidas en suero pueden ser útiles). Aunque el tratamiento oral con ciprofloxacina ha sido eficaz para tratar osteomielitis por estafilococos,^{34,35} los reportes de eficacia variable y el desarrollo de resistencia indican que la ciprofloxacina no debe emplearse como monoterapia en la osteomielitis causada por estafilococos.^{36,37} Además, las quinolonas están contraindicadas en niños y mujeres embarazadas.

Enterococcus faecalis es un patógeno cada vez más importante, en especial en pacientes con prótesis infectadas. Por fortuna no suele causar osteomielitis de huesos largos en ausencia de prótesis. Debido a lo grave de la bacteremia asociada en las infecciones agudas, se requiere tratamiento agresivo hasta que los síntomas agudos se resuelvan y los hemocultivos sean negativos.³⁸

El tratamiento de la osteomielitis por gram negativos requiere de la identificación exacta del organismo y de la sensibilidad antimicrobiana. La ciprofloxacina por vía oral es una opción eficaz y no costosa para tratar las infecciones óseas causadas por enterobacterias.^{34,39} Además, estudios recientes han demostrado que la ciprofloxacina, la ofloxacina y la pefloxacina han sido eficaces para tratar osteomielitis causadas por múltiples bacterias gram negativas resistentes.⁴⁰ Sin embargo, debido a los reportes de desarrollo de resistencia, los pacientes deben ser vigilados con cuidado cuando se usa ciprofloxacina como único tratamiento en la osteomielitis por *Pseudomonas*. La ceftazidima es otro agente antipseudodomonas potente. En casos de cepas de *Pseudomonas* resistentes puede usarse un esquema de una penicilina de espectro extendido y un aminoglucósido; sin embargo, la eficacia no es definitiva en los casos de osteomielitis y la toxicidad cuando se emplean aminoglucósidos IV en forma prolongada es importante.

Debido al aumento en los costos hospitalarios, se han buscado alternativas para los esquemas de tratamiento parenteral de la osteomielitis en pacientes por lo demás sanos. Los beneficios económicos del tratamiento por vía oral son obvios: menor estancia hospitalaria, menores costos de farmacia y suplementos, no necesidad de inserción de un catéter y menores

complicaciones relacionadas con éste. Para los pacientes que requieren un esquema completo de antibióticos IV debe considerarse el tratamiento como externos. Los pacientes pueden ser educados para cuidar y usar el catéter cuando aún se encuentran dentro del hospital, y debe vigilarse la toxicidad del medicamento y la respuesta clínica. La administración del antibiótico durante visitas a la clínica o por una agencia de atención domiciliaria puede reducir mucho los costos.

Se han usado cuentas de acrílico impregnadas de antibiótico para el tratamiento local de las infecciones óseas; sin embargo, no están aún autorizadas en los Estados Unidos. Aunque las cuentas administran una concentración alta en el área de infección sin concentraciones séricas elevadas, se mantienen niveles bactericidas locales de antibióticos por solo 2 a 4 semanas. Por lo tanto, éstas cuentas deben usarse junto con antibióticos sistémicos, y es necesario retirarlas después de 2 a 4 semanas. En estudios en animales las cuentas de antibiótico biodegradables, que no requieren de extirpación posterior, han sido eficaces para tratar la osteomielitis y proporcionan concentraciones bactericidas durante periodos prolongados de tiempo.^{41,42}

El tipo de tratamiento quirúrgico depende de la extensión de la infección. En niños con osteomielitis hematógena aguda la cirugía no suele ser necesaria. En los pacientes que no responden al tratamiento antibiótico la descompresión quirúrgica puede causar liberación de pus intramedular o subperióstica. En los enfermos con osteomielitis crónica la debridación quirúrgica de todo el hueso y tejido blando desvitalizado y la extirpación de cuerpos extraños es esencial para que el tratamiento tenga éxito. El tratamiento quirúrgico incluye llenar el espacio muerto creado por la debridación y restablecer la irrigación en el área mal perfundida. Se emplean injertos de piel, hueso o músculo para cubrir la herida, y hueso esponjoso para llenar el espacio muerto. Los procedimientos de revascularización incluyen el uso de colgajos de músculo local y miocutáneos. En los pacientes con defectos de hueso muy grandes se ha usado la técnica de Ilizarov para reconstruir grandes defectos en el hueso y tejido blando. En este procedimiento se realizan resecciones segmentarias importantes de hueso infectado, seguido de realineación de los extremos opuestos del hueso no infectado, de modo que el crecimiento de hueso nuevo llene el defecto. Cada procedimiento de reconstrucción se asocia con morbilidad y costo.

Preocupaciones futuras

El problema del *S. aureus* resistente a meticilina está empeorando, en especial en los centros de atención de tercer nivel. En la institución del autor, el uso de vancomicina sola para tratar la osteomielitis causada por *S. aureus* resistente a meticilina ha fracasado en el esquema estándar de 4 a 6 semanas, y en la actualidad se agrega de rutina rifampicina. Se usan esquemas semejantes para tratar las infecciones por *S. epidermidis* resistente a meticilina, en especial las infecciones esternales después de una esternotomía media. Por desgracia, debido a que cada vez es más frecuente el fracaso de la vancomicina, no es probable que se realicen estudios clínicos objetivos para determinar la eficacia de estos esquemas, por motivos éticos.

E. faecalis se está convirtiendo en un problema en los pacientes ortopédicos posoperados y en diabéticos. El aislamiento de *Enterococcus* resistentes a vancomicina en centros médicos de tercer nivel ha aumentado en los últimos años. Este aspecto debe analizarse para modificar eventualmente el tratamiento de la osteomielitis.

La infección por *C. albicans* y otros organismos relacionados es común en pacientes que tienen candidemia con siembra residual en hueso. También se han notificado infecciones del esternón. Aunque estos casos son aislados y esporádicos, el tratamiento no ha sido eficaz.

Bibliografía

1. Waldvogel EA, Medoff G, Swartz MM: Osteomyelitis: a review of clinical features, therapeutic considerations, and unusual aspects. *N Engl J Med* 282:198, 1970
2. Cierny G, Mader JT, Pennick H: A clinical staging system of adult osteomyelitis. *Contemporary Orthopaedics* 10:17, 1985
3. Norden CW: Lessons learned from animal models of osteomyelitis. *Rev Infect Dis* 10:103, 1988
4. Dirschl DR, Almekinders LC: Osteomyelitis: common causes and treatment recommendations. *Drugs* 45:29, 1993 [PMID 7680983]
5. Haas DW, McAndrew MP: Bacterial osteomyelitis in adults: evolving considerations in diagnosis and treatment. *Am J Med* 101:550, 1996
6. Liptak GS, McConnochie KM, Roghmann KJ, et al: Decline of pediatric admissions with *Haemophilus influenzae* type b in New York State, 1982 through 1993: relation to immunizations. *J Pediatr* 130:923, 1997 [PMID 9202614]
7. Lew DP, Waldvogel FA: Osteomyelitis. *N Engl J Med* 336:999, 1997 [PMID 9077380]
8. Endress C, Guyot DR, Fata J, et al: Cervical osteomyelitis due to I.V. heroin use: radiologic findings in 14 patients. *Am J Roentgenol* 155:333, 1990
9. Roine I, Arguedas A, Faingezicht I, et al: Early detection of sequela-prone osteomyelitis in children with use of simple clinical and laboratory criteria. *Clin Infect Dis* 24:849, 1997
10. Barrett-Connor E: Bacterial infection and sickle cell anemia: an analysis of 250 infections in 166 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 50:97, 1971
11. Gentry LO: Osteomyelitis and other infections of bones and joints. *The Staphylococci in Human Disease*. Crossley KB, Archer GL, Eds. Churchill Livingstone, New York, 1997, p 455
12. Laughlin TJ, Armstrong DG, Caporusso J, et al: Soft tissue and bone infections from puncture wounds in children. *West J Med* 166:126, 1997 [PMID 9109329]
13. Jaramillo D, Treves ST, Kasser JR, et al: Osteomyelitis and septic arthritis in children: appropriate use of imaging to guide treatment. *AJR Am J Roentgenol* 165:399, 1995 [PMID 7618566]
14. Faden G, Grossi M: Acute osteomyelitis in children. *Am J Dis Child* 145:65, 1991
15. Sutter CW, Shelton DK: Three-phase bone scan in osteomyelitis and other musculoskeletal disorders. *Am Fam Physician* 54:1639, 1996 [PMID 8857786]
16. Waldvogel FA, Vasey H: Osteomyelitis: the past decade. *N Engl J Med* 303:360, 1980 [PMID 6993944]
17. Harvey J, Cohen MM: Technetium-99-labeled leukocytes in diagnosing diabetic osteomyelitis in the foot. *J Foot Ankle Surg* 36:209, 1997 [PMID 9232501]
18. Kolindou A, Liu Y, Ozker K, et al: In-111 WBC imaging of osteomyelitis in patients with underlying bone scan abnormalities. *Clin Nucl Med* 21:183, 1996 [PMID 8846561]

19. Johnson JE, Kennedy EJ, Shereff MJ, et al: Prospective study of bone, indium-111 labeled white blood cell, and gallium-67 scanning for the evaluation of osteomyelitis in the diabetic foot. *Foot Ankle Int* 17:16, 1996
20. Crerand S, Dolan M, Laing P, et al: Diagnosis of osteomyelitis in neuropathic foot ulcers. *J Bone Joint Surg Br* 78:51, 1996 [PMID 8898126]
21. Becker W, Bair J, Behr T, et al: Detection of soft-tissue infections and osteomyelitis using a technetium-99m-labeled anti-granulocyte monoclonal antibody fragment. *J Nucl Med* 35:1436, 1994 [PMID 8071688]
22. Kaim A, Maurer T, Ochssner P, et al: Chronic complicated osteomyelitis of the appendicular skeleton: diagnosis with technetium-99m labelled monoclonal antigranulocyte antibody-immunoscintigraphy. *Eur J Nucl Med* 24:732, 1997 [PMID 9211758]
23. Hakki S, Harwood SJ, Morrissey MA, et al: Comparative study of monoclonal antibody scan in diagnosing orthopaedic infection. *Clin Orthop* 335:275, 1997 [PMID 9020229]
24. Becker W, Palestro CJ, Winship J, et al: Rapid imaging of infections with a monoclonal antibody fragment (Leukoscan). *Clin Orthop* 329:263, 1996 [PMID 8769461]
25. Craig JG, Amin MB, Wu K, et al: Osteomyelitis of the diabetic foot: MR imaging-pathologic correlation. *Radiology* 203:849, 1997 [PMID 9169715]
26. Patzakis MJ, Wilkins J, Kumar J, et al: Comparison of the results of bacterial cultures from multiple sites in chronic osteomyelitis of long bones: a prospective study. *J Bone Joint Surg Am* 76:664, 1994 [PMID 8175813]
27. Mackowiak PA, Jones SR, Smith JW: Diagnostic value of sinus-tract cultures in chronic osteomyelitis. *JAMA* 239:2772, 1978 [PMID 349185]
28. Perry CR, Pearson RL, Miller GA: Accuracy of cultures of material from swabbing of the superficial aspect of the wound and needle biopsy in the preoperative assessment of osteomyelitis (abstr). *J Bone Joint Surg Am* 73:745, 1991 [PMID 2045400]
29. Tetzlaff TR, McCracken GH Jr, Nelson JD: Oral antibiotic therapy for skeletal infection of children: II. Therapy of osteomyelitis and suppurative arthritis. *J Pediatr* 92:485, 1978
30. Peltola H, Unkila-Kallio L, Kallio MJ: Simplified treatment of acute staphylococcal osteomyelitis of childhood. Finnish Study Group. *Pediatrics* 99:846, 1997
31. Nelson JD: Toward simple but safe management of osteomyelitis. *Pediatrics* 99:883, 1997
32. Norden CW: Experimental osteomyelitis: IV. Therapeutic trials with rifampin alone and in combination with gentamycin, sisomicin, and cephalothin. *J Infect Dis* 132:493, 1975
33. Norden CW, Keleti E: Treatment of experimental staphylococcal osteomyelitis with rifampin and trimethoprim, alone and in combination. *Antimicrob Agents Chemother* 17:591, 1980 [PMID 7396451]
34. Gentry LO, Rodriguez GG: Oral ciprofloxacin compared with parenteral antibiotics in the treatment of osteomyelitis. *Antimicrob Agents Chemother* 34:40, 1990 [PMID 2183710]

35. Lew DP, Waldvogel FA: Quinolones and osteomyelitis: state-of-the-art. *Drugs* 49(suppl 2):100, 1995
36. Trucksis M, Hooper DC, Wolfson JS: Emerging resistance to fluoroquinolones in staphylococci: an alert editorial. *Ann Intern Med* 114:424, 1991
37. Blumberg GM, Rimland D, Carroll DJ, et al: Rapid development of ciprofloxacin resistance in methicillin-susceptible and -resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 163:1279, 1991
38. Lavery LA, Harkless LB, Felder-Johnson K, et al: Bacterial pathogens in infected puncture wounds in adults with diabetes. *J Foot Ankle Surg* 33:91, 1994 [PMID 8162001]
39. Gentry LO, Clint B: Adult osteomyelitis. *Current Practice of Medicine*. Bone RC, Ed. Churchill Livingstone, New York, 1996, p 15.6
40. Galanakis N, Giamarellou H, Moussas T, et al: Chronic osteomyelitis caused by multi-resistant gram-negative bacteria: evaluation of treatment with newer quinolones after prolonged follow-up. *J Antimicrob Chemother* 39:241, 1997 [PMID 9069546]
41. Calhoun JH, Mader JT: Treatment of osteomyelitis with a biodegradable antibiotic implant. *Clin Orthop* 341:206, 1997 [PMID 9269175]
42. Itokazu M, Ohno T, Tanemori T, et al: Antibiotic-loaded hydroxyapatite blocks in the treatment of experimental osteomyelitis in rats. *J Med Microbiol* 46:779, 1997 [PMID 9291890]

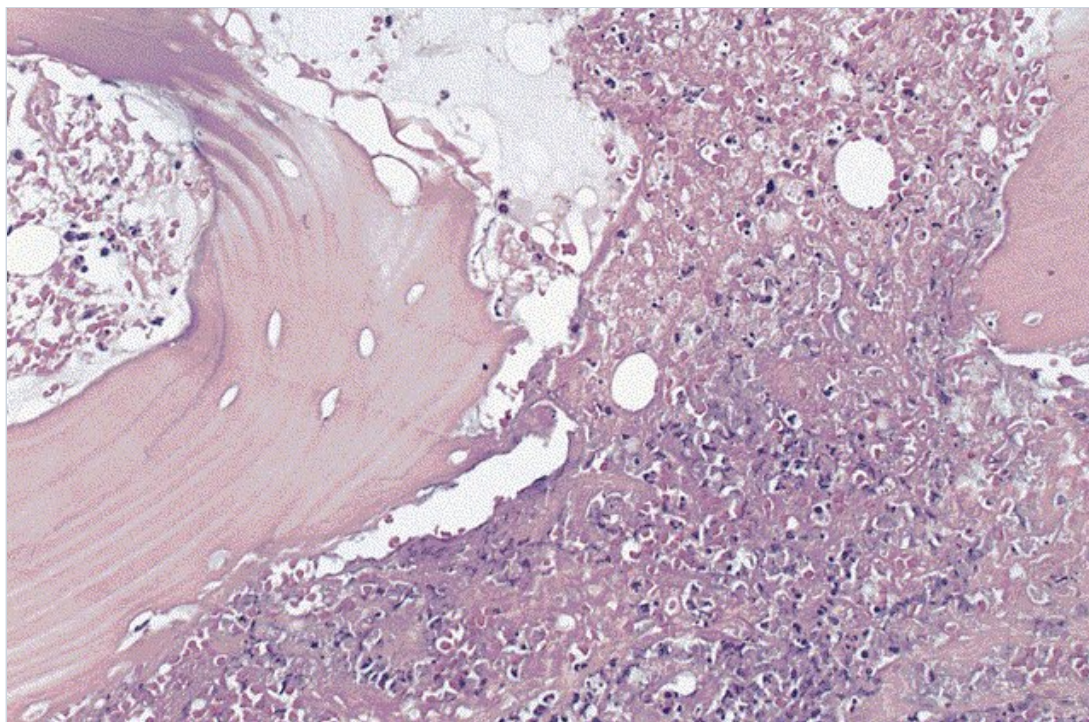


Figura 1a Osteomielitis aguda (a) Microfotografía de una biopsia de hueso que muestra osteomielitis aguda (magnificación: x40). Note la ausencia de células osteoclásticas (lo que significa hueso muerto) y el intenso infiltrado inflamatorio adyacente al fragmento óseo. (b) A mayor aumento (x100) se observa intenso infiltrado polimorfonuclear en el mismo sitio.

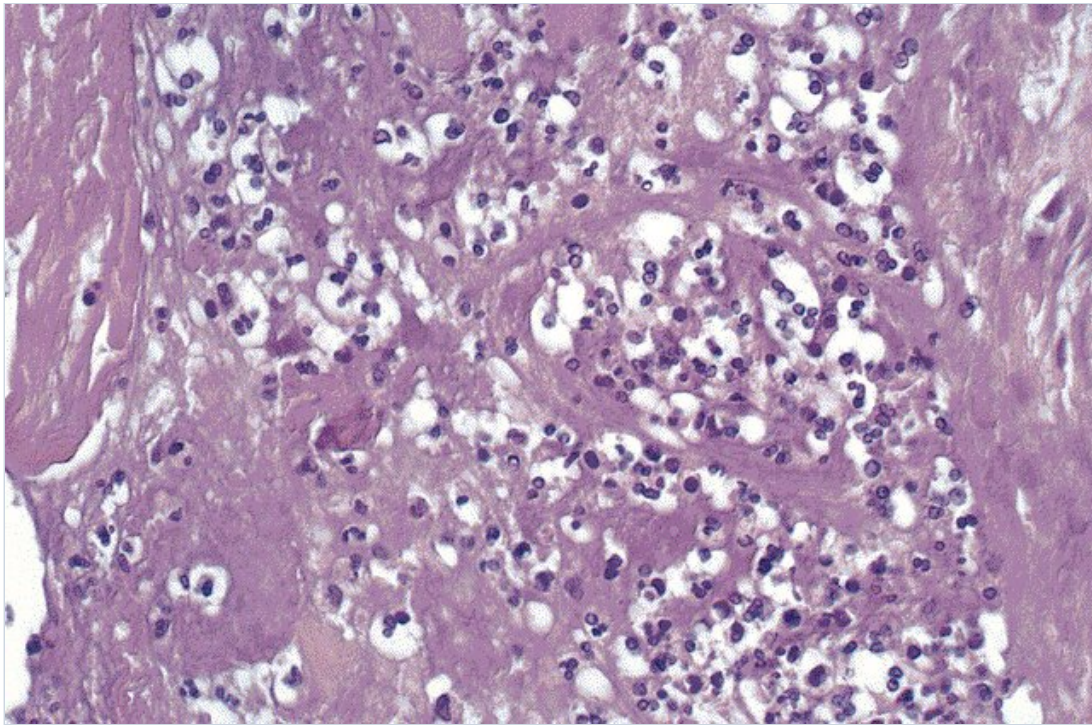


Figura 1b Osteomielitis aguda (a) Microfotografía de una biopsia de hueso que muestra osteomielitis aguda (magnificación: x40). Note la ausencia de células osteoclásticas (lo que significa hueso muerto) y el intenso infiltrado inflamatorio adyacente al fragmento óseo. (b) A mayor aumento (x100) se observa intenso infiltrado polimorfonuclear en el mismo sitio.

XVII INFECCIONES POR RICKETTSIAS Y FIEBRE Q

DR. DAVID A. RELMAN
DR. MORTON N. SWARTZ

Patogenia, fisiopatología y patología de las rickettsiosis

Las rickettsias son parásitos intracelulares obligados, cocobacilares. Casi todas las rickettsias patógenas para los humanos se desarrollan en un ciclo artrópodo animal reservorio-artrópodo en la naturaleza, y la infección humana es solo un fenómeno incidental, sin importancia para este ciclo.¹ La única excepción a este patrón es el agente del tifo epidémico, *Rickettsia prowasekii*, que se desarrolla en un ciclo humano-piojo.

Existen cuatro grupos clínicos de rickettsias patógenas: el grupo de las fiebres manchadas, el grupo del tifo, el grupo *Ehrlichia* y el grupo *Bartonella* (antes *Rochalimaea*), que incluye a los agentes causales de la angiomatosis bacilar, la fiebre por rasguño de gato y la fiebre de las trincheras [ver tabla 1]. Todos estos organismos pertenecen a la subdivisión de las alfa-proteobacterias, cuyos miembros suelen establecer relaciones endosimbióticas estrechas con sus células huésped [ver figura 1]. Esta característica explica porqué la propagación de estos organismos en el laboratorio es difícil y puede explicar en parte porqué algunos se han detectado o identificado solo recientemente con métodos moleculares. *Coxiella burnetti*, el agente causal de la fiebre Q, se relaciona con *Legionella pneumoniae*, ambas son gama-proteobacterias y se relacionan solo en forma lejana con las alfa-proteobacterias.

Figura 1
Arbol filogenético de algunas alfa-proteobacterias.

Tabla 1 Enfermedades por rickettsias

	Enfermedad	Rickettsia	Distribución geográfica	Modo de transmisión a los humanos	Exantema		Prueba diagnóstica de laboratorio preferida
					Tipo	Distribución	
Grupo de las fiebres manchadas	Fiebre manchada de las montañas rocosas	<i>Rickettsia rickettsii</i>	En los EUA, en especial en los estados del Atlántico sur y Oklahoma	Mordedura de garrapata	Macular maculopapular, petequiral	Extremidades a tronco, palmas y plantas	Tinción con inmunofluorescencia de muestra de piel, AFI, AHI
	Rickettsiosis varioliforme	<i>R. akari</i>	Estados Unidos, en la antes Unión Soviética	Mordedura de ácaro	Papulovesicular	Tronco, cara, extremidades	AFI
Grupo del tifo	Endémico (murino)	<i>R. Typhi</i>	En todo el mundo, en los estados del sureste y Golfo de los EUA	Inoculación de heces infectadas de pulga a la piel erosionada	Mucular, maculopapular	Troco a extremidades	AFI, PCR?
	Epidémico (transmitido por piojos)	<i>R. prowasekii</i>	En todo el mundo	Inoculación de heces del piojo del cuerpo a la piel erosionada	Mucular, maculopapular	Troco a extremidades	AFI
Grupo Ehrlichia	Ehrlichiosis humana monocítica	<i>E. chaffeensis</i>	En los estados del noreste, norte centro y pacífico de los Estados Unidos	Contacto con ardillas voladoras	Ninguno	Ninguna	AFI, PCR?
	Ehrlichiosis humana granulocítica	Especies <i>Ehrlichia</i> *	EUA, Europa	Mordedura de garrapata	Ninguno	Ninguna	AFI, PCR?
Grupo Bartonella	Angiomatosis bacilar	<i>B henselae</i> <i>B quintana</i>	EUA, Europa, Rusia, México	Mordedura de garrapata	Pápulas angiomatosas	Diseminada	Tinción de plata de la biopsia, AFI, PCR?
	Fiebre de las trincheras	<i>B quintana</i>	EUA (en especial los estados del sur), Europa	Inoculación por gato	Ninguno	Ninguna	Hemocultivo, AFI
	Enfermedad por rasguño de gato	<i>B henselae</i>	Región andina de Sudamérica	Piojo del cuerpo	Pápula en el sitio de inoculación	Diseminada	Tinción de plata de la biopsia, AFI, PCR?
	Fiebre de Oroya	<i>B bacilliformis</i>	Sur y sureste de	Inoculación por gato	Pápulas angiomatosas	Diseminada	Hemocultivo

	verruga peruana		Asia		(verruga peruana)		
Otros organismos semejantes a rickettsias	Tifo de los marorrales	<i>Orientia tsutsugamuchi</i>	Pacífico sur	Mordedura de flebotomo Mordedura de ácaro Inhalación de heces secas infectadas de animales como vacas y ovejas	Escara, después macular o maculopapular	Tronco a extremidades	AFI
	Fiebre Q	<i>Coxiella burnetii</i>	En todo el mundo	Ingestión de leche cruda	Ninguno	Ninguna	AFI, ELISA

* Este organismo está muy relacionado con *E. Phagocytophila*, pero ha sido renombrado.

ELISA- ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas , AFI- anticuerpos por fluorescencia indirecta AHI- anticuerpos por hemaglutinación indirecta PCR- reacción en cadena de la polimerasa.

Las rickettsias se introducen a los humanos por un vector artrópodo, excepto en el caso de *C. burnetti*, que los humanos suelen adquirir al inhalar polvo infectado. *B. henselae* se transmite de gatos a humanos por inoculación directa [ver tabla 1]. Se desarrollan lesiones obvias en el sitio de mordedura de la rickettsiosis varioliforme, la fiebre manchada del Mediterráneo, el tifo de los matorrales y la fiebre por rasguño de gato, pero no en el resto de las rickettsiosis.

Durante el periodo de incubación las rickettsias se multiplican en el sitio de la lesión, invaden en forma transitoria la corriente sanguínea y se establece la infección. La mayoría de las rickettsias infectan las células endoteliales a través de la microvasculatura, pero los organismos *Ehrlichia* infectan leucocitos. La rickettsemia ocurre poco después del inicio de la fiebre y de la enfermedad sistémica evidente. Las lesiones vasculares causadas por el daño a las células endoteliales por las rickettsias provocan los cambios patológicos que ocurren en todo el organismo, sobre todo en la piel, el corazón, el cerebro, los pulmones y el músculo. El daño vascular es más marcado en la fiebre manchada de las Montañas Rocosas (FMMR), en la que son característicos las trombosis y los microinfartos.

Las lesiones vasculares en las meningitis probablemente sean responsables de la cefalea tan intensa característica de las enfermedades por rickettsias. En las infecciones severas del grupo del tifo o de la fiebre manchada puede ocurrir pérdida considerable del líquido extravascular como consecuencia del daño vascular, dando como resultado estado de choque y muerte. En las rickettsiosis se llegan a desarrollar miocarditis e insuficiencia miocárdica. En los casos fulminantes ocurre insuficiencia renal, disfunción hepática severa y estado de coma debido al daño vascular a los riñones, el hígado y el sistema nervioso central, así como por la hipovolemia. La presencia de lesiones hemorrágicas extremas indica el desarrollo de coagulación intravascular diseminada (CID).

Fiebre manchada de las Montañas Rocosas

La FMMR es una enfermedad febril aguda transmitida por garrapatas, causada por *R. rickettsii* y caracterizada por inicio súbito, fiebre, cefalea y exantema que comienza en las extremidades y se disemina hacia el tronco.

R. rickettsi (al igual que otros miembros del grupo de las fiebres manchadas), crece en el núcleo y en el citoplasma de las células infectadas.² *R. rickettsii* puede causar la enfermedad en parte al inducir la formación de radicales libres del oxígeno que después ocasionan muerte a las células endoteliales.³ Al mismo tiempo, *R. rickettsii* puede bloquear la muerte celular programada, o apoptosis, protegiendo en forma temporal su sitio de crecimiento.⁴ Los materiales procoagulantes derivados del endotelio dañado pueden activar a las plaquetas y desencadenar las vías de coagulación y fibrinólisis, ocasionando trombosis y CID.

Los vectores de la FMMR incluyen principalmente a la garrapata del perro, *Dermacentor variabilis*, en el este de los Estados Unidos y a la garrapata de la madera, *D. andersoni*, en el oeste. Con menos frecuencia, la garrapata de Lone Star, *Amblyomma americanum*, es vector de la FMMR en el sur y sureste. Las garrapatas sirven como reservorios de la infección por *R. rickettsii* porque estos animales adquieren una infección no letal y de por vida al alimentarse de roedores infectados o de otros animales silvestres pequeños, o por transmisión transovárica materna. Por lo general la infección se transmite a los humanos sólo si las garrapatas permanecen adheridas por varias horas. La infección puede también adquirirse por abrasiones de la piel cuando las garrapatas son retiradas.

R. rickettsii, y por lo tanto la FMMR, se encuentra solo en el hemisferio occidental. La incidencia de FMMR en los Estados Unidos ha permanecido estable, se reportan cada año alrededor de 600 casos de FMMR.⁵ La distribución geográfica de la FMMR es una característica conspicua de la FMMR. El área de las Montañas Rocosas, donde la enfermedad se descubrió originalmente a fines del siglo pasado, es responsable actualmente de menos del 2 por ciento de los casos. Todos los estados, excepto Maine, Alaska y Hawái, han reportado casos, pero la tercera parte de los mismos ocurre en Oklahoma y Carolina del Norte [ver tabla 1]. Algunas regiones circunscritas pequeñas son responsables de un alto porcentaje de los casos, incluyendo áreas urbanas.

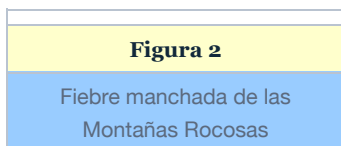
El 90 por ciento de los casos de FMMR ocurre en los meses de abril a septiembre, periodo en que las garrapatas están activas y las personas realizan actividades recreativas al aire libre. Los niños se afectan en forma desproporcionada, la incidencia del padecimiento es mayor en niños entre 5 y 9 años de edad. Debido a que los perros pueden adquirir FMMR, pueden servir como medio para la transmisión de garrapatas infectadas de su reservorio en la naturaleza al ambiente humano inmediato. Algunos pocos casos de FMMR se han adquirido en el laboratorio por la inoculación accidental o por inhalación de aerosoles.

MANIFESTACIONES CLINICAS

Después de un periodo de incubación de 3 a 12 días, el inicio clínico de la FMMR suele ser súbito, con cefalea severa, náusea, calosfrío, fiebre elevada, mialgias y debilidad importante. El dolor abdominal puede ser intenso y se debe a la afección de la musculatura abdominal. Algunas veces el inicio es gradual, con manifestaciones inespecíficas como anorexia, fiebre de bajo grado y malestar. Después de uno a dos días la fiebre se incrementa con rapidez hasta 39.4 a 40.6°C y continúa con un patrón en agujas. La cefalea intensa permanece como un síntoma prominente y puede desarrollarse rigidez de nuca. En los casos graves ocurre confusión y obnubilación mental, lo que crea un cuadro que recuerda al de la encefalitis o meningitis aséptica; el examen del líquido cefalorraquídeo puede revelar pleocitosis.⁶

La triada de fiebre, cefalea y exantema se reporta en alrededor del 50 a 60 por ciento de los casos confirmados de FMMR.^{6,7} El exantema es el signo diagnóstico más valioso, por lo general se desarrolla al segundo o tercer día de la enfermedad, pero puede aparecer hasta el sexto día en el 20 por ciento de los casos. En un 4 a 16 por ciento de los pacientes no se observan lesiones cutáneas, y en otros el exantema puede ser evanescente.⁸ La llamada enfermedad sin manchas (sin exantema) puede ser más frecuente en individuos varones, afroamericanos, mayores de 25 años, y no es menos severa. El exantema comienza como máculas eritematosas alrededor de las muñecas y los tobillos. En un día la erupción se disemina por las extremidades hasta el tronco y la cara. Las lesiones se vuelven maculopapulares con rapidez y, si no se instituye

tratamiento, al cuarto día de la enfermedad se vuelven petequiales. No se presenta enantema. La progresión centripeta de la erupción y la presencia de lesiones en las palmas y las plantas son características diagnósticas del exantema [ver figura 2]. Aumenta la fragilidad capilar, lo que es evidente cuando se aplica un torniquete o un brazalete para tomar la presión arterial. En las infecciones graves, sobre todo en pacientes con hipotensión marcada y persistente, pueden desarrollarse grandes lesiones purpúricas en las extremidades que se vuelven necróticas. Otras características de la FMMR son esplenomegalia (que se observa en 25 por ciento de los pacientes), dolor muscular, náusea, vómito, diarrea y dolor abdominal. Es común la tos no productiva con datos radiológicos de infiltrados intersticiales y alveolares. El edema pulmonar secundario a extravasación de líquido de la vasculatura pulmonar suele ocasionar deterioro en el intercambio de gases.



La hipotensión secundaria a los cambios circulatorios periféricos de la FMMR puede complicarse por disfunción miocárdica. Puede ocurrir insuficiencia renal aguda, que por lo general indica inadecuada perfusión a los riñones. La edad avanzada y la trombocitopenia se asocian con mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal.⁹

DATOS DE LABORATORIO

El recuento de leucocitos es usualmente normal o ligeramente disminuido. Ocurre trombocitopenia casi en la mitad de los pacientes; es importante el seguimiento del recuento plaquetario para detectar en forma temprana la CID. Otras alteraciones de laboratorio incluyen anemia, hiponatremia, aumento de las aminotransferasas y bilirrubinas séricas y azoemia.

El diagnóstico de laboratorio suele establecerse por serología, pero ninguna de las pruebas serológicas son útiles para el diagnóstico temprano. La prueba más sensible y específica es la determinación de anticuerpos por fluorescencia indirecta (AFI), seguida de la prueba de anticuerpos por hemaglutinación indirecta (AHI). En la actualidad se aplica la tecnología de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el diagnóstico de las enfermedades por rickettsias. El ensayo de PCR permite la detección temprana de *R. rickettsii* en el suero del paciente.¹⁰ Existe esta prueba en algunos departamentos de salud de los estados o en los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades de los EUA (404-639-1075). En la actualidad, la reacción de Weil-Felix está fuera de uso por su falta de sensibilidad y esocpecificidad.

Entre el tercero y cuarto día de la enfermedad es posible demostrar rickettsias mediante técnicas de inmunofluorescencia o inmunoperoxidasa en las muestras de biopsia de las lesiones cutáneas maculares.^{5,11} Estas técnicas son en la actualidad la mejor manera de realizar un diagnóstico temprano y específico. Es posible aislar las rickettsias de la sangre en cultivo celular, pero esta técnica no es práctica.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El estadio preeruptivo de la FMMR es indistinguible de diversas infecciones bacterianas o virales agudas, pero las características estacionales y regionales de la enfermedad son especialmente importantes en el diagnóstico diferencial de la FMMR. El antecedente de exposición a garrapatas orienta; sin embargo, no existe el antecedente en el 10 a 40 por ciento de los casos comprobados de FMMR. Cuando no existe exantema, la FMMR puede confundirse fácilmente con la ehrlichiosis porque las dos enfermedades son endémicas en regiones geográficas similares y son transmitidas por el mismo tipo de garrapatas. Una vez que las lesiones cutáneas aparecen, la FMMR puede confundirse con sarampión o meningococcemia.

Sin embargo, en el sarampión existe un enantema característico (manchas de Koplik) y el exantema se vuelve confluyente en forma rápida, mientras que en la FMMR las lesiones suelen permanecer discretas. En la meningococemia fulminante la evolución de las lesiones maculares a lesiones petequiales o purpúricas generalmente ocurre rápidamente en el primer día de la enfermedad, mientras que en la FMMR la evolución es más lenta. En la meningitis meningococcémica el LCR contiene pleocitosis polimorfonuclear. En la FMMR el LCR suele contener de 10 a 100 células/mm³, la mayoría linfocitos, con una cuenta menor de neutrófilos.⁵

Otras infecciones que pueden confundirse con la FMMR incluyen infecciones por enterovirus (particularmente por el ecovirus 9), mononucleosis infecciosa, fiebre recurrente, leptospirosis, fiebre tifoidea y en ocasiones púrpura trombocitopénica idiopática.

La rickettsiosis varioliforme, el único otro miembro del grupo de la fiebre manchada que ocurre en los Estados Unidos, se distingue fácilmente de la FMMR por una escara en el sitio inicial de la picadura, por la naturaleza papulovesicular de la erupción y por su curso clínico leve. El tifo murino (endémico), presente en el Golfo, en los estados del sureste y en el sur de California, se parece mucho a la FMMR pero suele ser más moderado, el exantema no es purpúrico, y es menos extenso que la erupción de la FMMR. En el tifo epidémico y endémico el exantema comienza sobre el tronco, y se difunde centrífugamente hacia las extremidades, pero suele respetar las palmas, las plantas y la cara.

TRATAMIENTO

El tratamiento antimicrobiano es muy eficaz cuando se inicia en forma temprana en la FMMR (i.e., antes o al aparecer el exantema). En un marco epidemiológico apropiado debe considerarse el inicio del tratamiento aún en ausencia de este dato diagnóstico. La doxiciclina o la tetraciclina son el antibiótico de elección. La doxiciclina se administra por vía oral en dosis de 200 mg/día dividida cada 12 horas, y la tetraciclina se indica por la misma vía en dosis de 25 a 30 mg/kg/día en dosis dividida cada 6 horas, sin dosis inicial diferente. El cloranfenicol es una alternativa útil cuando se administra por vía oral en dosis inicial de 50 mg/kg seguida de 50 mg/kg/día en dosis divididas cada 6 horas.

Si el paciente está grave o no puede tomar antibióticos por vía oral, éstos deben administrarse por vía intravenosa. La doxiciclina se administra por vía intravenosa en dosis de 4.4 mg/kg/día hasta 200 mg/día en dosis divididas cada 12 horas. La dosis de cloranfenicol es al inicio de 15 a 20 mg/kg I.V., seguida de 30 a 50 mg/kg/día en dosis divididas cada 6 horas. En cuanto es posible se cambian los medicamentos a la vía oral. Por lo general, los síntomas disminuyen a las 24 horas, y la fiebre desaparece en 3 días. El tratamiento antibiótico se suspende después de que el paciente ha permanecido afebril durante 2 a 3 días.

Las sulfonamidas no son solamente ineficaces, sino que llegan a ser peligrosas, por lo que no deben utilizarse.

Además del uso de quimioterapia específica, el tratamiento debe encaminarse a la correlación de las complicaciones severas como hipovolemia, insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos de electrolitos, azoemia trombocitopenia y CID. Los esteroides suprarrenales intravenosos pueden estar indicados como tratamiento adicional en los pacientes muy enfermos, pero no existen estudios controlados que apoyen su uso.

PREVENCIÓN

La prevención consiste sobre todo en minimizar el contacto con las garrapatas, lo cual se logra evitando las áreas infestadas por garrapatas, utilizando ropa protectora, aplicando repelentes de insectos (v.gr., dimetilftalato) e inspeccionando la piel varias veces al día (incluyendo a la hora de acostarse) para quitar las garrapatas adheridas. La manera más segura y eficaz de retirar las garrapatas consiste en tomar la porción de la boca de la garrapata con unas pinzas lo más cerca posible de la piel del paciente y jalarla con firmeza, incluso con presión. No se recomienda realizar movimientos de torsión. Debe tenerse

cuidado de no aplastar la garrapata o tomarla directamente con la mano. El área de la mordida debe lavarse con agua y jabón, o con un antiséptico, para destruir cualquier rickettsia contaminante. Hasta el momento no existe vacuna contra la FMMR.

PRONOSTICO

En la actualidad el promedio de mortalidad de la FMMR es de 4 por ciento. El tratamiento con antibióticos adecuados antes del sexto día de la enfermedad casi siempre permite la curación. Debido a que no existe exantema durante los primeros días de la enfermedad, el diagnóstico diferencial de las personas con fiebre y cefalea en un área endémica debe incluir este padecimiento, considerado administrar tratamiento empírico. Si no se realiza esto, las consecuencias pueden ser desastrosas.¹² Además del retraso en el diagnóstico y el tratamiento, otros factores se asocian con mayor mortalidad, incluyendo edad mayor de 40 años, ictericia y complicaciones neurológicas, cardíacas o renales.^{7,9,13}

Rickettsiosis varioliforme

La rickettsiosis varioliforme es una enfermedad leve, autolimitada, causada por *R. akari* y transmitida al hombre por un ácaro del ratón. El reservorio de la infección es el ratón doméstico, pero como *R. akari* puede transmitirse a través de huevecillos en los ácaros, el artrópodo vector es también un reservorio. El hombre se infecta sobre todo en el ambiente urbano, cuando los ácaros infectados son desprovistos de sus huéspedes murinos preferidos como consecuencia de los programas vigorosos de exterminación de roedores. En la actualidad la infección se notifica con muy poca frecuencia.

Una lesión papular primaria no dolorosa aparece de 7 a 14 días después de la picadura del ácaro y se agranda hasta un diámetro de aproximadamente 1 cm. Después de varios días la lesión se vuelve vesicular. La vesícula se seca, se encrosta y evoluciona hacia una escara negruzca, que persiste durante varias semanas, con linfadenopatía regional asociada.¹⁴

El inicio de la enfermedad clínica ocurre de 4 a 7 días después de la aparición de la lesión inicial. El inicio es súbito con fiebre, diaforesis, cefalea, mialgias y malestar. Si no reciben tratamiento, los pacientes sufren elevación diaria de la temperatura hasta 39.4°C durante siete a 10 días, pero los síntomas generales habitualmente son leves. En los primeros 2 días aparece un exantema maculopapular que rápidamente se vuelve vesicular. Las vesículas son pequeñas y localizadas encima de una base papular, algunas veces rodeadas por eritema. Pueden ser numerosas o escasas, involucrando todas las partes del cuerpo, pero usualmente respetan las palmas y las plantas. No hay evidencia clínica de afección pulmonar o de otras vísceras.

El diagnóstico diferencial incluye a la varicela y a otras rickettsiosis. Sin embargo, la varicela suele ser un padecimiento de la infancia, mientras que la rickettsiosis varioliforme ocurre más en los adultos. La escara en el sitio de la lesión primaria no tiene equivalencia en la varicela. Las vesículas en la rickettsiosis varioliforme son más superficiales que en la varicela, injertadas sobre una base papular y son no pruriginosas. Las lesiones cutáneas vesiculares y la región geográfica (i.e., la localización del paciente en el momento de la infección) distinguen a la rickettsiosis varioliforme de las rickettsiosis manchadas que no son la FMMR. El diagnóstico se establece mejor por prueba de AFI; sin embargo, puede ser útil la tinción directa del tejido de biopsia de la escara con antisuero fluorescente anti-*R. rickettsii*.¹⁴ Como en todas las rickettsiosis, es útil el tratamiento con cloranfenicol o tetraciclina. La prevención de la enfermedad implica la eliminación de los ratones y sus ácaros.

Otras fiebres manchadas

Por lo menos otras cinco infecciones por rickettsias transmitidas por garrapatas son mantenidas en la naturaleza por estas últimas y por animales pequeños, y producen enfermedades semejantes, aunque menos graves, que la FMMR. Son la fiebre manchada del Mediterráneo, que ocurre a lo largo de las costas de este mar, del Mar Negro y en la India, la fiebre por

mordedura de garrapata de Africa en el sureste de Africa, el tifo siberiano por garrapata en China, Pakistán y la antes Unión Soviética, el tifo por garrapata de Queensland en Australia, y la fiebre manchada japonesa en Japón.¹⁵ Todas estas infecciones se asocian con una lesión inicial o escara que ocurre en el sitio de la mordedura de la garrapata y existe linfadenopatía regional asociada. El diagnóstico se establece por métodos serológicos o por tinción inmunofluorescente del tejido de biopsia cutánea.¹⁵ El tratamiento con cloranfenicol o una tetraciclina, como el descrito para la FMMR es muy eficaz. El esquema de un día de doxiciclina oral (dos dosis de 200 mg separadas cada 12 horas) puede ser muy eficaz.¹⁶

Tifo murino (endémico)

El tifo murino es una infección natural de ratas y ratones causada por *R. typhi*.¹⁷ La diseminación de la infección hacia el hombre por la pulga de la rata es incidental. La enfermedad consiste en fiebre, cefalea, mialgias y exantema maculopapular. Una enfermedad similar encontrada en el sur de Texas y California es causada por una rickettsia recién identificada y muy relacionada, *R. felis*.¹⁸ Este organismo vive en las zarigüeyas y se transmite hacia y desde estos animales por la pulga del gato.

ETIOLOGIA Y EPIDEMIOLOGIA

R. typhi y *R. prowasekii* (el agente del tifo epidémico) contienen antígenos específicos de grupos comunes, y son similares en morfología y propiedades bioquímicas. La enfermedad tiene una distribución mundial, y en los Estados Unidos el área endémica está en los estados del sureste y el Golfo, además del sur de California. La infección se transmite al hombre por la defecación de una pulga que se ha infectado al alimentarse con un animal con rickettsemia. La infección se produce cuando los microorganismos son frotados en el sitio de la picadura o en las conjuntivas.

Solamente se han informado alrededor de 50 casos por año en los Estados Unidos, pero es posible que existan muchos casos no reportados. La enfermedad ocurre principalmente durante las épocas de verano y otoño. También puede adquirirse por viajes a áreas urbanas en el extranjero.

MANIFESTACIONES CLINICAS

El periodo de incubación es de 6 a 14 días. El inicio tiende a ser gradual, con síntomas podrínicos consistentes en cefalea, malestar, dolor de espalda y calosfríos. Los mismos son seguidos por un calosfrío estremecedor, fiebre y cefalea cada vez más severa, acompañada por náusea y vómito. La enfermedad continúa por 10 a 12 días en el paciente no tratado y luego cede. La fiebre generalmente suele ser menor de 39.4°C. El exantema usualmente aparece alrededor del quinto día de la fiebre y consiste en máculas rosadas discretas e irregulares que aparecen en las axilas y partes internas de los brazos, y después se desarrollan con rapidez otras lesiones sobre el tronco, los muslos y los antebrazos. Las lesiones respetan la cara, las palmas y las plantas. La erupción se convierte después en maculopapular, pero pocas veces es hemorrágica; no llega a ser extensa y se desvanece en menos de una semana. En los casos leves el exantema puede ser fugaz. No se observa exantema en el 20 a 46 por ciento de los casos.¹⁹

En la segunda semana de la enfermedad se desarrolla tos no productiva y pueden observarse en la radiografía infiltrados pulmonares en parches, a menudo en ausencia de signos físicos. La cefalea es un síntoma prominente y, junto con la confusión, obnubilación, fotofobia, lumbalgia y rigidez de nuca, pueden sugerir meningitis. El examen del LCR suele ser completamente normal, aunque en ocasiones se encuentran algunos linfocitos.

DIAGNOSTICO

El tifo murino y la FMMR representan un problema en el diagnóstico diferencial debido a que coexisten en muchas áreas geográficas (v.gr., el sureste de los Estados Unidos). En el tifo murino el exantema empieza sobre el tronco y se disemina

hacia las extremidades, pero respeta la cara, las palmas y las plantas; en la FMMR el exantema comienza sobre las extremidades, se disemina hacia el tronco y usualmente afecta las palmas y plantas. El tifo murino es principalmente una enfermedad urbana, mientras que la FMMR es una infección rural, donde la exposición a la garrapata es el elemento esencial. En ausencia de exantema, ambas enfermedades pueden confundirse con la ehrlichiosis humana. Todas estas enfermedades se pueden distinguir serológicamente utilizando antígenos lavados específicos de rickettsias en pruebas de AFI. La PCR puede ser un método más sensible y específico para el diagnóstico temprano del tifo murino.¹⁸

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

El tratamiento con antibióticos para el tifo murino, con cloranfenicol, tetraciclina o doxiciclina, es el mismo que para la FMMR. Debido a que la enfermedad suele ser más leve que la FMMR, la tetraciclina por vía oral casi siempre es adecuada. Ocurre defervescencia en 24 a 48 horas. La mortalidad en los Estados Unidos es baja, incluso en el tifo murino no tratado. Con tratamiento la mortalidad es insignificante. La prevención del tifo murino consiste en la reducción de los roedores reservorios y el control con insecticidas de la pulga vectora.

Tifo epidémico (transmitido por piojo)

El tifo primario transmitido por el piojo fue el responsable de las epidemias más devastadoras, que causaron millones de muertes en los Balcanes y el este de Europa durante la Primera y Segunda Guerra Mundial y después de ellas. Esta es una enfermedad aguda y severa causada por rickettsias y transmitida al hombre por el piojo del cuerpo. Se caracteriza por fiebre elevada, cefalea intensa, exantema cutáneo macular y lesiones vasculares difusas. En la actualidad, el tifo epidémico se notifica sobre todo en África noreste y central.²⁰ Los disturbios políticos y los desplazamientos de la población crean condiciones que favorecen epidemias de esta enfermedad.²¹

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

El agente etiológico del tifo epidémico es *R. prowazekii*, microorganismo íntimamente relacionado con el agente causal del tifo murino. El ciclo de infección comienza cuando piojos previamente sanos son infectados al alimentarse con sangre de un paciente febril con rickettsemia. Después de 5 a 10 días aparecen numerosas rickettsias en las heces del piojo. Subsecuentemente, el piojo toma sangre de una persona en buen estado de salud y deposita las heces infectadas en el sitio de alimentación; la infección se precipita cuando la persona se rasca este sitio, introduciendo las heces infectadas hacia la piel erosionada. El tifo se disemina de persona a persona sólo a través del piojo del cuerpo; una vez libre de piojos, un paciente no puede transmitir la enfermedad. La rápida diseminación de persona a persona, característica del tifo, radica en la biología del piojo del cuerpo. Es sensible a la temperatura, y encuentra su temperatura ideal de 28.9°C en las ropas de una persona sana, donde vive y deposita sus huevos. Los piojos del cuerpo se alejan de los pacientes cuya temperatura aumenta a 40°C o más. También dejan rápidamente un cadáver para buscar un huésped más caliente.

Se han aislado cepas de *R. prowazekii* de ardillas voladoras en el sureste de Estados Unidos y de sus ácaros y pulgas, que se sabe muerden a los humanos. La mayoría de los enfermos notificó contacto en la casa con ardillas voladoras o con sus nidos. Estos casos de infección primaria por *R. prowazekii* adquirida en forma indígena se han presentado sobre todo durante los meses de invierno en áreas rurales o suburbanas, y son más leves que los de tifo epidémico clásico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El tifo epidémico es considerablemente más severo que el tifo endémico. Después de un periodo de incubación de 7 días, el tifo epidémico comienza súbitamente con cefalea intensa persistente, calosfríos, postración y fiebre elevada. La fiebre se incrementa hasta 39.4 a 40°C en el primero a segundo días de la enfermedad y permanece en este nivel o más alta hasta que se inicia el tratamiento u ocurre la recuperación espontánea. Característicamente, hacia el quinto día aparece el exantema;

sin embargo, en algunos casos éste puede no existir.²¹ Aparecen máculas rosadas en las regiones axilares, que se difunden sobre el tronco y la parte proximal de las extremidades; pueden encontrarse petequias. Como en el tifo murino, se respetan la cara, las palmas y las plantas, a menos que las infecciones sean abrumadoras, en cuyo caso destacan las lesiones cutáneas hemorrágicas y confluentes. La conjuntivitis es frecuente.

Al igual que en el tifo murino, ocurre una tos seca y signos pulmonares, principalmente radiológicos. Ocurre esplenomegalia en la mitad de los pacientes. En los casos severos ocurre hipotensión, insuficiencia renal y CID. La presencia de confusión, obnubilación y coma indican afección extensa de pequeños vasos cerebrales.

En los pacientes sin tratamiento la defervescencia ocurre por lisis alrededor de 2 semanas después del inicio de la enfermedad.

DIAGNOSTICO

Dos datos claves sugieren el diagnóstico de tifo epidémico. El primero es el carácter y la evolución del exantema, que consiste en lesiones maculares que se diseminan en forma centrífuga, pero que respetan las palmas, las plantas y la cara. El segundo es el marco epidemiológico: el tifo ocurre solamente cuando una gran proporción de la población está infestada con piojos. La prueba de AFI puede ser la más sensible para el tifo epidémico.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

En el tratamiento del tifo epidémico son útiles tanto el cloranfenicol como la tetraciclina, administrados en las mismas dosis que para la FMMR. El paciente suele estar afebril a las 48 horas. Las recaídas son raras, aun cuando el tratamiento comience durante el primero o segundo días de evolución. Se ha demostrado que la doxiciclina, en dosis única de 200 mg, administrada en campañas para el tratamiento del tipo epidémico clásico, provoca defervescencia y resolución de los síntomas.²¹

El medio más eficaz para prevenir el tifo epidémico consiste en desparasitar en masa a las poblaciones en riesgo utilizando permetrin, lindane o, en circunstancias especiales, DDT. Se encuentra disponible una vacuna con rickettsias muertas, preparada de saco vitelino infectado, siendo eficaz en la prevención del tifo epidémico o, cuando menos, para atenuar el curso de la enfermedad.

En los casos no tratados la mortalidad se relaciona con la edad. En los niños la enfermedad es leve, por lo que son raros los casos de muerte; en los adultos la mortalidad varía de 10 al 50 por ciento, con el promedio más alto en las personas mayores de 60 años. El uso de antibióticos de amplio espectro ha reducido la mortalidad a un grado insignificante.

Enfermedad de Brill-Zinsser (tifo epidémico recrudescente)

A pesar de que después de la recuperación del tifo epidémico se desarrolla inmunidad que protege contra la reinfección, la enfermedad de Brill-Zinsser, una recrudesencia del tifo transmitido por el piojo, puede ocurrir muchos años después del ataque primario. La recurrencia se debe a la reactivación y multiplicación de *R. prowazekii* que permanecen latentes en el cuerpo, probablemente en el sistema reticuloendotelial. Se desconoce el estímulo o mecanismo exacto de la reactivación. Se ha cultivado *R. prowazekii* de ganglios linfáticos de personas sanas que se sabe han sufrido tifo epidémico en el pasado.

Clínicamente, es habitual que la enfermedad de Brill-Zinsser se parezca a un caso leve de tifo transmitido por el piojo, excepto que la cefalea es intensa y persistente, como la cefalea de la enfermedad primaria severa.²² En la enfermedad de Brill-Zinsser el patrón de la fiebre es irregular, en comparación con la fiebre sostenida del tifo epidémico. El exantema macular llega a estar ausente y el curso clínico dura usualmente entre 7 y 11 días. Finalmente todos los pacientes se

recuperan; la inmunidad parcial del ataque inicial del tifo epidémico parece ayudar a esta recuperación.

La enfermedad de Brill-Zinsser debe considerarse en el diagnóstico diferencial en cualquier paciente con fiebre y cefalea, con o sin exantema, que tenga antecedente de haber vivido en Rusia, Polonia y el este de Europa durante la Segunda Guerra Mundial o antes de ella.²³

La enfermedad puede diagnosticarse por medio de prueba de fijación del complemento o de AFI. Debido a que la enfermedad de Brill-Zinsser es una recurrencia de una infección previa, aparecen anticuerpos de IgG en forma temprana, alrededor del cuarto o quinto día de la enfermedad. Por el contrario, la respuesta de anticuerpos temprana en el tifo murino y transmitido por piojos consiste en IgM. El tratamiento con cloranfenicol, tetraciclina o doxiciclina es el mismo que para el tifo transmitido por piojos o la FMRR.

Tifo de los matorrales

El tifo de los matorrales es causado por *Orienta* (antes *Rickettsia*) *tsutsugamushi* y se transmite por la mordedura de un ácaro infectado. La enfermedad está limitada al sureste de Asia, India, el norte de Australia y las Islas Pacífico occidentales. Consiste en una lesión como escara en el sitio de la mordedura (casi siempre en una extremidad inferior), linfadenopatía regional y después generalizada, fiebre alta durante alrededor de 2 semanas en los pacientes no tratados, y un exantema macular eritematoso, que aparece en el tronco y se extiende hacia las extremidades. Puede ocurrir meningoencefalitis hasta en el 10 por ciento de los pacientes.²⁴ La prueba de inmunofluorescencia permite la confirmación por laboratorio del diagnóstico. El tifo de los matorrales responde con rapidez al tratamiento con cloranfenicol o tetraciclina. Sin embargo, un reporte de Tailandia publicado en 1996 describe la aparición de cepas de *O. tsutsugamushi* resistentes a antibióticos.²⁵ Este es el primer ejemplo bien demostrado de resistencia a antimicrobianos entre *Rickettsia* y especies relacionadas. En ausencia de resistencia, la doxiciclina es un agente profiláctico eficaz, y puede ser útil para el tratamiento con una sola dosis.

Fiebre Q

La fiebre Q, causada por el organismo semejante a rickettsias *C. burnetii*, es una infección diseminada aguda que tiene su principal impacto sobre los pulmones, produciendo el cuadro clínico de neumonía atípica primaria. La fiebre Q difiere de las otras rickettsiosis humanas en que no hay exantema y la infección se transmite usualmente por vía aérea.²⁶

ETIOLOGIA Y EPIDEMIOLOGIA

C. burnetii es más pequeña que las otras rickettsias patógenas, y más resistente a la inactivación por diversos agentes químicos y físicos. Los microorganismos sobreviven por tiempo prolongado desecados en los excrementos y el polvo, y pueden permanecer viables durante muchos meses en el agua y la leche. Estos factores son importantes en la diseminación de la infección al hombre. *C. burnetii*, al igual que otras rickettsias, crece bien en células de mamífero y animales pequeños en cultivo.

C. burnetii es un patógeno intracelular obligado que se replica y persiste dentro de un fagolisosoma. Se piensa que varios productos microbianos, incluyendo la fosfatasa ácida, ayudan al organismo a resistir el ambiente vacuolar ácido y probablemente hostil.²⁷ Además, las células vegetativas de *C. burnetii* forman estructuras endógenas semejantes a esporas que resisten condiciones ambientales extremas. Se ha observado la formación de esporas dentro de válvulas cardíacas infectadas.²⁸

La fiebre Q es endémica en todo el mundo, con excepción de Escandinavia y Nueva Zelanda, y es especialmente común en las regiones del Mediterráneo y el Golfo Pérsico. Debe pensarse en la posibilidad de fiebre Q en los viajeros y personal

militar que regresen a los Estados Unidos de estas regiones con una enfermedad compatible. En los Estados Unidos la fiebre Q ocurre en la mayoría de las regiones donde es común la cría de ganado vacuno, ovino y caprino. Sin embargo, se desconoce la verdadera prevalencia de la enfermedad.

Numerosas especies de garrapatas son infectadas en forma natural y transmiten a *C. burnetii* transováricamente y a los roedores silvestres. El ganado algunas veces adquiere la infección por garrapatas infectadas, pero más a menudo se infecta por la inhalación de polvo contaminado. *C. burnetii* se localiza en las glándulas mamarias y el útero del ganado vacuno y ovino gestante, en los que la infección es leve o pasa inadvertida. Las placentas infectadas, las secreciones puerperales y las heces de estos animales proporcionan las principales fuentes de material contaminado en el ambiente. El hombre adquiere la fiebre Q por inhalación de partículas aerosolizadas y no por la picadura de la garrapata. Se encuentran en mayor riesgo los trabajadores de rastros y lecherías. La leche infectada también es responsable de algunos brotes de enfermedad humana. *C. burnetii* es muy infecciosa en el laboratorio, y ha dado lugar a brotes entre investigadores. La transmisión entre humanos es rara. Se ha afirmado que la exposición a conejos silvestres, gatos parturientos y productos del parto de felinos puede ser causa de neumonía por fiebre Q en humanos, en ocasiones en forma indirecta (v.gr., a través de ropa contaminada). También puede adquirirse la fiebre Q en las áreas urbanas.

MANIFESTACIONES CLINICAS

El periodo de incubación en el hombre es de 10 a 39 días, con un promedio de 20 días.²⁹ Las manifestaciones iniciales son generales e inespecíficas: cefalea, calosfríos, fiebre, mialgias, anorexia y malestar. No existe exantema. Los principales síntomas son la fiebre hasta 40 °C y la cefalea continua. Después de 4 o 5 días de fiebre aparecen tos, dolor torácico y estertores inspiratorios. Las radiografías de tórax muestran áreas focales de neumonitis, como se observa en cualquiera de los diversos tipos de neumonía atípica primaria. Los cambios radiológicos pueden ser más importantes que los síntomas o los signos a la exploración. Ocurre afección pulmonar en alrededor de la mitad de los pacientes, pero la incidencia de esta complicación puede variar según la localización geográfica. En ciertas partes del mundo la hepatitis puede ser más común que la neumonía entre los pacientes con fiebre Q aguda.³⁰ La enfermedad suele durar 1 a 2 semanas y tiene una evolución benigna y autolimitada. Las complicaciones no son frecuentes.

La hepatitis granulomatosa con hepatoesplenomegalia, ictericia y alteraciones en la función hepática puede ser la manifestación principal de la fiebre Q, en especial en los pacientes en quienes la fiebre continúa durante por lo menos 3 o 4 semanas. Con menos frecuencia las lesiones óseas y articulares dominan el cuadro clínico.³¹

En alrededor del 2 al 11 por ciento de los individuos infectados se desarrolla una forma crónica de fiebre Q que inicia en forma insidiosa algunos meses o hasta 20 años después de la enfermedad aguda. Los factores de riesgo para fiebre Q crónica incluyen cardiopatía valvular e inmunosupresión.³² La endocarditis bacteriana causada por *C. burnetii* es un dato característico del síndrome crónico.³³ La enfermedad puede afectar válvulas sanas, válvulas nativas con daño previo o válvulas protésicas. La endocarditis por fiebre Q en ocasiones tiene inicio insidioso y suele acompañarse de hepatitis granulomatosa. También ocurren otras formas de infección endovascular, incluyendo infecciones de aneurismas e injertos, así como osteoartritis.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la fiebre Q aguda suele establecerse demostrando un aumento de cuatro veces o más en los títulos de anticuerpos fijadores de complemento contra el antígeno de fase II de *C. burnetii*.^{34,35} Las técnicas de AFI y de inmunoabsorción ligada a enzimas son más sensibles que los métodos de fijación del complemento. Las técnicas de AFI para la detección temprana de anticuerpos IgM específicos son el método de serodiagnóstico de elección. El diagnóstico de fiebre Q crónica o endocarditis por fiebre Q se establece al detectar títulos elevados (i.e., mayores de 1:200) de anticuerpos de IgG o IgA contra el antígeno de fase I de *C. burnetii* o una relación de anticuerpos anti-fase I a anticuerpos anti-fase II de

1 o mayor. *C. burnetii* puede aislarse de la sangre, expectoración u orina por inoculación intraperitoneal en cobayos, inoculación en embriones de pollo o inoculación de fibroblastos diploides de fetos humanos. Debido a que este organismo es tan contagioso en el laboratorio, los intentos por aislarlo deben hacerse solo en un servicio de biología especializado. *C. burnetii* puede detectarse en el tejido de las válvulas cardíacas humanas por PCR.³⁶

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Al inicio de la enfermedad la fiebre Q se parece a diversas infecciones febriles agudas como salmonelosis, hepatitis infecciosa, brucelosis, leptospirosis y mononucleosis infecciosa. En ese momento la única guía que puede sugerir el diagnóstico es el antecedente de contacto con ganado. Cuando la infección pulmonar es evidente, las enfermedades a considerar en el diagnóstico diferencial incluyen neumonía por *Mycoplasma*, neumonía por *Chlamydia pneumoniae*, psitacosis, neumonía viral, enfermedad de los Legionarios e histoplasmosis pulmonar. Cuando existe hepatitis y se encuentran granulomas no caseosos debe pensarse en gran cantidad de causas de hepatitis granulomatosa, sobre todo tuberculosis, sarcoidosis, brucelosis e histoplasmosis. Siempre debe pensarse en fiebre Q en casos en que los datos clínicos sugieran endocarditis pero los hemocultivos sean negativos para los patógenos bacterianos de rutina.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

El tratamiento de la infección aguda consiste en tetraciclina, 0.5 g por vía oral cada 6 horas, doxiciclina, 0.1 g por vía oral cada 12 horas, o cloranfenicol, 0.5 a 0.75 g por vía oral cada 6 horas. La mayoría de los pacientes tratados en forma temprana se recuperan con rapidez; sin embargo, la fiebre Q aguda suele ser autolimitada. En caso de endocarditis por fiebre Q es necesario el tratamiento antibiótico prolongado para lograr una curación. Se han intentado diversos esquemas con diferentes agentes antimicrobianos, solos o combinados, con resultados variables.^{33,36} Algunos expertos recomiendan el tratamiento con doxiciclina más rifampicina o con una fluoroquinolona durante un periodo de por lo menos 3 años.³⁷ Se ha evaluado el uso de cloroquina como tratamiento adyuvante por su capacidad para bloquear la acidificación de las vacuolas intracelulares y, de ese modo, el crecimiento de *C. burnetii*. Puede requerirse también sustitución valvular. Si no se trata esta enfermedad suele ser fatal. Los pacientes no necesitan aislarse porque no ocurren casos secundarios.

Las vacunas con cepas muertas hechas con *C. burnetii* cultivadas en embriones de pollo son inmunogénicas y proporcionan protección a los individuos en alto riesgo de adquirir la infección, como los trabajadores de rastros y establos, curtidores, trabajadores de la lana y empleados de laboratorio. Sin embargo, no existe una vacuna comercial contra *C. burnetii* para uso humano en los Estados Unidos.

Ehrlichiosis humana

La especie *Ehrlichia* está constituida por parásitos intraleucocitarios que son patógenos para una gran variedad de animales salvajes y domésticos.^{38,39} Su ciclo de vida incluye la formación de una vacuola intracelular conocida como mórula, que contiene múltiples ehrlichias. Hasta mediados de 1980, *E. sennetsu*, la causa de un síndrome infeccioso parecido a la mononucleosis en el Lejano Oriente, era el único patógeno humano conocido del género *Ehrlichia*. Sin embargo, en 1986 se reportó el primer caso demostrado de infección humana por un organismo muy relacionado con *E. canis*. Este organismo causó una enfermedad febril aguda después de la mordedura de una garrapata semejante a la fiebre manchada de las Montañas Rocosas pero sin exantema. El diagnóstico se basó en el hallazgo de cuerpos de inclusión intraleucocitarios característicos y en una respuesta serológica a antígenos de *E. canis*. En la actualidad se ha cultivado el agente causal de la ehrlichiosis humana (monocítica), *E. chaffeensis*, caracterizándose y detectándose por RCP. En 1994 se identificó una segunda especie *Ehrlichia* capaz de causar enfermedad en humanos en los Estados Unidos.⁴⁰ Este organismo, que está muy relacionado con *E. phagocytophila*, infecta preferentemente neutrófilos, a diferencia de *E. chaffeensis* que prefiere leucocitos mononucleares. Las ehrlichia granulocítica y monocítica son antigénicamente distintas, pero la primera no ha recibido aún un nombre de especie. Ambas formas de ehrlichiosis humana se detectan cada vez con

más frecuencia.⁴¹

ETIOLOGIA Y EPIDEMIOLOGIA

Se han reportado más de 400 casos de ehrlichiosis humana monocítica (EHM), también llamada enfermedad por *E. chaffeensis*, en más de 30 estados desde 1986, y casi 300 casos de ehrlichiosis humana granulocítica (EHG) en los Estados Unidos desde 1994.⁴² Sin duda, cada cifra subestima el verdadero número de casos de la enfermedad porque las manifestaciones de la misma son muy diversas y difíciles de reconocer. Por ejemplo, los estudios de seroprevalencia sugieren que la incidencia de EHM puede ser varias veces la de la FMMR en algunas regiones. Una investigación de personas en una comunidad retirada en Tennessee encontró evidencia de infección previa por *E. chaffeensis* en el 12.5 por ciento de los residentes, la seropositividad se asoció con exposición a garrapatas.⁴³

La distribución geográfica y estacional de la EHM y la EHG reflejan la ecología y comportamiento de los vectores garrapata. *A. americanum* transmite la EHM y se encuentra en todo el sureste y área central del sur de los Estados Unidos. La especie *Dermacentor* puede transmitir la enfermedad con menos frecuencia en otras regiones. Es probable que las especies *Ixodes* sirvan como vectores para la EHG, así como para la enfermedad de Lyme y son activas en el noreste, parte norte del medio oeste y las regiones del Pacífico de los Estados Unidos. En el Condado de Westchester, New York, una región hiperendémica para la enfermedad de Lyme, se encuentra el agente de la HGE con tanta frecuencia en la garrapata *I. scapularis* como *B. burgdorferi*. Alrededor del 20 a 25 por ciento de las garrapatas adultas están infectadas con ambos organismos.⁴⁴ De hecho, se ha demostrado la infección simultánea a humanos con los dos agentes transmitidos por garrapatas.⁴⁵ La transmisión de la ehrlichiosis a los humanos puede requerir por lo menos 24 a 48 horas de fijación de la garrapata.⁴⁶ Los reservorios naturales para el agente de la EHM incluyen el ratón de patas blancas y el venado de cola blanca. La EHM ocurre de abril a septiembre,⁴⁷ la EHG ocurre durante todo el año, aunque la mayoría de los casos se presentan de la mitad de la primavera al final del verano.^{42,48} La edad promedio de los pacientes con EHM es de 44 años y la de la EHG de 60 años.^{47,48} Se ha reportado transmisión perinatal del agente de la EHG.⁴⁹

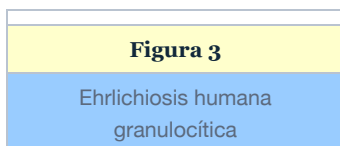
MANIFESTACIONES CLINICAS

Alrededor de 8 a 9 días después de la mordedura de la garrapata los pacientes con ehrlichiosis humana presentan fiebre, calosfríos, malestar, cefalea y mialgias de inicio agudo. La náusea, el vómito y en especial la erupción cutánea son menos comunes en ambas formas de esta enfermedad que en la FMMR. Se reporta exantema en el 36 por ciento de los pacientes con EHM y en el 2 por ciento de los que tienen EHG.^{47,48} Ocurre tos en el 25 a 30 por ciento de los pacientes, y los infiltrados pulmonares no son raros. Al igual que otras infecciones por rickettsias, la ehrlichiosis humana puede asociarse con meningitis aséptica. Se ha notificado confusión en el 20 a 25 por ciento de todos los pacientes, que puede tener una etiología multifactorial. Ocurren complicaciones clínicas serias, incluyendo insuficiencia renal, coagulación intravascular diseminada y manifestaciones neurológicas, en alrededor del 16 por ciento de los pacientes con EHM.⁴⁷ El 50 a 70 por ciento de los pacientes con ehrlichiosis humana, sobre todo los ancianos, requiere hospitalización. Sin embargo, la mayoría de los especialistas creen que muchos casos leves o asintomáticos no se identifican.^{42,43} Aunque la ehrlichiosis humana puede persistir, como con frecuencia lo hace en animales,⁵⁰ la duración promedio de las manifestaciones clínicas importantes en la EHM es de 23 días.⁴⁷ La coinfección del huésped humano con una combinación de especies *Ehrlichia*, *B. burgdorferi* y especies *Babesia* puede modificar el cuadro clínico y la evolución natural de la enfermedad.⁵¹

DATOS DE LABORATORIO

La ehrlichiosis humana se asocia con leucopenia, en especial linfopenia, en el 50 a 75 por ciento de los pacientes, y con trombocitopenia en el 72 a 92 por ciento. Las cuentas celulares más bajas ocurren al final de la primera semana de enfermedad. Se presenta elevación en la concentración de aminotransferasas séricas en el 85 a 90 por ciento de los pacientes en algún momento durante el cuadro clínico. Estos datos ayudan a distinguir a la ehrlichiosis humana de otras

enfermedades [ver adelante, Diagnóstico diferencial]. En un estudio de 41 pacientes con EHG, el 80 por ciento tenía mórulas visibles en los frotis de sangre periférica durante la fase aguda [ver figura 3]. Estas mórulas se detectaron solo en el 1 a 42 por ciento de los neutrófilos (en promedio 5 por ciento).⁴⁸ Otras alteraciones de laboratorio, incluyendo la anemia, son menos específicas y no tienen utilidad para hacer el diagnóstico.



DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Como las enfermedades febriles agudas, la EHM y la EHG recuerdan otras enfermedades infecciosas, incluyendo a la FMMR, el tifo, la fiebre Q, la tularemia, la enfermedad de Lyme en fase temprana, la hepatitis viral, la influenza y la fiebre por garrapata del Colorado. La transmisión por garrapatas es común en varias de estas enfermedades. Además de la detección de mórulas intraleucocitarias, el diagnóstico de ehrlichiosis humana se hace por medio de estudios serológicos en suero agudo y convalescente. Debido a que los agentes causales de la EHM y la EHG son antigénicamente diferentes, deben realizarse ensayos de AFI independientes para detectar las respuestas de anticuerpos a *E. chaffeensis* y al agente de la EHG. Ambos ensayos están disponibles a través de los servicios de salud estatal en los Estados Unidos. Ambos patógenos ehrlichia pueden cultivarse;⁵² sin embargo, este procedimiento es difícil y poco práctico para fines diagnósticos de rutina. También se han desarrollado ensayos basados en PCR para ambos agentes, que parecen ser muy sensibles y específicos, pero de nuevo, no se dispone de ellos para uso habitual.^{41,53} Los agentes causales de la ehrlichiosis humana pueden detectarse directamente en el tejido por una técnica de inmunoperoxidasa.⁴¹

TRATAMIENTO

El medicamento de elección tanto para la EHM como para la EHG es la doxiciclina, 0.1 g por vía oral dos veces al día, que puede administrarse por vía intravenosa en los pacientes que no toleran la vía oral. Los enfermos que reciben doxiciclina en la fase temprana de la enfermedad tienen una recuperación más rápida y menor tasa de mortalidad que los que no reciben este medicamento.⁴⁷ No está claro cuál es la duración óptima del tratamiento. La mayoría de los pacientes responden en varios días, pero la mayoría de los especialistas recomiendan administrar la doxiciclina por 14 días, en parte para tratar la enfermedad de Lyme coexistente.⁴⁸ El tratamiento de los niños es motivo de controversia: parece ser que las mismas dosis de cloranfenicol que se usan para la FMMR son eficaces en la ehrlichiosis humana; sin embargo, observaciones de resistencia de *E. chaffeensis* a este medicamento in vitro y la posibilidad de efectos adversos han hecho que los médicos consideren administrar doxiciclina también a los niños. Los esquemas de tratamiento breve se asocian con bajo riesgo de decoloración dental, un efecto adverso que ha preocupado mucho a los clínicos en el pasado. Se presentan evoluciones fatales cuando se retrasa la administración del tratamiento eficaz, en pacientes de edad avanzada y cuando existen porcentajes altos de leucocitos infectados en sangre periférica. Las tasas de mortalidad varían del 2 a 10 por ciento en todos los pacientes con ehrlichiosis humana.⁴¹

Bartonelosis humana

Bartonella es un género de bacilos de crecimiento difícil que forma relaciones complejas con células del compartimiento endovascular. Se han descrito nueve especies *Bartonella*, y por lo menos cuatro causan enfermedad en humanos.^{54,55} Existen tres síndromes principales causados por *Bartonella*: la bacteremia persistente o recurrente (fiebre de trincheras, endocarditis y fiebre de Oroya), causada por *B. quintana*, *B. henselae*, *B. elizabethae* y *B. bacilliformis*, la enfermedad vascular proliferativa (angiomatosis-peliosis bacilar y verruga peruana) causada por *B. quintana*, *B. henselae* y *B.*

bacilliformis; y la enfermedad granulomatosa (enfermedad por rasguño de gato), causada por *B. henselae* y quizá *B. clarridgeiae*.

BACTEREMIA PERSISTENTE O RECURRENTE

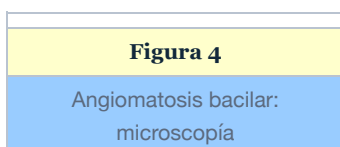
La fiebre de las trincheras, también llamada fiebre Wolhynia, es una enfermedad transmitida por piojos que ocurre en México, el norte de África, Polonia y la antes Unión Soviética. Es causada por *B. quintana*. Se caracteriza por fiebre, cefalea, mialgias con dolor en las espinillas, un exantema macular y esplenomegalia. La fiebre tiende a recurrir en ciclos de 3 a 5 días durante varias semanas. La enfermedad suele ser leve y puede ocurrir en forma epidémica.

En 1993 ocurrió en Seattle, Washington, un brote de casos de bacteremia por *B. quintana* (también conocida como fiebre de las trincheras urbana), algunos de los cuales fueron fatales, entre personas sin hogar que eran alcohólicos crónicos.⁵⁶ Estos casos se identificaron y se aisló el agente causal después de aplicar métodos microbiológicos especiales en una población grande de un hospital urbano. Un estudio de seguimiento en una clínica de Seattle encontró que el 20 por ciento de los pacientes vistos en 1994 tenían niveles séricos significativos de anticuerpos anti-*Bartonella*, a diferencia del 2 por ciento de los sujetos controles.⁵⁷ Se han reportado datos semejantes en áreas urbanas de Europa occidental. Una minoría de pacientes con fiebre de las trincheras urbana tiene también endocarditis. *B. quintana*, *B. henselae* y *B. elizabethae* pueden causar bacteremia prolongada o recurrente y endocarditis, sin signos clásicos de endotoxemia.^{58,59} La fiebre de Oroya, una enfermedad bacterémica aguda y debilitante asociada con fiebre y hemólisis, es causada por *B. bacilliformis*, un patógeno transmitido por flebotomos que se encuentra en la región andina de Sudamérica.

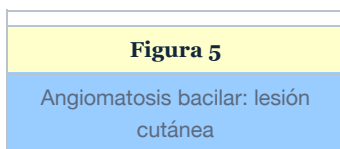
La enfermedad bacterémica por *Bartonella*, incluyendo la fiebre de trincheras y la endocarditis, puede diagnosticarse cultivando estos organismos de la sangre por medio de procedimientos de centrifugación y lisis, condiciones de crecimiento especial e incubación por 3 semanas (ver adelante). Los métodos serológicos pueden ser más prácticos, pero de todos modos no proporcionan un diagnóstico oportuno. La endocarditis por *Bartonella* debe tratarse con eritromicina, 2 g/día en dosis divididas cada 6 horas, más rifampicina o con doxiciclina más rifampicina por lo menos por 6 semanas. La mayoría de los pacientes con endocarditis requieren de sustitución valvular.

ANGIOMATOSIS-PELIOSIS BACILAR

La angiomatosis bacilar es un trastorno vascular proliferativo que afecta la piel y órganos internos de individuos inmunosuprimidos, en especial de personas infectadas por el VIH. Una forma de patología semejante, denominada verruga peruana, ocurre en pacientes con infección crónica por *B. bacilliformis*. La proliferación de células endoteliales atípicas inducida por las bacterias crea numerosos canales capilares mal formados. Adyacentes a estos canales existen acúmulos de bacilos argirófilos de pequeño tamaño [ver figura 4]. En 1990 se identificaron estos bacilos como una alfa-proteobacteria nueva, después conocida como *B. henselae*, por medio de un enfoque molecular independiente del cultivo⁶⁰ [ver figura 1]. Investigaciones subsecuentes han sugerido que *B. quintana* causa un número igual de casos de angiomatosis bacilar.^{61,62} Sin embargo, la epidemiología de esta enfermedad difiere según la especie causal: los casos asociados a *B. henselae* se relacionan con exposición a gatos y pulgas de estos animales, y los casos asociados a *B. quintana* se relacionan con exposición a piojos, pobreza y desamparo. Se ha demostrado bacteremia por *B. henselae* en casi el 50 por ciento de todos los gatos, lo que sugiere que estos animales sirven como reservorios del organismo.⁶³



Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la angiomasosis bacilar son los nódulos o pápulas angiomasos cutáneos que macroscópicamente pueden confundirse con lesiones de sarcoma de Kaposi [ver figura 5]. La angiomasosis bacilar se disemina en algunos pacientes y puede afectar el hígado, el bazo, la médula ósea, los ganglios linfáticos, los pulmones, el cerebro y otros órganos y sistemas, con o sin afección concomitante de la piel. La infección con *B. quintana* tiende a causar lesiones subcutáneas y óseas subyacentes: *B. henselae* se asocia más con ganglios linfáticos y enfermedad visceral, incluyendo peliosis bacilar en el hígado y bazo.⁶² Si no se trata, la enfermedad visceral puede ser fatal.



En la actualidad el diagnóstico se basa en la histología microscópica característica y en la demostración de organismos bacilares con la tinción de plata de Warthin-Starry [ver figura 4], en la identificación de especies *Bartonella* por PCR o cultivo, o en las pruebas serológicas. La distinción de esta enfermedad del sarcoma de Kaposi es importante porque el tratamiento varía en forma considerable. *B. henselae* y *B. quintana* pueden recuperarse de la sangre y de muestras de tejido usando centrifugación para procesar hemocultivos primarios después de la lisis de los eritrocitos o cocultivando con células endoteliales.^{61,64} El cultivo de *B. henselae* y *B. quintana* requiere del uso de agar sangre, condiciones atmosféricas con concentraciones elevadas de bióxido de carbono y tiempos de incubación prolongados.⁶¹ Se ha desarrollado una prueba de AFI indirecta para *B. henselae* y *B. quintana*, y se ha medido una respuesta humoral significativa a estos organismos en pacientes con la enfermedad (ver adelante).

El tratamiento de elección para la angiomasosis-peliosis bacilar consista en eritromicina, 2 g/día en cuatro dosis divididas, azitromicina, 500 mg por vía oral el primer día y después 250 mg/día, claritromicina, 1 g/día por vía oral en dos dosis divididas, o doxiciclina, 200 mg/día dividida en dos dosis. Debe agregarse rifampicina a alguno de los fármacos previos en las enfermedades graves de huéspedes inmunosuprimidos. Sin embargo, no existen estudios controlados que confirmen estas recomendaciones. Cada uno de estos antibióticos debe administrarse por lo menos 3 a 4 meses. Las lesiones, la fiebre y los síntomas generales pueden recurrir a pesar del tratamiento con antibióticos a los que los organismos *Bartonella* hayan demostrado sensibilidad in vitro.

Enfermedad de rasguño de gato

En la mayoría de los casos la enfermedad por rasguño de gato es una linfadenitis regional autolimitada que es precedida por un rasguño o mordedura de gato. Aunque los ganglios linfáticos pueden supurar y la enfermedad puede permanecer por meses, la mayoría de los casos son leves y no requieren de atención médica.⁶⁵ En ocasiones la enfermedad se disemina e incluye órganos viscerales, en especial en pacientes inmunosuprimidos. La respuesta granulomatosa tisular que caracteriza a la enfermedad contrasta con las lesiones angioproliferativas típicas de la angiomasosis-peliosis bacilar, a pesar de que el mismo organismo, *B. henselae*, se asocia con ambas enfermedades.

ETIOLOGIA

Por medio de la tinción de Warthin-Starry, en 1983 se demostraron pequeños bacilos pleomórficos gram negativos en los ganglios linfáticos de los pacientes con enfermedad por rasguño de gato. Estas bacterias se encontraron también en los sitios de inoculación en la piel. En algunas muestras de tejido de pacientes con enfermedad por rasguño de gato clásica se cultivó un organismo de difícil crecimiento que se denominó *Afipia felis*. Sin embargo, la detección de este organismo no fue constante y en 1992 comenzaron a acumularse evidencias que incriminaban a *B. henselae* en la etiología de la

enfermedad.

Tres tipos de datos asocian a *B. henselae* con la enfermedad por rasguño de gato: serológicos, moleculares (basados en la detección de ADN por PCR) y de cultivo. En las pruebas de AFI, el 82 a 88 por ciento de los pacientes que se piensa tienen enfermedad por rasguño de gato poseen anticuerpos IgG en suero dirigidos contra especies *Bartonella* a diluciones de 1:64 o mayores.⁶⁶ Del 3.6 al 6 por ciento de los controles sanos y alrededor del 18 por ciento de los propietarios asintomáticos de gatos tienen niveles semejantes de anticuerpos anti-*Bartonella*. Por medio de PCR se ha detectado ADN de especies *Bartonella* o de *B. henselae* en el 74 a 84 por ciento de los ganglios linfáticos de pacientes que se piensa tienen enfermedad por rasguño de gato.⁶⁷ Se ha implicado a *B. clarridgeiae* en un caso de esta enfermedad.⁶⁸ No se ha encontrado evidencia de ADN de *B. quintana* o de *A. felis* en estos tejidos.⁶⁹ Por último se ha cultivado *B. henselae* de los ganglios linfáticos de pacientes que se piensa tienen enfermedad por rasguño de gato.

Epidemiología

Más de 22,000 casos de enfermedad por rasguño de gato, con más de 2,000 hospitalizaciones, ocurren cada año en los Estados Unidos, la mayoría de los casos se reportan en el otoño e invierno.^{65,70} La asociación más frecuente de los gatos jóvenes con la enfermedad parece relacionarse con dos factores: suelen ser más propensos a arañar y morder, y los gatos menores de 1 año tienen con más frecuencia bacteremia por *B. henselae*.⁶³

Los gatos parecen ser el reservorio de *B. henselae* y *B. clarridgeiae*.^{63,71} Los gatos implicados en la transmisión de la enfermedad no están enfermos. Pueden ocurrir casos de enfermedad por rasguño de gato en epidemias entre contactos domiciliarios o en ocasiones dentro de una región geográfica.^{70,72} Por lo general existe un gato en la casa donde la familia presenta la enfermedad, pero la transmisión de la misma suele limitarse a varias semanas.

Fisiología

La enfermedad por rasguño de gato es una causa importante de linfadenopatía unilateral que tiene cuatro fases: (1) áreas de hiperplasia de células reticulares e hipertrofia folicular, que aparecen en la periferia del ganglio, (2) las lesiones progresan para formar pequeños granulomas que se asocian con células epitelioides y en ocasiones células gigantes, (3) microabscesos múltiples que se forman en los centros de los granulomas como resultado de la necrosis, y (4) los microabscesos coalescen para formar áreas macroscópicas de supuración. Los datos histopatológicos en la pápula del inóculo consisten en un área de necrosis central rodeada de histiocitos y linfocitos.

El patrón microscópico inicial recuerda a la enfermedad de Hodgkin o a la sarcoidosis. En el estado de microabscesos las lesiones pueden parecerse a las de tularemia, brucelosis, linfogranuloma venéreo, linfadenitis bacteriana piógena, varias infecciones micóticas o infección con micobacterias atípicas, *Mycobacterium tuberculosis* o *Yersinia*. Los casos de necrosis caseosa prominente rodeada de células epitelioides pueden sugerir enfermedad por micobacterias.

Manifestaciones clínicas

En más del 50 por ciento de los pacientes con enfermedad por rasguño de gato se desarrolla una lesión cutánea principal visible en el sitio de inoculación 3 a 14 días después del rasguño. La pápula suele ser no llamativa, no pruriginosa y eritematosa, puede inflamarse, formar una pústula, una costra y persistir por varias semanas. Aparece linfadenopatía regional sin linfangitis 1 a 3 semanas después del rasguño. Suelen presentarse síntomas generales leves, como fiebre poco intensa, malestar, cefalea o dolor abdominal cuando aparece el crecimiento ganglionar.

En ocasiones la principal o única manifestación clínica es una adenopatía de gran tamaño solitaria o regional. Con más frecuencia se afecta un solo ganglio en la axila o el cuello.⁷³ Los ganglios inflamados con frecuencia son tan grandes como

pelotas de golf y un poco dolorosos, y la piel suprayacente muestra ligero eritema y edema. Los ganglios suelen ser móviles, pero pueden fijarse si se desarrolla supuración macroscópica. La linfadenopatía persiste por 2 semanas a 8 meses y remite en forma espontánea. En el 5 a 10 por ciento de los pacientes se desarrolla supuración macroscópica que en ocasiones drena en forma espontánea. Las lesiones sanan con mínima cicatrización.

Una manifestación poco habitual de la enfermedad por rasguño de gato (observada en el 2 a 10 por ciento de los casos) es la afección óculoglandular (síndrome de Parinaud). El sitio de inoculación suele ser la conjuntiva palpebral y con menos frecuencia la bulbar, y ambas pueden infectarse. Aparece una lesión ocular no dolorosa que mide 3 a 5 mm y es gris o amarillenta. Existe poco o ningún exudado. Esta lesión ocular primaria persiste por algunas semanas y después sana sin cicatriz. La afección unilateral del ganglio preauricular, asociado en ocasiones a adenopatía cervical ipsilateral, es el otro componente de este síndrome.

En las personas por lo demás sanas son raras las complicaciones durante la enfermedad por rasguño de gato. La infección diseminada puede afectar el hígado, bazo, ganglios linfáticos, médula ósea, vías respiratorias inferiores y ojos. Las manifestaciones neurológicas más comunes son cefalea, obnubilación y coma, que aparecen 1 a 5 semanas después de los síntomas iniciales. Los pacientes mejoran con rapidez en varios días. El 75 por ciento de los pacientes con alteraciones neurológicas tiene un LCR prácticamente normal, el resto tiene pleocitosis (hasta 100 células, sobre todo mononucleares). El electroencefalograma casi siempre muestra alteraciones difusas durante la fase aguda de afección del SNC.

Diagnóstico

La prueba de AFI en suero para anticuerpos anti-*Bartonella* puede ser útil para corroborar el diagnóstico clínico de enfermedad por rasguño de gato.⁶⁶ Sin embargo, no aparecen niveles significativos de IgM e IgG hasta varias semanas después y 1 a 2 meses, respectivamente. Se recomienda tomar muestras de suero pareadas con diferencia de por lo menos 6 semanas porque algunas personas, en especial los que tienen contacto frecuente con gatos, pueden tener niveles de anticuerpos significativos (ver antes). La mayoría de las pruebas de AFI para *Bartonella* disponibles en la actualidad no identifican en forma confiable las diferentes especies.

El aislamiento de organismos de muestras de pacientes con enfermedad por rasguño de gato es raro. Las pruebas de PCR para ADN de *Bartonella* dan resultados positivos en alrededor del 75 por ciento de las muestras de ganglios linfáticos,⁶⁷ pero estos ensayos no siempre están disponibles. La prueba cutánea para enfermedad por rasguño de gato no se recomienda ya, ni se cuenta con la preparación antigénica.

Diagnóstico diferencial

En sus fases iniciales la enfermedad por rasguño de gato puede parecerse a la mononucleosis infecciosa o la toxoplasmosis. Si un ganglio linfático supura, el proceso fluctuante puede sugerir una etiología bacteriana piógena. Si ocurre supuración en el cuello debe sospecharse un higroma quístico, un quiste de un surco branquial o un quiste del conducto tirogloso. Los métodos de cultivo y las tinciones especiales ayudan a distinguir las enfermedades por micobacterias, la tularemia y las infecciones micóticas (v.gr., coccidioidomicosis, histoplasmosis o esporotricosis) de la enfermedad por rasguño de gato. La afección del ojo externo y de los ganglios preauriculares sugiere otras causas diferentes de síndrome de Parinaud, incluyendo tularemia, la fiebre uvoparotídea de la sarcoidosis y la tuberculosis. Sin embargo, la tularemia suele asociarse con exposición a conejos, y los pacientes con fiebre uvoparotídea tienen afección del tracto uveal, más que conjuntival. Las lesiones en ganglios inguinales pueden sugerir linfogranuloma venéreo o sífilis primaria. El estudio de campo oscuro de las lesiones primarias y las pruebas serológicas pueden ayudar a establecer el diagnóstico. En pacientes que presentan características inflamatorias mínimas y no tienen historia de rasguños o contacto con gatos debe considerarse la posibilidad de un padecimiento linfoproliferativo, y la biopsia de ganglio es necesaria para el diagnóstico.

Tratamiento

En casi todos los pacientes la enfermedad por rasguño de gato es autolimitada, tiene un curso benigno durante varios meses y no requiere tratamiento excepto analgésicos, calor local y orientación. Los antibióticos no han demostrado ser de utilidad en la mayoría de los casos que ocurren en pacientes por lo demás sanos. Un pequeño estudio prospectivo, aleatorio y doble ciego sugirió que la azitromicina acelera la resolución de esta enfermedad.⁷⁴ Los pacientes inmunosuprimidos o los que tienen enfermedad diseminada suelen recibir antibióticos, pero no existen aún datos que apoyen su eficacia. Si el ganglio afectado se vuelve cada vez más doloroso y fluctuante la aspiración con aguja (en lugar del drenaje incisional) es la forma preferida de tratamiento.

Reconocimientos

Figura 2 Diapositiva cortesía del Dr. Mark Lebowitz, Mount Sinai Medical Center, New York, New York.

Figura 3 Diapositiva cortesía del Dr. P. Joanne Cornbleet, Stanford University School of Medicine, Stanford, California.

Figura 4 Diapositiva cortesía del Dr. Don Regula, Stanford University School of Medicine, Stanford, California.

Figura 5 Fotografía cortesía del Dr. Clay J. Cockerell, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas.

Bibliografía

1. Azad AF, Beard CB: Rickettsial pathogens and their arthropod vectors. *Emerg Infect Dis* 4:179, 1998
2. Winkler HH: *Rickettsia* species (as organisms). *Annu Rev Microbiol* 44:131, 1990
3. Ereemeeva ME, Silverman DJ: Effects of the antioxidant α -lipoic acid on human umbilical vein endothelial cells infected with *Rickettsia rickettsii*. *Infect Immunol* 66:2290, 1998
4. Clifton DR, Goss RA, Sahni SK, et al: NF- κ B-dependent inhibition of apoptosis is essential for host cell survival during *Rickettsia rickettsii* infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:4646, 1998
5. Walker DH: Rocky Mountain spotted fever: a seasonal alert. *Clin Infect Dis* 20:1111, 1995
6. Kirk JL, Fine DP, Sexton DJ, et al: Rocky Mountain spotted fever: a clinical review based on 48 confirmed cases, 1943–1986. *Medicine (Baltimore)* 69:35, 1990
7. Dalton MJ, Clarke MJ, Holman RC, et al: National surveillance for Rocky Mountain spotted fever, 1981–1992: epidemiologic summary and evaluation of risk factors for fatal outcome. *Am J Trop Med Hyg* 52:405, 1995
8. Sexton DJ, Corey GR: Rocky Mountain “spotless” and “almost spotless” fever: a wolf in sheep's clothing. *Clin Infect Dis* 15:439, 1992
9. Conlon PJ, Procop GW, Fowler V, et al: Predictors of prognosis and risk of acute renal failure in patients with Rocky Mountain spotted fever. *Am J Med* 101:621, 1996

10. Tzianabos T, Anderson BE, McDade JE: Detection of *Rickettsia rickettsii* DNA in clinical specimens by using polymerase chain reaction technology. J Clin Microbiol 27:2866, 1989
11. Dumler JS, Gage WR, Pettis GL, et al: Rapid immunoperoxidase demonstration of *Rickettsia rickettsii* in fixed cutaneous specimens from patients with Rocky Mountain spotted fever. Am J Clin Pathol 93:410, 1990
12. Westerman EL: Rocky Mountain spotless fever: a dilemma for the clinician. Arch Intern Med 142:1106, 1982
13. Kirkland KB, Wilkinson WE, Sexton DJ: Therapeutic delay and mortality in cases of Rocky Mountain spotted fever. Clin Infect Dis 20:1118, 1995
14. Kass EM, Szaniawski WK, Levy H, et al: Rickettsialpox in a New York City hospital, 1980 to 1989. N Engl J Med 331:1612, 1994
15. La Scola B, Raoult D: Laboratory diagnosis of rickettsioses: current approaches to diagnosis of old and new rickettsial diseases. J Clin Microbiol 35:2715, 1997
16. Bella-Cueto F, Font-Creus B, Sequia-Porta F: Comparative, randomized trial of one-day doxycycline versus 10-day tetracycline therapy for Mediterranean spotted fever. J Infect Dis 155:1056, 1987
17. Williams SG, Sacci JB Jr, Schrieffer ME, et al: Typhus and typhuslike rickettsiae associated with opossums and their fleas in Los Angeles County, California. J Clin Microbiol 30:1758, 1992
18. Schrieffer ME, Sacci JB Jr, Dumler JS, et al: Identification of a novel rickettsial infection in a patient diagnosed with murine typhus. J Clin Microbiol 32:949, 1994
19. Dumler JS, Taylor JP, Walker DH: Clinical and laboratory features of murine typhus in south Texas, 1980 through 1987. JAMA 266:1365, 1991
20. Perine PL, Chandler BP, Krause DK, et al: A clinico-epidemiological study of epidemic typhus in Africa. Clin Infect Dis 14:1149, 1992
21. Raoult D, Ndiokubwayo JB, Tissot-Dupont H, et al: Outbreak of epidemic typhus associated with trench fever in Burundi. Lancet 352:353, 1998
22. Murray ES, Baehr G, Schwartzman G, et al: Brill's disease: I. Clinical and laboratory diagnosis. JAMA 142:1059, 1950
23. Green CR, Fishbein D, Gleiberman I: Brill-Zinsser: still with us (letter). JAMA 264:1811, 1990
24. Silpapojakul K, Ukkachoke C, Krisanapan S, et al: Rickettsial meningitis and encephalitis. Arch Intern Med 151:1753, 1991
25. Watt G, Chouriyagune C, Ruangweerayud R, et al: Scrub typhus infections poorly responsive to antibiotics in northern Thailand. Lancet 348:86, 1996
26. Raoult D, Marrie T: Q fever. Clin Infect Dis 20:489, 1995
27. Baca OG, Li YP, Kumar H: Survival of the Q fever agent *Coxiella burnetii* in the phagolysosome. Trends Microbiol 2:476, 1994
28. McCaul TF, Dare AJ, Gannon JP, et al: In vivo endogenous spore formation by *Coxiella burnetii* in Q fever endocarditis. J Clin Pathol 47:978, 1994

29. Spelman DW: Q fever: a study of 111 consecutive cases. *Med J Aust* 1:547, 1982
30. Tissot-Dupont H, Raoult D, Brouqui P, et al: Epidemiologic features and clinical presentation of acute Q fever in hospitalized patients: 323 French cases. *Am J Med* 93:427, 1992
31. Raoult D, Bollini G, Gallais H: Osteoarticular infection due to *Coxiella burnetii*. *J Infect Dis* 159:1159, 1989
32. Brouqui P, Tissot-Dupont H, Drancourt M, et al: Chronic Q fever: ninety-two cases from France, including 27 cases without endocarditis. *Arch Intern Med* 153:642, 1993
33. Tobin MJ, Cahill N, Gearty G, et al: Q fever endocarditis. *Am J Med* 72:396, 1982
34. Soriano F, Camacho MT, Ponte C, et al: Serological differentiation between acute (late control) and endocarditis Q fever. *J Clin Pathol* 46:411, 1993
35. Fournier P-E, Marrie TJ, Raoult D: Diagnosis of Q fever. *J Clin Microbiol* 36:1823, 1998
36. Stein A, Raoult D: Detection of *Coxiella burnetii* by DNA amplification using polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 30:2462, 1992
37. Levy PY, Drancourt M, Etienne J, et al: Comparison of different antibiotic regimens for therapy of 32 cases of Q fever endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 35:533, 1991
38. Rikihisa Y: The tribe Ehrlichieae and ehrlichial diseases. *Clin Microbiol Rev* 4:286, 1991
39. Fritz CL, Glaser CA: Ehrlichiosis. *Infect Dis Clin North Am* 12:123, 1998
40. Bakken JS, Dumler JS, Chen SM, et al: Human granulocytic ehrlichiosis in the upper midwest United States: a new species emerging? *JAMA* 272:212, 1994
41. Dumler JS, Bakken JS: Ehrlichial diseases of humans: emerging tick-borne infections. *Clin Infect Dis* 20:1102, 1995
42. Statewide surveillance for ehrlichiosis—Connecticut and New York, 1994–1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 47:476, 1998
43. Standaert SM, Dawson JE, Schaffner W, et al: Ehrlichiosis in a golf-oriented retirement community. *N Engl J Med* 333:420, 1995
44. Schwartz I, Fish D, Daniels TJ: Prevalence of the rickettsial agent of human granulocytic ehrlichiosis in ticks from a hyperendemic focus of Lyme disease (letter). *N Engl J Med* 337:49, 1997
45. Nadelman RB, Horowitz HW, Hsieh T-C, et al: Simultaneous human granulocytic ehrlichiosis and Lyme borreliosis. *N Engl J Med* 337:27, 1997
46. Katavolos P, Armstrong PM, Dawson JE, et al: Duration of tick attachment required for transmission of granulocytic ehrlichiosis. *J Infect Dis* 177:1422, 1998
47. Fishbein DB, Dawson JE, Robinson LE: Human ehrlichiosis in the United States, 1985 to 1990. *Ann Intern Med* 120:736, 1994

48. Bakken JS, Krueth J, Wilson-Nordskog C, et al: Clinical and laboratory characteristics of human granulocytic ehrlichiosis. JAMA 275:199, 1996
49. Horowitz HW, Kilchevsky E, Haber S, et al: Perinatal transmission of the agent of human granulocytic ehrlichiosis. N Engl J Med 339:375, 1998
50. Dumler JS, Bakken JS: Human granulocytic ehrlichiosis in Wisconsin and Minnesota: a frequent infection with the potential for persistence. J Infect Dis 173:1027, 1996
51. Magnarelli LA, Dumler JS, Anderson JF, et al: Coexistence of antibodies to tick-borne pathogens of babesiosis, ehrlichiosis, and Lyme borreliosis in human sera. J Clin Microbiol 33:3054, 1995
52. Goodman JL, Nelson C, Vitale B, et al: Direct cultivation of the causative agent of human granulocytic ehrlichiosis. N Engl J Med 334:209, 1996
53. Everett ED, Evans KA, Henry RB, et al: Human ehrlichiosis in adults after tick exposure: diagnosis using polymerase chain reaction. Ann Intern Med 120:730, 1994
54. Anderson BE, Neuman MA: *Bartonella* spp. as emerging human pathogens. Clin Microbiol Rev 10:203, 1997
55. Spach DH, Koehler JE: *Bartonella*-associated infections. Infect Dis Clin North Am 12:137, 1998
56. Spach DH, Kanter AS, Dougherty MJ, et al: *Bartonella (Rochalimaea) quintana* bacteremia in inner-city patients with chronic alcoholism. N Engl J Med 332:424, 1995
57. Jackson LA, Spach DH, Kippen DA, et al: Seroprevalence to *Bartonella quintana* among patients at a community clinic in downtown Seattle. J Infect Dis 173:1023, 1996
58. Raoult D, Fournier PE, Drancourt M, et al: Diagnosis of 22 new cases of *Bartonella* endocarditis. Ann Intern Med 125:646, 1996
59. Baorto E, Payne RM, Slater LN, et al: Culture-negative endocarditis due to *Bartonella henselae*. J Pediatr 132:1051, 1998
60. Relman DA, Loutit JS, Schmidt TM, et al: The agent of bacillary angiomatosis: an approach to the identification of uncultured pathogens. N Engl J Med 323:1573, 1990
61. Koehler JE, Quinn FD, Berger TG, et al: Isolation of *Rochalimaea* species from cutaneous and osseous lesions. N Engl J Med 327:1625, 1992
62. Koehler JE, Sanchez MA, Garrido CS, et al: Molecular epidemiology of bartonella infections in patients with bacillary angiomatosis–peliosis. N Engl J Med 337:1876, 1997
63. Koehler JE, Glaser CA, Tappero JW: *Rochalimaea henselae* infection: a new zoonosis with the domestic cat as reservoir. JAMA 271:531, 1994
64. Slater LN, Welch DF, Hensel D, et al: A newly recognized fastidious gram-negative pathogen as a cause of fever and bacteremia. N Engl J Med 323:1587, 1990

65. Jackson LA, Perkins BA, Wenger JD: Cat scratch disease in the United States: an analysis of three national databases. *Am J Public Health* 83:1707, 1993
66. Dalton MJ, Robinson LE, Cooper J, et al: Use of *Bartonella* antigens for serologic diagnosis of cat-scratch disease at a national referral center. *Arch Intern Med* 155:1670, 1995
67. Bergmans AMC, Groothedde JW, Schellekens JFP, et al: Etiology of cat scratch disease: comparison of polymerase chain reaction detection of *Bartonella* (formerly *Rochalimaea*) and *Afipia felis* DNA with serology and skin tests. *J Infect Dis* 171:916, 1995
68. Kordick DL, Hilyard EJ, Hadfield TL, et al: *Bartonella clarridgeiae*, a newly recognized zoonotic pathogen causing inoculation papules, fever, and lymphadenopathy (cat scratch disease). *J Clin Microbiol* 35:1813, 1997
69. Giladi M, Avidor B, Kletter Y, et al: Cat scratch disease: the rare role of *Afipia felis*. *J Clin Microbiol* 36:2499, 1998
70. Hamilton DH, Zangwill KM, Hadler JL, et al: Cat-scratch disease—Connecticut, 1992–1993. *J Infect Dis* 172:570, 1995
71. Jameson P, Greene C, Regnery R, et al: Prevalence of *Bartonella henselae* antibodies in pet cats throughout regions of North America. *J Infect Dis* 172:1145, 1995
72. Encephalitis associated with cat scratch disease—Broward and Palm Beach counties, Florida, 1994. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 43:909, 1994
73. Carithers HA: Cat-scratch disease: an overview based on a study of 1,200 patients. *Am J Dis Child* 139:1124, 1985
74. Bass JW, Freitas BC, Freitas AD, et al: Prospective randomized double blind placebo-controlled evaluation of azithromycin for treatment of cat-scratch disease. *Pediatr Infect Dis J* 17:447, 1998

Figuras

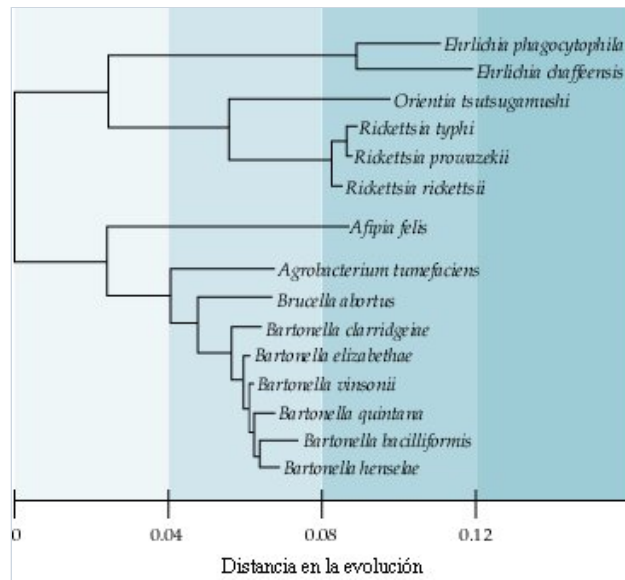


Figura 1 Árbol filogenético de algunas alfa-proteobacterias. La figura muestra un árbol filogenético de algunas alfa-proteobacterias. La mayoría de las rickettsias conocidas que son patógenas para los humanos se clasifican dentro de este grupo. La distancia en la evolución se expresa en término de mutaciones puntiformes por secuencia de ARN ribosomal 16S. La distancia en la evolución entre dos organismos cualquiera es proporcional a la suma de los segmentos lineales horizontales que los conectan. Las ramificaciones indican posibles ancestros comunes en la evolución.



Figura 2 Fiebre manchada de las Montañas Rocosas. Máculas purpúricas en la palma y muñeca de un paciente con fiebre manchada de las Montañas Rocosas.

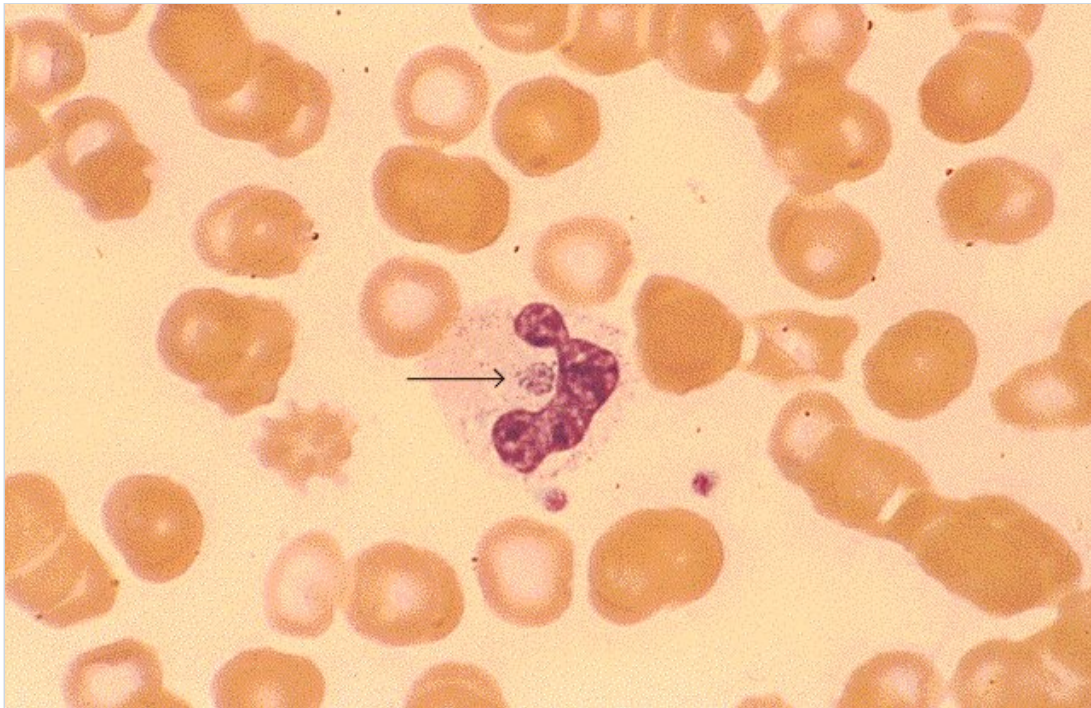


Figura 3 Ehrlichiosis humana granulocítica En este frotis de sangre periférica de un paciente con ehrlichiosis humana granulocítica se observa una mórula de ehrlichia redonda típica en el centro del neutrófilo, adyacente a los lóbulos del núcleo (flecha). Pueden observarse dos plaquetas abajo y a la derecha del neutrófilo, para comparación. Se usó tinción de Wright-Giemsa; magnificación original: x 370.

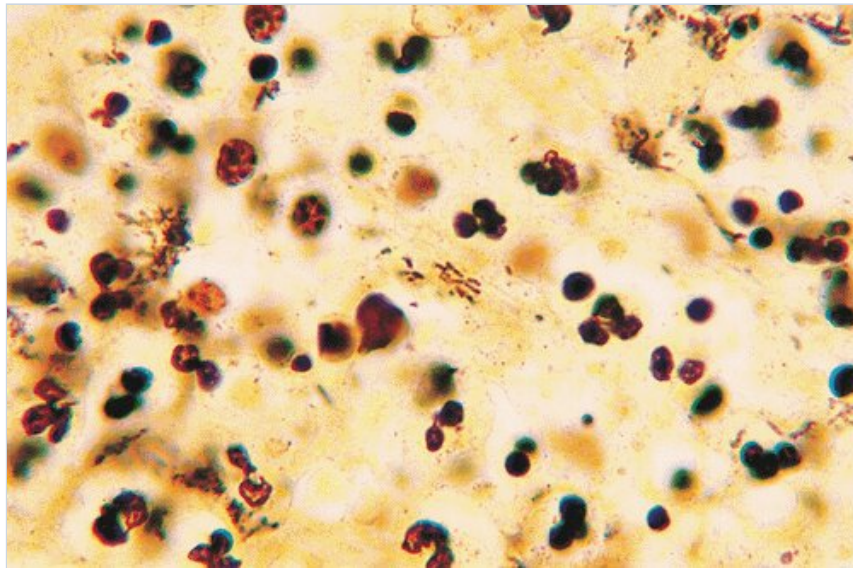


Figura 4 Angiomatosis bacilar: microscopía En un nódulo esplénico de un paciente con angiomatosis bacilar teñido con Warthin-Starry se observan acúmulos de bacilos pleomórficos argirofílicos.



Figura 5 Angiomatosis bacilar: lesión cutánea Se muestra una lesión cutánea papular y superficial de angiomatosis bacilar. Las lesiones pueden aparecer también en la dermis o el tejido subcutáneo.

XVIII ENDOCARDITIS INFECCIOSA

DR. ADOLF W. KARCHMER

DR. MORTON N. SWARTZ

Etiología y epidemiología

La endocarditis infecciosa es una infección microbiana localizada sobre las válvulas cardíacas o sobre el endocardio mural. Infecciones análogas denominadas endaortitis y endarteritis infecciosa se localizan sobre la superficie endotelial de la aorta y las grandes arterias, respectivamente. No obstante que la mayoría de estas infecciones son causadas por bacterias, es más apropiado el término general de endocarditis infecciosa que el de endocarditis bacteriana, debido a que la endocarditis también puede ser producida por hongos, rickettsias o clamidias.

Con base en su evolución clínica, la endocarditis se clasifica en aguda o subaguda (cuando se prolonga por más de seis semanas). Otras dos formas de endocarditis se distinguen en vista de que son únicas y justifican su consideración individual: la endocarditis de prótesis valvulares y la endocarditis relacionada con el abuso de drogas. Estas dos entidades pueden presentarse en forma aguda o subaguda.

Casi todas las especies bacterianas han sido implicadas en los casos de endocarditis bacteriana (EB). La bacteriología de la endocarditis de las válvulas nativas ha cambiado mucho desde la aparición del tratamiento antibiótico. Antes de 1960 el estreptococo viridans era el agente etiológico en el 60 a 70 por ciento de todos los casos de EB, y *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria gonorrhoeae* también eran causas importantes.^{1,2} A partir de los años 60, los estreptococo viridans y de otro tipo causan el 35 a 40 por ciento de la EB. *S. pneumoniae* provoca el uno a dos por ciento de los casos, y rara vez se encuentra endocarditis gonocócica [ver tabla 1].¹⁻⁵ *Staphylococcus aureus* se ha convertido en una causa frecuente de EB de válvulas nativas durante las últimas tres décadas, y es una causa especialmente importante de EB de adquisición nosocomial, así como de EB en adictos a drogas intravenosas. Los enterococos, los estafilococos coagulasa negativa y los bacilos gram negativos ocasionaron cada uno el cinco a 10 por ciento de los casos de endocarditis de 1960 a 1992. Los bacilos gram negativos causan endocarditis entre adictos a drogas intravenosas, encontrándose con frecuencia *Pseudomonas aeruginosa*, *P. cepacia* y *Serratia marcescens*.⁶⁻⁸ En ocasiones también ocurre endocarditis en este grupo de pacientes asociada con bacteremia por enterobacterias, incluyendo *Salmonella*. Alrededor de la mitad de los casos debidos a bacterias gram negativas son resultado de infección por cocobacilos gram negativos a los que se conoce en forma colectiva como organismos HACEK (*Hemophilus aphrophilus* y otras especies de *Hemophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*). La endocarditis por organismos HACEK ocurre con frecuencia en pacientes con alteraciones valvulares previas y se presenta como una infección subaguda. Ocurre endocarditis micótica en adictos a drogas intravenosas, en pacientes que tienen catéteres venosos centrales por periodos prolongados y en pacientes sometidos a implantes de válvulas cardíacas protésicas.⁹ Un factor importante en la ocurrencia de la endocarditis con cultivo aparentemente negativo es la administración previa de antibióticos. Cuando no interfieren los antibióticos administrados antes, las técnicas modernas de laboratorio (incluyendo la incubación prolongada en atmósferas enriquecidas con cinco a 10 por ciento de bióxido de carbono y el subcultivo de hemocultivos en medio enriquecido) permite recuperar organismos de la sangre en el 95 por ciento de los pacientes con endocarditis. La mejoría en los métodos de laboratorio contribuye al mayor número de organismos HACEK identificados como causa de endocarditis de válvulas nativas y protésicas, y a la identificación de especies de *Legionella*, *Bartonella* (antes *Rochalimaea*) y otros organismos de crecimiento difícil que causan endocarditis.¹⁰⁻¹² La frecuencia de endocarditis

infecciosa sin una causa demostrable se ha reducido aún más empleando técnicas especiales para identificar hongos, *Coxiella burnetti* y *Chlamydia psittaci*, y por el mejor diagnóstico del mixoma auricular, la endocarditis trombótica no bacteriana (incluyendo el síndrome de anticuerpos antifosfolípido) y otras condiciones que pueden simular endocarditis.

Tabla 1 Microbiología de la endocarditis en válvulas nativas en hospitales urbanos		
Organismos	Casos (%)	
	1960-1970* (N=611)	1975-990†‡ (N=392)
<i>Streptococcus</i>	42	34
<i>Enterococcus</i>	10	6
<i>Staphylococcus aureus</i>	20	40
Estafilococos coagulasa negativa	7	5
Bacilos gram negativos	7	6
Hongos	-	2
Diversos/polimicrobiana	4	3
Cultivos negativos	10	4
* Ver referencia 1-3.		
† Ver referencias 4 y 5.		
‡ El 12% de los casos ocurre entre adictos a drogas intravenosas.		

Aunque la incidencia de endocarditis infecciosa ha permanecido estable durante las últimas cuatro décadas, han cambiado otros aspectos de la epidemiología de esta enfermedad. La incidencia de endocarditis era en promedio de 3.8 casos por 100,000 personas-año en el Condado de Olmsted, Minnesota, de 1950 a 1981.¹³ Las incidencias reportadas en Louisiana, Inglaterra y Holanda durante la mitad de la década de los 80 variaron de 1.7 a 2.1 casos por 100,000 personas-año.¹⁴⁻¹⁶ La edad de los pacientes con endocarditis ha aumentado. Durante la era preantibiótica la edad promedio de los pacientes con endocarditis era de 32 a 39 años;¹⁷ en series recientes el 50 por ciento de los pacientes son mayores de 50 años.^{5,15} La cardiopatía reumática, que era una causa importante de alteración valvular previa entre pacientes con endocarditis antes de 1950, ha sido sustrato mucho menos común de la misma desde 1970. Durante el mismo periodo, las enfermedades valvulares degenerativas, como la estenosis calcificada de la aorta, el anillo valvular mitral calcificado y el prolapso de la válvula mitral, se han detectado como factores de predisposición más comunes para endocarditis.^{18,19} Además, la endocarditis asociada con abuso de drogas intravenosas y válvulas cardíacas protésicas y la endocarditis adquirida en el ámbito nosocomial constituyen formas de la enfermedad que son clínica y epidemiológicamente distintas.

ENDOCARDITIS BACTERIANA SUBAGUDA

La evolución clínica de la endocarditis puede ofrecer la clave para establecer el microorganismo infectante y el pronóstico. La endocarditis bacteriana subaguda (EBS), con duración de más de seis semanas, puede ser producida por diversas bacterias relativamente virulentas. Por lo general las bacterias causales son miembros de la flora habitual. Estos agentes carecen de suficiente virulencia para iniciar la infección en un corazón normal, pero son capaces de establecer un foco infeccioso en

válvulas deformes o en el sitio de lesiones cardíacas congénitas. Los agentes más comunes son las especies estreptocócicas, muchos de los cuales pertenecen a la flora normal de la cavidad oral.

Por medio de la seroagrupación de Lancefield, los estreptococos causantes de endocarditis se pueden clasificar de manera adecuada. Aproximadamente un 40 por ciento pertenecen al grupo D, un 10 por ciento al grupo H (*S. sanguis*) y un 15 por ciento a otros serogrupos incluyendo al B, C, G y K. Aproximadamente el cinco por ciento son anaeróbicos, el 30 a 35 por ciento restante pertenecen a estreptococos no agrupables. El estreptococo viridans no pertenece a una sola especie o un serogrupo de Lancefield, sino que las cepas se agrupan juntas por su capacidad para producir una reacción alfa cuando crecen en agar sangre. Se encuentra con frecuencia en la mucosa oral y en los surcos gingivales y penetra en forma transitoria al torrente sanguíneo desde estos sitios.

Los enterococos, principalmente *Enterococcus faecalis* y *E. faecium*, y el estreptococo no enterococo del grupo D *S. bovis*, son causas importantes de EBS. La puerta de entrada para que *S. bovis* cause endocarditis o bacteremia suele ser una lesión maligna o premaligna en el colon.²⁰ Los enterococos se encuentran con frecuencia en el tubo digestivo bajo, la vía genitourinaria femenina y alrededor del periné. También son causa de infección de vías urinarias en mujeres y en varones con obstrucción prostática. La bacteremia que surge de estos sitios, en especial después de la instrumentación, puede ser el origen de la endocarditis. La endocarditis enterocócica suele ser una enfermedad subaguda, pero en ocasiones es aguda.

Varias otras especies bacterianas producen EBS, pero con mucha menos frecuencia que las especies estreptocócicas. Estas incluyen algunos de los organismos HACEK (*H. aphrophilus*, *A. actinomycetemcomitans*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae* y *C. hominis*)²¹⁻²³ y especies de *Bartonella*.¹⁰⁻¹² En ocasiones *S. epidermidis* es el agente etiológico de la EBS. La mayoría de los casos de endocarditis por *S. aureus* son agudos, pero este organismo puede causar EBS en algunos pacientes. La endocarditis por difteroides es rara, y en la mayoría de los casos se asocia con válvulas cardíacas protésicas.²⁴ Algunos tipos muy raros de endocarditis infecciosa no bacteriana producen un cuadro clínico de tipo subagudo. La endocarditis de la fiebre Q, causada por *C. burnetti*, ocurre asociada con valvulopatía previa, y es una de las formas más indolentes de endocarditis infecciosa.²⁵ Se ha reportado en varios pacientes endocarditis infecciosa por *C. psittaci*.²⁶

ENDOCARDITIS BACTERIANA AGUDA

La endocarditis bacteriana aguda (EBA) es causada con frecuencia por microorganismos que son más virulentos que los agentes de la EBS. Los agentes de la endocarditis bacteriana aguda son capaces de atacar las válvulas y el endocardio mural del corazón normal, y pueden establecer abscesos a partir de embolias sépticas. Entre los microorganismos etiológicos se encuentran: *S. aureus*, la causa más frecuente, *S. pneumoniae*, *Streptococcus* del grupo A, *N. gonorrhoeae*, *Salmonella* y otros miembros de la familia de las enterobacteriáceas,²⁷ y *P. aeruginosa*. También se han relacionado como causa de endocarditis infecciosa a la especie del género *Salmonella*, dando lugar a bacteremia continua en ausencia de soplos cardíacos o de un foco intracardiaco evidente.²⁸ La endocarditis por bacilos entéricos gram negativos es muy poco común y se presenta con menor frecuencia que la endocarditis por *Pseudomonas*, la cual se observa predominantemente en individuos que usan drogas por vía intravenosa.

Patogenia

Los factores predisponentes para el desarrollo de EBS incluyen el daño previo a las válvulas cardíacas, como en la insuficiencia mitral, o una situación hemodinámica anormal producida por una alteración congénita como los defectos del tabique ventricular. Estas alteraciones crean un efecto tipo Venturi cuando la sangre pasa de un área de alta presión hacia una cavidad de baja presión a través de un orificio. Las plaquetas se adhieren a la válvula anormal o al endocardio subyacente y se forma un coágulo de fibrina en el área de la cavidad de baja presión.²⁹ Durante la bacteremia transitoria, las bacterias se adhieren a la válvula o endocardio mural, o al agregado de fibrina y plaquetas. Esta secuencia de eventos se ha simulado en el modelo de endocarditis en el conejo. En primer lugar, se coloca un catéter de polietileno en el corazón para

inducir una vegetación estéril de fibrina y plaquetas en el endocardio, y a continuación esta vegetación se infecta por inyección intravenosa de bacterias.³⁰ Se observa el desarrollo de grandes colonias de bacterias en la malla de fibrina, la cual parece presentar una barrera física eficaz contra la entrada de leucocitos polimorfonucleares.

Entre los estreptococos que causan con más frecuencia EBS se encuentran cuatro especies: *S. mutans* y *S. mitior* (estreptococos viridans), *S. sanguis* (grupo H) y *S. bovis* (grupo D). Estos microorganismos producen con frecuencia dextranos extracelulares, los cuales probablemente son importantes en la patogenia de la endocarditis estreptocócica al proporcionar un medio para su adherencia a las válvulas del corazón.³¹ En comparación, otras especies de estreptococos que no son productoras de dextranos dan lugar a endocarditis con mucho menos frecuencia.

Las especies relacionadas con frecuencia con endocarditis, como los enterococos, los estreptococos viridans y *S. aureus*, tienen mayor adherencia in vitro a las válvulas aórticas que las especies que causan endocarditis con poca frecuencia, como *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*.³²

La EBS afecta con más frecuencia las cavidades izquierdas del corazón, en particular las válvulas insuficientes. La válvula mitral se afecta con mayor frecuencia que la aórtica. Una corriente regurgitante, a través de una válvula aórtica incompetente, suele dar como resultado lesiones sobre el lado ventricular de la válvula aórtica y sobre la valva aórtica de la válvula mitral. La endocarditis del lado derecho, relacionada con la válvula tricúspide, es más frecuente que la relacionada con la válvula pulmonar, y se debe en general a microorganismos piógenos, siendo más a común en drogadictos que usan la vía intravenosa. También son susceptibles a la EB las válvulas aórticas deformadas por la sífilis o la estenosis aórtica calcárea. Diversas malformaciones congénitas predisponen al desarrollo de EB, incluyendo defectos del tabique ventricular, válvula aórtica bicúspide, estenosis aórtica, estenosis pulmonar, tetralogía de Fallot, cardiopatías cianógenas complejas, cortocircuitos arteriales sistémicos y pulmonares, conducto arterioso permeable y coartación de la aorta. Los defectos del tabique auricular del tipo ostium secundum no complicado son sólo en muy raras ocasiones el sitio de la endocarditis. La cardiomiopatía hipertrófica idiopática predispone a la endocarditis sobre la válvula aórtica o sobre la valva anterior de la válvula mitral.

Desde mediados de los años 70, el prolapso de la válvula mitral, por lo general acompañado de insuficiencia mitral, ha sido una alteración valvular predisponente común.³³

Puede desarrollarse EBA en un corazón enteramente normal o injertarse en lesiones cardíacas congénitas o adquiridas. La historia o examen clínico suele revelar el antecedente de una infección piógena como neumonía neumocócica o meningitis, abscesos estafilocócicos o furunculosis. En forma alternativa, pueden descubrirse factores predisponentes como abuso de drogas intravenosas o bacteremia nosocomial secundaria a alimentación intravenosa.

La EBA puede desarrollarse en un corazón completamente normal, o injertarse en lesiones cardíacas congénitas o adquiridas. La historia clínica a menudo revela el antecedente de una infección piógena como neumonía o meningitis neumocócica, abscesos por estafilococos o furunculosis. De manera alterna, pueden detectarse otros factores predisponentes como el abuso de drogas intravenosas o bacteremia nosocomial secundaria a la alimentación intravenosa.

Presentaciones clínicas

ENDOCARDITIS BACTERIANA SUBAGUDA

Los síntomas de la EBS suelen comenzar en forma insidiosa, son inespecíficos y pueden persistir durante varios meses. Las molestias más notables son: fiebre, diaforesis, mialgias, malestar, fatiga, artralgias y debilidad. Menos del cinco por ciento de los pacientes están afebriles, y este tipo de pacientes suele ser de edad avanzada o tener desnutrición importante o azoemia. La anorexia es un dato casi constante; de hecho, su ausencia origina serias dudas acerca del diagnóstico de EBS, a

menos que se encuentre en etapas muy tempranas del curso de la enfermedad. La sensación de frío es frecuente, pero los escalofríos francos son excepcionales. En ocasiones, los pacientes con EBS del lado izquierdo tienen tos no productiva que hace sospechar que el pulmón es el sitio primario de la enfermedad. El mecanismo de la tos es incierto, y esta desaparece de una a dos semanas después de iniciar el tratamiento.

En ocasiones las manifestaciones de la EBS se definen claramente desde el inicio. En la actualidad, como consecuencia del mayor conocimiento de esta enfermedad, el diagnóstico se realiza en etapas más tempranas que en épocas pasadas, y ya no se observan muchas de las manifestaciones clásicas de la EBS, como los dedos en palillo de tambor y los nódulos de Osler. En algunos pacientes con EBS, la fiebre y los síntomas inespecíficos, en presencia de una lesión cardíaca predisponente, son las únicas manifestaciones de la enfermedad. En la endocarditis se afectan diversos órganos, que pueden ser el origen de los síntomas de presentación del paciente. Por lo tanto, el diagnóstico puede ser obscuro, porque sólo estén presentes síntomas inespecíficos, o porque se afecte en formas notable un solo sistema orgánico. En esta última situación se pueden presentar signos de meningitis, embolias cerebrales o glomerulonefritis, y como consecuencia, la atención del médico se orienta hacia el sistema nervioso central o los riñones como el sitio primario de la enfermedad.

Manifestaciones cutáneas

Ocurren petequias en la conjuntivas [ver figura 1], en la orofaringe y en la piel, y son especialmente frecuentes en las extremidades, sobretudo en las inferiores, en las que pueden ser muy abundantes.

Figura 1a Lesión de Janeway	Figura 1b Petequias conjuntivales	Figura 1c Lesiones embólicas por endocarditis

Las petequias pueden continuar apareciendo por algunas semanas durante el curso de un tratamiento antibiótico satisfactorio. Las hemorragias subungueales lineales en astilla que se localizan en la porción media del lecho de la uña son una característica de la EBS, las que se encuentran en la porción distal del lecho ungueal son causadas por traumatismos. Los nódulos de Osler son pequeñas nodulaciones subcutáneas dolorosas y purpúricas que se desarrollan en las yemas de los dedos y desaparecen en varios días; se presentan en el cinco por ciento de los pacientes con endocarditis bacteriana. En la endocarditis aguda los nódulos de Osler pueden indicar microembolias sépticas. En la EBS todavía no está bien definido si la naturaleza de las lesiones es embólica o si representan una vasculitis de vasos pequeños de origen inmunológico.³⁴ Pequeñas áreas hemorrágicas o eritematosas, indoloras y ligeramente nodulares, denominadas lesiones de Janeway, se observan en las palmas o en las plantas de los pies en los pacientes con EBS o con mayor frecuencia, con EBA [ver figura 1].

Manifestaciones musculoesqueléticas

En el 40 a 50 por ciento de los pacientes con endocarditis se presentan artralgiás, mialgiás, artritis o dolor lumbar; en cerca de la mitad de estos pacientes estos síntomas representan las manifestaciones iniciales o más importantes de la enfermedad.³⁵ La artritis puede ser mono o poliarticular. También se presenta flogosis articular franca, pero ésta es menos común que la presencia de articulaciones rojas, calientes y dolorosas. Puede ocurrir artritis séptica en la EBA, pero no es una manifestación de la EBS. Existe factor reumatoide positivo en el 25 a 50 por ciento de los pacientes con endocarditis de más de seis semanas de duración, anticuerpos antinucleares en algunos pacientes con endocarditis infecciosa y complejos inmunes circulantes en más del 90 por ciento de los individuos con la enfermedad.³⁶ Estos hallazgos sugieren que un proceso inmunológico probablemente está relacionados en la génesis de los síntomas articulares. Como resultado del diagnóstico más temprano y de un tratamiento más eficaz, en la actualidad los dedos en palillo de tambor se observan sólo

en el 15 por ciento de los casos de EBS. Cerca del 10 por ciento de los pacientes con endocarditis experimentan lumbargia. En ocasiones la causa del dolor dorsal es una osteomielitis vertebral invasora. Todas las manifestaciones musculoesqueléticas de la EBS tienden a desaparecer dentro de la primera o segunda semana del tratamiento con antibióticos.

Manifestaciones oculares

En la retina se observan petequias y hemorragias en forma de flama. Las manchas de Roth son áreas blancas de forma oval localizadas en la retina y rodeadas por una zona de hemorragia;³⁷ se presentan en escaso número, en cerca del cinco por ciento de los pacientes con endocarditis bacteriana. Las manchas de Roth no son patognomónicas de endocarditis, y pueden observarse en pacientes con anemia severa o con enfermedades del tejido conjuntivo.

La endoftalmitis es una complicación ocasional de la endocarditis debida a gérmenes virulentos. A menos de que se realice un diagnóstico rápido y se instituya tratamiento oportuno, la endoftalmitis puede ocasionar ceguera.

Esplenomegalia

Se presenta esplenomegalia palpable en aproximadamente un tercio de los pacientes con endocarditis bacteriana, y es más común en la EBS que en la EBA. Con poca frecuencia un absceso esplénico puede ser la causa de la fiebre continua cuando la endocarditis se ha controlado con el tratamiento antibiótico.

Manifestaciones renales

En el 50 por ciento de los individuos con endocarditis bacteriana se observa hematuria microscópica. Se describen cuatro tipos de lesión renal:

Infartos renales secundarios a embolización Las manifestaciones clínicas consisten en hematuria y dolor en el flanco, siendo poco frecuente la insuficiencia renal.

Glomerulonefritis membranoproliferativa difusa El depósito granular o nodular de IgG, IgM y complemento en la membrana basal glomerular o en la membrana basal en localización subepitelial o subendotelial indica que la glomerulonefritis membranoproliferativa es una nefritis por complejos inmunes.³⁸ Los niveles séricos del complemento están disminuidos. Se ha identificado antígeno estreptocócico mediante técnicas de inmunofluorescencia indirecta en los depósitos glomerulares de la glomerulonefritis proliferativa difusa de la EBS.³⁹ La presencia frecuente de complejos inmunes circulantes y factor reumatoide en esta enfermedad es compatible con el concepto de que la lesión renal es una enfermedad por depósitos inmunes. La glomerulonefritis proliferativa difusa que se presenta en la endocarditis, puede causar insuficiencia renal grave que suele mejorar después del tratamiento de la infección.^{25,39}

Glomerulonefritis focal "embólica" Originalmente se consideraba que las lesiones glomerulares focales en la glomerulonefritis "embólica" resultaban de pequeñas embolias bacterianas que destruían segmentos de los ovillos glomerulares. En la actualidad se considera que esta alteración es una forma adicional de enfermedad por complejos inmunes, acompañada en ocasiones por insuficiencia renal.

Abscesos renales Los abscesos renales se presentan en la EBA cuando el agente etiológico es un microorganismo piógeno como *S. aureus*. La infección renal se desarrolla a partir de embolización séptica o como consecuencia de la siembra hematógena de los microorganismos por la bacteremia continua característica de la endocarditis. Estos abscesos pueden ser la causa de la persistencia de la fiebre en casos de EBA incluso cuando se ha logrado el control de la infección valvular con el tratamiento antimicrobiano.

Fenómenos tromboembólicos

Cerca de una tercera parte de los pacientes con endocarditis sufre episodios embólicos importantes. Las embolias cerebrales (ver adelante) producen signos neurológicos compatibles con un evento cerebrovascular. Puede producirse un cuadro de ceguera súbita por embolias a la arteria central de la retina. Las embolias mesentéricas dan lugar a dolor abdominal agudo, íleo y melena. Las embolias esplénicas, con o sin absceso, producen dolor en el cuadrante superior izquierdo del abdomen, irradiado hacia el hombro izquierdo, y puede auscultarse un frote de fricción esplénico, formándose un pequeño derrame plural. Las embolias periféricas se manifiestan por dolor en los dedos o gangrena de las extremidades; cuando las embolias ocluyen arterias grandes sugieren la presencia de endocarditis micótica, endocarditis marántica o mixoma auricular izquierdo o, en ocasiones, endocarditis por *S. aureus*. El infarto séptico no es una característica de la EBS debido a la naturaleza relativamente inocua de los agentes infectantes, pero es un rasgo distintivo de la EBA, en la cual los agentes etiológicos suelen ser muy virulentos y capaces de formar abscesos. La incidencia de embolia arterial disminuye 10 veces durante las dos semanas iniciales del tratamiento antibiótico.⁴⁰

Las embolias pulmonares se presentan en la endocarditis del lado derecho del corazón, siendo frecuentes los infartos pulmonares y la neumonía. Estas embolias son producidas por bacterias virulentas como *S. aureus* y *P. aeruginosa*. Por consiguiente, tienden a producir necrosis y se acompañan de abscesos pulmonares, empiema y pnoneumotórax. Cuando las manifestaciones pulmonares son las más aparentes, inicialmente desvían la atención hacia el pulmón como el sitio primario de la infección, dando lugar al diagnóstico erróneo de neumonía. Las embolias coronarias, que pueden ser estériles en la EBS y estériles o sépticas en la EBA, se encuentran hasta en un 50 por ciento de los casos como hallazgos de necropsia.²⁹ Las embolias coronarias se sospechan clínicamente sólo en forma esporádica, pero ocasionalmente se manifiestan como un infarto del miocardio típico.

Aneurismas micóticos

En la EBS los aneurismas micóticos periféricos son el resultado de la oclusión embólica de los vasa vasorum o del depósito de complejos inmunes en la pared arterial.²⁹ En la EBA la invasión bacteriana directa de la pared arterial es la responsable de la formación del aneurisma. En la EBS el aneurisma se desarrolla durante la etapa activa de la enfermedad, y llega a pasar inadvertido por meses después de que se ha erradicado la infección valvular; para ese momento el aneurisma es estéril.

Los aneurismas pueden formarse en cualquier arteria. La palpación de las arterias branquiales, ilíacas externas y poplíteas, así como. La auscultación abdominal en busca de soplos, deben ser parte de la rutina en la exploración inicial de los pacientes con sospecha de endocarditis, y del examen físico final cuando se termina el tratamiento con antibióticos. Las manifestaciones clínicas pueden ser dolor, una masa pulsátil, evidencia de presión sobre estructuras adyacentes o el desarrollo súbito de un hematoma en expansión o de signos de pérdida sanguínea importante. La excisión quirúrgica para evitar la ruptura está indicada en los aneurismas de tamaño importante que son accesibles.

Manifestaciones neurológicas

Se desarrollan complicaciones neurológicas en el 30 a 40 por ciento de los pacientes con endocarditis. La embolia cerebral es la complicación más común, y se presenta en cerca del 15 por ciento de los pacientes.⁴¹ Las embolias obstruyen con más frecuencia la arteria cerebral media o una de sus ramas, dando lugar a hemiparesia y déficit hemisensorial contralateral. Las bacterias se encuentran muy poco en los vasos ocluidos o tejidos circunvecinos. Una embolia cerebral puede ser la manifestación inicial de la endocarditis, también llega a presentarse durante el curso del tratamiento, y no necesariamente indica fracaso del programa terapéutico. Las embolias cerebrales son más frecuentes en pacientes con infección de la válvula mitral y en individuos que cursan con EBA. Además del alojamiento de los émbolos en las arterias cerebrales

principales, un pequeño número de pacientes tienen infartos embólicos microscópicos múltiples, los cuales se manifiestan con alteraciones en el nivel de conciencia, convulsiones, signos neurológicos focales fluctuantes o todos los datos anteriores. Como en el caso de la embolia arterial, los eventos embólicos cerebrales disminuyen en frecuencia después de varias semanas de tratamiento antibiótico.^{40,42}

Los aneurismas micóticos cerebrales se desarrollan en el dos al 10 por ciento de los pacientes con endocarditis bacteriana, y se pueden manifestar como hemorragia subaracnoidea o cerebral súbita, o como enfermedad vascular embólica seguida de hemorragia intracerebral. La cefalea focal persistente puede indicar la presencia de un aneurisma antes de su ruptura. Los aneurismas se observan con más frecuencia en la EBA que en la EBS. El tratamiento del aneurisma micótico que ha sido identificado por angiografía, dependerá de su localización, de la presencia o ausencia de hemorragia, y de la evolución clínica. Se ha demostrado por angiografía la curación de los aneurismas micóticos durante el tratamiento de la endocarditis.⁴⁴ Sin embargo, los aneurismas que muestran fuga de medio de contraste deben extirparse quirúrgicamente, siempre y cuando sean accesibles.

El absceso cerebral macroscópico es muy raro en la endocarditis bacteriana. En la EBA, pueden formarse abscesos pequeños múltiples, generalmente por *S. aureus*, como resultado de embolias sépticas.

Las convulsiones, por lo general consecuencia de embolias, y la encefalopatía tóxica, son otras complicaciones cerebrales de la endocarditis. En algunos pacientes se observa pleocitosis del líquido cefalorraquídeo. Otros pacientes tienen meningitis con un perfil de LCR purulento. Los pacientes con EBS pueden tener un perfil de LCR aséptico.

Manifestaciones cardiacas

Las manifestaciones cardiacas de la EBS son las de la lesión congénita o valvular de fondo. En más del 90 por ciento de los pacientes con EBS se detectan soplos cardiacos, pero estos no se encuentran en cuando menos un tercio de los individuos con EBA. Los soplos pueden ser leves en intensidad y catalogados en forma errónea como inocentes o funcionales, en especial en los pacientes ancianos que tienen cierto grado de enfermedad aórtica calcificada. Los soplos cambiantes no son comunes en la EBS, pero pueden ocurrir en la EBA, donde representan un signo importante para el diagnóstico. Los cambios leves en la intensidad de un soplo, en especial de un soplo sistólico, se relacionan con el desarrollo de anemia, fiebre elevada o taquicardia, por lo que a menudo son de escasa importancia. La aparición de un nuevo soplo aórtico diastólico sugiere dilatación del anillo aórtico o destrucción de una valva aórtica. El inicio súbito de un soplo pansistólico mitral intenso, acompañado de un soplo mesodiastólico, sugiere la ruptura de una cuerda tendinosa.

ENDOCARDITIS BACTERIANA AGUDA

El inicio suele ser súbito y son comunes los calosfríos. La enfermedad es rápidamente progresiva, con fiebre elevada y a menudo remitente, de 39.4 a 40.6 °C. Las manifestaciones cutáneas, en particular las petequias, llegan a ser notables, sobretodo cuando el agente etiológico es *S. aureus*. En ocasiones las manifestaciones clínicas de un paciente con endocarditis aguda por *S. aureus* semejan las características de la meningococcemia aguda en varios aspectos: lesiones cutáneas semejantes incluyendo petequias, púrpura y gangrena focal; alteraciones hematológicas similares, principalmente coagulación intravascular diseminada; y signos neurológicos comunes como rigidez de nuca y pleocitosis del LCR.⁴⁵ Sin embargo, la tinción de Gram del LCR no revela organismos en los pacientes con signos meníngeos y pleocitosis que son causados por un infarto cerebral embólico, cerebritis o microabscesos estafilocócicos, en lugar de meningitis meningocócica. La presencia de petequias pustulosas o de púrpura purulenta es muy sugestiva de bacteremia por *S. aureus* relacionada con endocarditis, más que de meningococcemia [ver figura 1]. Son indispensables el cultivo y el frotis con tinción de Gram del aspirado de una lesión dérmica, ya que pueden revelar en forma rápida el agente etiológico y guiar el tratamiento antibiótico adecuado durante las primeras 24 horas.

En la EBA son comunes las manifestaciones embólicas, especialmente en el sistema nervioso central y los riñones. Las infecciones metastáticas en huesos, riñones, cerebro y pulmones se presentan como consecuencia de embolias sépticas o de bacteremia sostenida. También aparecen nódulos de Osler, pero con menos frecuencia que en la EBS. Las lesiones de Janeway se encuentran sobre las palmas y plantas en el cinco al 10 por ciento de los pacientes con endocarditis por *S. aureus*.

La endocarditis bacteriana aguda se presenta incluso en ausencia de soplos cardiacos. En la EBA, la aparición súbita a los pocos días, de un soplo nuevo, en particular si se trata de un soplo de insuficiencia valvular, es muy sugestiva de destrucción valvular y confirma el diagnóstico. Estos cambios pueden causar insuficiencia cardiaca congestiva y requieren de sustitución valvular inmediata.

ENDOCARDITIS RELACIONADA CON EL ABUSO DE DROGAS

Se calcula que la incidencia anual de endocarditis en las personas que se aplican drogas por vía intravenosa oscila del 0.2 al 2.0 por ciento. Del 70 al 80 por ciento de los drogadictos no tienen antecedentes ni signos clínicos de cardiopatía valvular previa en el momento del ataque inicial de la endocarditis. Se considera que la inyección intravenosa repetida de partículas y otros materiales extraños predispone al desarrollo de endocarditis al promover el daño endocárdico microscópico con formación de trombos plaquetarios, en los que se alojan los microorganismos circulantes. Esta hipótesis parece ser más aplicable a la endocarditis de cavidades derechas, que a la de cavidades izquierdas. De hecho, en 270 adictos a drogas con endocarditis, el sitio más frecuente de infección fue la válvula tricúspide (55 por ciento) seguida de la válvula aórtica (35 por ciento) y mitral (30 por ciento).⁴⁶ Estas observaciones contrastan en forma notable con la rareza de la afección del lado derecho en caso de endocarditis infecciosa no relacionada con el abuso de drogas.² Las bacterias transitorias frecuentes combinadas con el daño valvular que resulta de la endocarditis previa producen múltiples episodios de endocarditis en drogadictos.

Los datos obtenidos en 11 series indican que *S. aureus* es responsable aproximadamente de la mitad de los casos [ver tabla 2].⁴⁷ Aunque la endocarditis polimicrobiana, como la infección simultánea por *P. aeruginosa* y *S. aureus*, es muy rara en pacientes con endocarditis valvular nativa que no son drogadictos, corresponde al seis por ciento de los casos de endocarditis en drogadictos. Algunas bacterias y hongos parecen tener cierta predilección por alguna válvula en particular: los enterococos, otras especies estreptocócicas y los organismos *Candida no albicans*, afectan sobre todo las válvulas del lado izquierdo del corazón. *S. aureus* infecta a las válvulas tanto del lado derecho como del lado izquierdo. Sin embargo, este organismo es responsable de casi el 80 por ciento de la endocarditis del corazón derecho en adictos. La endocarditis por *Pseudomonas* se relaciona, en drogadictos, con infección biventricular de múltiples válvulas.⁴⁸

Tabla 2 Etiología de la endocarditis asociada a adictos y sitio de la infección valvular

<i>Organismo causal</i>	<i>Casos en cada válvula*</i>		
	<i>Tricúspide o pulmonar</i>	<i>Aórtica o mitral</i>	<i>Todos los sitios</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	121 (77)	41 (23)	162 (48)
Estreptococos	4 (2)	24 (13)	28 (8)
Enterococos	3 (2)	47 (26)	50 (15)
Bacilos gram negativos+	10 (6)	17 (9)	27 (8)
Hongos (sobre todo <i>Candida</i>)	0 (0)	25 (14)	25 (7)
Polimicrobiana	7 (4)	12 (6)	19 (6)
Cultivo negativo	9 (6)	7 (4)	16 (5)
Diversos	3 (2)	6 (4)	9 (3)

Nota: ver referencia 45.

*Los noemeros entre paéntesis corresponden a porcentajes.

+ *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* y enterobacterias.

Se han observado diferencias regionales en la bacteriología de la endocarditis relacionada con la adicción a drogas. Se acumularon casos de endocarditis por *Serratia* en San Francisco en la década de los 70. *P. aeruginosa* fue una causa importante de endocarditis en Detroit y Chicago durante los 80.^{48,49} Los organismos *S. aureus* metilicina resistentes fueron responsables de casi la mitad de todos los casos de endocarditis estafilocócica en adictos en Detroit a mediados de los 80. La endocarditis causada por estos organismos se asocia con autoadministración de antibióticos no prescritos y en la actualidad es frecuente en los Estados Unidos.

No obstante que las manifestaciones de la endocarditis en los drogadictos suelen ser similares a las características clínicas de los no adictos, existen algunas diferencias dignas de atención que son consecuencia de la frecuente afección tricuspídea (la afección pulmonar es rara) y de la naturaleza de los gérmenes infectantes. En la endocarditis del lado derecho de los drogadictos las manifestaciones clínicas iniciales más frecuentes son: fiebre, calosfríos, malestar general, tos y dolor torácico tipo pleurítico. Las embolias pulmonares sépticas ocurren en cerca de 75 por ciento de los casos, en particular en la infección por *S. aureus*, y causan producción de esputo, hemoptisis y signos radiológicos iniciales indicativos de neumonía. Es común la cavitación de las lesiones pulmonares embólicas. En la mayoría de los pacientes se auscultan soplos cardiacos importantes en algún momento durante el curso de la enfermedad, pero a veces no se detectan en la exploración inicial. Los signos auscultatorios de afección tricuspídea son difíciles de detectar; consisten en un soplo corto sistólico de expulsión, el cual es más audible en la espiración. La insuficiencia tricuspídea franca se acompaña de grandes ondas V en las venas del cuello y pulsación hepática.

Debido a que *S. aureus* y otras bacterias piógenas son los microorganismos más frecuentes de la endocarditis infecciosa en los adictos, en estos pacientes son más comunes los abscesos metastásicos. Las embolias periféricas y las manifestaciones neurológicas se observan con frecuencia. Grandes embolias periféricas en los vasos principales, parecidas a las embolias producidas en la endocarditis micótica, se han observado en varios pacientes como una complicación de endocarditis mural de la aurícula izquierda causada por *P. aeruginosa*.⁶ Puede requerirse extirpación quirúrgica y evaluación microbiológica

de las embolias arteriales para definir la etiología en casos seleccionados.

ENDOCARDITIS EN PROTESIS VALVULARES

La infección que afecta las prótesis valvulares mecánicas y las válvulas bioprotésicas porcinas es responsable de un número significativo de casos de endocarditis. Se calcula que la incidencia acumulativa de endocarditis valvular protésica (EVP) es de tres por ciento un año después de la colocación valvular y de 4.0 a 5.5 por ciento cuatro años después de la cirugía.^{50,51} La prótesis valvular permanece en riesgo de infección durante toda la vida del paciente. El riesgo global de infección es parecido en enfermos con válvulas mecánicas y bioprotésicas y en las prótesis valvulares de aorta y mitral.⁵¹

La endocarditis en prótesis se subdivide por conveniencia en dos categorías: (1) endocarditis valvular protésica precoz (EVPP), que se manifiesta clínicamente dentro de los primeros 60 días después del reemplazo valvular, y (2) endocarditis valvular protésica tardía (EVPT), que se hace evidente clínicamente después de 60 días de la colocación de la prótesis valvular. La EVPP suele ser consecuencia de contaminación transoperatoria, en particular de la unidad de circulación extracorpórea, o el resultado de complicaciones sépticas de la cirugía como sería la infección de la esternotomía o la neumonía. Por comparación, los factores predisponentes en la EVPT suelen ser procedimientos dentales, exploraciones instrumentales de las vías urinarias y otros fenómenos sépticos similares a los que producen las bacteremias transitorias implicadas en la génesis de la EBS en válvulas naturales.⁵² Es probable que los pacientes con EVP por estafilococos coagulasa negativos (por lo general *S. epidermidis*) que desarrollan la infección entre el segundo y el 12vo. mes después de la cirugía hayan adquirido la infección durante el transoperatorio, pero que los síntomas hayan aparecido en forma tardía.⁵¹ Se ha descrito una forma indolente de EVP, adquirida en el hospital y causada por *L. dumofii* meses después de la colocación de una prótesis valvular.⁵³

En los casos de EVPP que ocurrieron antes de 1975, los principales agentes fueron estafilococos, *Candida*, bacilos gram negativos (enterobacterias y especies de *Pseudomonas*) y difteroides (también conocidos como especies de *Corynebacterium*).⁵⁴ Este espectro reflejaba las circunstancias patogénicas hipotetizadas. Por comparación, la bacteriología de la EVPT se parecía a la de la endocarditis en prótesis naturales [ver tabla 3].

Tabla 3 Etiología de la endocarditis valvular protésica

Microorganismo causal	Inicio después de la cirugía (Casos previos a 1975)		Inicio después de la cirugía (Casos de 1975-1982)		
	< 2 meses	³= 2 meses	< 2 meses	2-12 meses	> 12 meses
Estafilococos coagulasa negativos	41	36	22	19	10
Bacilos gram negativos	30	19*	2	1	1
Difteroides	12	6	4	0	1
Hongos	18	9	2	2	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	30	22	2	3	5
Estreptococos (menos enterococos)	9	41	0	1	12
Neumococos	2	0	0	0	0
Enterococos	6	14	0	2	4
Cocobacilos gram negativos exigentes	-	-	0	1	7
Polimicrobiano	-	-	3	2	1
Cultivos negativos	3	7	3	3	2
Total de casos	151	154	38	34	44

Nota: basado en datos tomados de las referencias 51 y 54

* Incluye cocobacilos gram negativo exigentes.

Desde 1975, *S. aureus*, los hongos y los bacilos gram negativos se han implicado con menor frecuencia como causas de EVPP; el microorganismo principal, identificado en casos que aparecen durante los primeros dos meses y durante todo el primer año después de la cirugía, es el estafilococo coagulasa negativa. Aunque las infecciones por estafilococos coagulasa negativos todavía producen una cantidad importante de los casos de EVP que aparecen al año o después de la cirugía, el 64 por ciento son causados por *S. aureus*, estreptococos, enterococos y cocobacilos gram negativos de cultivo difícil (microorganismos relacionados con frecuencia con endocarditis de válvulas naturales) [ver tabla 3].⁵¹ Los estafilococos coagulasa negativa, que rara vez producen endocarditis de válvulas naturales, son responsables del 25 al 45 por ciento de los casos de EVP y, por consiguiente, no pueden ser despreciados como contaminantes cuando se aíslan en pacientes con una prótesis valvular.

La infección de la prótesis valvular a menudo se relaciona con insuficiencia valvular y cambios patológicos que no se pueden corregir tan sólo con tratamiento antimicrobiano. En la endocarditis de válvulas naturales la infección suele limitarse a las valvas, mientras que las infecciones injertadas en prótesis valvulares a menudo invaden los tejidos perivalvulares.⁵⁵ La necrosis del anillo valvular por infecciones invasoras produce dehiscencia parcial de la prótesis e insuficiencia valvular importante desde el punto de vista hemodinámico. La invasión más profunda ocasiona la formación de abscesos miocárdicos. La infección de las prótesis valvulares mecánicas y porcinas se relaciona con invasión y cambios

destructivos, en particular cuando se infectan las válvulas colocadas en posición aórtica durante el primer año del posoperatorio.^{51,56,57} En ocasiones las vegetaciones pueden obstruir en forma parcial el orificio valvular o limitar el movimiento de la válvula, ocasionando estenosis funcional. Probablemente estas alteraciones ocurren con más frecuencia cuando la prótesis valvular infectada es la mitral y no la aórtica.⁵⁵ Cuando la infección está limitada a las valvas de la válvula bioprotésica porcina, las alteraciones como la perforación o la destrucción de las valvas, el desarrollo de vegetaciones obstructivas o la aparición tardía de rigidez de las valvas, pueden causar insuficiencia valvular de importancia clínica.⁵⁷

Las manifestaciones de la EVPP difieren del cuadro clínico de la EVPT.^{52,58} Si bien la EVPP puede pasar inicialmente inadvertida por la coexistencia de complicaciones infecciosas posoperatorias, por lo general la enfermedad es rápidamente progresiva o fulminante. La presencia de fiebre, de un soplo regurgitante protésico y de disfunción en la prótesis valvular que causa insuficiencia cardíaca congestiva, sugieren el diagnóstico.

La presencia de fiebre inexplicable durante el periodo posoperatorio puede ser la única manifestación de la EVPP y los hemocultivos frecuentes son el único medio de hacer el diagnóstico. Algunos pacientes cardiopatas febriles que no manifiestan signos de endocarditis después del remplazo valvular cursan con una bacteremia por bacilos gram negativos de origen extracardiaco, pero no desarrollan EVPP. En otros pacientes, sin embargo, la bacteremia es persistente aún después de la erradicación del foco infeccioso extracardiaco y seguramente cursan con una endocarditis, por lo que siempre deben tratarse como portadores de endocarditis valvular protésica. Los pacientes que tienen bacteremia persistente por bacilos gram negativos, sin un foco extracardiaco identificable, también deben considerarse como portadores de EVPP, tengan o no un soplo nuevo regurgitante u otros signos de endocarditis.⁵⁸

Aproximadamente la mitad de los pacientes con EVPP tienen petequias, pero las manchas de Roth, los nódulos de Osler, las lesiones de Janeway y otros signos periféricos de endocarditis se observan con menor frecuencia que en la EVPT o la endocarditis en una válvula natural. Las petequias conjuntivales son comunes durante varios días inmediatamente después de la cirugía en pacientes sometidos a derivación cardiopulmonar, por lo que su presencia en ese periodo no indica EVPP. En la endocarditis valvular protésica precoz son frecuentes las embolias. Las embolias en las grandes arterias periféricas sugieren endocarditis micótica; el diagnóstico etiológico, sobre todo en endocarditis por *Aspergillus*, debe realizarse por examen histológico del coágulo extraído durante la embolectomía, ya que los hemocultivos rara vez logran identificar el agente causal.

Las manifestaciones clínicas de la EVPT son muy similares a las de una endocarditis en una válvula natural. El inicio suele ser gradual con fiebre, malestar, fatiga y anorexia. El curso es indolente y más lentamente progresivo que en la EVPP. Los pacientes con EVPT debida a un microorganismo virulento como *S. aureus* o *Streptococcus* del grupo A pueden tener una enfermedad aguda con un curso rápidamente progresivo. La esplenomegalia, las petequias, las manchas de Roth, las lesiones de Janeway y los nódulos de Osler se observan con la misma frecuencia que en pacientes con endocarditis valvular no protésica.

Consideraciones diagnósticas y terapéuticas especiales.

El diagnóstico de EVP se basa en los datos clínicos y en la demostración de una bacteremia persistente. Los cultivos son negativos en el dos al cinco por ciento de los casos. Los cultivos negativos suelen deberse a tratamiento previo con antibióticos o agentes difíciles de identificar o de lento crecimiento, como *Aspergillus* y otros hongos. La EVP causada por *Candida*, difteroides o cocobacilos gram negativos (*Actinobacillus*, *Cardiobacterium* y especies de *Hemophilus*) suele relacionarse con cultivos sanguíneos positivos. Sin embargo, debido a que estos microorganismos crecen con lentitud, su identificación puede requerir la incubación prolongada de los cultivos (v.gr., 14 a 21 días). Los hemocultivos de rutina en los pacientes con EVP causada por especies de *Legionella* también son negativos. No obstante, las especies de *Legionella* pueden recuperarse de la sangre de los pacientes infectados utilizando técnicas especializadas. Por ejemplo, estos microorganismos por lo general se aíslan si una alícuota obtenida de un envase de hemocultivo aeróbico que se ha incubado

durante 24 horas o un gránulo del tubo de cultivo de centrifugación por lisis se cultiva en extracto de agar amortiguado de carbón y levadura. El diagnóstico puede también hacerse cultivando las vegetaciones en este agar especial. Por último, el diagnóstico se sospecha por la presencia de títulos elevados de anticuerpos contra *L. pneumophila* en el suero de pacientes que presentan signos clínicos de EVP pero con hemocultivos negativos y sin motivo para tener anticuerpos contra este microorganismo.⁵³

No todos los pacientes con válvulas protésicas que presentan bacteremia demostrada por cultivos tienen o desarrollan después EVP. Entre 171 pacientes con bacteremia, el hemocultivo positivo inicial fue la primera evidencia de una EVP en 56 pacientes (33 por ciento). De los 115 pacientes restantes sin endocarditis aparente en el momento de la bacteremia, 18 (16 por ciento) desarrollaron después EVP causada por un organismo cultivado en sangre.⁵⁹ La persistencia de la bacteremia, la exacerbación de la bacteremia después del tratamiento, la evidencia de vegetaciones en las prótesis, la disfunción valvular o la infección paravalvular deben sugerir el diagnóstico de EVP.

La insuficiencia valvular protésica, identificada por datos auscultatorios o estudios no invasivos, apoya en forma importante la sospecha diagnóstica de EVP. La aparición de nuevos cambios ECG que muestran trastornos de conducción indican extensión de un absceso del anillo valvular hacia el tabique, con afección del sistema de conducción. La ecocardiografía de modo M o transtorácica bidimensional tiene una utilidad limitada en el diagnóstico de la EVP en vista de que las prótesis por sí mismas producen ecos que impiden la definición de las vegetaciones. La ecocardiografía con Doppler, que permite la evaluación no invasiva del flujo sanguíneo y de la presión a través de las válvulas, puede ser de gran utilidad en la evaluación seriada de la función de las prótesis valvulares infectadas. En comparación con la ecocardiografía transtorácica, la ecocardiografía bidimensional transesofágica y la ecocardiografía Doppler evalúan con más eficacia las prótesis valvulares y el tejido perivalvular, sobretodo cuando la prótesis está en posición mitral. En 22 pacientes con EVP, la ecocardiografía transesofágica identificó vegetaciones, en forma definitiva o probable, en el 86 por ciento de los pacientes, en comparación con el 36 por ciento de identificación utilizando la ecocardiografía transtorácica.⁶⁰ En forma semejante, la detección de abscesos paravalvulares en pacientes con EVP es mucho mayor con el uso de ecocardiografía transesofágica que transtorácica.⁶¹ La sombra acústica producida por las válvulas protésicas mitrales resulta de menor limitación en la evaluación de la función de la válvula mitral por medio de la ecocardiografía Doppler transesofágica que con la técnica Doppler transtorácica. Por consiguiente, la ecocardiografía transtorácica es el procedimiento de elección para investigar EVP mitral.^{60,61}

Los mismos principios generales que rigen el tratamiento antimicrobiano de la EB [ver adelante, Tratamiento], se usan en el manejo de la EVP. En ocasiones la EVP se trata por periodos más prolongados que la EB de válvulas naturales causadas por microorganismos similares. La administración de antibióticos por vía oral durante varios meses no se recomienda en forma rutinaria. En ocasiones el paciente que sufre una recaída de EVP y que no puede someterse a una segunda o tercera sustitución valvular tendrá que tratarse con otro ciclo de antibiótico de erradicación con antibióticos orales durante meses o años. Es más probable la curación con antibióticos en aquellos casos de EVP producida por microorganismos muy sensibles como especies de estreptococos u organismos HACEK y sin evidencia de insuficiencia valvular o infección invasiva.^{62,63}

El tratamiento quirúrgico agresivo temprano es un elemento indispensable en el tratamiento de pacientes seleccionados con infección perivalvular invasora, con insuficiencia protésica que produce insuficiencia cardiaca o con EVP causada por microorganismos resistentes a los antibióticos. La intervención quirúrgica está indicada en el 45 por ciento de los pacientes con EVP [ver adelante, Tratamiento, Intervención quirúrgica]. Cuando se requiere la cirugía, se obtienen resultados óptimos cuando la operación se realiza en etapas tempranas en lugar de llevar a cabo esfuerzos heroicos tardíos.⁶⁴⁻⁶⁶

El uso de tratamiento antitrombótico en el manejo de la EVP se evaluó en una conferencia nacional en 1986 [ver adelante, Tratamiento antitrombótico].⁶⁷

Diagnóstico

DATOS DE LABORATORIO

En la endocarditis bacteriana subaguda la cifra leucocitaria suele ser normal. En la endocarditis bacteriana aguda por lo general existe leucocitosis. Es común que exista anemia normocítica normocrómica en la endocarditis bacteriana subaguda.

La velocidad de sedimentación globular está elevada en casi todos los casos, con excepción de aquellos que cursan con insuficiencia cardíaca congestiva. En la endocarditis infecciosa son frecuentes las alteraciones en las inmunoglobulinas. El factor reumatoide es positivo en el 30 por ciento de los pacientes con endocarditis de más de seis semanas de duración y desaparece después de un tratamiento satisfactorio. Se demuestran complejos inmunes circulantes en más del 90 por ciento de los pacientes con endocarditis infecciosa.⁴⁶ Cuando la enfermedad es prolongada es común la hiperglobulinemia. Hay informes ocasionales de pacientes con componentes M de IgG o IgM.⁶⁸ Los niveles séricos del complemento están disminuidos en algunos pacientes, en particular cuando la endocarditis se complica con glomerulonefritis por complejos inmunes.

Las alteraciones renales son comunes, cursando la mayoría de los pacientes con proteinuria y hematuria microscópica. El desarrollo de glomerulonefritis con depósitos inmunes extensos se asocia con aumento en la concentración de creatinina. La aparición ocasional de nefritis intersticial inducida por medicamentos durante el tratamiento con una penicilina debe distinguirse de la glomerulonefritis difusa. Mientras que la glomerulonefritis suele ya estar presente cuando se diagnostica la endocarditis, la nefritis intersticial comienza después de varias semanas de tratamiento y puede asociarse con otros signos de alergia a medicamentos o con eosinófilos en el sedimento urinario.

En la mayoría de los pacientes con EBS, todos los hemocultivos obtenidos antes de iniciar el tratamiento con antibióticos resultan positivos, reflejando la bacteremia sostenida relacionada con la superficie endotelial infectada. La práctica común de obtener de cuatro a seis muestras para cultivo antes de iniciar el tratamiento es satisfactoria para demostrar la bacteremia. Los cultivos deben tomarse en medio aeróbico y aneróbico, e incubarse en bióxido de carbono a una concentración del cinco al 10 por ciento; este procedimiento permite la identificación de microorganismos anaeróbicos, en particular de peptostreptococos, así como de cepas cuyo crecimiento se favorece en presencia de bióxido de carbono, como los estreptococos capnófilos, *H. aphrophilus* y *A. actinomycetemcomitans*. La identificación del agente etiológico en el hemocultivo puede retrasarse o impedirse por la administración de antibióticos (hasta 10 días antes), aún cuando el medicamento y la dosis utilizada sean inadecuadas para el tratamiento de la enfermedad. Los hemocultivos también pueden ser negativos. Sin embargo, en la actualidad la mayoría de los casos de endocarditis de cavidades derechas ocurren en adictos a sustancias por vía intravenosa y son producidas por bacterias piógenas, como *S. aureus* y *P. aeruginosa*, que se aíslan con facilidad de la sangre. Los cultivos de médula ósea o de sangre arterial no proporcionan más información que la obtenida de cultivos venosos.

Varios factores adicionales pueden dificultar el aislamiento del agente infectante en la sangre y dar un diagnóstico de una endocarditis infecciosa con cultivo aparentemente negativo: los requerimientos exigentes de crecimiento de *Hemophilus*, *Legionella*, *Bartonella* (antes *Rochalimae*) y *Brucella*, de los difteroides, de los anaerobios estrictos y de otras bacterias; las propiedades especiales de ciertos organismos micóticos como *H. capsulatum* y *Aspergillus*, que hacen difícil aislarlos; y la naturaleza no bacteriana y no micótica de agentes etiológicos como *C. burnetti* y *C. psittaci*. La endocarditis causada por *Bartonella*, *Legionella*, *C. psittaci* y *C. burnetti* puede diagnosticarse por pruebas serológicas, que deben realizarse en la evaluación de la endocarditis con cultivos aparentemente negativos, en especial que no se explican por tratamiento antibiótico previo.

En los pacientes con endocarditis diagnosticada por clínica (incluyendo los que tienen múltiples hemocultivos positivos), la ecocardiografía (con estudios Doppler) usando la vía transesofágica y transtorácica ayuda a identificar la presencia de complicaciones intracardíacas relacionadas con la endocarditis, y quizá ayuda a detectar a los pacientes con mayor riesgo

de embolia arterial.^{60,69} Sin embargo, la ecocardiografía no es una técnica adecuada para el escrutinio de rutina de los pacientes en un esfuerzo por diagnosticar endocarditis. No es suficientemente sensible ni específica (v.gr., una prueba negativa no descarta el diagnóstico). En pacientes con endocarditis de válvulas nativas pueden detectarse vegetaciones valvulares en 58 a 64 por ciento con ecocardiografía transtorácica y en 87 a 97 por ciento con ecocardiografía transesofágica.⁶⁷ Entre los pacientes con sospecha de endocarditis en los que un ecocardiograma transesofágico en un plano no detectó evidencia de endocarditis, cinco de 65 pacientes (ocho por ciento) tuvieron después endocarditis demostrada.⁷⁰ Aún más, no es factible usar la ecocardiografía para distinguir las vegetaciones trombóticas no infecciosas de las infecciosas en las válvulas nativas o protésicas o para distinguir las vegetaciones de endocarditis cicatrizadas en válvulas nativas.⁶⁹ En pocos pacientes se determinó la presencia de endocarditis (la mayoría de los cuales ya tenían sospecha con base en los datos clínicos) cuando todos los pacientes con bacteremia fueron evaluados por ecocardiografía.⁷¹ Por lo tanto, la ecocardiografía es una prueba muy útil cuando se emplea para evaluar a pacientes que se piensa tienen una gran probabilidad de endocarditis por los datos clínicos, y en estos la vía transesofágica proporciona mejor resolución que la transtorácica, siendo de especial utilidad cuando se evalúa a la válvula pulmonar o válvulas protésicas.^{60,61,69}

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial no representa dificultad en el paciente que manifiesta el cuadro completo de fiebre, soplos cardiacos, petequias, anemia, hematuria microscópica y esplenomegalia. Sin embargo, el médico debe poner atención a los casos atípicos en los cuales las manifestaciones clínicas más notables corresponden a órganos diferentes al corazón. Estos casos incluyen la enfermedad cerebrovascular (apoplejia embólica) en un paciente anciano cuya fiebre ligera es atribuida a la apoplejía; la meningitis (rigidez de nuca y pleocitosis del LCR) como resultado de una verdadera infección meníngea o del infarto embólico blanco en áreas silenciosas del cerebro; la insuficiencia renal inexplicable por glomerulonefritis debida a complejos inmunes; la presencia de enfermedad musculoesquelética semejante a la polimialgia reumática, osteomielitis vertebral e infección de los discos vertebrales; una aparente neumonía que en realidad corresponda a infartos pulmonares sépticos secundarios a endocarditis de cavidades derechas por *S. aureus*; y la fiebre de origen no determinado en la que los estigmas periféricos de endocarditis son mínimos y un soplo cardiaco es interpretado en forma errónea como funcional.

El diagnóstico de endocarditis infecciosa debe considerarse en cualquier paciente con un soplo cardiaco y fiebre. A diferencia de los individuos jóvenes, en los pacientes de edad avanzada (v.gr., mayores de 60 años) con endocarditis, es menos probable que se desarrolle fiebre y es más probable que se presente confusión mental como síntoma más importante. Estos pacientes suelen adquirir la infección en forma nosocomial. Las manifestaciones de la endocarditis en personas de edad avanzada pueden ser tan silenciosas que el diagnóstico pasa desapercibido.⁷²

Diversas enfermedades no infecciosas son semejantes a la endocarditis infecciosa [ver tabla 4]. Algunas veces la fiebre reumática aguda se parece a la EBA al causar fiebre, soplos cardiacos e insuficiencia congestiva; pero la fiebre reumática aguda puede distinguirse sobre bases clínicas y por hemocultivos, títulos de anticuerpos antiestreptolisinas o y respuesta a los salicilatos. En forma ocasional la recurrencia de la fiebre reumática aguda llega a coincidir con la endocarditis bacteriana. La endocarditis marántica suele relacionarse con una neoplasia de fondo de alguna enfermedad debilitante, pero algunas veces complica a un padecimiento agudo. La endocarditis marántica se parece a la endocarditis infecciosa porque puede producir episodios embólicos múltiples. La poliarteritis nodosa ocasiona fiebre, anemia y afección renal que pueden sugerir una EBS e incluso la biopsia de las lesiones en grandes arterias puede tener el mismo aspecto que el de un aneurisma micótico.

Tabla 4 Entidades clínicas que semejan una endocarditis infecciosa

- Fiebre reumática aguda con carditis
- Endocarditis trombótica no bacteriana (marántica)
- Enfermedades del tejido conjuntivo (lupus eritematoso generalizado con afección cardíaca, vasculitis sistémica)
- Síndrome de anticuerpos antifosfolípido
- Mixoma auricular
- Trombo auricular izquierdo organizado
- Ciertas enfermedades neoplásicas (hiper nefroma, carcinoide)
- Síndrome pospericardiotomía y posperfusión (infección por citomegalovirus) en pacientes sometidos recientemente a remplazo valvular

El mixoma cardíaco, por lo general en la aurícula izquierda, se asemeja a la endocarditis infecciosa en sus manifestaciones clínicas y en los resultados de laboratorio. Esta enfermedad se puede manifestar clínicamente por febrícula, pérdida de peso, artralgias, lesiones cutáneas (petequias, nódulos de Osler y lesiones de Janeway), dedos en palillo de tambor, embolias a arterias principales y datos auscultatorios de estenosis e insuficiencia mitral.⁷³ La similitud del síndrome de mixoma cardíaco y la endocarditis infecciosa se acentúa aún más por la formación de aneurisma cerebrales en los sitios de embolias mixomatosas. En ambas enfermedades se observa aumento en la velocidad de sedimentación, anemia e hiperglobulinemia. La presencia de hemocultivos negativos, soplos cambiantes con la posición, embolias a vasos grandes, y la ausencia de esplenomegalia, son datos más indicativos de un mixoma auricular que de endocarditis. La ecocardiografía y la angiocardiografía son de utilidad para establecer el diagnóstico.

Otras neoplasias pueden semejar una endocarditis infecciosa por inducción de una endocarditis marántica o mediante efectos hemodinámicos. Por ejemplo, un hiper nefroma muy vascularizado llega a acompañarse de cardiomegalia, un soplo por hiperflujo, anemia y fiebre. La masa renal puede confundirse de manera errónea con el bazo. En ocasiones los tumores carcinoides se parecen a la endocarditis cuando se acompañan de fibrosis vascular y endocárdica, que provoca insuficiencia tricuspídea y estenosis pulmonar.

Complicaciones cardíacas de la endocarditis

La complicación cardíaca más frecuente de la endocarditis infecciosa es la insuficiencia cardíaca congestiva. La infección de la válvula aórtica produce consecuencias hemodinámicas más graves que la afección de la válvula mitral [ver tabla 5], quizá debidas al efecto de la elevada presión diastólica aórtica sobre la válvula debilitada o fenestrada. Un aneurisma micótico de un seno de Valsalva o un absceso del anillo aórtico puede romperse a través del tabique membranoso hacia la aurícula o el ventrículo derecho [ver figura 2]. Tal ruptura causa el aumento súbito de la presión venosa yugular con pulmones relativamente "limpios" y un frémito relacionado con un soplo oscilante a lo largo del borde esternal izquierdo. El soplo producido por la ruptura hacia la aurícula derecha se ausculta mejor en el borde esternal derecho. El daño valvular y la

insuficiencia subsecuente, así como la formación de fistulas intracardiacas, pueden ser detectados con precisión por medio del uso de ecocardiografía bidimensional y Doppler por vía transtorácica o transesofágica.

Figura 2
Anatomía de la aorta

Tabla 5 Complicaciones intracardiacas de la endocarditis infecciosa

Valvula aórtica

- Cambios anatómicos productores de disfunción valvular y descompensación cardiaca
- Fenestración de una cúspide valvular
- Eversión (acontece aún después de la erradicación bacteriológica), desintegración de las cúspides, o desprendimiento de la comisura por las vegetaciones microbianas
- Aneurisma micótico del seno de Valsalva
- Extensión a través del tabique membranoso produciendo una vegetación y endocarditis del lado derecho
- Ruptura a través de la porción membranosa del tabique produciendo un cortocircuito de izquierda a derecha (ventrículo izquierdo hacia la aurícula derecha: con menos frecuencia un defecto del tabique ventricular)
- Obstrucción valvular con vegetaciones (endocarditis micótica)
- Absceso del anillo valvular
- Con extensión hacia el anillo fibroso intervalvular aórticomitral y formación secundaria de un aneurisma micótico del ventrículo izquierdo
- Extensión hacia el epicardio produciendo pericarditis
- Extensión hacia el área del nodo AV o al haz de His, produciendo diversos trastornos de la conducción (bloqueo cardiaco de primer grado, segundo grado o complejo)

Valvula mitral

- Alteraciones anatómicas productoras de disfunción valvular y descompensación cardiaca
- Perforación de una valva
- Aneurisma micótico de una valva
- Desgarro o desintegración de una valva
- Obstrucción valvular con vegetaciones (endocarditis micótica)
- Ruptura de una cuerda tendinosa produciendo una valva flotante
- Establecimiento de un absceso en el anillo valvular
 - Raramente extensión hacia el área del nodo AV o al haz de His, produciendo trastornos de la conducción
- Ruptura de músculo papilar (acontecimiento raro: ya sea que resulte de un infarto miocárdico sobre el cual se injerta una endocarditis, o como consecuencia de un infarto secundario a una embolia coronaria complicando una endocarditis)

Arterias coronarias

- Producción de disfunción miocárdica
- Embolias coronarias con infarto del miocardio
- Aneurisma micótico de una arteria coronaria

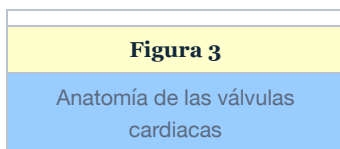
Miocardio

- Disfunción miocárdica por abscesos miocárdicos

Pericardio

- Pericarditis debida a diseminación directa de la infección por un microorganismo piógeno hacia el pericardio; o pericarditis debida a extensión de la infección del anillo aórtico hacia el epicardio, produciendo una pericarditis hemorrágica fibrinosa

Los trastornos de la conducción son complicaciones de la endocarditis bacteriana cuyo reconocimiento es importante, ya que suelen indicar la extensión de la infección valvular hacia el tabique y su tejido de conducción principal. Las cúspides derecha y no coronaria de la válvula aórtica están en estrecha proximidad con el sistema de conducción, explicando el desarrollo de los trastornos de la conducción [ver figura 3]. En forma similar, el anillo mitral está cerca del haz de His y del nodo AV, por lo que la extensión de la infección del anillo valvular mitral también puede producir defectos de la conducción; esto ocurre con menos frecuencias que la extensión a partir de la válvula aórtica. El desarrollo de un intervalo PR prolongado, o la aparición de un nuevo bloqueo de rama del haz izquierdo, o de un nuevo bloqueo de rama del haz derecho con hemibloqueo anterior izquierdo, sugiere que la infección se ha diseminado de la válvula aórtica hacia el tabique ventricular. En ausencia de intoxicación digitálica o de infarto al miocardio inferior reciente, el desarrollo de taquicardia no paroxística de la unión, de un bloqueo tipo Wenckebach o de bloqueo cardiaco completo con complejos QRS estrechos, sirve como guía para sospechar la diseminación de la infección a partir del anillo mitral hacia el nodo AV y la parte proximal del haz de His.⁷⁴ El desarrollo de alteraciones de la conducción nuevas y persistentes, sobre todo en pacientes con válvulas aórticas infectadas, suele indicar la presencia de abscesos profundos y la necesidad de debridación y sustitución valvular.⁴ Las alteraciones de la conducción son una indicación para la colocación de un marcapaso. Otra alteración del ritmo observada en los pacientes con endocarditis infecciosa son los latidos ventriculares prematuros, que en ausencia de alteraciones electrolíticas o intoxicación digitálica son causados por abscesos miocárdicos o por émbolos coronarias pequeños.



Los abscesos del anillo valvular aórtico se sospechan por insuficiencia aórtica grave de reciente aparición, por la presencia de un bloqueo AV de alto grado y por el desarrollo de pericarditis.⁷⁵ Un análisis multivariado sobre los datos clínicos, microbiológicos y ecocardiográficos en pacientes con endocarditis de las válvulas nativas identificó la infección de la válvula aórtica y el abuso de drogas intravenosas como factores de riesgo independientes y significativos asociados con la extensión de la infección al tejido perianular. Los autores sugieren que los pacientes con estos factores de riesgo deben ser investigados de rutina por la posibilidad de esta complicación.⁷⁶ La ecocardiografía transesofágica es la prueba no invasora más sensible y de elección para detectar abscesos miocárdicos en la endocarditis tanto de válvulas nativas como protésicas.⁶¹ Puede ocurrir pericarditis durante la endocarditis infecciosa activa, y se debe en la mayoría de los casos a extensión del absceso del anillo valvular hacia el epicardio. Este tipo de pericarditis a menudo es hemorrágica y fibrosa, más que una pericarditis purulenta franca. En forma ocasional la pericarditis es el resultado de un infarto miocárdico transmural secundario a embolias coronarias. Rara vez la pericarditis es consecuencia de la extensión de un absceso del miocardio hacia el epicardio.

Tratamiento

Dos modalidades principales se utilizan en el tratamiento de la endocarditis: (1) tratamiento antimicrobiano y (2) debridación quirúrgica del tejido infectado y sustitución de la válvula infectada. El tratamiento eficaz de la EB requiere la identificación del agente etiológico y su susceptibilidad antimicrobiana. Por consiguiente, cuando se sospecha EB en pacientes con enfermedad indolente, el tratamiento antimicrobiano puede retrasarse por periodos breves mientras se cuenta con los resultados de los hemocultivos. En caso de que los cultivos iniciales se hayan vuelto negativos por administración reciente de antibióticos, esta demora es de particular importancia porque brinda la oportunidad de obtener nuevos hemocultivos, una vez que se han disipado los efectos de los antibióticos. Si la infección es fulminante o si existe

insuficiencia valvular que requiera intervención quirúrgica de urgencia, debe iniciarse el tratamiento antimicrobiano empírico inmediatamente después de la obtención de hemocultivos. Deben administrarse antibióticos bactericidas por vía parenteral en dosis elevadas. La respuesta clínica debe evaluarse con frecuencia para comprobar la eficacia del tratamiento antimicrobiano y detectar complicaciones tanto del tratamiento como de la infección.

SELECCION DE AGENTES ANTIMICROBIANOS

Los enterococos son relativamente resistentes a la penicilina, la ampicilina y la vancomicina, y son francamente resistentes a las cefalosporinas. Además, son resistentes a las concentraciones terapéuticas estándar de los aminoglucósidos. Para lograr el sinergismo bactericida que es esencial para el tratamiento antimicrobiano óptimo de la endocarditis por enterococos, estos deben exponerse en forma simultánea a un antibiótico activo sobre la pared celular (penicilina, ampicilina o vancomicina) en una concentración igual o superior a la concentración inhibitoria mínima para el organismo (CIM) y a un aminoglucósido con efecto letal.⁷⁵ La capacidad de un enterococo para crecer en presencia de estreptomina a concentración de 2,000 µg/ml o gentamicina a concentración de 500 a 2,000 µg/ml es indicativo de resistencia de alto grado al aminoglucósido respectivo y correlaciona con la incapacidad del aminoglucósido para ejercer un efecto letal durante el tratamiento combinado a pesar del agente antimicrobiano activo a nivel de la pared celular que se emplee. La resistencia de alto grado a gentamicina es resultado de una enzima que modifica el aminoglucósido y que inactiva (favorece la resistencia a concentraciones altas) a todos los aminoglucósidos disponibles excepto a la estreptomina. La resistencia de alto grado a estreptomina es causada por una enzima genéticamente independiente de la que provoca la resistencia de alto grado a gentamicina.

Antes, el 40 por ciento de los enterococos tenía resistencia de alto grado a estreptomina, mientras que ninguno tenía una resistencia análoga a la gentamicina. Además, los enterococos eran inhibidos por la penicilina, la ampicilina y la vancomicina en concentraciones séricas que se alcanzan con dosis estándar del antimicrobiano respectivo. Podía suponerse con confianza que existiría tratamiento bactericida sinérgico cuando la gentamicina se combinaba con penicilina, ampicilina o vancomicina. Además, para las cepas que eran inhibidas por estreptomina en concentraciones de 2,000 µg/ml, podía usarse este antibiótico en lugar de gentamicina para el tratamiento combinado, logrando el sinergismo bactericida. Se han desarrollado ya esquemas estándar para el tratamiento de la endocarditis por enterococos [ver tabla 6].⁷⁷ En ausencia de una resistencia de alto grado a estreptomina, los aspectos de toxicidad del aminoglucósido y de facilidad en la vigilancia del tratamiento son los más importantes para elegir el aminoglucósido para el tratamiento combinado.^{78,79}

Tabla 6 Tratamiento antimicrobiano para la endocarditis de válvulas
nativas en los adultos

Agente infeccioso	Medicamento		Dosis y vía de administración	Duración del tratamiento(semanas)
Estreptococos viridans y otros estreptococos no enterocócicos sensibles a la penicilina (concentración inhibitoria mínima [CIM] < 0.2 µg/ml)	<i>Esquema preferido</i>	Penicilina G	12-16 millones de unidades I.V. idarias (en dosis dividida cada 4 h)	4
		o Penicilina G más gentamiena	2-16 millones de unidades I.V. diarias (en dosis dividida cada 4 h) 3 mg/kg IM o IV diario (en dosis dividida cada 8 h) [†]	4 2
	<i>Esquema alternativo[‡]</i>	Penicilina G mas gentamicina o Ceftriaxona	Mismadosis que en el esquema previo 2 g I.V. diario (como dosis única)	4
		Vancomicina	30 mg/kg I.V. diario (en dosis dividida cada 12 h)	4
Estreptococos relativamente resistentes a la penicilina CIM 0.2-0.5 µg/ml CIM > 0.5 µg/ml	<i>Esquema preferido</i>	Penicilina G más gentamicina [§]	20-30 millones de unidades I.V. diarias (en dosis divididas cada 4h) 3 mg/kg IM o IV diario (en dosis dividida cada 8 h) [†]	4 2
		Penicilina G más gentamicina	Misma dosis que en el esquema anterior	4
		Vancomicina [§]	30 mg/kg IV diarios (en dosisi dividida cada 12 h)	4
	<i>Esquema alternativo[‡]</i>			
Enterococos	<i>Esquema preferido</i>	Penecilina G más gentamicina o Ampicilina más gentamicina	20-30 millones de unidades I.V. diarias (en dosis dividida cada 4 h) 3 mg/kg I.M. o I.V. (en dosis dividida cada 8 h) [†] 8-12 g I.V. diarios (en dosis dividida cada 4 horas) 3 mg/kg I.M. o I.V.	4-6 4-6 4-6

			diarios (en dosis dividida cada 8 h) [†]	
	<i>Esquema alternativo</i> [‡]	Vancomicina más gentamicina	30 mg/kg I.V. diarios (en dosis dividida cada 12 h) 3-5 mg/kg I.M. o I.V. diarios (en dosis dividida cada 8 h) [†]	4-6 4-6
<i>Staphylococcus aureus</i> (susceptible a metacilina)	<i>Esquema preferido</i>	Nafcilina u oxacilina más gentamicina (opcional; ver texto)	12 g I.V. diarios (en dosis divididas cada 4 h) 3 mg/kg I.M. o IV. diarios (en dosis dividida cada 8 h) [†]	4-6 3-5 días
	<i>Esquema alternativo</i> [‡]	Cefalotina o Vancomicina	12 g I.V. diarios (en dosis dividida cada 4 h) 30 mg/kg I.V. diarios (en dosis dividida cada 12 h)	4-6 4-6
<i>S. aureus</i> (resistente a meticilina)	Vancomicina		30 mg/kg I.V. diarios (en dosis dividida cada 12 h)	4-6

* Los programas de tratamiento son más prolongados para la endocarditis valvular protésica (6-8 semanas).

[†] La concentración máxima de gentamicina debe ser de alrededor de 3 µg/ml y las concentraciones medias < 1 µg/ml. Algunos especialistas previeren una dosis de gentamicina de 1.5 mg/kg cada 8 h, lo que ocasiona concentraciones máximas de alrededor de 5 µg/ml.

[‡] El medicamento alternativo a utiliza en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la penicilina.

[§] Algunos investigadores recomiendan la omisión de la estreptomina si la CIM es > 0.2 pero < 0.5 µg/ml: no se ha establecido por completo la función de la estreptomina en combinación con vacomicina.

^{||} Los enterococos se han vuelto cada vez más resistentes a los antibióticos (ver el texto).

En la actualidad la resistencia antimicrobiana a los enterococos es compleja y debe considerarse en forma cuidadosa en la selección del tratamiento para la endocarditis enterocócica.^{78,79} La resistencia de alto grado a gentamicina es cada vez más común. Para seleccionar un aminoglucósido que sea bactericida, debe investigarse resistencia de alto grado a gentamicina o estreptomina en la cepa aislada. El uso de gentamicina o estreptomina en el tratamiento combinado cuando existe resistencia de alto grado al agente expone al paciente a toxicidad potencial sin un efecto terapéutico benéfico. También la resistencia a los agentes que actúan a nivel de la pared celular es cada vez más prevalente entre los enterococos. La resistencia intrínseca a penicilina y ampicilina (CIM > 32 mg/ml) es prevalente en *E. faecium*. En ocasiones se observa en *E. faecalis* resistencia a penicilina y ampicilina causada por producción de b-lactamasa, que no se detecta por pruebas de CIM sino que requiere del escrutinio con la cefalosporina cromógena nitrocefina. Por último, cada vez se encuentra más

resistencia a vancomicina (CIM > 16 µg/ml) en *E. faecalis* y *E. faecium*. Si un enterococo es resistente a un agente activo a nivel de la pared celular, éste no podrá participar en la destrucción sinérgica de la cepa. La vancomicina es un agente adecuado para el tratamiento combinado cuando los organismos tienen resistencia intrínseca o mediada por b-lactamasa a penicilina y ampicilina. Para algunos de estos enterococos, la teicoplanina, un antibiótico glucopéptido en fase de investigación, sigue siendo un antimicrobiano eficaz a nivel de la pared celular.^{78,79}

Como consecuencia de la compleja resistencia a antibióticos que es cada vez más prevalente entre los enterococos, todas las cepas que causan endocarditis deben ser investigadas para determinar su resistencia. De esta forma podrá elegirse una combinación bactericida de un agente activo a nivel de la pared celular (penicilina, ampicilina, vancomicina, ampicilina-sulbactam o teicoplanina) y un aminoglucósido (gentamicina o estreptomina) que sea eficaz (sin resistencia de alto grado). Si no es posible lograr una combinación sinérgica por existir resistencia de alto grado tanto a estreptomina como a gentamicina, deberá administrarse tratamiento prolongado (ocho a 12 semanas) con dosis altas de un agente eficaz a nivel de la pared celular.

El tratamiento sinérgico bactericida para la endocarditis por enterococos se asocia con tasas de curación de alrededor del 85 por ciento.^{61,75} Pueden lograrse tasas de curación del 40 a 50 por ciento con un solo agente eficaz que actúe a nivel de la pared celular. Los pacientes con endocarditis por enterococo que no responden al tratamiento con un agente activo en la pared celular (cuya fiebre persiste durante el tratamiento o que recaen después del tratamiento prolongado) requerirán extirpación de la válvula infectada.^{78,79}

Se han desarrollado esquemas eficaces para tratar la endocarditis causada por estreptococos viridans y otros tipos de estreptococos sensibles a la penicilina (i.e., CIM de penicilina < 0.2 µg/ml) [ver tabla 6].⁷⁷ Un esquema emplea penicilina parenteral sola en dosis altas durante cuatro semanas,⁸⁰ y otro agrega estreptomina durante las dos semanas iniciales del tratamiento de cuatro semanas. Este último esquema emplea el sinérgismo logrado contra la mayoría de las cepas de estreptococos no enterococos por medio de la combinación de una penicilina y un aminoglucósido. Un tercer esquema emplea penicilina parenteral más estreptomina durante solo dos semanas.⁸¹ La gentamicina (1 mg/kg IM o IV cada ocho horas en pacientes con función renal normal) se emplea en forma común en lugar de la estreptomina en estos esquemas.^{77,82} Deben considerarse los esquemas de corta duración solo para los casos de endocarditis en válvulas nativas con pronóstico más favorable: sin hipotensión, insuficiencia renal, trombocitopenia, aneurismas micóticos o insuficiencia cardíaca congestiva causada por disfunción valvular. Los estreptococos no deben ser de los organismos con variación nutricional (i.e., dependientes de piridoxal o cisteína) y deben ser muy sensibles a la penicilina. La EVP no debe tratarse con esquemas de dos semanas. En la actualidad la ceftriaxona, administrada en una sola dosis al día durante cuatro semanas, constituye el tratamiento de elección para la endocarditis causada por estreptococos sensibles a penicilina, y este esquema es muy adecuado para pacientes externos.^{77,83} Aunque el tratamiento combinado de corta duración para la endocarditis estreptocócica sensible a penicilina usando una dosis diaria de ceftriaxona y un aminoglucósido parece ser útil, la experiencia aún es limitada y el esquema no se recomienda para uso general.⁸⁴

S. bovis es muy sensible a la penicilina y la endocarditis que produce puede ser tratada con esquemas recomendados en otras infecciones por estreptococos sensibles a la penicilina.⁷⁸

En ocasiones, las cepas de estreptococo viridans y *S. bovis* que producen endocarditis son muy resistentes a la estreptomina (i.e., resistentes a 1,000 µg/ml). La combinación de estreptomina y penicilina no es sinérgica contra estas cepas, pero la combinación de gentamicina y penicilina actúa en forma sinérgica para destruirlos.^{85,86} Cuando se usa el tratamiento combinado para tratar endocarditis causada por estreptococos no enterocócicos, debe determinarse si los estreptococos son muy resistentes a la estreptomina. Dicho escrutinio es de particular importancia cuando se planea el tratamiento de corta duración.

La endocarditis causada por estreptococos, viridans o no enterocócicos, relativamente resistentes a la penicilina (CIM > 0.2 µg/ml) se trata con dosis de penicilina G de hasta 20 o 30 millones de unidades I.V. al día, combinadas con un

aminoglucósido. Cuando la cepa es aún más resistente a la penicilina (CIM > 0.5 µg/ml), la infección se trata con el mismo esquema utilizado para la endocarditis por enterococos [ver tabla 6]. La endocarditis causada por estreptococos con necesidades de nutrición variables (dependientes de piridoxal o de cisteína que se han identificado ya como *S. adyacens* o *S. defectivus*) suele ser resistente a la penicilina y debe tratarse con el esquema estándar para endocarditis por enterococos.^{77,87} La endocarditis neumocócica y por estreptococos del grupo A se trata con penicilina G intravenosa en dosis de 20 millones de unidades al día durante cuatro semanas.⁷⁷

Una penicilina resistente a la penicilina debe ser el antibiótico inicial en casos de endocarditis por *S. aureus*, a menos que se sospeche la presencia de cepas de *S. aureus* resistentes a la meticilina. En el último caso, debe utilizarse la vancomicina hasta esclarecer la sensibilidad real de la cepa. Solo se administra penicilina G (20 a 30 millones de unidades diarias) si se demuestra que la cepa identificada es sensible a este antibiótico mediante la prueba de dilución en tubo, una vez que se ha demostrado que la cepa no produce penicilinas. Puede estar indicado añadir gentamicina, 3 a 5 mg/kg/día en dosis divididas cada ocho horas a la penicilina resistente a las penicilinas, en pacientes en estado crítico, en vista de que estos antibióticos presentan sinergismo invitro contra cepas de *S. aureus* sensibles a la meticilina.⁷⁷ Sin embargo, en estrudios limitados, retrospectivos y prospectivos, para evaluar la utilidad del tratamiento de la endocarditis por *S. aureus* sensible a meticilina en drogadictos y no adictos, no se ha demostrado que la combinación de una penicilina resistente a las penicilinasas y gentamicina sea significativamente mejor que el tratamiento solo a base de una penicilina resistente a la penicilinasas.⁸⁸⁻⁹⁰ Cuando deba administrarse tratamiento combinado desde un principio, la administración de gentamicina deberá limitarse a los primeros tres a cinco días, en vista de que se ha encontrado que la administración de gentamicina durante dos semanas en personas que no son drogadictas se relaciona con la aparición de nefrotoxicidad.⁸⁹ Algunos médicos prefieren iniciar el tratamiento con una penicilina resistente a la penicilinasas y agregar gentamicina si no se ha demostrado que la respuesta del paciente sea satisfactoria después de cinco días de tratamiento. La combinación de rifampicina con una penicilina resistente a penicilinasas o vancomicina para el tratamiento de la endocarditis de células nativas causada por *S. aureus* es motivo de controversia. Ni los datos experimentales ni los clínicos proporcionan suficiente apoyo para los tratamientos combinados que incluyen rifampicina.⁹¹

Aunque el tratamiento antibiótico para la endocarditis en adictos suele consistir en los esquemas usados según el patógeno específico en no adictos, la endocarditis por *S. aureus* sensible a meticilina limitada a la válvula tricúspide (del lado derecho) sin infección metastásica complicante ha sido tratada con éxito con una penicilina resistente a penicilinasas más un aminoglucósido (i.e., nafcilina más gentamicina o tobramicina) administrados durante dos semanas.^{92,93} Los pacientes que no responden con rapidez y en forma completa deben recibir esquemas de tratamiento más prolongados.

La endocarditis por *S. epidermidis* suele injertarse en una válvula protésica. Más del 80 por ciento de las cepas de estafilococos que producen EVP en término de un año de la colocación valvular son resistentes a todos los antibióticos b-lactámicos, incluyendo las cefalosporinas.^{51,94} Sólo cuando este tipo de endocarditis aparece más de un año después de la cirugía, se encontrará que la resistencia a los betalactámicos en estafilococos coagulasa negativa es menor del 30 por ciento.^{51,62,94} Aún más, esta resistencia a menudo no se detecta mediante las pruebas de sensibilidad de rutina en especial las automatizadas o que se realizan por medio de microistemas. La mayor parte de estos estafilococos coagulasa negativa son sensibles a la vancomicina, gentamicina y rifampicina, aunque en algunos hospitales se ha observado con frecuencia resistencia a la gentamicina, modulada por plásmidos. En la EVP causada por microorganismos resistentes a b-lactámicos y sensibles a rifampicina y gentamicina, el tratamiento más eficaz consiste en vancomicina (30 mg/kg/día I.V. en dosis dividida cada 12 horas) combinada con rifampicina (300 mg cada ocho horas por vía oral) y gentamicina (1 mg/kg cada ocho horas I.M. o I.V.). Aunque el tratamiento se administra durante seis semanas, la gestamicina por lo general se retira del esquema después de las primeras dos semanas.^{62,77} La gentamicina no debe utilizarse si la cepa infectante es resistente contra la misma. Si otro aminoglucósido es eficaz contra la cepa, podría sustituir a la gentamicina. En forma alternativa, en ausencia de un aminoglucósido adecuado, puede usarse en el esquema combinado una quinolona a la que la cepa infectante sea sensible.⁶² Se necesitan pruebas de sensibilidad rigurosas,⁹⁴ aunque los estafilococos coagulasa negativa que producen endocarditis en válvulas naturales suelen ser sensibles a los antibióticos b-lactámicos, a menos que la

infección se haya adquirido en forma nosocomial. La endocarditis causada por estos estafilococos sensibles puede tratarse con los esquemas usados para tratar la endocarditis por *S. aureus*.^{77,95}

Algunos organismos HACEK que causan endocarditis producen b-lactamasa, lo que explica su resistencia a la ampicilina. Por ello, la endocarditis causada por organismos HACEK debe ser tratada con una cefalosporina de tercera generación durante cuatro semanas (ceftriaxona 2 g una vez al día IV, o un esquema equivalente con ceftizoxima o cefotaxima) en lugar de ampicilina, que se administraba en el pasado.⁷⁷

El diagnóstico de endocarditis por difteroides (o *Corynebacterium*) que suelen afectar prótesis valvulares, resulta difícil de confirmar porque los microorganismos requieren de cinco a 15 días de crecimiento, además de que a menudo se encuentran como contaminantes en los hemocultivos. La combinación de penicilina y gentamicina in vitro actúa en forma sinérgica contra difteroides que son sensibles a la gentamicina (CIM < 4 mg/ml). El sinergismo no se logra contra cepas que son resistentes a la gentamicina. En la EVP causada por cepas sensibles a la gentamicina se recomienda el tratamiento con penicilina G intravenosa (20 millones de unidades al día) y gentamicina (1.3 mg/kg I.M. o I.V. cada ocho horas). La vancomicina, que es bactericida contra difteroides, se recomienda como tratamiento inicial de la EVP por difteroides mientras se cuenta con las pruebas de sensibilidad a los antibióticos, y es el medicamento de elección si la cepa infectante es resistente a la gentamicina.⁹⁶

La endocarditis causada por bacilos gram negativos debe tratarse con uno de los antibióticos b-lactámicos potentes, como una cefalosporina de tercera generación, sola o combinada con un aminoglucósido. El esquema antimicrobiano que debe utilizarse en particular se determina por las pruebas de sensibilidad y por la experiencia publicada para el bacilo gram negativo específico. El tratamiento eficaz de la endocarditis producida por *P. aeruginosa* requiere la combinación sinérgica de ticarcilina, 3 g I.V. cada hora, y tobramicina, 2.7 mg/kg I.M. o I.V. cada ocho horas (8 mg/kg al día), cuando menos durante seis semanas.⁹⁷ En vista de que la endocarditis por pseudomonas a menudo es destructiva y se relaciona con abscesos perivalvulares, se recomienda la intervención quirúrgica agresiva temprana.^{47,97}

El tratamiento de la endocarditis micótica es muy desalentador. Más del 80 por ciento de los pacientes con endocarditis por hongos mueren por la infección.⁹ La debridación inmediata y el remplazo valvular, aunados a la quimioterapia antimicótica, están indicados en el tratamiento de la endocarditis valvular protésica por hongos.^{9,98} Varias consideraciones apoyan este procedimiento: las limitaciones de la quimioterapia antifúngica, la tendencia a formar vegetaciones voluminosas, la propensión de los organismos micóticos a invadir tejidos locales y la frecuencia de embolias a arterias principales. La anfotericina B es el fármaco de elección para el tratamiento de las infecciones micóticas generalizadas. Se ha demostrado sinergismo invitro entre la flucitosina y la anfotericina B contra algunas cepas de *Candida*, y su uso combinado en situaciones que ponen en peligro la vida parece justificado. Deben vigilarse los niveles séricos de flucitosina si se emplea ésta en el tratamiento. El medicamento no debe administrarse en presencia de falla renal porque puede inducir depresión severa de la médula ósea. Se ha reportado el tratamiento exitoso de la endocarditis por *Candida* con fluconazol, incluyendo el tratamiento supresor a largo plazo.⁹⁹ Estos reportes, aunque interesantes, parecen demasiado preliminares como para modificar los esquemas recomendados en la actualidad para el tratamiento de la endocarditis micótica.

Endocarditis con cultivos negativos

Cuando los hemocultivos son negativos o no se cuenta con los resultados de los mismos, la selección del tratamiento empírico requiere la consideración cuidadosa de los datos clínicos orientadores y de los factores predisponentes para la endocarditis que pudieran ayudar a la identificación del microorganismo causal. Si no se cuenta con información que indique la probable causa de EBS en una valvula natural, se recomienda el mismo tratamiento con ampicilina y gentamicina que se administra en la endocarditis por enterococos. Cuando la evolución es fulminante o cuando el *S. aureus* es una consideración etiológica, se recomienda el tratamiento combinado con nafcilina y gentamicina. Debido a que es raro que los hemocultivos se mantengan negativos en los pacientes con endocarditis fulminante, dicho tratamiento empírico por

lo general puede modificarse después según los resultados de los cultivos. El espectro de microorganismos que produce EVP difiere del de la endocarditis en válvulas naturales, y la EVP con cultivos negativos debe tratarse con una combinación de vancomicina, gentamicina y ampicilina, cada una administrada en dosis máximas. Las cefalosporinas de tercera generación actúan contra los organismos HACEK, que son causa importante de EVPT y difíciles de aislar de los hemocultivos. Cuando se decide tratar la endocarditis con cultivos negativos, es importante considerar la posibilidad de endocarditis causada por microorganismos de difícil crecimiento o no bacterianos, o de que se esté ante una enfermedad que simule una endocarditis [ver tabla 4]. Deben realizarse cultivos y estudios serológicos especiales y adecuados [ver antes, Diagnóstico].^{10-12,24,100} La disminución de la fiebre suele ser evidente a la semana de haber iniciado el tratamiento adecuado con antibióticos, algunos pacientes están afebriles de 24 a 48 horas después de iniciar el tratamiento.

La fiebre persistente durante varias semanas o el tratamiento antibiótico apropiado sugiere la posibilidad de abscesos intracardiacos, focos de infección metastásica y complicaciones nosocomiales del tratamiento. Está indicada la evaluación agresiva.^{101,102} Pueden aparecer petequias y fenómenos embólicos varias semanas después de iniciar el tratamiento adecuado y no necesariamente indican que la infección sigue activa, en particular si otros signos clínicos indican que el paciente está mejorando. Es necesario tomar muestras para hemocultivos en varias ocasiones después de iniciar el tratamiento con antibióticos si la fiebre no cede en pocos días. La prueba bactericida en suero, en la que se determina la dilución del suero del paciente a la que existe actividad bactericida contra el organismo que causa la endocarditis, no se recomienda ya para evaluar el tratamiento en pacientes que reciben esquemas estándar de antimicrobianos con eficacia establecida. Esta prueba puede ser útil cuando se tratan endocarditis con esquemas de los que existe poca experiencia previa. Cuando se realiza, es importante tener en cuenta que la prueba sirve para indicar solo si la actividad del antibiótico en sangre es satisfactoria y no asegura que el paciente sobreviva a la infección.

TRATAMIENTO ANTITROMBOTICO

La decisión acerca del uso de tratamiento antitrombótico en pacientes con endocarditis en válvulas naturales o protésicas debe ser individualizada y se basa en la existencia de enfermedad cardíaca o extracardiaca que justifique el uso de dicho tratamiento en ausencia de endocarditis. Una conferencia nacional avalada por el *American College of Chest Physicians* y el *National Heart, Lung and Blood Institute*, emitió las recomendaciones para el uso de tratamiento antitrombótico en tales casos.⁶⁷

Endocarditis infecciosa El tratamiento antitrombótico para prevenir las embolias sistémicas no está indicado en pacientes con ritmo sinusal normal que cursan con endocarditis infecciosa no complicada que afecta válvulas naturales o bioprotésicas.

En pacientes con prótesis valvulares y cardiopatías que requieren tratamiento con warfarina a largo plazo, el tratamiento debe continuarse durante la endocarditis a menos que existan contraindicaciones específicas. Sin embargo, el tratamiento con warfarina implica un riesgo importante de hemorragia intracraneal; por lo tanto, el tiempo de protrombina debe mantenerse 1.5 veces sobre el valor control, utilizando tromboplastina de cerebro de conejo (relación internacional normalizada = 3.0).

Las indicaciones de tratamiento anticoagulante son inciertas cuando ocurre una embolia sistémica durante la evolución de la endocarditis infecciosa que afecta una válvula natural o bioprotésica. La decisión terapéutica debe considerar factores comórbidos, incluyendo fibrilación auricular, evidencia de trombos en la aurícula izquierda, evidencia y tamaño de las vegetaciones valvulares y la distribución y gravedad de la embolia. Otros factores que también deben considerarse cuando se toma esta decisión incluyen que el riesgo de hemorragia en estos pacientes es mayor y que no se cuenta con evidencia que demuestre que el tratamiento antitrombótico prevenga la embolización de las vegetaciones.

INTERVENCION QUIRURGICA

La intervención quirúrgica para debridar el tejido perivalvular infectado o para sustituir o reconstruir una válvula que no funciona constituye un factor primordial en el tratamiento de endocarditis infecciosa complicada que afecta válvulas naturales o protésicas.^{49,56,64,65,103,107} Varias observaciones han impulsado el aumento de la cirugía en el tratamiento de endocarditis activa: (1) la mortalidad de los pacientes sometidos a cirugía valvular durante la endocarditis activa no es mayor que la de los pacientes tratados médicamente,¹⁰³⁻¹⁰⁷ (2) el riesgo de endocarditis residual ocasionada por el microorganismo infectante inicial en la prótesis recién implantada es bajo,^{56,105,107,108} y (3) algunas complicaciones intracardíacas de la endocarditis que no pueden eliminarse con tratamiento antimicrobiano pueden corregirse mediante cirugía. La tasa de supervivencia a largo plazo en pacientes sometidos a sustitución valvular durante la endocarditis activa es satisfactoria.^{105,106,108}

Las indicaciones para el tratamiento quirúrgico de la endocarditis activa de válvulas naturales y protésicas se han desarrollado a través del análisis retrospectivo del tratamiento. La insuficiencia cardíaca congestiva moderada o severa causada por trastornos de la función valvular es la indicación más aceptada para la sustitución valvular y es responsable del 90 por ciento de las decisiones quirúrgicas.^{45,103-105,108} Las vegetaciones voluminosas que obstruyen el orificio valvular también pueden producir insuficiencia cardíaca congestiva y constituyen una indicación evidente de cirugía. La intervención quirúrgica también debe considerarse cuando hay datos clínicos de invasión perivalvular y formación de abscesos y cuando la infección no se controla a pesar del tratamiento antimicrobiano adecuado. (v.gr., tratamiento con un solo agente ineficaz para la endocarditis causada por un enterococo resistente a antibióticos). La endocarditis micótica es tratada por medio de cirugía, ya que no responde de manera satisfactoria al tratamiento médico.^{9,98} Asimismo, la EVP que ocurre el primer año después de la colocación valvular y es producida por estafilococos coagulasa negativo, con frecuencia se complica y suele requerir cirugía para su curación.^{62,94,107} En vista de que la endocarditis en válvulas naturales de cavidades izquierdas y la EVP causada por *S. aureus* a menudo son invasoras, debe considerarse la cirugía temprana en los pacientes con estas infecciones y que no muestra mejoría inmediata y sostenida durante el tratamiento antimicrobiano.^{62,65,108} La endocarditis causada por *P. aeruginosa* y otros bacilos gram negativos que no responde después de siete a 10 días de tratamiento antimicrobiano en dosis máximas debe tratarse quirúrgicamente.⁴⁹ Aunque los pacientes con endocarditis en válvulas naturales que sufren recaídas después del tratamiento antimicrobiano adecuado a menudo pueden curarse con ciclos repetidos de antibióticos, los pacientes con EVP que presentan recaídas responden mejor cuando se tratan quirúrgicamente.^{62,108}

La aparición de embolias arteriales, sobre todo al cerebro, es otro factor a considerar cuando se decide operar. En ocasiones, la embolia sistémica por sí sola es una indicación de cirugía, sobre todo si la ecocardiografía confirma la presencia de una vegetación persistente después del fenómeno embólico. Aunque se considera que la confirmación ecocardiográfica de una vegetación es indicación quirúrgica, esta recomendación sigue siendo motivo de controversia.^{40,109} La cirugía puede ser benéfica cuando las vegetaciones son demasiado grandes y móviles o si se acompañan de datos ecocardiográficos de endocarditis complicada, como insuficiencia valvular o abscesos del anillo valvular.^{60,110} En ocasiones un solo dato clínico o microbiológico constituye una indicación absoluta de cirugía, pero con mayor frecuencia la decisión de operar se basa en la consideración de múltiples observaciones clínicas y microbiológicas.¹⁰⁶

En pacientes con endocarditis la mortalidad quirúrgica es proporcional al grado de deterioro hemodinámico preoperatorio. Si la cirugía está indicada, debe realizarse de inmediato. El retraso de la cirugía para administrar antibióticos adicionales en presencia de infección no controlada o deterioro del estado hemodinámico puede producir resultados menos favorables.^{108,111}

Aunque la colocación de una prótesis valvular en drogadictos puede en ocasiones salvar la vida, este enfoque es peligroso: es probable que la endocarditis recurra si el abuso de drogas por vía intravenosa continúa, y es más difícil erradicar la infección que afecta una prótesis valvular que la curación de la endocarditis en válvulas naturales. Para evitar la complicación de endocarditis recurrente en pacientes con prótesis valvulares se ha utilizado la valvulectomía tricuspídea y

pulmonar (sin sustitución valvular) en el tratamiento de la endocarditis de cavidades derechas resistente a antibióticos que ocurre en los drogadictos.^{49,97,112} Sin embargo, en los drogadictos con endocarditis aislada de cavidades derechas, la valvulectomía o la colocación de una prótesis valvular debe posponerse, manteniendo el tratamiento antimicrobiano por periodos prolongados a pesar de la fiebre persistente y las embolias pulmonares, en un esfuerzo por alcanzar la curación por procedimientos médicos y evitar la cirugía cardíaca.

En la mayoría de los adictos a drogas intravenosas, la endocarditis de válvula tricúspide por *S. aureus* puede ser tratada médicamente. Sin embargo, en algunas ocasiones la cirugía cardíaca es útil en los pacientes con fiebre e infección persistente a pesar del tratamiento antibiótico óptimo.^{113,114}

Profilaxis

Diversas manipulaciones o procedimientos quirúrgicos pueden ocasionar bacteremia transitoria y en los individuos con cardiopatía estructural, ésta puede producir endocarditis bacteriana. Algunos procedimientos están asociados con un riesgo alto de bacteremia: extracción dental (60 a 90 por ciento), cirugía periodontal (35 a 85 por ciento), amigdalectomía (30 a 40 por ciento) y resección prostática transuretral (10 a 60 por ciento).¹¹⁵

Las indicaciones de la profilaxis con antibióticos contra la endocarditis se basan en dos criterios: riesgo alto de desarrollar endocarditis en lesiones cardíacas específicas [*ver tabla 7*] y la posibilidad de que procedimientos de manipulación seleccionados produzcan bacteremia con microorganismos que con frecuencia causan endocarditis [*ver tabla 8*]. Los estreptococos tipo viridans son responsables de la mayoría de los casos de endocarditis que se originan en la cavidad oral; los enterococos son responsables de la mayor parte de los casos que se originan en el aparato urinario. Un comité de la *American Heart Association* elaboró un resumen que describe los principios y las indicaciones para la profilaxis y las recomendaciones específicas para el uso de antibióticos [*ver tablas 9 y 10*].¹¹⁶ Aunque la amoxicilina, la ampicilina y la penicilina muestran eficacia similar invitro contra los estreptococos viridans la amoxicilina ha sustituido a la penicilina V como el antibiótico recomendado para la profilaxis oral en vista de que su absorción en el tubo digestivo resulta mejor y porque la concentración sérica del antibiótico es más alta que sostenida. El estereato de eritromicina, el etilsuccinato de eritromicina y la clindamicina se recomiendan de manera específica en los pacientes que son alérgicos a la penicilina debido a que estos fármacos son absorbidos con seguridad y porque las concentraciones séricas son sostenidas. Las tetraciclinas y las sulfonamidas no se recomiendan en la profilaxis contra la endocarditis.

Tabla 7 Lesiones anatómicas, prótesis y enfermedades en las que se recomienda la profilaxis con antibióticos

- La mayoría de las cardiopatías congénicas (v.gr., defecto del tabique interventricular, tetralogía de Fallot, cardiopatías congénitas cianógenas complejas o estenosis pulmonar, estenosis pulmonar o aórtica, persistencia de conducto arterioso, cortocircuitos arteriales sistémicos pulmonares, coartación de la aorta)*
- Cardiopatía reumática y otras cardiopatías valvulares adquiridas
- Cardiomiopatía hipertrófica
- Prolapso de la válvula mitral con insuficiencia mitral+
- Prótesis valvulares de todo tipo
- Episodio previo de endocarditis (incluso sin cardiopatía evidente)

* La profilaxis no se recomienda en las siguientes lesiones congénitas del corazón: defecto del tabique interauricular aislado del tipo ostium secundum, defecto del tabique interauricular del tipo ostium secundum que fue cerrado sin la colocación de parche meses antes o persistencia de conducto arterioso que fue ligado y seccionado por lo menos 6 meses antes

+ Los individuos con prolapso de la válvula mitral asociado con engrosamiento de las valvas, redundancia de las valvas o ambas, sobre todo los hombres de 45 años o más, pueden tener un riesgo elevado de endocarditis bacteriana.

Tabla 8 Procedimientos en los que se recomienda la profilaxis con antibióticos

- Procedimientos dentales que pueden producir gingivorragia (incluyendo la limpieza profesional de rutina)
- Cirugía de las vías respiratorias altas (v.gr., amigdalectomía, adenoidectomía)
- Procedimientos quirúrgicos que afectan las mucosas de las vías respiratorias o del intestino, incluyendo la dilatación esofágica y la escleroterapia
- Broncoscopia realizada con broncoscopio rígido
- Cirugía o manipulación instrumental del aparato urinario, sobre todo en presencia de infección local
- Infecciones obstétricas (v.gr., abortos sépticos o infección periparto) y cirugía en la vagina o a través de ella
- Cirugía realizada en tejidos infectados*

*La profilaxis debe dirigirse contra la bacteria o las bacterias patógenas probables, sobre todo contra la *Staphylococcus aureus*.

La dosis de penicilina que se usa para evitar las recurrencias de fiebre reumática aguda es insuficiente para impedir el desarrollo de endocarditis bacteriana. Sin embargo, los pacientes que ingieren penicilina por ésta u otras razones pueden contener cepas de bacterias relativamente resistentes a la penicilina en la cavidad oral. Cuando se prevén infecciones por

estreptococos relativamente resistentes a la penicilina se recomienda la profilaxis con eritromicina, clindamicina o un esquema especial.

Los pacientes con prótesis valvulares, conductos o derivaciones pulmonares-sistémicas realizados por medio de cirugía o antecedentes de endocarditis, tienen un riesgo alto de endocarditis y presentan un alto índice de morbimortalidad como resultado de la infección. Por consiguiente, se recomienda una profilaxis más intensiva, a menudo con esquemas por vía parenteral. Aunque estos esquemas pueden ser recomendables en esos pacientes, los aspectos económicos y técnicos han sido los principales obstáculos para suministrar esta forma de profilaxis. Un comité de la *American Heart Association* ha recomendado el uso de esquemas orales convencionales para estos pacientes con riesgo alto. Sin embargo, en este tipo de pacientes se ha utilizado un esquema parenteral especial en los casos en que los médicos consideran necesaria una profilaxis parenteral más intensiva [ver tabla 9].

Tabla 9 Antibióticos profilácticos recomendados en adultos sometidos a procedimientos dentales o del aparato respiratorio superior

Tipo de esquema	Dosis de los medicamentos
Esquemas convencionales	Amoxicilina, 3 g V.O. 1 h antes del procedimiento; y 1.5 g 6 h después de la dosis inicial* o Etilsuccinato de eritromicina, 800 mg V.O. , o estearato de eritromicina, 1 g V.O., 2 h antes del procedimiento; y la mitad de la dosis 6 h después de la dosis inicial o Clindamicina, 300 mg V.O. 1 h antes del procedimiento; y, 150 mg 6 h después de la dosis inicial
Esquemas convencionales en pacientes que no pueden tolerar los medicamentos por vía oral	Ampicilina, 2 g I.V. o I.M. 30 minutos antes del procedimiento; y 6 h después de la dosis inicial, ampicilina, 1g I.V. o I.M. o amoxicilina, 1.5 g V.O. o Clindamicina, 300 mg I.V. 30 minutos antes del procedimiento; y 150 mg I.V. o V.O. 6 h después de la dosis inicial
Esquemas especiales en pacientes considerados de alto riesgo [†]	Ampicilina, 2 g I.V. o I.M., más gentamicina, 1.5 mg/kg (sin exceder 80 mg) I.V. o I.M. , 30 minutos antes del procedimiento; y amoxicilina, 1.5 g V.O. 6 h después de la dosis inicial o repetir el esquema parenteral 8 h después de la dosis inicial [‡] o Vancomicina 1 g I.V. administrado durante 1 h, comenzando 1 h antes del procedimiento; no es necesario repetir la dosis

* En pacientes que reciben penicilina oral como profilaxis para la fiebre reumática u otras enfermedades pueden aparecer en la cavidad oral estreptococos viridans que son relativamente resistentes a la penicilina. En estos pacientes, se recomienda un esquema convencional con eritromicina o clindamicina o un esquema especial.

[†] Los individuos que tienen prótesis valvulares cardíacas, antecedentes de endocarditis o conductos o cortocircuitos sistémico-pulmonares contruidos quirúrgicamente tienen un riesgo alto de endocarditis: ver el texto para los comentarios relacionados con la profilaxis en estos pacientes.

[‡] Si la función renal está disminuida de manera notable puede ser necesario modificar las dosis subsecuentes de gentamicina.

La profilaxis no se recomienda en los siguientes procedimientos, ya que no implican riesgo para el desarrollo de endocarditis: procedimientos dentales que no causan gingivorragia, ajustes simples de aparatos ortodónticos, inyecciones intraorales de anestésicos (excepto las inyecciones intraligamentarias), expulsión de los dientes primarios, intubación endotraqueal, broncoscopia con broncoscopio flexible e inserción de un catéter de timpanostomía. Así mismo, el desarrollo de endocarditis después de algunos procedimientos realizados en el tubo digestivo y en el aparato urinario es muy raro, por lo que en la mayoría de los pacientes con cardiopatía primaria no es necesaria la profilaxis con antibióticos. Estos procedimientos de bajo riesgo incluyen el parto no complicado, la cesárea, la endoscopia del tubo digestivo alto sin biopsia, la biopsia hepática percutánea, la proctosigmoidoscopia sin biopsia, el cateterismo vesical breve (denominado de "entrada y salida") en los pacientes con orina estéril, el enema de bario, el examen ginecológico, la dilatación y el legrado del útero, y la inserción o la extracción no complicada de dispositivos intrauterinos. Sin embargo, cuando los pacientes tienen un riesgo alto de endocarditis los médicos pueden administrar antibióticos de manera profiláctica al efectuar estos procedimientos de bajo riesgo [ver tabla 10].

Tabla 10 Antibióticos profilácticos recomendados en adultos sometidos a manipulación instrumental o cirugía del aparato digestivo o genitourinario

Tipo de esquema	Dosis de los medicamentos
Esquema convencional	Ampicilina, 2 g I.M. o I.V., más gentamicina, 1.5 mg/kg (sin exceder 80 mg) I.M. o I.V., 30 minutos antes del procedimiento; y amoxicilina, 1.5 g V.O. 6 h después de la dosis inicial*
Esquema en pacientes alérgicos a la penicilina	Vancomicina, 1 g I.V. administrado durante una hora, comenzando 1 h antes del procedimiento, más gentamicina 1.5 mg/kg (sin exceder 80 mg) 1 h antes del procedimiento; el esquema puede repetirse 8 h después*
Esquema utilizado en procedimientos menores o de bajo riesgo	Amoxicilina, 3 g V.O. 1 h antes del procedimiento; y 1.5 g V.O. 6 h después de la dosis inicial

* Si la función renal está disminuida de manera notable puede ser necesario modificar las dosis subsecuentes de gentamicina o vancomicina. En los procedimientos en que se retrasará la cicatrización de la mucosa, pueden resultar benéficas más de dos dosis, mientras que en los procedimientos ambulatorios de breve duración puede ser suficiente una sola dosis.

Aunque diversos procedimientos [ver tabla 8] están asociados con bacteremia transitoria y endocarditis subsecuente, la mayoría de los casos de endocarditis no se relacionan con situaciones definidas. Es probable que estas infecciones se originen de bacteremias relacionadas con actividades ordinarias (v.gr., masticación enérgica en los pacientes con lesiones gingivales, uso de irrigadores orales de alta presión¹¹⁶ o infecciones menores no reconocidas). Es indispensable mantener en condiciones óptimas el estado de los dientes cuando se quiere reducir al mínimo el riesgo de endocarditis en los pacientes con lesiones cardiacas predisponentes. Las evaluaciones dentales, incluyendo extracciones y otras procedimientos necesarios deben realizarse bajo profilaxis apropiada con antibióticos varias semanas antes de la colocación de las prótesis valvulares.

Pronóstico

En general, el promedio de supervivencia para la endocarditis infecciosa es de 75 por ciento. Esta incidencia depende en gran medida de la prontitud con que se inicie el tratamiento y de la naturaleza del organismo infectante; alcanza hasta un 90 por ciento cuando el agente etiológico es un estreptococo tipo viridans o *S. bovis*, pero es de sólo un 50 por ciento si la endocarditis es producida por *S. aureus* en no adictos

Con la incorporación más temprana de la cirugía en el tratamiento de la endocarditis, la insuficiencia cardíaca ya no se asocia con mayor mortalidad. Sin embargo, las complicaciones graves del sistema nervioso central (eventos cerebrovasculares embólicos y hemorragia intracerebral) y la infección no controlada siguen siendo causa de mayor mortalidad.¹¹⁷ El pronóstico a corto plazo es relativamente bueno para los adictos a drogas intravenosas que tienen endocarditis del corazón derecho. La endocarditis por hongos o bacilos gram negativos, como enterobacterias o *Pseudomonas*, es especialmente difícil de curar a pesar del tratamiento antimicrobiano óptimo y de la intervención quirúrgica agresiva. La supervivencia global en los pacientes con endocarditis de una válvula protésica es cercana al 70 por ciento.

Bibliografía

1. Cherubin CE, Neu HC: Infective endocarditis at the Presbyterian Hospital in New York City from 1938-1967. Am J Med 51:83, 1971.
2. Lemer PI, Weinstein L: Infective endocarditis in the antibiotic era (pts 1 through 4). N Engl J Med 274:199, 259, 323, 388, 1966
3. Pelletier LL, Petersdorf RG: Infective endocarditis: a review of 125 cases from the University of Washington Hospitals, 1963-72. Medicine (Baltimore) 56:287, 1977
4. DiNubile MJ, Calderwood SB, Steinhaus DM, et al: Cardiac conduction abnormalities complicating native valve active infective endocarditis. Am J Cardiol 58:1213, 1986
5. Watanakunakorn C, Burkert T. Infective endocarditis at a large community teaching hospital, 1980-1990: a review of 210 episodes. Medicine (Baltimore) 72:90, 1993
6. Reyes MP, Palutke WA, Wylin RF, et al: Pseudomonas endocarditis in the Detroit Medical Center 1969-1972. Medicine (Baltimore) 52:173, 1973
7. Noriega ER, Rubinstein E, Simberkoff MS, et al: Subacute and acute endocarditis due to Pseudomonas cepacia in heroin addicts. Am J Med 59:29, 1975

8. Mills J, Drew D: *Serratia marcescens* endocarditis: a regional illness associated with intravenous drug abuse. Ann Intern Med 84:29,1976
9. Rubinstein E, Noriega ER, Simberkoff MS, et al: Fungal endocarditis: analysis of 24 cases and review of the literature, Medicine (Baltimore) 54:331,1975
10. Daly JS, Worthington MG, Brenner DJ, et al: *Rochalimaea elizabethae* sp. Nov. isolated from a patient with endocarditis. J Clin Microbiol 31:872,
11. Drancourt M, Mainardi JL, Brouqui P, et al: *Bartonella (Rochalimaea) quintana* endocarditis in three homeless men. N Engl J Med 332:419, 1995
12. Spach DH, Kanter AS, Dougherty MJ, et al: *Bartonella (Rochalimaea) quintana* bacteremia in inner-city patients with chronic alcoholism. N Engl J Med 332:424, 1995
13. Griffin MR, Wilson WR, Edwards WD, et al: Infective endocarditis: Olmstead County, Minnesota, 1950 through 1981. JAMA 254:1199, 1985
14. Skehan JD, Murray M, Mills PG: Infective endocarditis: incidence and mortality in the North East Thames Region. Br Heart J 59:62,1988
15. van der Meer JTM, Thompson J, Valkenburg HA, et al: Epidemiology of bacterial endocarditis in the Netherlands: I. Patient characteristics. Arch Intern Med 152:1863,1992
16. King JW , Nguyen VQ, Conrad SA: Results of a prospective statewide reporting system for infective endocarditis. Am J Med Sci 295:517, 1988
17. Kaye D, McCormack RC, Hook WE: Bacterial endocarditis: the changing pattern since the introduction of penicillin therapy, Antimicrob Agents Chemother 1:37,1961
18. Kaye D: Changing pattern of infective endocarditis. Am J Med 79(suppl 6B):157,1985
19. Harris SL: Definitions and demographic characteristics. Infective Endocarditis, 2nd ed. Kaye D, Ed. Raven Press, Ltd, New York, 1992, p 1

20. Ruoff KL, Miller SI, Garner CV, et al: Bacteremia with *Streptococcus bovis* and *Streptococcus salivarius*: clinical correlates of more accurate identification of isolates. J Clin Microbiol 27:305, 1989
21. Elster SK, Mattes LM, Meyers BR, et al : Hemophilus aphrophilus endocarditis: review of 23 cases. AmJ Cardiol35:72, 1975
22. Lynn DJ, Kane JG, Parker RH: Haemophilus parainfluenzae and influenzae endocarditis: a review of forty cases. Medicine (Baltimore) 56:115,1977
23. Weiner M, Werthamer S: *Cardiobacterium hominis* endocarditis: characterization of the unusual organisms and review of the literature. Am J Clin Pathol 63:131, 1975
24. Gerry JL, Greenough WA III: Diphtheroid endocarditis. report of nine cases and review of the literature. Johns Hopkins Med J 139:61,1976
25. Tobin MJ, Cahill N, Gearty G: Q fever endocarditis. Am J Med 72:396, 1982
26. Shapiro DS, Kenney SC, Johnson M, et al: Brief report: *Chlamydia psittaci* endocarditis diagnosed by blood culture. N Engl J Med 326: 1192, 1992
27. Carruthers MM: Endocarditis due to enteric bacilli other than Salmonellae: case reports and literature review, Am J Med Sci 273:203,1977
28. Reichle FA, Tyson RR, Soloff LA, et al: Salmonellosis and aneurysm of the distal abdominal aorta: a case report with a review. Ann surg 171:219,1970
29. Weinstein L, Schlesinger JJ: Pathoanatomic, pathophysiologic and clinical correlations in endocarditis(pts 1 and 2). N Engl J Med 291:832, 1122,1974
30. Durack DT, Beeson PB: Experimental bacterial endocarditis: I. Colonization of a sterile vegetation. Br J Exp Pathol 53:44, 1972
31. Wannamaker LW, Parker MT: Microbiology of bacteria often responsible for infective endocarditis. Infective Endocarditis. Kaplan EL, Taranta AV, Eds. American Heart Association Monograph No 52,1977, p 9
32. Gould K, Ramirez-Ronda CH, Holmes RK, et al: Adherence of bacteria to heart valves in vitro. J Clin invest 56:1364,1975

33. McKinsey DS, Ratts TE, Bisno AL: Underlying cardiac lesions in adults with infective endocarditis: the changing spectrum. *Am J Med* 82:681, 1987
34. Alpert JS, Krous HF, Dalen JE, et al: Pathogenesis of Osler's nodes. *Ann Intern Med* 85:471, 1976
35. Churchill MA, Gerad JE, Hunder GG: Musculoskeletal manifestations of bacterial endocarditis. *Ann Intern Med* 87:754, 1977
36. Bayer AS, Theofilopoulos AN, Eisenberg R: Circulating immune complexes in infective endocarditis. *N Engl J Med* 295:1500, 1976
37. Krause JR, Levison SP: Pathology of infective endocarditis. *Infective Endocarditis*. Kaye D, Ed. University Park Press, Baltimore, 1976, p 55
38. Gutman RA, Striker GE, Gilliland BC, et al: The immune complex glomerulonephritis of bacterial endocarditis. *Medicine (Baltimore)* 51:1, 1972
39. Perez GO, Rothfield N, Williams RC: Immune-complex nephritis in bacterial endocarditis. *Arch Intern Med* 136:334, 1976
40. Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D, et al: Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography. *Ann Intern Med* 114:635, 1991
41. Pruitt AA, Rubin RH, Karchmer A W, et al: Neurologic complications of bacterial endocarditis. *Medicine (Baltimore)* 57:329, 1978
42. Paschalis C, Pugsley W, John R, et al: Rate of cerebral embolic events in relation to antibiotic and anticoagulant therapy in patients with bacterial endocarditis. *Eur Neurol* 30:87, 1990
43. Wilson WR, Lie JT, Houser OW, et al: The management of patients with mycotic aneurysm. *Current Clinical Topics in Infectious Diseases*, Vol 2. Remington JS, Swartz MN, Eds. McGraw-Hill Book Co, New York, 1981, p 151
44. Moskowitz MA, Rosenbaum AE, Tyler HR: Angiographically monitored resolution of cerebral mycotic aneurysms. *Neurology (Minneapolis)* 24:1103, 1974
45. Murray HW, Tuazon CU, Sheagren JN: staphylococcal septicemia and disseminated intravascular coagulation: *Staphylococcus aureus* endocarditis mimicking meningococcemia. *Arch Intern Med* 137:844, 1977

46. Chambers HF, Mills J: Endocarditis associated with intravenous drug abuse. Endocarditis. Sande MA, Kaye D, Root RK, Eds. Churchill Livingstone, New York, 1984, p 183
47. Sande MA, Lee BL, Mills J, et al: Endocarditis in intravenous drug users. Infective Endocarditis, 2nd ed. Kaye D, Ed. Raven Press, New York, 1992, p345
48. Levine DP, Crane LR, Zervos MJ: Bacteremia in narcotic addicts at Detroit Medical Center: II. Infectious endocarditis: a prospective comparative study. Rev Infect Dis 8:374, 1986
49. Levitsky S, Mammana RB, Silverman NA, et al: Acute endocarditis in drug addicts: surgical treatment for gram-negative sepsis. Circulation 66(suppl I):135, 1982
50. Ivert TSA, Dismukes WE, Cobbs CG, et al: Prosthetic valve endocarditis. Circulation 69:223, 1984
51. Calderwood SB, Swinski LA, Waternaux CM, et al: Risk factors for the development of prosthetic valve endocarditis. Circulation 72:31, 1985
52. Dismukes WE, Karchmer AW, Buckley MJ, et al: Prosthetic valve endocarditis: analysis of 38 cases. Circulation 48:365, 1973
53. Tompkins L5, Roessler BJ, Redd SC, et al: Legionella prosthetic valve endocarditis. N Engl J Med 318:530, 1988
54. Karchmer AW, Swartz MN: Infective endocarditis in patients with prosthetic heart valves. Infective Endocarditis. Kaplan EL, Taranta AV, Eds. American Heart Association Monograph No 52, 1977, p 58
55. Amett EN, Roberts WC: Prosthetic valve endocarditis: clinicopathologic analysis of 22 necropsy patients with comparison of observations in 74 necropsy patients with active infective endocarditis involving natural left-sided cardiac valves. Am J Cardiol 38:281, 1976
56. Baumgartner WA, Miller DC, Reitz BA, et al: surgical treatment of prosthetic valve endocarditis. Ann Thorac surg 35:87, 1983
57. Sett 55, Hudon MPJ, Jamieson WRE, et al: Prosthetic valve endocarditis: experience with porcine bioprostheses. J Thorac Cardiovasc surg 105:428, 1993
58. Dismukes WE, Karchmer AW: The diagnosis of infected prosthetic heart valves: bacteremia versus endocarditis. Infections of Prosthetic Heart Valves and Vascular Grafts. Duma RJ, Ed. University Park Press, Baltimore, 1977, p 61

59. Fang G, Keys TF, Gentry LO, et al: Prosthetic valve endocarditis resulting from nosocomial bacteremia: a prospective, multicenter study. *Ann Intern Med* 119:560, 1993
60. Mügge A, Daniel WG, Frank G, et al: Echocardiography in infective endocarditis: reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transesophageal approach. *J Am Coll Cardiol* 14:631, 1989
61. Daniel WG, Mügge A, Martin RP, et al: Improvements in the diagnosis of abscesses associated with endocarditis by transesophageal echocardiography. *N Engl J Med* 324:795, 1991
62. Karchmer AW , Gibbons GW: Infections of prosthetic heart valves and vascular grafts. *Infections Associated with Indwelling Medical Devices*, 2nd ed. Bisno AL, Waldvogel FA, Eds. American Society for Microbiology, Washington, DC, 1994, p 213
63. Rice LB, Calderwood SB, Eliopoulos GM, et al: Enterococcal endocarditis: a comparison of prosthetic and native valve disease. *Rev Infect Dis* 13:1, 1991
64. Saffle JR, Gardner P, Schoenbaum SC, et al: Prosthetic valve endocarditis: the case for prompt valve replacement. *J Thorac Cardiovasc surg* 73:416, 1977
65. Karchmer AW. Treatment of prosthetic valve endocarditis. *Endocarditis*. Sande MA, Kaye D, Root RK, Eds. Churchill Livingstone, New York, 1984, p 163
66. Jault F, Gandjbakhch I, Chastre JC, et al: Prosthetic valve endocarditis with ringabscesses: surgical management and long-term results. *J Thorac Cardiovasc surg* 105:1106, 1993
67. Levine HJ, Pauker SG, Salzman EW: Antithrombotic therapy in valvular heart disease. *Chest* 89(suppl):36S, 1986
68. Abramson N, Shattil SJ: M-components. *JAMA* 223:156, 1973
69. Mügge A: Echocardiographic detection of cardiac valve vegetations and prognostic implications. *Infect Dis Clin North Am* 7:877, 1993
70. Sochowski RA, Chan K-L: Implication of negative results on a monoplane transesophageal echocardiographic study in patients with suspected infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 21:216, 1993

71. Stratton JR, Werner JA, Pearlman AS: Bacteremia and the heart: serial echocardiographic findings in 80 patients with documented or suspected bacteremia. *Am J Med* 73:851, 1982
72. Terpenning MS, Buggy BP, Kauffman CA: Infective endocarditis: clinical features in young and elderly patients. *Am J Med* 83:626, 1987
73. Mundth ED, Wheeler EO, Moses JM, et al: Clinical aspects of left atrial myxoma: report of a case simulating subacute bacterial endocarditis and review of 5 cases treated surgically. *Ann Thorac Surg* 5:255, 1968
74. Hutter AM, Moellering RC: Assessment of the patient with suspected endocarditis. *JAMA* 235:1603, 1976
75. Arnett EN, Roberts WC: Valve ring abscess in active infective endocarditis: frequency, location, and clues to clinical diagnosis from the study of 95 necropsy patients. *Circulation* 54:140, 1976
76. Omari B, Shapiro S, Ginzton L, et al: Predictive risk factors for periannular extension of native valve endocarditis: clinical and echocardiographic analyses. *Chest* 96 :1273, 1989
77. Wilson WR, Karchmer AW, Dajani AS, et al: Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci, and HACEK microorganisms. *JAMA* 274:1706, 1995
78. Eliopoulos GM: Enterococcal endocarditis. *Infective Endocarditis*, 2nd ed. Kaye D, Ed. Raven Press, New York, 1992, p 209
79. Eliopoulos GM: Aminoglycoside resistant enterococcal endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 7:117, 1993
80. Karchmer AW, Moellering RC Jr, Maki DG, et al: single-antibiotic therapy for streptococcal endocarditis. *JAMA* 241:1801, 1979
81. Wilson WR, Thompson RL, Wilkowske CJ, et al: short-term therapy for streptococcal infective endocarditis. *JAMA* 245:360, 1981
82. Roberts SA, Lang SDR, Ellis-Pegler RB: short-course treatment of penicillin-susceptible viridans streptococcal infective endocarditis with penicillin and gentamicin. *Infectious Diseases in Clinical Practice* 2:191, 1993
83. Francioli P, Etienne J, Hoigné R, et al: Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone sodium for 4 weeks: efficacy and outpatient treatment feasibility. *JAMA* 267:264, 1992
84. Francioli P, Ruch W, Stambouliau D, et al: Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone and netilmicin for 14 days: a prospective multicenter study. *Clin Infect Dis* 21:1406, 1995

- 85.ENZLER MJ, ROUSE MS, HENRY NK, et al: In vitro and in vivo studies of streptomycin-resistant, penicillin-susceptible streptococci from patients with infective endocarditis. J Infect Dis 155:954,1987
86. FARBER BF, YEE Y: High-level aminoglycoside resistance mediated by aminoglycoside-modifying enzymes among viridans streptococci: I. implications for the therapy for endocarditis. J Infect Dis 155:948, 1987
87. BOUVET A: Human endocarditis due to nutritionally variant streptococci: *Streptococcus adjacens* and *Streptococcus defectivus*. Eur Heart J 16(suppl B):24, 1995
88. ABRAMS B, SKLAVER A, HOFFMAN T, et al: Single or combination therapy of staphylococcal endocarditis in intravenous drug abusers. Ann Intern Med 90:789,1979
89. KORZENIOWSKI O, SANDE MA: Combination antimicrobial therapy for *Staphylococcus aureus* endocarditis in patients addicted to parenteral drugs and in nonaddicts: a prospective study. Ann Intern Med 97:496, 1982
90. WATANAKUNAKOM C, BAIRD IM: Prognostic factors in *Staphylococcus aureus* endocarditis and results of therapy with a penicillin and gentamicin. Am J Med Sci 273:133,1977 ,
91. LEVINE DP, FROMM BS, REDDY BR: Slow response to vancomycin or vancomycin plus rifampin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. Ann Intern Med 115:674,1991
92. CHARNBERS HF , MILLER RT, NEWMAN MD. Right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug abusers: two-week combination therapy. Ann Intern Med 109:619,1988
93. TORRES-TORTOSA M; de CUETO M, VERGARA A, et al: Prospective evaluation of a two-week course of intravenous antibiotics in intravenous drug addicts with infective endocarditis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 13:559, 1994
94. KARCHMER AW, ARCHER GL, DISMUKES WE: *Staphylococcus epidermidis* causing prosthetic valve endocarditis: microbiologic and clinical observations as guides to therapy. Ann Intern Med 98:447,1983
95. CAPUTO GM, ARCHER GL, CALDERWOOD SB, et al: Native valve endocarditis due to coagulase-negative staphylococci: clinical and microbiologic features. Am J Med 83:619, 1987
96. MURRAY BE, KARCHMER AW, MOELLERING RC Jr: Diphtheroid prosthetic valve endocarditis: a study of clinical features and infecting organisms. Am J Med 69:838,1980

97. Reyes MP, Lemer AM: Current problems in the treatment of infective endocarditis due to *Pseudomonas aeruginosa*. Rev Infect Dis 5:314,1983
98. McLeod R, Remington JS: Postoperative fungal endocarditis. Infections of Prosthetic Heart Valves and Vascular Grafts. Duma RJ, Ed. University Park Press, Baltimore, 1977, p 163
99. Venditti M, De Bernardis F, Micozzi A, et al: Fluconazole treatment of right-sided endocarditis caused by *Candida albicans* and associated with endophthalmitis and folliculitis. Clin Infect Dis 14:422,1992
100. Tunkel AR, Kaye D: Endocarditis with negative blood cultures. N Engl J Med 326:1215,1992
101. Lederman MM, Sprague L, Wallis RS, et al: Duration of fever during treatment of infective endocarditis. Medicine (Baltimore) 71:52,1992
102. Blumberg EA, Robbins N, Adimora A, et al: Persistent fever in association with infective endocarditis. Clin Infect Dis 15:983,1992
103. Stinson EB: Surgical treatment of infective endocarditis. Prog Cardiovasc Dis 22:145,1979
104. DiNubile MJ: Surgery in active endocarditis. Ann Intern Med 96:650, 1982
105. Karchmer AW, Stinson EB: The role of surgery in infective endocarditis. Current Clinical Topics in Infectious Disease, Vol 1. Remington J, Swartz MN, Eds. McGraw-Hill Book Co, New York, 1980, p 124
106. Cobbs CG, Gnann JW Jr: Indications for surgery. Endocarditis. Sande MA, Kaye D, Root RK, Eds. Churchill Livingstone, New York, 1984, p 201
107. Calderwood SB, Swinski LA, Karchmer AW, et al. Prosthetic valve endocarditis: analysis of factors affecting outcome of therapy. J Thorac Cardiovasc surg 92:776, 1986
108. D' Agostino RS, Miller DC, Stinson EB, et al: Valve replacement in patients with native valve endocarditis: what really determines operative outcome ? Ann Thorac surg 40:429, 1985
109. Buda AJ, Zolt RJ, LeMire MS, et al: Prognostic significance of vegetations detected by two-dimensional echocardiography in infective endocarditis. Am Heart J 112:1291,1986

110. Sanfilippo AJ, Picard MH, Newell JB, et al: Echocardiographic assessment of patients ,with infectious endocarditis: prediction of risk for complications. J Am Coll Cardiol 18:1191, 1991

111. Boyd AD, Spencer FC, Isom OW, et al: Infective endocarditis: an analysis of 54 surgically treated patients. J Thorac Cardiovasc surg 73:23,1977

112. Robin E, Thoms NW , Arbulu A, et al: Hemodynamic consequences of total removal of the tricuspid valve without prosthetic replacement. Am J Cardiol 35:481, 1975

113. Bayer AS, Blomquist IK, Bello E, et al: Tricuspid valve endocarditis due to Staphylococcus aureus: correlation of two-dirnensional echocardiography with clinical outcome. Chest 93:247, 1988

114. Hecht SR, Berger M: Right-sided endocarditis in intravenous drug users: prognostic features in 102 episodes. Ann Intern Med 117:560,1992

115. Everett ED, Hirschman JV: Transient bacteremia and endocarditis prophylaxis: a review. Medicine (Baltimore) 56:61,1977

116. Dajani AS, Bisno AL, Chung KJ, et al: Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association. JAMA 264:2919,1990

117. Mansur AJ, Grinberg M, Lemos da Luz P, et al: The complications of infective endocarditis: a reappraisal of the 1980s. Arch Intern Med 152:2428,1992

Figuras



Figura 1a Lesión de Janeway Lesión eritematosa, palpable, no dolorosa en la base del primer dedo que corresponde a una lesión de Janeway.



Figura 1b Petequias conjuntivales Se aprecian petequias conjuntivales en un paciente con endocarditis bacteriana.



Figura 1c Lesiones embólicas por endocarditis pustulonecróticas por embolia séptica en la base de la uña del primer dedo derecho y en la cara medial del primer dedo izquierdo a nivel de la articulación interfalángica distal.

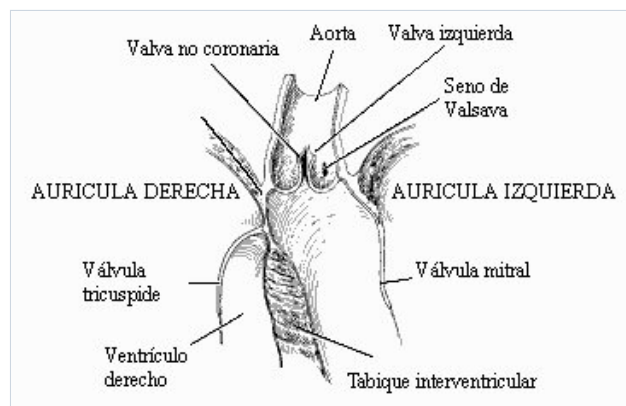


Figura 2 Anatomía de la aorta Se muestran esquemáticamente las relaciones anatómicas entre la valva no coronaria y la valva izquierda de la válvula aórtica, el tabique interventricular, el tabique membranoso, la válvula tricúspide y la válvula mitral, a nivel de la raíz de la aorta.

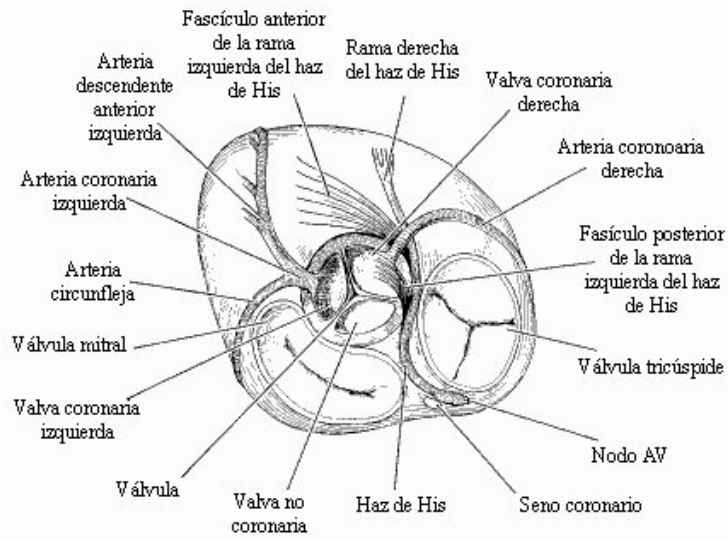


Figura 3 Anatomía de las válvulas cardíacas Las tres válvulas cardíacas y el sistema de conducción del corazón están estrechamente relacionados, como se observa en esta vista esquemática superior. La relación explica la aparición de los defectos de conducción en la endocarditis. AV significa aurículoventricular.

XIX INFECCIONES BACTERIANAS DE LAS VIAS RESPIRATORIAS SUPERIORES

DR. HARVEY B. SIMON

Fisiopatología

Debe brindarse una atención cuidadosa a los pacientes con molestias del aparato respiratorio superior. Aunque la mayoría de estos individuos tendrán problemas triviales, una gran variedad de procesos serios y exóticos pueden ocultarse detrás de estos síntomas.

Las infecciones de las vías respiratorias superiores van desde infecciones virales benignas comunes hasta procesos poco frecuentes que ponen en peligro la vida, como la epiglottitis aguda. A pesar de esta heterogeneidad, son aplicables algunos principios anatómicos y fisiológicos generales.

El aparato respiratorio superior está compuesto de dos tipos distintos de superficies epiteliales. Un epitelio escamoso estratificado reviste la orofaringe y nasofaringe. Estas regiones están por lo normal llenas de una flora microbiana variada, y muchos patógenos potenciales pueden colonizar en forma temporal sin causar una verdadera infección [*ver tabla 1*]. Los cultivos bacteriológicos se obtienen fácilmente de estas áreas. Como resultado, los laboratorios de microbiología se enfrentan al desafío de identificar patógenos potenciales de la flora normal de la boca, y los clínicos se enfrentan al de distinguir entre el estado de portador y la presencia de infección activa. El epitelio respiratorio, compuesto de células columnares ciliadas, células caliciformes y glándulas mucosas y serosas, recubre los senos paranasales, el oído medio y las vías aéreas después de la epiglotis. Estas regiones normalmente son estériles. Debido a que estas áreas son inaccesibles para los cultivos de rutina, a menudo es necesario un diagnóstico y tratamiento sobre bases clínicas y probabilidades estadísticas [*ver tabla 1*], más que con base en los datos bacteriológicos obtenidos del paciente.

Tabla 1 Flora microbiana principal de las vías respiratorias superiores

<i>Microrganismos</i>	<i>Cavidad oral</i>	<i>Nasofaringe, amígdalas</i>	<i>Epiglotis, laringe</i>	<i>Senos paranasales, oído medio</i>
Cocos gram positivos				
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	FN	FN		PPC
S.aureus		CC	PPC	PPC
Neumococos		CC	PPC	PC
Estreptococos del grupo A		CC, PC	PPC	PC
Estreptococos de los grupos C y G		CC, PPC		
Otros estreptococos	FN	FN		PC
Bacilos gram positivos	FN	FN		
Difteroides				
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>		CPC,PPC	PPC	
<i>Arconobacterium haemolyticus</i>				
Anaerobios gram positivos				
Estreptococos anaerobios	FN	FN		
Difteroides anaeróbicos	FN	FN		PC*
Especies de <i>Actinomyces</i>	FN,PPC			
Cocos gram negativos				
<i>Neisseria meningitidis</i>		CC,PPC		
<i>N. gonorrhoeae</i>		CPC,PPC		
Otras especies de <i>Neisseria</i>	FN	FN		PPC
<i>Moraxella catarrhalis</i>	FN	FN		PC
Cocobacilos gram negativos				
<i>Hemophilus influenzae</i>		CC,PPC	PC	PC
Otras especies de <i>Hemaphilus</i>	FN	FN		
Bacilos gram negativos				
<i>Enterobacteriaceae</i>	CPC	CPC	PPC	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	CPC	CPC		
Anaerobios gram negativos				
Especies de <i>Bacteroides</i>	FN,PP			PPC*
Especies de <i>Fusobacterium</i>	CFN,PPC			PPC*
Especies de <i>Veillonella</i>	FN			
Micobacterias				
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	PPC	PPC	PPC	PPC
Espiroquetas				

Especies de <i>Borrelia</i>	FN,PPC	FN,PPC		
<i>Treponema pallidum</i>	PPC	PPC		
Hongos				
<i>Candida albicans</i>	FN	FN,PPC		
Especies de <i>Aspergillus</i>				PPC
Especies de <i>Mucor</i>				PPC
Clamidia				
<i>Chlamydia pneumoniae</i> (TWAR)		PPC		
Micoplasma				
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>		CPC,PPC	PPC	CPC,CCP
Virus				
Virus de Epstein-Barr		PC,CC		
Virus herpes simple	CC,PC	PPC		
Virus influenza		PC	PC	
Virus parainfluenza		PC	PC	
Adenovirus		PC,CPC	PC	
Coxsackievirus	PC	PC	PC	
Rinovirus		PC	PC	
Virus sincicial respiratorio		PC	PC	

FN=Flora normal: microorganismos presentes en al mayoría de los sanos.
CC=Colonizador común: microorganismos presentes en muchos individuos, a menudo transitoriamente, sin causar enfermedad.
CPC=Colonizador poco común: microorganismos presentes sin causar enfermedad, pero que son relativamente poco comunes.
PC=Patógeno común: los microorganismos con frecuencia causan infección en esta localización.
PPC=Patógeno poco común: los microorganismos rara vez causan infección en esta localización.
* Las bacterias anaeróbicas predominan en la flora normal de las vías respiratorias superiores. Son patógenos poco comunes en las infecciones comunes, pero sí son frecuentes en la sinusitis y otitis crónicas, así como en los abscesos, infecciones de tejidos blandos e infecciones periodontales. Los patógenos aeróbicos participan en forma sinérgica en la mayoría de estos procesos.

Muchos mecanismos de defensa del huésped protegen a las vías aéreas superiores de la infección. Las defensas mecánicas tienden a evitar la penetración de microorganismos desde la nasofaringe y la cavidad oral hacia áreas más vulnerables. Estas defensas incluyen los reflejos de la tos, bostezo y estornudo, las secreciones mucosas viscosas que atrapan las partículas y la acción ciliar, la cual expulsa las partículas atrapadas hacia el exterior. Además, las defensas inmunológicas locales se encargan de los microorganismos que han violado las barreras mecánicas; tales defensas incluyen abundante tejido linfático, anticuerpos IgA secretorios en las secreciones respiratorias y una rica red vascular que permite la rápida llegada de leucocitos fagocíticos. Las infecciones de las vías respiratorias superiores con frecuencia son secundarias al deterioro de estas defensas. En particular, es usual que la sinusitis u otitis bacteriana siga a una rinitis alérgica, irritación química, traumatismo o, sobre todo, a infecciones virales del aparato respiratorio. Estos procesos tienden a producir un aumento en los volúmenes de las secreciones serosas y edema de la mucosa, que bloquean los canales relativamente estrechos que drenan los senos y el oído medio. Las infecciones virales también producen alteraciones de la estructura y función ciliar que llegan a persistir varias semanas.¹

El barotrauma, que es causado por un cambio rápido en la presión atmosférica, puede intensificar los problemas del aparato respiratorio superior, en especial en los pacientes con rinitis, otitis y sinusitis. Durante los viajes aéreos comerciales, la presión atmosférica dentro de la cabina del avión llega a disminuir de manera importante en altitudes superiores a los 22,500 pies. A menos que el aire entre a la trompa de Eustaquio durante el descenso, la presión diferencial sobre la membrana timpánica puede ocasionar inmovilización y retracción de la membrana, provocando dolor, disminución de la audición o tinitus. Este daño puede producirse si los orificios de los senos están ocluidos por edema de la mucosa, caso en el que no entra aire a los senos durante el descenso, la presión sinusal es menor que la atmosférica y la trompa de Eustaquio permanece cerrada. Los pacientes con infecciones o alergias de las vías respiratorias superiores que necesitan viajar por avión deben utilizar descongestivos orales o intranasales una hora antes de descender para evitar la lesión; el paciente puede también realizar una maniobra de Valsalva modificada durante el descenso para aumentar la permeabilidad de la trompa de Eustaquio.

Las complicaciones de las infecciones de las vías respiratorias son consecuencia de varios factores. La proximidad de las estructuras respiratorias superiores con las estructuras del sistema nervioso central y la presencia de abundantes vasos que comunican ambos facilitan algunas de las complicaciones más graves. Además, los numerosos planos fasciales de la cabeza y cuello proporcionan espacios potenciales para que las infecciones queden secuestradas. La vía respiratoria superior es relativamente angosta, por lo que las infecciones a nivel del cuello pueden comprometer su permeabilidad. Por último, los pacientes inmunosuprimidos son muy vulnerables a patógenos y complicaciones poco habituales.

Nasofaringitis

Aunque no es un padecimiento grave, la nasofaringitis es tan frecuente que produce una gran cantidad de molestia colectiva cada año y tiene un gran impacto económico por reducción de ingresos y productividad. Los signos y síntomas del catarro común son conocidos de todos los médicos. Más de 200 tipos de virus pueden producir síntomas idénticos [ver tabla 1]. Estos virus se transmiten por diseminación de aerosol, contacto directo o ambos, y la tensión psicológica parece aumentar la susceptibilidad del individuo.² El diagnóstico se basa en los datos clínicos y el objetivo del tratamiento es aliviar los síntomas. Es interesante mencionar que estudios de pacientes con infecciones experimentales por rinovirus muestran que la aspirina y el acetaminofén aumentan los síntomas nasales y suprimen la formación de anticuerpos neutralizantes. Estos medicamentos pueden también aumentar la eliminación de virus hacia el medio ambiente.³ La aspirina también puede aumentar la resistencia nasal al flujo del aire, quizá al inhibir la síntesis de prostaglandinas.⁴ Este efecto puede aumentar los síntomas de obstrucción nasal en pacientes con nasofaringitis.

Aunque la nasofaringitis es autolimitada, puede predisponer a infecciones bacterianas de las vías respiratorias superiores e inferiores mucho más serias. Un estudio de tomografía computada en pacientes con nasofaringitis demostró alteraciones sinusales.⁵ En forma semejante, se encontró aumento en la presión del oído medio en la mayoría de los adultos con gripa por rinovirus.⁶ Debido a que la mayoría de las alteraciones se resuelven en dos semanas, solo alrededor del dos por ciento de estos cuadros se complican con otitis y el 0.5 por ciento ocasiona sinusitis.⁶ Debido a que tantos virus pueden causar nasofaringitis, es poco probable que se desarrolle alguna vez una vacuna eficaz. La prevención incluye evitar la exposición a gotas de secreciones infectadas y el lavado cuidadoso de las manos. Esta última medida no se ha enfatizado lo suficiente. Los descongestivos son los agentes más eficaces para el tratamiento sintomático. Los antibióticos no tienen lugar en el tratamiento de la nasofaringitis viral no complicada.

Sinusitis

Aunque las infecciones de los senos paranasales son comunes, se diagnostican en forma exagerada tanto por los médicos como por los pacientes. La sinusitis purulenta se caracteriza por congestión nasal, secreción nasal purulenta, aliento fétido, dolor facial que aumenta en forma típica cuando el paciente se inclina hacia adelante y, a menudo, por fiebre y síntomas

generales. Con frecuencia existe antecedente de rinitis vasomotora alérgica o viral. Los pólipos nasales, la desviación del tabique o la hipertrofia adenoidea predisponen a la sinusitis purulenta al obstruir el drenaje de la cavidad. El tabaquismo y el uso excesivo de descongestivos tópicos deteriora la acción ciliar y altera la capa mucosa, facilitando el desarrollo de sinusitis. Otros factores contribuyentes incluyen los cambios rápidos de altitud, los traumatismos, los tumores o cuerpos extraños intranasales, así como ciertos padecimientos sistémicos como la fibrosis quística y el síndrome de Kartagener (sitio inverso, bronquiectasias y sinusitis). En ocasiones ocurre sinusitis nosocomial como complicación de la intubación endotraqueal.⁷ En este caso el primer síntoma puede ser fiebre inexplicable y puede requerirse de una TC para el diagnóstico si el paciente no puede localizar el dolor.

La inmunosupresión aumenta la frecuencia de sinusitis. Esta puede ser causada por tratamiento con medicamentos inmunosupresores⁸ o por infección con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).⁹ La sinusitis es frecuente en enfermos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y en estos casos es severa y refractaria al tratamiento, en especial en enfermos con cifras bajas de linfocitos T CD4⁺.¹⁰ Los datos microbiológicos son escasos, pero la sinusitis en pacientes con SIDA parece ser causada por gran cantidad de organismos semejantes a los responsables de sinusitis en pacientes VIH negativos. Es frecuente que la sinusitis recurra en los pacientes con SIDA.¹¹

Los senos paranasales pueden afectarse en forma aislada o, más a menudo, en combinación. La sinusitis frontal y maxilar es más común en los adultos, mientras que la esfenoidal es más frecuente en los niños. La sinusitis frontal produce dolor y aumento de la sensibilidad sobre la parte inferior de la frente y secreción purulenta del meato medio de los cornetes nasales. La sinusitis maxilar causa dolor e hipersensibilidad sobre las mejillas; además, el dolor es con frecuencia referido hacia los dientes, y el paladar duro puede observarse edematoso en los casos graves. Se aprecia secreción purulenta en el meato medio. Los pacientes con sinusitis esfenoidal se quejan de dolor retroorbitario y pueden tener dolor, hipersensibilidad e incluso eritema sobre la porción lateral superior de la nariz. Las celdillas esfenoidales anteriores drenan hacia el meato medio, mientras que las celdillas posteriores drenan hacia el meato superior. La sinusitis esfenoidal aislada, que ocurre sólo en el 3 por ciento de todos los casos de sinusitis, a menudo es diagnosticada de manera errónea. En general se ha considerado que esta infección causa dolor en el occipucio o vértice, aunque es más común el dolor retroorbitario, frontotemporal o facial. Pueden ocurrir epífora y fotofobia, y se observa drenaje purulento en el meato superior.¹²

En la mayoría de los casos la sinusitis aguda responde bien al tratamiento médico; sin embargo en unas cuantas personas ocurre sinusitis crónica. Además de las infecciones bacterianas crónicas o tratadas en forma inadecuada, los factores que predisponen a la sinusitis crónica incluyen deterioro a largo plazo de la eliminación mucociliar, obstrucción del drenaje de los senos paranasales, alergias y asma.¹³ Los síntomas de la sinusitis crónica incluyen congestión nasal, rinorrea, dolor, cefalea usualmente leve o ausente y en pocas ocasiones fiebre.

Por lo general el diagnóstico de sinusitis puede establecerse con bases clínicas. Son criterios útiles la escasa respuesta a descongestivos y antihistamínicos, el dolor dental maxilar, la secreción nasal con color y la secreción mucopurulenta.¹⁴ El diagnóstico puede confirmarse al encontrar opacidad al transiluminar los senos frontales o maxilares o por los hallazgos radiológicos como engrosamiento de la mucosa, opacificación del seno o niveles hidroaéreos. Puede existir erosión ósea en la sinusitis crónica. Los estudios radiológicos son indispensables en el diagnóstico de los casos complicados o persistentes de sinusitis, pero no se requieren de rutina. La TC proporciona mucho más información que las series radiográficas tradicionales de senos paranasales,¹⁵ y puede usarse una TC coronal para investigar sinusitis con una exposición a radiación muy baja. Aunque la TC es más cara, este costo es aceptable por el beneficio obtenido. La TC es de especial utilidad en el diagnóstico de sinusitis nosocomial. Aunque cada vez se emplea más la resonancia magnética para evaluar la patología de cabeza y cuello, ésta no ha demostrado ser superior que la TC en este padecimiento.¹⁶

Debido a dificultades técnicas para obtener cultivos válidos, la bacteriología de la sinusitis no ha sido totalmente definida. Los cultivos nasales no son confiables porque correlacionan poco con el líquido sinusal real.¹⁷ Las punciones de senos paranasales han demostrado que los patógenos más frecuentes en la sinusitis aguda son *Hemophilus influenzae*,

neumococos, estreptococos y *Moraxella catarrhalis*.¹⁸ *Staphylococcus aureus* se ha aislado en cultivos nasales de algunos pacientes con sinusitis aguda, pero es probable que el organismo sea un contaminante y no el agente causal.^{17,18} La sinusitis nosocomial suele ser polimicrobiana, y con frecuencia se detectan *S. aureus* y bacilos gram negativos.¹⁹

La sinusitis crónica suele ser una infección polimicrobiana. Hasta en el 51 por ciento de los pacientes con sinusitis crónica se han aislado organismos anaeróbicos, predominando los estreptococos aneróbicos y *Bacteroides*.²⁰ Los anaerobios también son importantes en la sinusitis crónica porque predominan en los abscesos cerebrales asociados con infecciones de los senos paranasales. *S. aureus* se ha recuperado de los cultivos en el uno a 33 por ciento²¹ de los pacientes con sinusitis crónica; también pueden estar presentes bacilos gram negativos.²²

Los virus rara vez causan sinusitis, pero pueden llegar a ser importantes en algunos pacientes.¹⁷ Rara vez los hongos, como *Mucor* o *Rhizopus*, producen sinusitis invasora en pacientes con leucemia o diabetes mal controlada. *Aspergillus* puede causar sinusitis fulminante en huéspedes inmunosuprimidos y sinusitis más leve en personas normales.²³ La sinusitis micótica en pacientes inmunosuprimidos suele ser causada por *Candida* y con menos frecuencia por *Alternaria*.²⁴ *Pseudomonas aeruginosa* puede provocar sinusitis necrosante en pacientes inmunosuprimidos. Se han notificado casos de sinusitis por *Legionella pneumophila*²⁷ y *P. aeruginosa*,²⁸ micobacterias atípicas,²⁹ y *Aspergillus*³⁰ en pacientes con SIDA.

Por último, en el diagnóstico diferencial de la sinusitis deben considerarse algunos procesos no infecciosos. La rinitis vasomotora o alérgica es con mucho la causa no infecciosa más común de síntomas de sinusitis, pero algunas veces pólipos, tumores, quistes, cuerpos extraños y vasculitis (como la granulomatosis de Wegener) pueden provocar síntomas semejantes a los de la sinusitis.

El tratamiento de la sinusitis aguda incluye el uso de analgésicos y calor tópico para disminuir las molestias. Los descongestivos son de gran importancia. Puede administrarse pseudoefedrina por vía oral o por aerosol nasal. Es posible que se haya exagerado el peligro de rebote después del uso a corto plazo del aerosol nasal. Los pacientes deben aplicar un disparo en cada narina y esperar un minuto para que se vasoconstruya la mucosa nasal, repitiendo el disparo para alcanzar la mucosa superior y posterior, incluyendo los cornetes nasales y los orificios de los senos. Este procedimiento puede repetirse cada cuatro horas durante varios días en caso necesario. Los antihistamínicos pueden espesar las secreciones, dificultando su drenaje. Los esteroides no son necesarios en la mayoría de los pacientes y pueden ser nocivos. La inhalación de vapor caliente puede aliviar los síntomas. El dormir en posición supina o con la cabecera de la cama elevada 45° facilita el drenaje de los senos. Debe aconsejarse a los pacientes con sinusitis unilateral que duerman con el lado no afectado sobre la almohada. Otras medidas que pueden ser útiles son la irrigación nasal con solución salina y el ejercicio aeróbico, que facilita la salida de moco. Con frecuencia se recomienda el uso de agentes mucorreguladores, pero no han sido estudiados aún en forma adecuada.³¹

Muchos pacientes con sinusitis aguda responden bien a descongestivos y analgésicos y no requieren antibióticos. Un estudio de niños con sinusitis encontró que la amoxicilina-clavulanato fue superior al placebo en el tratamiento de esta infección y que los dos agentes tuvieron la misma eficacia.³² Los antibióticos están indicados en los pacientes tóxicos, en enfermos que no responden a descongestivos y en pacientes con complicaciones. La ampicilina, la amoxicilina y el trimetoprim-sulfametoxazol han dado buenos resultados.³³ Otros agentes usados con frecuencia son el cetaclor, la ceruroxima y, en niños, la combinación eritromicina-sulfisoxazol.³⁴ Debido a que tanto *H. influenzae* como *M. catarrhalis* pueden producir beta-lactamasas, ha aumentado el interés por el uso de antibióticos resistentes a estas enzimas. Sin embargo, los antibióticos resistentes a beta-lactamasas no han demostrado ser superiores a los susceptibles,^{32,35-38} quizá porque los estudios comparativos han sido pequeños y porque hasta el 45 por ciento de los pacientes se recuperan sin tratamiento antibiótico.³⁴ La duración óptima del tratamiento antimicrobiano es tan incierta como las indicaciones para el mismo o los agentes de elección; lo habitual es administrarlo durante siete a 14 días, pero un estudio encontró que tres días de tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol son tan eficaces como 10 días de tratamiento.³⁹

Las intervenciones quirúrgicas deben evitarse durante la sinusitis aguda a menos que el paciente no responda al tratamiento médico y se presenten complicaciones. Puede requerirse drenaje quirúrgico en casos de sinusitis crónica. Debido a que la sinusitis nosocomial se asocia con un rango más amplio de organismos causales, con más frecuencia se requiere la cirugía para el diagnóstico y tratamiento en la sinusitis nosocomial que en los casos no complicados.⁴⁰

La cirugía sinusal endoscópica constituye un avance importante en el tratamiento quirúrgico de la sinusitis.^{41,42} Los pacientes con sinusitis crónica o recurrente que no responden al tratamiento médico intensivo pueden ser candidatos a este procedimiento. El paciente se someterá a una evaluación preoperatoria cuidadosa, que suele incluir una TC de senos paranasales. La cirugía se realiza usando anestesia local con sedación o bajo anestesia general. Se emplea un endoscopio fibróptico para visualizar los ostios sinusales y, si existe obstrucción, ésta puede ser corregida. Esta técnica restablece la permeabilidad y permite que la acción ciliar normal transporte el moco hacia el orificio natural. Si el procedimiento es realizado por un cirujano con experiencia las complicaciones son raras.

Las complicaciones potencialmente mortales de la sinusitis han llegado a ser poco comunes en la era antibiótica.⁴³ Sin embargo, la sinusitis frontal puede causar osteomielitis de los huesos frontales, sobre todo en niños. Los pacientes tienen cefalea, fiebre y un edema pastoso característico sobre el hueso afectado, denominado tumor (*puffy*) de Pott [*ver figura 1*]. Los microorganismos implicados son los de la sinusitis subyacente, excepto que *S. aureus* es más común en la osteomielitis que en la sinusitis. El tratamiento debe incluir descongesitivos para la sinusitis, antibióticos intravenosos en dosis altas para la osteomielitis y debridación quirúrgica si la destrucción ósea es considerable. Es importante descartar la presencia de un absceso cerebral coexistente en el lóbulo frontal, el cual puede pasar desapercibido clínicamente; la TC llega a ser útil para este propósito [*ver figura 1*]. La osteomielitis del maxilar también es una complicación rara de la sinusitis maxilar; asimismo, rara vez ocurre inflamación aguda del pómulo.

Figura 1a Osteomielitis severa	Figura 1b Pansinusitis	Figura 1c Absceso del lóbulo frontal

Debido a que la órbita está rodeada en tres lados por los senos paranasales, la infección orbitaria puede ser consecuencia de una sinusitis.⁴⁴ Este problema es más a menudo una complicación de la sinusitis etmoidal, y es causada por la extensión directa de la infección hacia la lámina papirácea. La celulitis de la órbita por lo común comienza con edema de los párpados y rápidamente progresa hacia la ptosis, proptosis, quemosis y disminución de los movimientos extraoculares. En general los pacientes están febriles y muy enfermos. La presión sobre el nervio óptico puede causar pérdida de la visión, que llega a ser permanente; la diseminación retrógrada puede ocasionar infección intracraneana. Es obligatorio el tratamiento con dosis elevadas de anlibióticos por vía intravenosa. A menos que pueda identificarse un patógeno específico a partir de la sangre o del drenaje purulento. Los antibióticos deben cubrir tanto estafilococos como bacilos gram negativos. Si existe un absceso orbitario, es necesario el drenaje quirúrgico; los estudios de ultrasonido y TC son de utilidad en esta evaluación.

La extensión retrógrada a lo largo de los canales de la órbita, a partir de los senos etmoidal, frontal o esfenoidal, o a partir de la nariz, pueden producir una tromboflebitis séptica de sello cavernoso.⁴⁵ Los pacientes cursan con fiebre elevada y apariencia tóxica, existiendo edema palpebral, proptosis y quemosis. En la tromboflebitis del seno carvenoso, pero no en la celulitis orbitaria no complicada, son prominentes las paresias de los nervios craneales tercero, cuarto y sexto; la pupila puede estar fija y dilatada, y el examen fulidoscópico llega a revelar ingurgitación venosa y anterior, produciendo aleación bilateral. Los pacientes presentan alteraciones en el estado de conciencia y la punción lumbar revela cambios inflamatorios en el líquido cefalorraquídeo. Los estudios de TC utilizando medio de contraste, o la venografía, ayudan a confirmar el diagnóstico. Son indispensables los antibióticos por vía intravenosa en dosis altas, incluyendo fármacos antiestafilocócicos.

No está establecido el beneficio del empleo de anticoagulantes, e incluso pueden ser peligrosos.

La sinusitis puede causar supuración intracraneal por extensión directa por el hueso o por diseminación a través de los canales venosos. Pueden producirse varios síndromes, tales como absceso epidural, empiema subdural, meningitis y absceso cerebral. Los hallazgos clínicos varían mucho, desde cambios sutiles en la personalidad en los abscesos de los lóbulos frontales hasta los síntomas de presión intracraneana elevada, cefalea, alteraciones de la conciencia, síntoma visuales, alteraciones neurológicas focales, y finalmente, el coma y la muerte. Estas son verdaderas urgencias médicas que requieren antibióticos en dosis elevadas y, con excepción de la meningitis, una intervención neuroquirúrgica⁴⁶.

Otitis

OTITIS MEDIA AGUDA

A pesar de que la otitis media aguda es considerablemente común en los niños, su incidencia disminuye con la edad, siendo rara en los adultos.⁴⁷ La otitis media purulenta se produce cuando las bacterias ascienden a partir de la nasofaringe hasta el oído medio normalmente estéril.⁴⁸ En la patogenia se considera que tiene una participación importante el reflujo o la obstrucción anormal de la trompa de Eustaquio, causado por un nasofaringitis viral⁴⁹ o alérgica. Las molestias de presentación clásicas son dolor y pérdida de la audición; ocurre fiebre en una minoría de los casos. Puede producirse perforación de la membrana timpánica y otorrea.

La piedra angular del diagnóstico clínico es una membrana timpánica convexa, con deterioro de la movilidad y oscurecimiento del brillo de las marcas óseas. La principal entidad por considerar en el diagnóstico diferencial es la otitis media serosa, en la que la fiebre y el dolor están ausentes, y aunque existe líquido en el oído medio, la membrana timpánica está retraída y las marcas óseas preservadas. La aspiración con aguja del oído medio puede ser útil para confirmar el diagnóstico de una otitis media purulenta e identificar el microorganismo causa, aunque rara vez es necesario porque la bacteriología de la otitis media está relativamente bien definida y la respuesta a los antibióticos es fácil de vigilar. Los cultivos faríngeos o nasales de rutina son de valor diagnóstico relativo, pero los cultivos nasofaríngeos semicuantitativos pueden revelar el microorganismo responsable.

Los tres agentes causales más comunes de la otitis media purulenta son los neumococos, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*.⁴⁹ Aunque alguna vez se consideró que *H. influenzae* era importante solo en niños pequeños, el 26 por ciento de los casos de otitis media aguda son causados por este organismo.⁵⁰ Otros organismos que pueden causar otitis media aguda incluyen estreptococos, *S. epidermidis*, y bacterias anaeróbicas. Incluso cuando los cultivos de líquido del oído medio son negativos, con frecuencia puede demostrarse ADN de estos organismos por medio de reacción en cadena de polimerasa (RCP).⁵¹ Los bacilos gram negativos y *S. aureus* pueden provocar otitis media aguda en neonatos. Los virus y micoplasmas son poco frecuentes como patógenos principales en la otitis media aguda,⁵² pero en el 18 por ciento de los pacientes con otitis bacteriana aguda se presentan también virus de las vías respiratorias.⁵³ La otitis purulenta nosocomial es poco común y ocurre solo en el cuatro por ciento de los pacientes que han sido sometidos a intubación endotraqueal; en este caso los responsables suelen ser bacilos gram negativos.⁵⁴

El tratamiento de la otitis media aguda consiste en analgésicos, descongestivos y antibióticos. La ampicilina o la amoxicilina es el fármaco de elección en los niños, mientras que la penicilina es útil en los adultos. Por desgracia, se han encontrado cepas de *H. influenzae* resistentes a ampicilina en el 2.4 a ocho por ciento de todos los casos de otitis media aguda, y el 70 a 90 por ciento de las cepas de *M. catarrhalis* aisladas de pacientes con otitis media aguda producen beta-lactamasa. Cuando se han encontrado organismos resistentes a la penicilina o cuando los pacientes no responden a la ampicilina o son alérgicos a la penicilina, las combinaciones de eritromicina y sulfisoxazol o de trimetoprim-sufametoxazol han resultado alternativas excelentes. También la amoxicilina-ácido clavulánico y las nuevas cefalosporinas orales activas contra *H. influenzae* constituyen buenas opciones. Sin embargo, como en el caso de la sinusitis, los medicamentos activos

contra las bacterias productoras de beta-lactamasa no han demostrado ser mejores a la amoxicilina en el tratamiento de la otitis media aguda, quizá porque el 81 por ciento de los pacientes con otitis media aguda se recuperan sin tratamiento antibiótico.⁵⁵ Aunque los antibióticos suelen administrarse durante 10 días, los tratamientos durante cinco días pueden tener la misma eficacia cuando la membrana timpánica está intacta.⁵⁶ El sulfisoxazol puede ser útil para la quimioprofilaxis de la otitis recurrente en los niños.⁵⁷ La miringotomía no acelera la recuperación,⁵⁸ pero está indicada para los pacientes con dolor intratable, sordera progresiva, mastoiditis temprana o mala respuesta al tratamiento médico.⁵⁸ Aunque teóricamente atractivos, los intentos por evitar la otitis media mediante el uso de descongestivos en las infecciones virales de las vías respiratorias superiores han sido decepcionantes. Las preparaciones que contienen antihistamínicos y descongestivos no son útiles para el tratamiento de la otitis media serosa en los niños.⁵⁹

El pronóstico de la otitis media aguda es excelente. La otitis media serosa crónica,⁶⁰ la pérdida auditiva y la otitis media purulenta recurrente son las complicaciones más frecuentes. Las recurrencias suelen ser causadas por reinfección más que por recaída o infección persistente,⁶¹ y los tubos de timpanostomía pueden ser útiles en niños con recurrencias múltiples.⁶²

La mastoiditis supurativa aguda solía ser una secuela frecuente de la otitis media aguda antes de la existencia de los antibióticos. En ocasiones se desarrolla mastoiditis aguda en los pacientes con otitis media maltratada. Los síntomas iniciales consisten en fiebre, otalgia, edema y dolor posauricular. La membrana timpánica es anormal en todos los casos y se presentan perforaciones y otorrea en alrededor de la mitad de los mismos.⁶³ Las radiografías de mastoides suelen ser anormales. Las bacterias responsables de la mastoiditis son las que causan la otitis media aguda. Los pacientes que no responden al tratamiento antibiótico en 48 horas y los que tienen complicaciones a nivel del SNC deben ser sometidos a una mastoidectomía temprana.⁶⁴

Otras complicaciones supurativas de la otitis media aguda son poco frecuentes en la actualidad e incluyen laberintitis purulenta, meningitis, trombosis del seno lateral y abscesos cerebrales. Puede demostrarse bacteremia en el tres por ciento de los niños pequeños con otitis media y fiebre, pero ésta no parece alterar el pronóstico o justificar el tratamiento antibiótico por vía parenteral.⁶⁵

OTITIS MEDIA CRÓNICA

La otitis media crónica, que se presenta en todos los grupos de edad, es resultado de una otitis media aguda no tratada o recurrente. Por lo general no existe dolor o fiebre. Aunque pueden presentarse en las exacerbaciones temporales. La hipoacusia y la otorrea fétida son los síntomas más importantes.

El examen físico revela perforación de la membrana timpánica. Las perforaciones centrales de la parte tensa se asocian con proceso benignos, pero las perforaciones periféricas llegan a asociarse con colesteatomas invasores. Las radiografías revelan esclerosis de las celdillas aéreas mastoideas y destrucción ósea. Diversos microorganismos pueden cultivarse a partir del drenaje del oído medio, incluyendo *P. aeruginosa*, estafilococos, estreptococos y bacilos enterales gram negativos. Se encuentran anaerobios en el 16 por ciento de los casos, casi siempre en infecciones mixtas con aerobios.⁶⁶ Los antibióticos suelen ser de poco beneficio, siendo necesaria la cirugía en los casos avanzados. Sin tratamiento la otitis media crónica puede causar las mismas complicaciones supurativas intracraneanas observadas en la otitis media aguda.

OTITIS EXTERNA

La otitis externa es una entidad común que suele caracterizarse por una inflamación benigna, precipitada en general por humedad excesiva en el conducto auditivo externo o traumatismo en esa parte del oído. Los pacientes tienen prurito o dolor que llega a ser severo. Los hallazgos típicos son la presencia de secreción, inflamación y costras en el canal y el dolor causado por el movimiento del pabellón auricular ayuda a distinguir la otitis externa de la otitis media. Una amplia variedad de microorganismos, incluyendo cocos gram positivos, bacilos gram negativos y hongos, pueden producir otitis

externa.⁶⁷ El tratamiento local con gotas óticas que contienen polimixina B y neomicina produce excelentes resultados, pero algunas veces los pacientes desarrollan una verdadera celulitis del oído externo y requieren antibióticos sistémicos, e incluso debridación del cartílago infectado.

La otitis externa maligna,⁶⁸ una infección por *P. aeruginosa* que invade en forma progresiva el cartílago, los tejidos blandos y el cráneo, es una entidad rara que ocurre en los diabéticos. Las complicaciones neurológicas de este proceso infeccioso llegan a ser mortales. Por lo general se recomienda el tratamiento parenteral máximo y prolongado con combinaciones de agentes antipseudomona, como tobramicina y piperacilina. La monoterapia con ceftazidima intravenosa⁶⁹ y ciprofloxacina oral por tiempo prolongado⁷⁰ ha sido útil. Otros antibióticos que han demostrado ser eficaces solos o en combinación incluyen el aztreonam y la imipenem. La debridación quirúrgica agresiva es un aspecto crucial del tratamiento, pero puede requerirse con menos frecuencia en los pacientes tratados en forma pronta y agresiva con antibióticos. Debe emplearse la TC para vigilar a los pacientes en busca de destrucción ósea y complicaciones neurológicas; si ocurren estas secuelas se requerirá debridación. La mortalidad es alta, pero ha mejorado durante los últimos 10 años, *Aspergillus* es otra causa rara de otitis externa maligna.⁷²

Faringitis

Aunque la faringitis es uno de los problemas más comunes de la práctica médica, un número sorprendente de dudas prácticas no se responden aún. Desde el punto de vista terapéutico, los estreptococos del grupo A siguen siendo la causa más importante de faringitis, aunque en términos de frecuencia provocan tan solo el cinco por ciento de los casos de faringitis⁷³ y hasta el 38 por ciento de los casos de amigdalitis.⁷⁴ Debido a que es imposible distinguir clínicamente entre la faringitis viral y la estreptocócica, son necesarios estudios de laboratorio para hacer el diagnóstico de faringitis por estreptococos. Los cultivos de faringe siguen siendo el método habitual para identificar a los estreptococos del grupo A en la faringe; la incubación anaeróbica de las placas de cultivo en un medio ambiente que contenga bióxido de carbono al 10 por ciento aumenta la producción de microorganismos.⁷⁵ Además, están disponibles algunas pruebas diagnósticas rápidas para uso de consultorio. Estos procedimientos incluyen la extracción de antígenos estreptocócicos a partir del cepillado faríngeo, de tal manera que los antígenos pueden identificarse con rapidez mediante pruebas inmunológicas tales como la aglutinación en latex o la inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA). Algunas de estas pruebas emplean técnicas de extracción con ácido nítrico y se realizan en 10 minutos, otras usan métodos de extracción enzimáticos y necesitan 70 minutos para completarse. La sensibilidad de estas pruebas varía del 77 al 95 por ciento, y el límite de especificidad es del 86 al 100 por ciento. Por lo tanto, estas pruebas son aceptables para la práctica clínica.

Aunque la detección de los estreptococos del grupo A es común, es todavía difícil determinar si los microorganismos son los responsables de los síntomas del paciente. La frecuencia de portadores de estreptococos del grupo A en personas sanas es de cerca del 20 por ciento, e incluso entre los pacientes con faringitis sintomática, sólo un 50 por ciento de los que tienen cultivos faríngeos positivos muestra una respuesta serológica a los estreptococos.⁷⁶

A pesar de la frecuencia del dolor faríngeo, no se dispone de pautas firmes que permitan seleccionar a los pacientes que deben someterse a un cultivo faríngeo, y a excepción de la determinación serológica, no existe un método que sea capaz de distinguir entre el estado de portador y la infección activa. En forma similar, existen controversias con respecto a la necesidad de realizar cultivos en los contactos familiares asintomáticos de los pacientes con faringitis por estreptococo, al tratamiento de individuos asintomáticos con pequeñas cantidades de estreptococos del grupo A en sus cultivos faríngeos, y a la necesidad de llevar a cabo cultivos de seguimiento después del tratamiento. En general, todos estos procedimientos parecen innecesarios, a menos que el individuo sea muy susceptible a la carditis reumática como consecuencia de una fiebre reumática aguda previa.⁷⁷

Por fortuna no existe incertidumbre acerca del tratamiento para la faringitis estreptocócica en los pacientes sintomáticos. La enfermedad suele ser autolimitada, pero la antibioterapia temprana puede mitigar los síntomas.⁷⁸ Los antibióticos son

importantes en la prevención de la fiebre reumática y complicaciones supurativas locales, así como para limitar la diseminación de las gotas infectantes. Debido a que la fiebre reumática puede prevenirse aún si el tratamiento se retrasa más de nueve días después del inicio de los síntomas, el tratamiento debe comenzar hasta que se disponga de los cultivos faríngeos. El objetivo del tratamiento es la erradicación de los estreptococos del grupo A de la nasofaringe. En más del 80 por ciento de los pacientes esta meta puede alcanzarse con penicilina V oral, 250 mg cuatro veces al día durante 10 días. Si hoy duda sobre el cumplimiento del paciente, una inyección simple de 600,000 a 1.2 millones de unidades de penicilina G benzatina será igualmente eficaz. En los pacientes alérgicos a la penicilina la eritromicina por vía oral es una excelente alternativa, pero debe continuarse durante 10 días. En algunos casos los estreptococos del grupo A persisten a pesar del tratamiento con penicilina, la persistencia puede deberse a beta-lactamasas producidas por la flora faríngea, como *Bacteroides* y *S. aureus*. En estas circunstancias, la clindamicina es de utilidad en la erradicación del estado de portador estreptocócico.⁷⁹

En otras épocas se usó en forma muy frecuente la amigdalectomía en los niños para prevenir la faringitis recurrente, pero esta actitud ha sido abandonada. Sin embargo, los datos sugieren que los niños que sufren infecciones faríngeas severas y recurrentes presentan una reducción significativa en la frecuencia de infecciones por dos años después de la amigdalectomía.⁸⁰ Debido a que los niños tratados en forma médica con enfermedad recurrente tienen buena evolución a pesar de la mayor incidencia de infección, la decisión de realizar amigdalectomía en estos casos debe ser individualizada.

Otras causas bacterianas de faringitis son poco comunes. Los estreptococos del grupo C y G pueden causar faringitis, pero sus complicaciones son raras. Los gonococos transmitidos por sexo orogenital pueden producir ardor faríngeo, eritema, exudados y linfadenopatía, o puede ocurrir colonización asintomática de la faringe.⁸¹ Los meningococos alguna vez causan faringitis asintomática, pero se encuentran con mayor frecuencia en los cultivos faríngeos de personas asintomáticas. La faringitis por *H. influenzae* llega a ser muy dolorosa, pero es rara en adultos; la epiglottitis es una complicación de este tipo de faringitis que pone en peligro la vida. En los pacientes que no han sido inmunizados *Corynebacterium diphtheriae* puede causar una faringitis membranosa dolorosa, a menudo caracterizada por distagia y edema prominente del cuello. *Arcanobacterium haemolyticus*, antes conocido como *Corynebacterium hemolyticum*, puede causar faringitis y un eritema escarlatiniforme, en especial en adolescentes y adultos jóvenes, la administración de penicilina o eritromicina produce mejoría sintomática rápida.⁸² *Yersinia enterocolitica* es una causa poco común de faringitis, y esta puede presentarse sin enteritis, en especial en adultos.⁸³

Muchas otras especies bacterianas pueden cultivarse de la faringe tanto de individuos asintomáticos como sintomáticos [ver tabla 1], pero casi nunca causan faringitis. En particular, aunque los neumococos y estafilococos residen en la nasofaringe y pueden causar infección severa en otras partes del aparato respiratorio, no provocan faringitis. *Mycoplasma pneumoniae* causa faringitis en niños y adultos,⁸⁴ pero este diagnóstico se realiza rara vez en ausencia de neumonitis. *Chlamydia pneumoniae* también puede provocar faringitis en adultos.⁷³

En los pacientes debilitados puede ocurrir una infección mixta con bacterias de la flora normal de la boca. Las fusobacterias y espiroquetas son capaces de producir gingivitis (boca de trinchera) o úlceras necróticas en las amígdalas (angina de Vincent). Los pacientes tienen aliento fétido, dolor e inflamación membranosa gris y sucia que sangra con facilidad. Los colutorios y la penicilina constituyen el tratamiento eficaz. Una combinación semejante de bacterias y espiroquetas puede producir gangrena invasora de la boca, el *cancrum oris*, que ocurre solo en recién nacidos desnutridos y en los individuos inmunosuprimidos o con un proceso maligno avanzado. Los anaerobios pueden tener un papel importante en la amigdalectomía crónica o recurrente.⁸⁵

Treponema pallidum, una espiroqueta que no forma parte de la flora normal, puede causar faringitis durante el estado primario o secundario de la sífilis. Entre las otras causas de faringitis, *Mycobacterium tuberculosis* es muy poco común. *Candida albicans*, que forma parte de la flora normal de la boca, puede producir moniliasis orofaríngea dolorosa, o aftas si los antibióticos o padecimientos debilitantes (en especial la infección por VIH) trastornan las interacciones microbianas y

las defensas del huésped. Esta enfermedad se caracteriza por un exudado caseoso blanco que puede rasparse para demostrar las levaduras mediante frotis o cultivo. La suspensión oral de nistatina es terapéuticamente eficaz, pero son necesarias dosis grandes y frecuentes. Los trociscos de clotrimazol también son eficaces. Los pacientes con infección por VIH pueden requerir tratamiento sistémico con fluconazol. Otras causas de faringitis micótica son muy raras.

Los virus son la causa más común de faringitis [ver tabla 1]. La faringitis puede ser la única manifestación del padecimiento, o acompañarse de otros síntomas respiratorios superiores o inferiores, conjuntivitis o afección sistémica. La faringitis viral es básicamente un diagnóstico de exclusión, y el tratamiento es sintomático. La mononucleosis infecciosa es la excepción, sospechándose por sus manifestaciones sistémicas y confirmando mediante un frotis sanguíneo periférico y por la detección de anticuerpos heterófilos. Raras veces el crecimiento de las amígdalas puede comprometer las vías aéreas en la mononucleosis; los esteroides están indicados cuando ocurre esta complicación.

En alrededor de la tercera parte de los pacientes con faringitis⁸² o amigdalitis,⁸⁶ no se detecta un agente etiológico a pesar del uso de técnicas sofisticadas.

Infecciones de tejidos profundos

Las infecciones originadas en la faringe pueden extenderse por contigüidad hacia los tejidos profundos de la faringe y el cuello. En este último, los numerosos planos fasciales dan lugar a diversos espacios potenciales donde una infección puede limitarse para formar un flemón o un absceso completamente maduro.⁴³ A pesar de que en la actualidad estos procesos son raros, es obligatorio el reconocimiento oportuno porque los antibióticos y el drenaje quirúrgico son necesarios para controlar la infección, evitar la obstrucción de las vías aéreas, prevenir la invasión de estructuras neurológicas y vasculares vitales, así como para evitar la diseminación de la infección hacia el mediastino⁸⁷ o el torrente sanguíneo.⁸⁸

ABSCESO PERIAMIGDALINO

También denominado angina, el absceso periamigdalino es una complicación de la amigdalitis estreptocócica que se observa más a menudo en adolescentes y adultos jóvenes. Los estreptococos del grupo A son la principal causa del padecimiento, aunque la mayoría de los abscesos periamigdalinos tienen flora oral mixta, con predominio de anaerobios. Los pacientes tienen fiebre y dolor faríngeo, con frecuencia referido hacia el oído. La disfagia evita que el paciente degluta la saliva, de tal manera que la sialorrea es común, y el edema y el dolor producen una voz apagada característica, de "papa caliente". La amígdala afectada está visiblemente desplazada hacia adelante, abajo y hacia la línea media; el paladar blando puede estar edematoso. En algunos pacientes ocurre trismus. La TC es útil para el diagnóstico y tratamiento.⁸⁹ Este último consiste en penicilina parenteral y cirugía. El método tradicional consiste en la incisión inmediata y drenaje seguido de amigdalectomía cuatro a seis semanas más tarde. La amigdalectomía temprana también produce excelentes resultados. El tratamiento con aspiración con aguja y antibióticos orales también es eficaz; el 80⁹⁰ al 92 por ciento⁹¹ de los pacientes con abscesos periamigdalinos pueden curarse con este método, lo que obvia la necesidad de hospitalización y cirugía.

INFECCIONES RETROFARÍNGEA Y PARAFARÍNGEA

Las infecciones retrofaríngeas son más comunes en los niños, ya que en esta región los ganglios linfáticos se atrofian durante la vida adulta.⁹² Los pacientes cursan con fiebre y toxicidad sistémica, así como dolor en el cuello, disfagia, voz apagada y estridor respiratorio. Los hallazgos físicos incluyen eritema y prominencia de la pared posterior de la faringe. La TC y las vistas laterales de las radiografías del cuello son muy útiles, ya que invariablemente demuestran tumefacción de los tejidos blandos y desplazamiento de la laringe hacia adelante. Aunque el agente bacteriano de las infecciones retrofaríngeas es difícil de definir la mayoría de las veces, predominan los estreptococos y otros microorganismos de la flora de la boca. La penicilina es el antibiótico de elección tradicional, pero están justificados otros agentes que proporcionan un espectro más amplio de cobertura antimicrobiana mientras se dispone de los resultados de los cultivos. El drenaje quirúrgico es

fundamental para prevenir la asfixia y extensión de la infección hacia el mediastino. Las infecciones del espacio retrofaríngeo deben distinguirse de las infecciones del espacio prevertebral. El espacio prevertebral yace posterior al espacio retrofaríngeo y ambos están separados por la fascia prevertebral. La infección del espacio prevertebral a menudo se origina a partir de una osteomielitis de la vértebra cervical. La infección está causada con frecuencia por estafilococos y puede provocar daño de la médula espinal a menos que sea tratada mediante inmovilización, antibióticos antiestafilocócicos y drenaje externo.

El espacio parafaríngeo está delimitado lateralmente por la glándula parótida y el músculo pterigoideo interno, y medialmente por el músculo constrictor superior. La vena yugular interna, la arteria carótida y los nervios craneales IX, X y XII pasan a través del espacio. La infección puede alcanzar el espacio parafaríngeo a partir de la faringe, la parótida o un foco dental. Los pacientes tienen trismus severo, inflamación visible detrás del ángulo de la mandíbula e inflamación en la pared lateral de la faringe con desplazamiento medial de la amígdala. El tratamiento consiste en penicilina intravenosa y drenaje. La aspiración con aguja guiada por TC puede ser eficaz en algunos pacientes,⁹³ pero en otros se requiere drenaje quirúrgico desde detrás del ángulo de la mandíbula.

En ocasiones las infecciones del espacio parafaríngeo se diseminan a la vena yugular y causan el síndrome de sepsis posangina (síndrome de Lemierre), que se caracteriza por la presencia de flebitis séptica, embolia pulmonar séptica y bacteremia anaeróbica.⁹⁴ La faringitis y las infecciones dentales pueden causar también sepsis posangina. El edema facial es una clave diagnóstica temprana de este síndrome. La TC es importante para detectar los abscesos, y el ultrasonido ayuda a definir si existe trombosis venosa yugular. Es típico que los agentes responsables de esta condición sean bacilos anaeróbicos gram negativos, como *Fusobacterium*. El tratamiento requiere la administración intravenosa de penicilina, y el metronidazol y la clindamicina constituyen alternativas útiles. También se ha sugerido el uso de heparina, ligadura venosa y trombolectomía quirúrgica, pero los datos actuales no permiten establecer un criterio firme sobre estas intervenciones.⁹⁵

ANGINA DE LUDWIG

Se llama angina de Ludwig a la celulitis de las regiones submandibular, sublingual y submentoniana. En el 86 por ciento de los casos la infección se inicia en un foco dental.⁹⁶ Las manifestaciones clínicas incluyen fiebre, toxicidad severa y un edema duro rápidamente progresivo que afecta el piso de la boca y la parte anterior del cuello. La elevación de la lengua impide la deglución, y la obstrucción de las vías aéreas puede ser mortal. Los agentes etiológicos más comunes son los estreptococos y microorganismos de la flora normal de la boca, pero *H. influenzae*, los estafilococos y los bacilos gram negativos se han implicado en algunos casos, de tal manera que en un principio son necesarios antibióticos de cobertura amplia. Debido a que la intubación endotraqueal puede provocar espasmo laríngeo, la traqueotomía llega a ser necesaria para mantener permeables las vías aéreas. En algunos casos se requiere descompresión quirúrgica.

Epiglotitis aguda (supraglotitis)

Ninguna infección del aparato respiratorio superior es tan rápidamente progresiva o tan mortal como la epiglotitis aguda. La naturaleza fulminante de este proceso está reconocida ampliamente en los niños. La epiglotitis aguda es más común entre los dos y ocho años de edad y es más frecuente en el sexo masculino. La enfermedad comienza en forma súbita y alarmante; el dolor de garganta severo y la fiebre progresan con rapidez hacia la disfagia, con retención de secreciones y salivara. La toxicidad sistémica es notable; sin tratamiento, ocurren disnea y obstrucción respiratoria progresiva en cuestión de horas.

Aunque poco frecuente, la epiglotitis aguda en adultos se reconoce cada vez con más frecuencia.⁹⁸ En los adultos la afección suele extenderse a las estructuras supraglóticas,⁹⁹ y el edema puede ser más importante que la inflamación aguda. Desde el punto de vista clínico, la infección es semejante a la de los niños, excepto por un curso más lento, prolongándose durante varios días debido al mayor diámetro de las vías respiratorias en los adultos. En un estudio realizado en un hospital, los adultos que se presentaron dentro de las primeras ocho horas del inicio de los síntomas requirieron a menudo

procedimientos para permeabilizar las vías respiratorias, mientras que los pacientes que acudieron después de ocho horas del inicio de los síntomas tuvieron una progresión menos rápida de los síntomas y no requirieron intervención sobre las vías respiratorias.

La epiglotitis aguda es una urgencia médica. La clave para el diagnóstico es la presencia de una epiglotis edematosa, tumefacta, color rojo cereza. La inspección simple de la faringe por lo común no proporciona datos relevantes, y cualquier instrumentación, incluso con abatelenguas, puede provocar espasmo y la obstrucción total de la vía aérea aunque los adultos tienen menos riesgo de esta complicación. Por consiguiente, salvo que exista insuficiencia respiratoria aguda, debe tomarse inmediatamente una placa radiográfica lateral del cuello. Si la placa no demuestra edema de la epiglotis, está indicado llevar a cabo una laringoscopia indirecta; pero si existe edema el diagnóstico está confirmado, siendo innecesaria la instrumentación. En todos los casos los pacientes deben vigilarse constantemente para detectar cualquier evidencia de obstrucción respiratoria. A pesar de que la traqueotomía es el procedimiento tradicional para asegurar la permeabilidad de las vías aéreas en estos individuos, la intubación nasotraqueal es segura y eficaz.¹⁰⁰ Como resultado, la laringoscopia directa por un observador experimentado que está preparado para realizar intubación (o traqueotomía, si es necesaria), puede proporcionar una evidencia suficiente para apoyar el diagnóstico cuando la toma de radiografías tomará tiempo.

En los niños es importante distinguir entre una epiglotitis y el croup producido por una laringitis viral con edema faríngeo y subglótico, y obstrucción de las vías respiratorias. El croup suele afectar a pacientes más jóvenes y progresa con más lentitud que la epiglotitis, y los individuos con croup tienen ronquera y tos características. Además, en el croup la epiglotis es normal o sólo esta ligeramente inflamada cuando se observa en el momento del examen físico o con radiografías. El oxígeno frío, humidificado, es el elemento fundamental en el tratamiento del croup, siendo indispensable la observación estrecha ante la posibilidad de una traqueotomía o intubación de urgencia. En los niños la traqueítis bacteriana¹⁰¹ o croup membranoso pueden presentarse como una laringotraqueítis severa, requiriendo tratamiento antimicrobiano, así como apoyo respiratorio. En individuos de todas las edades, el edema angioneurótico de la laringe, los cuerpos extraños alojados en las vías aéreas superiores o la reducción en la permeabilidad de las vías respiratorias por diversas masas, pueden confundirse al principio con una epiglotitis, pero estas entidades se reconocen con facilidad mediante la exploración física o los hallazgos radiológicos.

La principal causa de epiglotitis aguda en los niños y adultos es *H. influenzae* tipo b. Otros patógenos, incluyendo neumococos, estreptococos, estafilococos y *Klebsiella pneumoniae*¹⁰³ pueden producir un síndrome idéntico. Aunque la epiglotitis viral es rara, este síndrome puede ocurrir secundario a la infección por virus herpes simple tipo 1 (VHS-1).¹⁰⁴ En el huésped inmunosuprimido, otros organismos pueden ser responsables, incluyendo *Candida*¹⁰⁵ y *Kingella kingae*;¹⁰⁶ por fortuna estos casos no son frecuentes.

Debido a que no existe un margen para equivocaciones, está indicado administrar tratamiento inicial con antibióticos intravenosos en dosis altas que sean eficaces contra *H. influenzae* (incluyendo cepas productoras de penicilinasa), otros bacilos gram negativos y estafilococos. Existen muchas opciones, incluyendo cefuroxima o cefamandol, ampicilina-sulbactam, imipenem-cilastatina, o cloranfenicol o una cefalosporina de tercera generación combinada con una penicilina resistente a penicilinasa. Se han reportado éxitos con solo dos dosis de ceftriaxona.¹⁰⁷ La elección final del medicamento depende de los resultados de los cultivos faríngeos y de sangre, y de la sensibilidad a la ampicilina en los organismos *H. influenzae* aislados. Puede ser útil colocar una tienda humidificadora. En ocasiones se sugiere el uso de esteroides para reducir el edema, pero su eficacia no ha sido comprobada en estudios clínicos controlados. Sobre todo, es crucial mantener la permeabilidad de las vías respiratorias, y en alrededor de la mitad de los casos se requiere intubación nasotraqueal o traqueostomía. Si la vía respiratoria puede ser protegida mientras actúan los antibióticos, la mayoría de los pacientes se salvarán.

La incidencia de epiglotitis en la infancia está disminuyendo con rapidez en las poblaciones que han sido vacunadas contra *H. influenzae* tipo b.¹⁰⁸ Sin embargo, los casos en adultos parecen estar aumentando, quizá por un mejor diagnóstico.¹⁰⁹

Otras infecciones del aparato respiratorio superior

Muchos otros procesos infecciosos pueden afectar el aparato respiratorio superior y las regiones adyacentes de la cabeza y el cuello. Las infecciones virales de la orofaringe, incluyendo la gingivostomatitis primaria por herpes simple y las infecciones producidas por adenovirus y coxsackievirus son ejemplos comunes. Las espiroquetas participan en la gingivitis ulcerativa y la periodontitis.¹¹⁰ *Actinomyces Israelii* puede producir infecciones crónicas con ulceraciones en las encías y la mandíbula, algunas veces con afección secundaria de las vías respiratorias. Las infecciones por hongos, como la histoplasmosis y la blastomicosis sudamericana, y las enfermedades parasitarias, como la leishmaniasis, pueden llegar a afectar el aparato respiratorio superior. Aunque raro en los Estados Unidos, puede ocurrir rinoscleroma en inmigrantes de países en vías de desarrollo o personas infectadas por VIH.¹¹¹ *S. aureus* produce en ocasiones forunculosis nasal o parotitis supurativa;¹¹² con menos frecuencia los bacilos gram negativos¹¹³ o incluso los anaerobios¹¹⁴ causan parotitis en pacientes hospitalizados. Muchas especies bacterianas han sido relacionadas con infecciones dentales diversas. La infección dental es la principal causa de fascitis cervical necrosante.¹¹⁵

Muchos padecimientos no infecciosos en estas regiones pueden producir síntomas que semejan procesos infecciosos. El ejemplo más común tal vez sea la estomatitis aftosa. Las reacciones a fármacos y las enfermedades dermatológicas primarias causan ulceraciones orales y faríngeas. Las vaculitis, carcinomas, linfomas y sarcoidosis de las vías respiratorias superiores también pueden simular un proceso infeccioso, e incluso la tiroiditis subaguda, que causa fiebre y dolor referido, puede tomarse en forma errónea por una faringitis u otitis.

Bibliografía

1. Carson JL, Collier AM, Hu SS: Acquired ciliary defects in nasal epithelium of children with acute viral upper respiratory infections. N Engl J Med 312:463,1985
2. Cohen S, Tyrren DA, Smith AP: Psychological stress and susceptibility to the common cold. N Engl J Med 325:606, 1991
3. Graham NMH, Burren CJ, Douglas RM, et al: Adverse effects of aspirin, acetaminophen, and ibuprofen on immune function, viral shedding, and clinical status in rhinovirus-infected volunteers. J Infect Dis 162:1277,1990
4. Jones AS, Lancer JM, Moir AA, et al: Effect of aspirin on nasal resistance to airflow. Br Med J 290:1171,1985
5. Gwaltney JM Jr, Phillips CD, Miller RD, et al: Computed tomographic study of the common cold. N Engl J Med 330:25,1994
6. Elkhatieb A, Hipskind G, Woerner D, et al: Middle ear abnormalities during natural rhinovirus colds in adults. J Infect Dis 168:618,1993
7. Caplan ES, Hoyt NJ: Nosocomial sinusitis. JAMA 247:639,1982

8. Shaw GY, Panje WR, Corey JP, et al: Immunosuppressive drugs: handle with care to avoid sinusitis. *Am J Rhinol* 5:103, 1991
9. Zurlo JJ, Feuerstein IM, Lebovics R, et al: Sinusitis in HIV-I infection. *Am J Med* 93:157,1992
10. Godofsky EW, Zinreich J, Armstrong M, et al: Sinusitis in HIV-infected patients: a clinical and radiographic review. *Am J Med* 93:163, 1992
11. Mofenson LM, Korelitz J, Pelton S, et al: Sinusitis in children infected with human immunodeficiency virus: clinical characteristics, risk factors, and prophylaxis. *Clin Infect Dis* 21:1175,1995
12. Lew D, Southwick FS, Montgomery WW, et al: sphenoid sinusitis: a review of 30 cases. *N Engl J Med* 309:1149, 1983
13. Newman LJ, Platts-Mills TAE, Phillips CD, et al: Chronic sinusitis: relationship of computed tomographic findings to allergy, asthma, and eosinophilia. *JAMA* 271:363, 1994
14. Williams JW Jr, Simel DL, Roberts L, et al: Clinical evaluation for sinusitis: making the diagnosis by history and physical examination. *Ann Intern Med* 117:705, 1992
15. Katsantonis GP, Maas C, Cusumano J, et al: Comparing CT and plain films for assessment of sinus disease. *Am J Rhinol* 6:173, 1992
16. Council on Scientific Affairs: Magnetic resonance imaging of the head and neck region: present status and future potential. *JAMA* 260:3313, 1988
17. Evans FO Jr, Sydnor JB, Moore WEC, et al: Sinusitis of the maxillary antrum. *N Engl J Med* 293:735, 1975
18. Jousimies-Somer HR, Savolainen S, Ylikoski JS: Bacteriological findings of acute maxillary sinusitis in young adults. *J Clin Microbiol* 26:1919, 1988
19. Linden BE, Aguilar EA, Allen SJ: Sinusitis in the nasotracheally intubated patient. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 114:860,1988
20. Brook I, Thompson DH, Frazier EH: Microbiology and management of chronic maxillary sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 120:1317,1994

21. Frederick J, Braude AI: Anaerobic infection of the paranasal sinuses. N Engl J Med 290:135,1974
22. Doyle PW, Woodham JD: Evaluation of the microbiology of chronic ethmoid sinusitis. J Clin Microbiol 29:2396, 1991
23. Romett JL, Newman RK: Aspergillosis of the nose and paranasal sinuses. Laryngoscope 92:764, 1982
24. Morrison VA, Weisdorf DJ: *Alternaria*: a sinonasal pathogen of immunocompromised hosts. Clin Infect Dis 16:265,1993
25. Berlinger NT: Sinusitis in immunodeficient and immunosuppressed patients. Laryngoscope 95:29,1985
26. Roberts SA, Bartley J, Braathredt G: *Nocardia asteroides* as a cause of sphenoidal sinusitis: case report. Clin Infect Dis 21:1041,1995
27. Schlanger G, Lutwick LI, Kurzman M, et al: Sinusitis caused by *Legionella pneumophila* in a patient with the acquired immune deficiency syndrome. Am J Med 77:957, 1984
28. O'Donnell JG, Sorbello AF, Condoluci DV, et al: Sinusitis due to *Pseudomonas aeruginosa* in patients with human immunodeficiency virus infection. Clin Infect Dis 16:404,1993
29. Naguib Mf , Byers JM, Slater LN: Paranasal sinus infection due to atypical mycobacteria in two patients with AIDS. Clin Infect Dis 19:789, 1994
30. Teh W, Matti BS, Marisiddaiah H, et al: Aspergillus sinusitis in patients with AIDS: report of three cases and review. Clin Infect Dis 21:529, 1995
31. Zeiger RS: Prospects for ancillary treatment of sinusitis in the 1990s. J Allergy Clin Immunol 90:478, 1992
32. Wald ER, Oliponis D, Ledesma-Medina J: Comparative effectiveness of amoxicillin and amoxicillin-clavulanate potassium in acute paranasal sinus infections in children: a double-blind, placebo-controlled trial. Pediatrics 77:795,1986
33. Hamory BH, Sande MA, Sydnor A Jr: Etiology and antimicrobial therapy of acute maxillary sinusitis. J Infect Dis 139:197,1979
34. Wald ER: Sinusitis in children.N Engl J Med 326:319, 1992

35. Mattucci KF, Levin WJ, Habib MA: Acute bacterial sinusitis: minocycline vs amoxicillin. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 112:73, 1986
36. Nord CE: Efficacy of penicillin treatment in purulent maxillary sinusitis: a European multicenter trial. *Infection* 16:209,1988
37. Huck W, Reed BD, Nielsen RW, et al: Cefaclor vs amoxicillin in the treatment of acute, recurrent, and chronic sinusitis. *Arch Fam Med* 2:497,1993
38. Calhoun KH, Hokanson JA: Multicenter comparison of clarithromycin and amoxicillin in the treatment of acute maxillary sinusitis. *Arch Fam Med* 2:837,1993
39. Williams JW Jr, Holleman DR Jr, Samsa GP, et al: Randomized controlled trial of 3 vs 10 days of trimethoprim/sulfamethoxazole for acute maxillary sinusitis. *JAMA* 273:1015, 1995
40. Kronberg FG, Goodwin WJ Jr: Sinusitis in intensive care unit patients. *Laryngoscope* 95:936,1985
41. Mafee MF, Chow JM, Meyers R: Functional endoscopic sinus surgery: anatomy, CT screening, indications, and complications. *AJR Am J Roentgenol* 160:735, 1993
42. McCaffrey TV: Functional endoscopic sinus surgery: an overview. *Mayo Clin Proc* 68:571, 1993
43. Chow A W: Life-threatening infections of the head and neck, *Clin Infect Dis* 14:991,1992
44. Morgan PR, Morrison WV: Complications of frontal and ethmoid sinusitis. *Laryngoscope* 90:661,1980
45. Price CD, Hameroff SB, Richards RD: Cavemous sinus thrombosis and orbital cellulitis. *South Med J* 64:1243, 1971
46. Rosenfeld EA, Rowley AH: Infectious intracranial complications of sinusitis, other than meningitis, in children: 12-year review. *Clin Infect Dis* 18:750, 1994
47. Schwartz LE, Brown RB: Purulent otitis media in adults. *Arch Intern Med* 152:2301,1992
48. Klein JO: Otitis media. *Clin Infect Dis* 19:823,1994

49. Arola M, Ruuskanen O, Ziegler T, et al: Clinical role of respiratory virus infection in acute otitis media. *Pediatrics* 86:848,1990
50. Celin SE, Bluestone CD, Stephenson J, et al: Bacteriology of acute otitis media in adults. *JAMA* 266:2249,1991
51. Post JC, Preston RA, Aul JJ, et al: Molecular analysis of bacterial pathogens in otitis media with effusion. *JAMA* 273:1598,1995
52. Tilles JG, Klein JO, Jao RL, et al: Acute otitis media in children: serologic studies and attempts to isolate viruses and mycoplasmas from aspirated middle-ear fluids. *N Engl J Med* 277:613,1967
53. Chonmaitree T, Howie VM, Truant AL: Presence of respiratory viruses in middle ear fluids and nasal wash specimens from children with acute otitis media. *Pediatrics* 77:698,1986
54. Lucks D, Consiglio A, Stankiewicz J: Incidence and microbiological etiology of middle ear effusion complicating endotracheal intubation and mechanical ventilation. *J Infect Dis* 157:368, 1988
55. Rosenfeld RM, Vertrees JE, Carr J, et al: Clinical efficacy of antimicrobial drugs for acute otitis media: metaanalysis of 5400 children from thirty-three randomized trials. *J Pediatr* 124:355, 1994
56. Hendrickse WA, Kusmiesz H, Shelton S: Five vs. ten days of therapy for acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 7:14,1988
57. Williams RL, Chalmers TC, Stange KC, et al: Use of antibiotics in preventing acute otitis media and in treating otitis media with effusion. *JAMA* 270:1344,1993
58. Roddey OF, Earle R Jr, Haggerty R: Myringotomy in acute otitis media: a controlled study. *JAMA* 197.127,1966
59. Cantekin EI, Mandel EM, Bluestone CD, et al: Lack of efficacy of a decongestant-antihistamine combination for otitis media with effusion ("secretory" otitis media) in children: results of a double-blind, randomized trial. *N Engl J Med* 308:297, 1983
60. Shurin PA, Pelton SI, Donner A, et al: Persistence of middle-ear effusion after acute otitis media in children. *N Engl J Med* 300:1121, 1979
61. Carlin SA, Marchant CD, Shurin PA, et al: Early recurrences of otitis media: reinfection or relapse? *J Pediatr* 110:20, 1987
62. Donaldson JA: surgical management of otitis media (recurrent and nonsuppurative). *J Allergy Clin Immunol* 81:1020, 1988

63. Rubin Js, Wei WI: Acute mastoiditis: a review of 34 patients. *Laryngoscope* 95:963, 1985
64. Ogle JW, Lauer BA: Acute mastoiditis: diagnosis and complications. *Am J Dis Child* 140:1178, 1986
65. Schutzman SA, Petrycki S, Fleisher GR: Bacteremia with otitis media. *Pediatrics* 87:48, 1991
66. Papastavros T, Giamarellou H, Varlejides S: Role of aerobic and anaerobic microorganisms in chronic suppurative otitis media. *Laryngoscope* 96:438, 1986
67. Brook I, Frazier EH, Thompson DH: Aerobic and anaerobic microbiology of external otitis. *Clin Infect Dis* 15:955, 1992
68. Rubin J, Yu VL: Malignant external otitis: insights into pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Am J Med* 85:391, 1988
69. Johnson MP, Ramphal R: Malignant external otitis: report on therapy with ceftazidime and review of therapy and prognosis. *Rev Infect Dis* 12:173, 1990
70. Lang R, Goshen S, Kitzes-cohen R, et al: Successful treatment of malignant external otitis with oral ciprofloxacin: report of experience with 23 patients. *J Infect Dis* 161:537, 1990
71. Grandis JR, Curtin HD, Yu VL: Necrotizing (malignant) external otitis: prospective comparison of CT and MR imaging in diagnosis and follow-up. *Radiology* 196:499, 1995
72. Gordon G, Giddings NA: Invasive otitis externa due to *Aspergillus* species: case report and review. *Clin Infect Dis* 19:866, 1994
73. Huovinen P, Lahtonen R, Ziegler T, et al: Pharyngitis in adults: the presence and coexistence of viruses and bacterial organisms. *Ann Intern Med* 110:612, 1989
74. Ylikoski J, Kaljalainen J: Acute tonsillitis in young men: etiological agents and their differentiation. *Scand J Infect Dis* 21:169, 1989
75. Belli DC, Auckenthaler R, Paunier L, et al: Throat cultures for group A [beta]-hemolytic *Streptococcus*. *Am J Dis Child* 138:274, 1984
76. Wannamaker LW: Perplexity and precision in the diagnosis of streptococcal pharyngitis. *Am J Dis Child* 124:352, 1972

77. Peter G, Smith AL: Group A streptococcal infections of the skin and pharynx (pt1). N Engl J Med 297:311, 1977
78. Krober MS, Bass JW, Michels GN: streptococcal pharyngitis: placebocontrolled double-blind evaluation of clinical response to penicillin therapy. JAMA 253:1271,1985
79. Brook I: The role of [beta]-lactamase-producing bacteria in the persistence of streptococcal tonsillar infection. Rev Infect Dis 6:601, 1984
80. Paradise JL, Bluestone CD, Bachman RZ, et al: Efficacy of tonsillectomy for recurrent throat infection in severely affected children: results of parallel randomized and nonrandomized clinical trials. N Engl J Med 310:674,1984
81. Wiesner PJ, Tronca E, Bonin P, et al: Clinical spectrum of pharyngeal gonococcal infection. N Engl J Med 288:181,1973
82. Miller RA, Brancato F, Holmes KK: *Corynebacterium hemolyticum* as a cause of pharyngitis and scarlatiniform rash in young adults. Ann Intern Med 105:867,1986
83. Tacket CO, Davis BR, Carter GP, et al: *Yersinia enterocolitica* pharyngitis. Ann Intern Med 99:40,1983
84. Glezen WP, Clyde W A Jr, Senior RJ, et al: Group A streptococci, mycoplasmas, and viruses associated with acute pharyngitis. JAMA 202:455,1967
85. Nord CE: The role of anaerobic bacteria in recurrent episodes of sinusitis and tonsillitis. Clin Infect Dis 20:1512,1995
86. Putto A: Febrile exudative tonsillitis: viral or streptococcal? Pediatrics 80:6,1987
87. Estrera AS, Landay MJ, Grisham JM, et al: Descending necrotizing mediastinitis. Surg Gynecol Obstet 157:545,1983
88. Seidenfeld SM, Sutker WL, Luby Jp: *Fusobacterium necrophorum* septicemia following oropharyngeal infection. JAMA 248:1348, 1982
89. Patel KS, Ahmed S, O'Leary G: The role of computed tomography in the management of peritonsillar abscess. Otolaryngol Head Neck Surg 107:727,1992

90. Savolainen S, Jousimies-Somer HR, Mäkitie AA, et al: Peritonsillar abscess: clinical and microbiologic aspects and treatment regimens. Arch Otolaryngol Head Neck surg 119:521,1993
91. Stringer SP, Schaefer SD, Close LG: A randomized trial for outpatient management of peritonsillar abscess. Arch Otolaryngol Head Neck surg 114:296, 1988
92. Barratt GE, Koopmann CF, Coulthard SW: Retropharyngeal abscesses a ten-year experience. Laryngoscope 94:455, 1984
93. de Marie S, Richenel TO, Tham TA, et al: Clinical infections and nonsurgical treatment of parapharyngeal space infections complicating throat infections. Rev Infect Dis 11:975, 1989
94. Hughes CE, Spear RK, Shinabarger CE, et al: Septic pulmonary emboli complicating mastoiditis: Lemierre's syndrome revisited. Clin Infect Dis 18:633,1994
95. Bach MC, Roediger JH, Rinder HM: Septic anaerobic jugular phlebitis with pulmonary embolism: problems in management. Rev Infect Dis 10:424,1988
96. Juang Y-C, Cheng D-L, Wang L-s, et al: Ludwig's angina: an analysis of 14 cases. Scand J Infect Dis 21:121,1989
97. Moreland LW, Corey J, McKenzie R: Ludwig's angina: report of a case and review of the literature. Arch Intern Med 148:463,1988
98. Mayo-Smith M, Hirsch PJ, Wodzinski SF, et al: Acute epiglottitis in adults: an eight-year experience in the state of Rhode Island. N Engl J Med 314:1133,1986
99. Shapiro J, Eavey RD, Baker AS: Adult supraglottitis: a prospective analysis. JAMA 259:563,1988
100. Vernon DD, Sarnaik AP: Acute epiglottitis in children: a conservative approach to diagnosis and management. Crit Care Med 14:23,1986
101. Friedman EM, Jorgensen K, Healy GB, et al: Bacterial tracheitis-two- year experience. Laryngoscope 95:9,1985
102. Han BK, Dunbar JS, Striker TW: Membranous laryngotracheobronchitis (membranous croup). AJR Am J Roentgenol 133:53, 1979
103. Berthiaume JT, Pien FD: Acute Klebsiella epiglottitis: considerations for initial antibiotic coverage. Laryngoscope 92:799, 1982

104. Bengualid V, Keesari S, Kandiah V, et al: supraglottitis due to herpes simplex Virus type 1 in an adult. Clin Infect Dis 22:382, 1996
105. Cole S, Zawin M, Lundberg B, et al: Candida epiglottitis in an adult with acute nonlymphocytic leukemia. Am J Med 82:662, 1987
106. Kennedy CA, Rosen H: *Kingella kingae* bacteremia and adult epiglottitis in a granulocytopenic host. Am J Med 85:701,1988
107. Sawyer SM, Jolmson PDR, Hogg GG, et al: Successful treatment of epiglottitis with two doses of ceftriaxone. Arch Dis Child 70:129,1994
108. Takala AK, Peltola H, Eskola J, et al: Disappearance of epiglottitis during large-scale vaccination with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine among children in Finland. Laryngoscope 104:731,1994
109. Mayo-Smith MF, Spinale JW, Donskey CJ, et al: Acute epiglottitis: an 18-year experience in Rhode Island. Chest 108:1640, 1995
110. Riviere GR, Wagoner MA, Baker-Zander SA, et al: Identification of spirochetes related to *Treponema palidum* in necrotizing ulcerative gingivitis and chronic periodontitis. N Engl J Med 325:539, 1991
111. Andraca R, Edson RS, Kern EB: Rhinoscleroma: a growing concern in the United States? Mayo Clinic experience. Mayo Clin Proc 68:1151, 1993
112. Raad II, Sabbagh MF, Caranasos GJ: Acute bacterial sialadenitis: a study of 29 cases and review. Rev Infect Dis 12:591, 1990
113. Pruett TL, Simmons RL: Nosocomial gram-negative bacterial parotitis. JAMA 251:252,1984
114. Matlow A, Korentager R, Keystone E, et al: Parotitis due to anaerobic bacteria. Rev Infect Dis 10:420,1988
115. Mathieu D, Neviere R, Teillon C, et al: Cervical necrotizing fascitis: clinical manifestations and management. Clin Infect Dis 21:51,1995

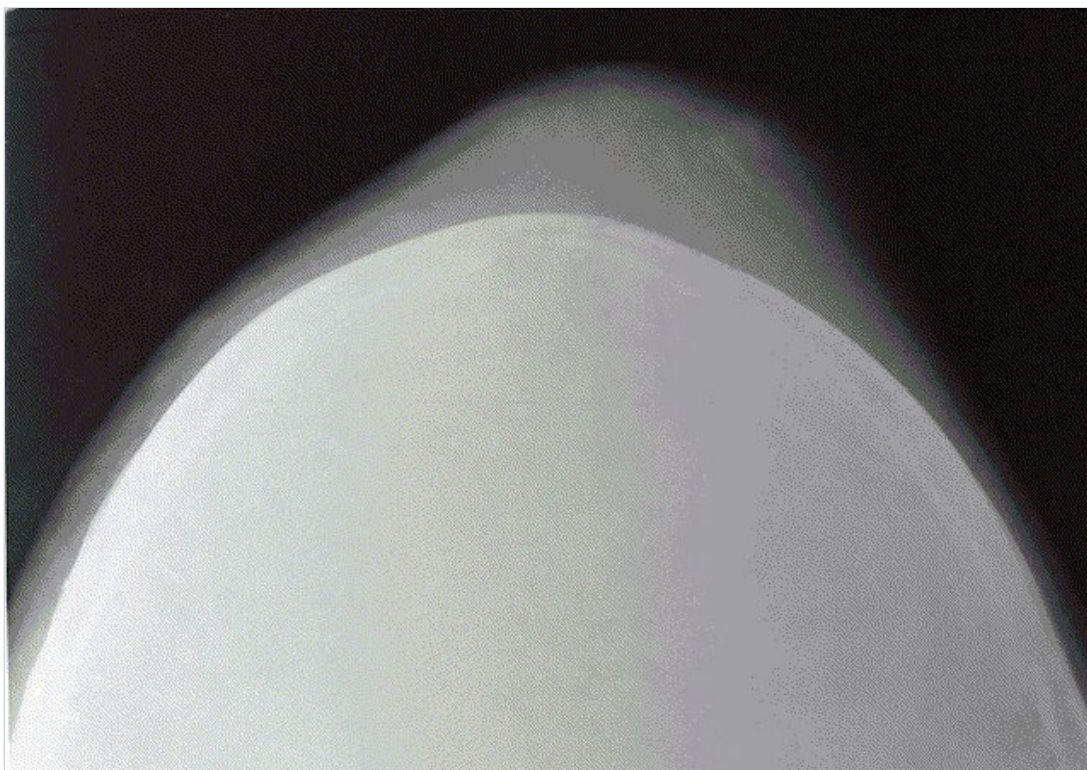


Figura 1a Osteomielitis severa Vista oblicua de una radiografía de cráneo en un muchacho de 16 años de edad con fiebre, cefalea y edema pastoso de la frente, que muestra tumefacción de los tejidos blandos y una pequeña área de irregularidad cortical subyacente, indicativa de osteomielitis.



Figura 1b Pansinusitis La placa de los senos paranasales revela una pansinusitis severa.

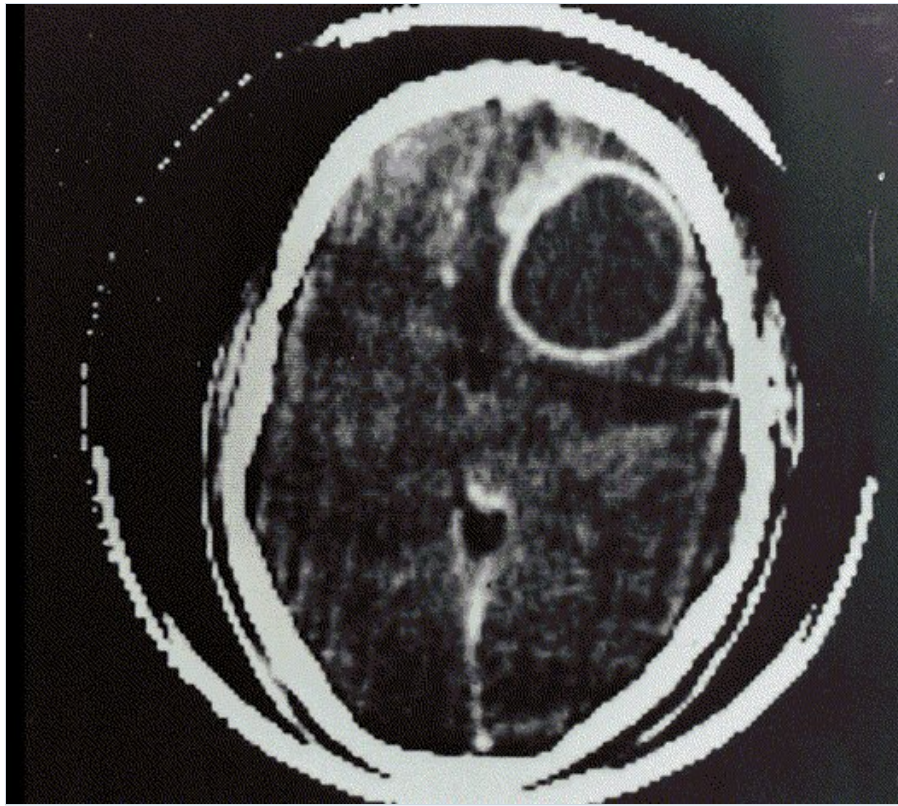


Figura 1c Absceso del lóbulo frontal Debido a la presencia de cambios sutiles en la personalidad, se realizó una TC que demostró un gran absceso en el lóbulo frontal, durante la cirugía se evacuaron 45 ml de pus. Se identificaron estreptococos anaeróbicos de la colección subperióstica y del absceso cerebral. Fue necesario un tratamiento prolongado con penicilina y tratamiento quirúrgico para lograr la curación.

XX INFECCIONES PULMONARES

DR. HARVEY B. SIMON

DR. MORTON N. SWARTZ

Las infecciones pulmonares abarcan un enorme espectro de padecimientos, que varían desde los procesos autolimitados hasta las infecciones que ponen en peligro la vida, y desde la enfermedad aguda hasta procesos inflamatorios crónicos. Esta subsección analiza la fisiopatología, epidemiología y características generales de las infecciones pulmonares, en especial la neumonía bacteriana, y describe el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de los Legionarios, la neumonía por clamidias y la neumonía por aspiración [*ver tabla 1*].

Tabla 1 Principales causas de infección pulmonar

Microrganismo	Referencia
Cocos gram positivos <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i> , otros estreptococos, estafilococos	Subsección I
Bacilos gram positivos <i>Bacillus anthracis</i>	Subsección IV
Cocos gram negativos <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>	Subsección III Subsección III
Cocobacilos gram negativos <i>Hemophilus influenzae</i>	Subsección II
Bacilos gram negativos <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Pseudomonas</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus</i> , <i>Serratia</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>Yersinia pestis</i> , <i>Francisella</i> <i>tularensis</i> , <i>Enterobacter</i> <i>Bacteroides</i> <i>Legionella</i>	Subsección II Subsección V Subsección XIX
Flora mixta (neumonía por aspiración)	Subsección XIX
Micobacterias <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>	Subsección VIII Subsección VIII Sección 4 Subsección XI, Sección 2 Subsección IV y Sección 15, Subsección I
Hongos <i>Histoplasma</i> , <i>Coccidioides</i> , <i>Blastomyces</i> <i>Cryptococcus</i> , <i>Candida Aspergillus</i> , <i>Mucoraceae</i>	Subsección IX Sección 15
Parásitos <i>Pneumocystis carinii</i> <i>Toxoplasma gondii</i>	Subsección XXXI Subsección XII
Micoplasma <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Subsección XII
Clamidas <i>Chlamydia psittaci</i> , <i>C. Trachomatis</i> <i>C. pneumoniae</i>	Subsección XIII Subsección XIX
Rickettsias <i>Coxiella burnetii</i>	Subsección X
Virus Virus influenzae, virus parainfluenza, adenovirus, virus sincicial respiratorio, rinovirus Virus del sarampión Virus varicela-zoster, citomegalovirus	Subsección XXIII Subsección XXVIII Subsección XXIV

Neumonía

No obstante que la neumonía ya no es "el capitán de los caballeros de la muerte" como lo era en la época de Sir William Osler, continúa siendo un problema muy importante. Tomados en conjunto, la neumonía y la influenza ocupan el quinto lugar como causa de muerte en los Estados Unidos y van adelante de todas las otras enfermedades infecciosas en este aspecto. Los antibióticos han modificado notablemente la historia natural de la neumonía y se ha disminuido en forma considerable la recurrencia global de casos mortales. Al mismo tiempo, la extensa utilización de los agentes antimicrobianos han alterado y expandido el rango de microorganismos patógenos responsables de las neumonías, sobre todo en los pacientes hospitalizados. El aumento en la población de individuos con enfermedad pulmonar crónica y otros padecimientos debilitantes, así como el uso de fisioterapia respiratoria, fármacos inmunosupresores y otros avances tecnológicos, contribuye también al incremento de la incidencia de neumonía nosocomial y oportunista, caracterizadas por una mortalidad muy elevada.

FISIOPATOLOGIA

Mecanismos de defensa del huésped

El pulmón normalmente es estéril. En las personas sanas, diversos mecanismos de defensa mantienen la esterilidad a pesar de la colonización bacteriana intensa de las vías respiratorias superiores, la inhalación de miles de bacterias en aerosol cada día y la casi universal aspiración de secreciones de las vías respiratorias altas durante el sueño normal cada noche. Los defectos en los mecanismos de defensa del huésped provocan la mayoría de los casos de neumonía [ver *tabla 2*].

Tabla 2 Mecanismos de defensa del huésped

Mecanismo	Factores que los modifican
Flora normal de las vías respiratorias superiores	Tratamiento antibiótico, terapia respiratoria, hospitalización
Propiedades aerodinámicas de las vías respiratorias superiores	Intubación traqueal
Reflejos protectores (v. gr., tos, estornudos deglución, broncoconstrictor)	Sedantes e hipnóticos, abuso de alcohol y drogas, trastornos neurológicos, edad y debilidad, intubación traqueal (trastornos gastrointestinales)
Capa mucosa que atrapa partículas	Infecciones virales, tabaquismo, irritantes químicos, deshidratación
Acción ciliar, transporte mucociliar	Tabaquismo, infecciones virales, edad avanzada, aspirina (?)
Sustancias antibacterianas en secreciones respiratorias (v. gr., lisozima, lactoferrina, α-antitripsina, IgA)	Ninguno
Fibronectina en las secreciones respiratorias (inhibe en forma competitiva la adherencia de bacilos gram negativos)	Disminución en los niveles de fibronectina en pacientes graves
Drenaje libre del árbol traqueobronquial	Cuerpos extraños, tumores que obstruyen broncoestenosis
Aporte sanguíneo abundante	Obstrucción vascular (v. gr., embolia)
Macrófagos alveolares	Infecciones virales, tabaquismo (aumento en el número de macrófagos con función deteriorada)
Tejido linfático	Tratamiento citotóxico
Inmunidad humoral (células B, anticuerpos IgG e IgA, complemento neutrófilos polimorfonucleares)	Enfermedades inmunosupresoras y su tratamiento
Inmunidad celular (células T, linfocinas, fagocitos mononucleares)	Enfermedades inmunosupresoras y su tratamiento

Trasmisión de los organismos a los pulmones

La inhalación de gotas de aerosol causa la transmisión de virus respiratorios, como el de la influenza, que es muy contagioso y suele ocurrir en epidemias. Un mecanismo semejante produce las neumonías causadas por otros agentes no bacterianos, incluyendo micoplasmas que se transmiten de persona a persona y causan la neumonía atípica primaria, rickettsias, que se transmiten del ganado y provocan la fiebre Q y clamidias, que se transmiten de los pájaros (*Chlamydia psittaci*) o de humanos (*C. pneumoniae*). *Mycobacterium tuberculosis* se disemina de persona a persona por medio de gotas de aerosol. Es probable que los organismos responsables de las micosis sistémicas se inhalen de fuentes en la naturaleza. Entre las bacterias que causan neumonías, *Legionella pneumophila* es la especie con más posibilidad de diseminarse por inhalación de organismos que son aerosolizados a partir del agua fresca contaminada. La aspiración del contenido gastrointestinal parece ser el mecanismo más importante para el desarrollo de las neumonías bacterianas. Un estudio cuidadoso que empleó trazadores radioactivos demostró que ocurre aspiración del contenido orofaríngeo en el 45 por ciento de las personas sanas durante el sueño, y sugiere que la aspiración puede ser una evento habitual en todas las personas durante el sueño profundo.¹

Los neumococos se diseminan de persona a persona por gotas de aerosol, pero la neumonía neumocócica no es muy contagiosa y probablemente es causada en muchos casos por aspiración de organismos nasofaríngeos, el segundo mecanismo de infección en importancia. La aspiración de organismos nasofaríngeos parece ser el mecanismo responsable

de la mayoría de las neumonías bacterianas, incluyendo por estafilococos y bacilos gram negativos, y ciertamente causa las neumonitis necrosantes debidas a aspiración de flora mixta de la boca.

La diseminación hematogena, tercer mecanismo y el menos frecuente como causa de neumonía, es responsable de casos ocasionales de neumonía estafilocócica en pacientes con endocarditis de la válvula tricúspide o tromboflebitis séptica. Este mecanismo también es responsable de algunas neumonías por bacilos gram negativos en pacientes con bacteremia.

Una vez que los microorganismos logran pasar los mecanismos de defensa del huésped para alcanzar los alveolos, tienen lugar diversas respuestas tisulares, dependiendo de la naturaleza del patógeno y de la integridad de la respuesta inflamatoria del huésped.²

Aunque la respuesta inflamatoria es indispensable para el control de la infección, puede producir daño tisular. En especial, los neutrófilos liberan una enzima proteolítica denominada elastasa, que daña el epitelio bronquial, altera la acción ciliar e impide la fagocitosis.³

La respuesta inflamatoria a *Streptococcus pneumoniae* es la que se ha estudiado en forma más amplia, este organismo suele causar consolidación lobar, pero la necrosis tisular es poco frecuente. *Hemophilus influenzae* produce un patrón de reacción semejante en el pulmón. Por el contrario, los estafilococos y muchos bacilos gram negativos causan necrosis, que puede terminar en cavitación o incluso abscesos trancos. Es característica la distribución peribronquial, aunque puede ocurrir consolidación lobar. Por lo general, los virus producen inflamación intersticial más que exudados en el espacio aéreo. La infección suele ser bilateral y causa daño difuso alveolar y edema intersticial. Pueden iniciarse respuestas tisulares semejantes por *Mycoplasma*, *Chlamydia* y *Legionella*, por bacterias gram negativas (pulmón de choque) y por otras causas de síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto. Es típico que las micobacterias y los hongos provoquen una respuesta granulomatosa de evolución lenta.

EPIDEMIOLOGIA

Neumonías adquiridas en la comunidad

Al igual que otras enfermedades de las vías respiratorias, la neumonía es más frecuente en el invierno por el aumento estacional de las infecciones virales y el contacto estrecho entre los individuos en interiores. En la era preantibiótica la neumonía era casi sinónimo de infección por *S. pneumoniae*. Los neumococos causan todavía el 30 a 60 por ciento de todas las neumonías adquiridas en la comunidad en las que puede establecerse un agente etiológico.^{4,5} Los neumococos son responsables sobre todo de las neumonías adquiridas en la comunidad suficientemente graves para requerir hospitalización y de las neumonías en pacientes mayores de 60 años.

La segunda causa bacteriana de neumonía adquirida en la comunidad es *H. influenzae*, que causa alrededor del 10 por ciento de los casos,⁶ teniendo especial propensión los pacientes con enfermedad pulmonar crónica. Aunque la infección con *Moraxella catarrhalis* es mucho menos frecuente que la infección con *H. influenzae*, el primer agente se detecta cada vez con más frecuencia como causa de neumonía adquirida en la comunidad. Al igual que *H. influenzae*, *M. catarrhalis* tiene predilección por pacientes con enfermedad cardiopulmonar.^{4,7,8} En casos raros *M. catarrhalis* puede causar neumonía fulminante, bacteremia o ambas.

Los estafilococos y los bacilos gram negativos son causas mucho menos frecuentes de Infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad. Se requieren condiciones precipitantes importantes para que estos organismos produzcan neumonía. En la comunidad, la neumonía estafilocócica suele ser secundaria a la influenza, y las neumonías por *Klebsiella* y otros organismos gram negativos son más comunes en alcohólicos, quizá porque estos individuos portan bacilos gram negativos en la laringe con más frecuencia que los no alcohólicos.⁹

Otras bacterias, incluyendo *L. pneumophila*, pueden causar neumonía en el ambiente de la comunidad. Aunque la aspiración de flora mixta de la cavidad oral es responsable de la infección en algunos pacientes, puede establecerse un diagnóstico etiológico en menos de la mitad de los pacientes afectados.^{4,7-10} En los pacientes jóvenes *M. pneumoniae* es una causa frecuente de la llamada neumonía atípica (neumonía sin producción de esputo). *C. pneumoniae* puede causar un cuadro semejante y también se detecta con frecuencia creciente como causa de neumonía adquirida en la comunidad en adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Los virus que infectan las vías respiratorias, incluyendo el virus sincicial respiratorio, los adenovirus y los que causan la influenza y para influenza, pueden también provocar neumonías adquiridas en la comunidad en individuos de todas las edades.

Las neumonías adquiridas en la comunidad son un problema importante en los Estados Unidos, por lo menos se notifican 924,000 casos cada año, siendo responsables de casi el tres por ciento de todos los ingresos hospitalarios.¹¹ Por lo menos 50,000 fallecimientos se atribuyen a neumonías adquiridas en la comunidad cada año. Los padecimientos asociados, más que la edad, constituyen el factor predictor de mortalidad más importante;¹³ el abuso de alcohol se asocia con mal pronóstico.¹⁴ Los pacientes hospitalizados por neumonías tienen una posibilidad de más de cinco veces de requerir hospitalizaciones subsecuentes por neumonía que los pacientes con otras enfermedades graves.¹⁵

Neumonías nosocomiales

La neumonía es la segunda infección nosocomial en frecuencia en los Estados Unidos.¹⁶ Ocurren alrededor de 200,000 casos cada año, que son responsables del 17.8 por ciento de todas las infecciones adquiridas en el hospital y de 40 a 70,000 fallecimientos.¹⁷ Los factores de riesgo para neumonía nosocomial incluyen aspiración, enfermedad pulmonar crónica u otras enfermedades crónicas graves, cirugía torácica y de la porción superior del abdomen tratamiento en la unidad de cuidados intensivos. Los pacientes que requieren ventilación mecánica tienen especial riesgo, y se desarrolla una neumonía en el 6.5 por ciento de estos pacientes después de 10 días de ventilación y en el 28 por ciento después de 30 días de ventilación.

La etiología bacteriana de las neumonías nosocomiales es muy diferente de las neumonías adquiridas en la comunidad. Muchas neumonías nosocomiales son polimicrobianas, y se aíslan bacilos gram negativos en el 47 por ciento de los pacientes, anaerobios en el 35 por ciento y *S. aureus* en el 26 por ciento. En los pacientes ventilados los bacilos gram negativos son incluso más importantes, causando el 63 por ciento de los casos, comparado con el 23 por ciento causados por *S. aureus*.¹⁹ Por el contrario, los neumococos no causan más del 10 por ciento de las neumonías adquiridas en el hospital,²⁰ y las neumonías neumocócicas tienen una mortalidad mucho menor que las estafilocócicas. Otros organismos que se asocian con infecciones adquiridas en la comunidad pueden causar neumonías en el ámbito hospitalario, como *Legionella*.²¹ Los pacientes con ventilación mecánica y que desarrollan una neumonía nosocomial tienen una mortalidad mucho mayor (54 por ciento) que la de los pacientes con igual gravedad pero que no adquieren neumonía (27 por ciento).²²

Pseudomonas, *Klebsiella* y *Escherichia coli* son las causas más frecuentes de neumonía por gram negativos.²⁰ Las neumonías nosocomiales por gram negativos suelen ocurrir en pacientes con enfermedad subyacente grave, por lo que la mortalidad asociada es hasta de 30 a 50 por ciento.^{20, 23} La enfermedad crónica, la enfermedad respiratoria y el confinamiento a la cama predisponen a la colonización orofaríngea con bacilos gram negativos, que ocurre hasta en el 45 por ciento de los pacientes en la unidad de cuidados intensivos, y que precede a la neumonía en la mayoría de los casos. Sin embargo, a pesar del hecho de que los residentes de asilos suelen ser ancianos y tener enfermedades crónicas, sólo el 14 por ciento de estas personas tienen colonización con gram negativos; en esta población la colonización es temporal y no parece predisponer a la neumonía por gram negativos.²⁴ De ahí que la neumonía por aspiración en estos pacientes pueda manejarse como una neumonía adquirida en la comunidad y no como una infección nosocomial.

El tratamiento antibiótico y respiratorio previos predisponen a neumonías nosocomiales causadas por aspiración de

bacterias de la orofaringe.²⁵ Ocurre colonización endotraqueal con bacilos gram negativos en virtualmente todos los pacientes intubados. Se recomienda el cambio frecuente de la sonda para disminuir la colonización, pero cambiarla cada 24 horas no produce mejores resultados que cambiarla cada 48 horas.²⁶ Es frecuente que los nebulizadores de medicamentos que se insertan en los tubos del ventilador mecánico se contaminen en forma intensa con bacilos gram negativos, por lo que deben limpiarse o desinfectarse después de cada uso.²⁷ Los antibióticos en aerosol no disminuyen la mortalidad de las neumonías asociadas al uso del ventilador, pero la aspiración continua de secreciones subglóticas puede ser de utilidad.²⁸

La descontaminación orofaríngea parece reducir la frecuencia de neumonías nosocomiales en los pacientes ventilados, pero no disminuye la mortalidad general.²⁹ El meta análisis de 22 estudios sobre descontaminación intestinal con antibióticos orales sugiere que esta práctica reduce la frecuencia de neumonías nosocomiales, pero es difícil hacer conclusiones sobre la mortalidad.³⁰ La descontaminación orofaríngea e intestinal combinada no parece ser eficaz.³¹ Debido a que conserva la acidez gástrica, el uso de sucralfato se asocia con menos riesgo de neumonía nosocomial que el de antagonistas H₂ de la histamina o antiácidos, cuando se usan como profilácticos de las úlceras de estrés en pacientes en unidades de cuidados intensivos.³²

Neumonías en pacientes inmunosuprimidos

Los pacientes inmunosuprimidos en especial los que tienen síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA),^{33,34} son vulnerables a una gran cantidad de patógenos pulmonares. Además de ser susceptibles a los muchos organismos que producen neumonías adquiridas en la comunidad y nosocomiales, pueden sufrir infección por agentes oportunistas que es muy poco probable que causen neumonías en huéspedes inmunocompetentes, incluyendo bacterias (v.gr., *Nocardia* y *Legionella*), micobacterias (v.gr., *M. avium-intracellulare*), virus (v.gr., citomegalovirus [CMV] y herpesvirus), hongos (v.gr., *Candida*, *Aspergillus* y *Mucor*) y protozoarios (v.gr., *Pneumocystis carinii* y *Toxoplasma gondii*). Estos pacientes requieren un esquema intensivo de diagnóstico y tratamiento.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Una de las primeras consideraciones por realizar en el paciente con una infección de las vías respiratorias inferiores es distinguir entre una bronquitis aguda y una neumonía. En general, los individuos con bronquitis evolucionan bien con cuidados ambulatorios, mientras los pacientes con neumonía bacteriana están más enfermos y necesitan hospitalización y antibióticos parenterales. Sin embargo, los individuos con enfermedad pulmonar crónica avanzada pueden llegar a estar muy enfermos como resultado de tan sólo una bronquitis y se ha reportado que la laringotraqueítis estafilocócica causa síndrome de choque tóxico.³⁵

La diferencia entre bronquitis aguda y neumonía es anatómica más que etiológica, ya que el mismo rango básico de microorganismos puede causar ambos síndromes. Por consiguiente, estas entidades a menudo se traslapan clínicamente. Los pacientes de ambos grupos pueden tener molestias de la pared torácica de tipo muscular producidas por los accesos de tos, pero es más probable que los individuos con neumonía cursen con pleuritis o disnea, así como temperaturas más elevadas, calosfríos, hipoxia y una apariencia más tóxica. Aunque cualquiera de las dos infecciones puede causar la producción de expectoración, los pacientes con neumonía bacteriana generalmente producen más esputo y tienen mayor probabilidad de presentar hemoptisis. La diferencia entre bronquitis y neumonía depende del examen físico y de la radiografía de tórax. Los individuos con bronquitis tienen campos pulmonares claros o estertores roncamente difusos o sibilancias, debido a la presencia de secreciones en las vías aéreas grandes. Las personas con neumonía presentan en forma clásica estertores crepitantes, roneantes o respiración bronquial, así como matidez cuando se pleurales sobre los segmentos afectados del pulmón. Los derrames pleurales pueden acompañar a la neumonía. Las radiografías de tórax revelan la presencia de infiltrados en los pacientes con neumonía. Sin embargo, este hallazgo, considerado como un dato que permite una clara distinción entre bronquitis y neumonía, puede ser engañoso, ya que los cambios en la enfermedad pulmonar crónica llegan a simular infiltrados en algunos pacientes con bronquitis, y por otra parte la presencia de deshidratación

puede minimizar las alteraciones radiológicas en los pacientes con neumonía. La aparición de complicaciones, tales como hipoxia, insuficiencia cardiopulmonar, absceso pulmonar, empiema y diseminación por el torrente sanguíneo de la infección hacia otros órganos, son mucho más probables en la neumonía que en la bronquitis.

DIAGNOSTICO

Es importante distinguir primero las enfermedades bacterianas de las que no son bacterianas. Aunque ambos tipos de neumonía pueden afectar a individuos de todas las edades, las neumonías no bacterianas son más comunes en los niños de mayor edad y en adultos jóvenes. Los pacientes con neumonías virales o por micoplasma a menudo se quejan de una tos seca intensa, pero es poco usual la producción cuantiosa de esputo.

Los pacientes con neumonías bacterianas suelen tener con más frecuencia producción abundante de esputo, así como inicio abrupto de la enfermedad, fiebre alta, calosfríos y desarrollo de derrames pleurales significativos, que los pacientes con neumonías no bacterianas.

Como los pacientes con otras neumonías bacterianas, los que tienen enfermedad de los Legionarios están muy enfermos pero poseen expectoración muy escasa o nula.

Examen físico

En el examen físico la persona con neumonía bacteriana parece más enferma que el paciente con neumonía no bacteriana, y en la primera la exploración del tórax revela signos de consolidación o cuando menos estertores crepitantes y roncales localizados. En comparación, el examen torácico del individuo con neumonía no bacteriana solo muestra estertores finos, y a menudo los hallazgos físicos son menos importantes que las alteraciones radiológicas.

Estudios de laboratorio

Es más probable que en los pacientes con infección bacteriana se observe leucocitosis polimorfonuclear. Si la radiografía de tórax muestra consolidación lobar o segmentaria, la formación de un absceso o un derrame pleural importante, es más probable que se trate de una neumonía bacteriana. La presencia de un infiltrado difuso puede ocurrir en cualquiera de los dos procesos, pero un verdadero infiltrado intersticial sugiere una etiología no bacteriana.

El examen microscópico y el cultivo de la expectoración son fundamentales para hacer el diagnóstico etiológico de la neumonía. El esputo de los pacientes con neumonía bacteriana suele ser espeso, verdoso o de color castaño, y algunas veces teñido de sangre. Es esencial contar con una muestra adecuada de expectoración para el cultivo y examen microscópico. Si el paciente no puede expectorar en forma espontánea, deberá emplearse fisioterapia pulmonar, respiración con presión positiva intermitente con aire humidificado o succión nasotraqueal, para obtener una buena muestra de esputo. Si estos métodos fallan puede usarse aspiración transtraqueal; sin embargo, esta técnica no suele ser de mucha utilidad para pacientes inmunocompetentes con neumonía adquirida en la comunidad,³⁶ y quizá deba reservarse para los pacientes inmunosuprimidos. La tinción de Gram de los pacientes con neumonía bacteriana usualmente revela abundantes leucocitos polimorfonucleares y a menudo logra identificar los patógenos primarios. Los individuos con neumonías no bacterianas o enfermedad de los Legionarios en general producen sólo cantidades escasas de esputo claro. En la neumonía por influenza la expectoración llega a ser sanguinolenta. La tinción de Gram del esputo de los pacientes con neumonías no bacterianas revela la ausencia de bacterias y una leve respuesta celular; en los individuos con neumonía por micoplasma predominan las células mononucleares.

Con las nuevas aplicaciones de biología molecular se han desarrollado equipos disponibles en el comercio para la detección de ácidos nucleicos de *Legionella* y *Mycoplasma* en la expectoración, y pronto se dispondrá de métodos diagnósticos

basados en reacción en cadena de la polimerasa (RCP) para la detección de micobacterias y otros patógenos.³⁷

Puede ser difícil establecer un diagnóstico etiológico en los pacientes con neumonías nosocomiales; la hospitalización prolongada, la administración de antibióticos y el tratamiento ventilatorio predisponen a la colonización con organismos que contaminan las muestras de esputo y que también pueden causar neumonía. La toma de muestra directa de las secreciones de las vías respiratorias inferiores puede ayudar a distinguir las bacterias que colonizan de las patógenas. En los pacientes con ventilación mecánica, las técnicas de cepillado con protector y lavado minibroncoalveolar son seguras y eficaces para obtener cultivos cuantitativos de vías respiratorias inferiores.³³

En los pacientes inmunosuprimidos muchos agentes oportunistas pueden causar neumonía y pueden requerirse técnicas agresivas para obtener una muestra satisfactoria. Aunque los procedimientos invasores casi nunca son necesarios en pacientes con estado inmunológico normal, pueden usarse en pacientes con características atípicas, muy graves o que no responden al tratamiento convencional. Pueden requerirse procedimientos como la aspiración transtraqueal, la broncoscopia (en ocasiones incluyendo biopsias transbronquiales), el cepillado bronquial, las muestras pulmonares pereutáneas o la biopsia abierta de pulmón. El lavado broncoalveolar es una técnica especialmente útil y bien tolerada.³⁹ Si las técnicas menos invasoras no permiten establecer el diagnóstico, se considerará realizar una biopsia abierta de pulmón.⁴⁰ Sin embargo, los datos de un estudio aleatorio en pacientes no neutropénicos con cáncer y neumonitis difusa han sugerido que debe considerarse el tratamiento antibiótico empírico antes de realizar una biopsia abierta de pulmón.⁴¹

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Las enfermedades no infecciosas pueden confundirse con infecciones de las vías respiratorias. La bronquitis asmática y la neumonitis por hipersensibilidad son ejemplos comunes. La enfermedad pulmonar crónica, incluyendo enfisema y bronquiectasias, puede pasar desapercibida si no se dispone de radiografías previas. También las atelectasias, el infarto pulmonar, el edema pulmonar y los tumores pueden confundirse con neumonías. Las reacciones por hipersensibilidad y toxinas (en forma de aerosoles, fármacos sistémicos o químicos) producen enfermedad clínica e infiltrados pulmonares que simulan los de la neumonía infecciosa. La neumonitis por radiación, la sarcoidosis, la vasculitis, la neumonitis urémica, la hemorragia pulmonar, la neumonía eosinofílica, la neumonía criptogénica organizada,⁴² y las neumonitis lipóideas se incluyen en el diagnóstico diferencial.

TRATAMIENTO

Ciertos principios generales son útiles en el cuidado de todos los pacientes con neumonía. La hidratación adecuada es importante para ayudar a eliminar secreciones, esta puede lograrse con la administración sistémica de líquidos y la humidificación local de las vías respiratorias. Los expectorantes como la guaifenesina pueden ser útiles para disminuir la consistencia del esputo. Aunque los estudios clínicos han demostrado que la fisioterapia torácica no acelera la resolución de la neumonía,⁴³ y de hecho puede incluso prolongar la duración de la fiebre,⁴⁴ esta modalidad terapéutica tradicional puede proporcionar beneficio sintomático a los pacientes con secreciones abundantes.⁴⁵ Por lo general, el reflejo de la tos no debe suprimirse en pacientes con infecciones bacterianas porque éste es un importante mecanismo para eliminar secreciones. Sin embargo, si los paroxismos severos de tos producen fatiga o dolor intenso, puede obtenerse alivio temporal con dosis bajas de codeína. El dolor torácico debe tratarse con analgésicos que no supriman la tos. Debe intentarse primero aspirina o propoxifeno, para el dolor más intenso pueden requerirse pentazocina u opioides, pero el paciente debe vigilarse por la posibilidad de depresión respiratoria o supresión de la tos. La fiebre puede disminuirse con aspirina o acetaminofén. Si existe hipoxia se administrará oxígeno. Los individuos que tienen enfermedad pulmonar obstructiva crónica y retienen bióxido de carbono deben ser vigilados en forma estrecha porque la oxigenoterapia puede causar depresión respiratoria.

El tratamiento antimicrobiano específico depende del agente etiológico, ya que los cultivos y las pruebas de sensibilidad requieren cuando menos de 24 a 48 horas para proporcionar una información definitiva. El cuadro clínico, las radiografías

y la tinción de Gram del esputo usualmente permiten al médico hacer un diagnóstico presuntivo razonable, e iniciar el tratamiento de acuerdo con el mismo. Después el tratamiento puede modificarse, cuando sea necesario, con base en los resultados de los cultivos. Debido a que los antibióticos penetran en el esputo mediante difusión pasiva, es importante, mantener niveles sanguíneos adecuados de estos medicamentos. El mantenimiento de niveles sanguíneos terapéuticos de los aminoglucósidos en los pacientes con neumonía por bacilos gram negativos se asocia con una evolución favorable. La administración de antibióticos por aerosol no es necesaria en la mayoría de los casos de neumonía, pero puede ser útil en los pacientes con fibrosis quística e infección endobronquial por *Pseudomonas*.⁴⁷

Es mejor elegir un esquema de antibióticos específico contra los organismos observados en la tinción de Gram y, después de 24 a 48 horas, identificados en los cultivos de expectoración o hemocultivos. Sin embargo, incluso si no se cuenta con estos datos, es una opción razonable iniciar el tratamiento con base en los aspectos epidemiológicos y las características clínicas. Para las neumonías adquiridas en la comunidad, en la que el patógeno probable es bacteriano, la amoxicilina-ácido clavulánico es una elección excelente. En los pacientes más graves se prefiere ampicilina-sulbactam o cefuroxima intravenosa. También son muy buenas alternativas el trimetoprim-sulfametoxazol, los nuevos macrólidos (claritromicina o azitromicina) o las fluoroquinolonas (ciprofloxacina u ofloxacina). Pocas veces se requiere tratamiento antibiótico que cubra gram negativos en los pacientes con neumonías adquiridas en la comunidad, pero este sí es necesario en alcohólicos o pacientes en riesgo de infección por *Klebsiella*. El tratamiento con cefalosporinas de tercera generación y gentamicina puede estar justificado en pacientes muy graves. Si *S. aureus* se encuentra entre los patógenos probables, como en la neumonía posinfluenza, el tratamiento inicial puede ser ampicilina-sulbactam o cefuroxima.

Debido a que la neumonía por aspiración en pacientes ambulatorios suele ser causada por flora anaeróbica de la cavidad oral, puede usarse penicilina o clindamicina como tratamiento inicial. Cuando parezca conveniente un tratamiento de mayor espectro porque el diagnóstico sea incierto o exista una enfermedad grave, la combinación ampicilina-sulbactam es una elección razonable.

Deben usarse antibióticos eficaces contra *Mycoplasma*, *Chlamydia* y *Legionella* para tratar la neumonía atípica. La eritromicina es el medicamento de elección, pero la claritromicina y la azitromicina pueden ser mejor tolerados por vía oral y tienen actividad también contra *H. influenzae*. Sin embargo, estos nuevos macrólidos son mucho más costosos que la eritromicina. Con base en los datos de sensibilidad in vitro, la ciprofloxacina y la ofloxacina también son alternativas atractivas, aunque aún existe poca experiencia con estos agentes.

Debido a que las neumonías nosocomiales con frecuencia son causadas por bacilos gram negativos y *S. aureus*, los pacientes que contraen la neumonía en el hospital deben recibir un esquema antibiótico de amplio espectro hasta identificar el patógeno específico. Existen muchos esquemas disponibles, como (1) una cefalosporina de primera generación con un aminoglucósido o (2) ticarcilina-ácido clavulánico, imipenem-cilastatina o una cefalosporina de tercera generación con o sin un aminoglucósido.

Aunque los pacientes con neumonía tradicionalmente han recibido antibióticos parenterales, un estudio reciente encontró que la administración de amoxicilina-ácido clavulánico por vía oral es tan eficaz como la cefotaxima intravenosa en adultos inmunosuprimidos con neumonías adquiridas en la comunidad de severidad leve a moderada.⁴⁸ El tratamiento por vía oral también fue eficaz en ancianos con neumonías leves a moderada adquiridas en asilos.⁴⁹ Otro enfoque consiste en iniciar tratamiento intravenoso y cambiar a la vía oral 24 horas después si la respuesta es favorable.⁵⁰

Las características clínicas, los datos diagnósticos y el tratamiento específico de las neumonías se discuten en otras subsecciones [ver tabla 1].

Infecciones causadas por *Legionella*

La enfermedad de los Legionarios es una forma de neumonía que ocurre en brotes discretos o casos esporádicos. Se detectó por primera vez entre 182 individuos que entraron al vestíbulo o estuvieron parados afuera de la entrada de un hotel en Filadelfia durante una conversión de la Legión Americana en julio de 1976.

Epidemiología

No se conoce la incidencia precisa de esta enfermedad, pero en la actualidad es una causa frecuente de neumonía adquirida tanto en la comunidad como en los hospitales. En un estudio prospectivo de tres años de duración realizado en Alemania, la enfermedad de los Legionarios fue responsable del 3.4 por ciento de las neumonías adquiridas en la comunidad y del 5.9 por ciento de las neumonías nosocomiales.⁵¹ En Israel causa el 16 por ciento de las neumonías adquiridas en la comunidad.⁵² Se calcula que ocurren entre 10,000 y 25,000 casos en los Estados Unidos cada año.

Etiología

La enfermedad de los Legionarios es causada por un bacilo gram negativo aeróbico, filamentosos, flagelado y de crecimiento difícil. El organismo *L. pneumophila* puede crecer en extracto de agar carbón-levadura, su crecimiento óptimo ocurre a 35°C en bióxido de carbono al cinco por ciento, pero crece con lentitud y se requieren de tres a seis días para que se formen las colonias.

Existen por lo menos nueve serogrupos de *L. pneumophila*,⁵³ y la mayoría de los organismos aislados en la clínica pertenecen al serogrupo 1.⁵⁴ Por medio de técnicas especiales de tinción de plata pueden identificarse gran cantidad de organismos en secciones tisulares del alveolo, tanto dentro de los macrófagos como en el medio extracelular. Se han identificado los factores de virulencia de *L. pneumophila* y varias enzimas extracelulares que secreta el organismo. *L. pneumophila* es capaz de sobrevivir en el medio intracelular en los leucocitos. Los anticuerpos no son protectores, pero la inmunidad mediada por células si facilita la recuperación y evita la reinfección.⁵⁵

En la naturaleza *L. pneumophila* sobrevive sobre todo en el agua y, en menor grado, en el suelo. La enfermedad humana se adquiere por inhalación de aerosoles contaminados con el organismo; no se ha demostrado la transmisión de persona a persona.⁵⁶ Los sistemas de agua contaminados son responsables de las epidemias de enfermedad de los Legionarios, tanto adquiridas en la comunidad,⁵⁷ como en los hospitales. También se ha informado enfermedad causada por contaminación de agua para beber,⁵⁸ bañarse,⁵⁹ y limpiar nebulizadores de medicamentos.⁶¹ *L. pneumophila* y las especies relacionadas son causa importante de neumonías nosocomiales. En un hospital universitario donde se sabe que la enfermedad de los Legionarios es endémica, el 22 por ciento de todas las neumonías atribuibles a un patógeno específico fueron causadas por *L. pneumophila*, y el 69 por ciento de estos casos fueron adquiridos en el hospital.⁶² Incluso en un hospital comunitario en donde nunca se había detectado clínicamente una infección nosocomial por *Legionella*, un estudio prospectivo⁶³ encontró que el 64 por ciento de los sitios de distribución de agua del hospital estaban contaminados con este organismo, y el 14 por ciento de las neumonías nosocomiales se debieron a enfermedad de los Legionarios. El calentamiento periódico del agua a 77°C, la hiperclorinación continua y la ionización con cobre-plata han demostrado ser métodos eficaces para erradicar a *L. pneumophila* de los reservorios de agua de los hospitales. Si los hospitales no pueden descontaminarse, la profilaxis con eritromicina puede proteger a los pacientes inmunosuprimidos con alto riesgo.⁶⁴ En los pacientes inmunosuprimidos la enfermedad de los Legionarios puede ser resultado de la reactivación de microorganismos latentes, más que de una infección de adquisición reciente.⁶⁵

La frecuencia de episodios de la enfermedad de los Legionarios parece ser más elevada en personas ancianas y en individuos con enfermedades de fondo, tales como enfermedad pulmonar crónica, problemas neoplásicos (incluyendo la leucemia de células peludas), trasplantes de órganos o insuficiencia renal. Los pacientes con inmunosupresión tienen un

riesgo particularmente alto. Aunque *L. pneumophila* es un patógeno relativamente poco común en personas infectadas por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), puede causar enfermedad grave en estos pacientes.⁶⁶

Manifestaciones clínicas

La enfermedad de los Legionarios se caracteriza por un día de pródromos consistentes en mialgias, malestar general y cefalea ligera después de un periodo de incubación de dos a 10 días. A continuación le sigue un inicio agudo con fiebre elevada, calosfríos intensos, tos no productiva, taquipnea y, a menudo, dolor de tipo pleurítico. Después la tos llega a ser ligeramente productiva, pero la expectoración no es purulenta. La obnubilación o una encefalopatía tóxica es común, pero la meningitis franca no es una característica de la enfermedad. Puede existir dolor abdominal, vómito o diarrea. El paciente llega a tener bradicardia relativa y se ha descrito exantema pretibial, y erupciones maculares. A la exploración física existen signos de consolidación pulmonar sólo en pocos casos, aunque suelen auscultarse estertores. Las radiografías del tórax revelan la presencia de infiltrados intersticiales o dispersos, los que a menudo progresan hasta formar áreas de consolidación nodular, ya sea en un lóbulo aislado o en múltiples lóbulos. En hasta una tercera parte de los casos se observan discretos derrames pleurales. La formación de abscesos pulmonares es poco común, pero se han llegado a observar. En algunos sobrevivientes llega a ocurrir fibrosis pulmonar.⁶⁷ Aunque la neumonía está presente en casi todos los pacientes con la enfermedad de los Legionarios, los síntomas extratorácicos pueden ser las manifestaciones de presentación o predominantes. Las manifestaciones del sistema nervioso central, gastrointestinales y renales son especialmente comunes. *L. pneumophila* puede aislarse de los hemocultivos, y el microorganismo se llega a encontrar en muchos órganos en individuos inmunosuprimidos, así como en pacientes previamente sanos que son afectados en forma severa por la enfermedad. Las manifestaciones extrapulmonares incluyen afección ocular y del pericardio,⁵⁸ absceso perirrectal,⁵⁹ heridas infectadas,⁷⁰ peritonitis,⁷¹ celulitis,⁷² rabdomiolisis e insuficiencia renal aguda,⁷³ neutropenia,⁷⁴ anemia hemolítica⁷⁵ y púrpura trombocitopénica trombótica.⁷⁶ Pueden infectarse algunos dispositivos que se implantan en el organismo, tales como válvulas cardíacas⁷⁷ y fistulas para hemodiálisis.⁷⁸

Una forma no neumónica de la legionelosis denominada fiebre de Pontiac tiene un corto periodo de incubación y una mortalidad baja. Se considera que ha sido responsable de cuando menos cuatro brotes de la enfermedad, incluyendo varios relacionados con el uso de tinas de baño y de remolino.⁷⁹

Diagnóstico

La cuenta de leucocitos está un poco aumentada, entre 8,000 y 16,000/mm³. Las aglutininas trías son negativas. Otros hallazgos de laboratorio incluyen velocidad de eritrosedimentación elevada, alteraciones de las pruebas de función hepática e hipoxia. También pueden observarse proteinuria y hematuria microscópica, y en ocasiones la insuficiencia renal aguda llega a complicar el curso de la enfermedad.

Los frotis de muestras de expectoración o secreciones traqueales teñidas con Gram no logran demostrar la presencia de *L. pneumophila*. El microorganismo puede identificarse a partir del esputo y otras muestras utilizando extracto de agar carbón-levadura, los aspirados transtraqueales son más adecuados para el cultivo.⁸⁰ El diagnóstico puede establecerse con rapidez en alrededor del 20 por ciento de los casos mediante la tinción inmunofluorescente directa de las muestras de expectoración.⁸¹ En los pacientes inmunosuprimidos es útil el lavado broncoalveolar.⁸² Se ha desarrollado una sonda de ADN que usa transcriptasa inversa para copiar el ARN de *L. pneumophila* hacia el ADN complementario. Ya se dispone en el comercio de material que usa ADN complementario radiomarcado, pero la experiencia clínica con él es limitada. Se ha desarrollado un ensayo de RCP.⁸³

Otro método que permite un diagnóstico rápido se basa en la detección de antígenos del organismo en la orina,⁸⁴ la prueba de radioinmunoensayo es muy específica y tiene una sensibilidad de alrededor del 90 por ciento. Sin embargo, solo existe para el serogrupo 1 de *L. pneumophila*, que es la causa más frecuente de enfermedad de los Legionarios. Por lo general el

diagnóstico se establece mediante una técnica de detección indirecta de anticuerpos fluorescentes que incluye la tinción de la bacteria causal. Con esta técnica se considera diagnóstico un aumento de cuatro veces o más el título durante la evolución de la enfermedad o un título estable de 1:256 o mayor.

El cuadro clínico y los datos radiológicos en un caso esporádico de enfermedad de los Legionarios no son específicos. En el caso de un brote, sobre todo en el verano, deberá pensarse en este diagnóstico en pacientes con neumonía segmentaria, lobar o intersticial en los que el agente etiológico no sea evidente por tinción de Gram de la expectoración o de las secreciones traqueales. Los casos leves son semejantes a la neumonía por *Mycoplasma* y a otros tipos de neumonía atípica.

Tratamiento

En las pruebas de sensibilidad in vitro *L. pneumophila* es sensible a diversos antimicrobianos. Incluyendo eritromicina y los nuevos macrólidos, tetraciclina, rifampicina y las fluoroquinolonas.⁸⁵ Las evidencias actúa les indican que la eritromicina es el tratamiento de elección, y se administra en dosis de 0.5 g por vía oral cada seis horas o 2 a 4 g/día T.V. para los casos más graves. Algunas veces los pacientes sufren recaídas si la eritromicina se suspende en poco tiempo después de una buena evolución clínica. La recuperación se obtiene con un segundo esquema más prolongado de tratamiento. Debe considerarse la administración combinada de eritromicina y rifampicina en pacientes que no responden de manera adecuada al primer antibiótico y en los individuos con deterioro inmunológico y con una enfermedad grave. La claritromicina, la azitromicina, la ciprofloxacina y la ofloxacina son activas in vitro, pero la experiencia en línea con estos medicamentos es aún limitada. La clindamicina pareció ser eficaz en un paciente inmunosuprimido con un absceso pulmonar causado por *L. pneumophila*.⁸⁶ Aunque no se ha observado diseminación secundaria de la infección por *L. pneumophila* de persona a persona, es aconsejable el aislamiento de los pacientes por el posible aumento en la susceptibilidad de otros pacientes hospitalizados.

INFECCIONES CAUSADAS POR OTRAS ESPECIES DE *LEGIONELLA*

Desde 1943 se han identificado microorganismos poco habituales y exigentes, parecidos a las rickettsias, como responsables de casos aislados de neumonía. Por largo tiempo considerados como curiosidades médicas, estos microorganismos fueron denominados de acuerdo con los nombres de sus descubridores o de los pacientes de quienes se habían aislado. Tal nomenclatura tan poco útil (TATLOCK, OLDA, HEBA, WIGA) reflejaba la ausencia de conocimientos acerca de estos agentes microbianos. Desde entonces, los estudios de estos organismos los han llevado a su reclasificación actual como especies *Legionella*. Es interesante hacer notar que este trabajo ha permitido demostrar que algunas neumonías nuevas realmente no son del todo nuevas, sino que representan el redescubrimiento de infecciones viejas, casi olvidadas. De las más de 30 especies de *Legionella* que se han identificado, por lo menos 19 causan neumonías, en especial en huéspedes inmunosuprimidos.

El cuadro clínico producido por estos agentes no es característico. La fiebre es la manifestación más común; la tos es variable en severidad y la producción de esputo está ausente o es escasa. Puede ocurrir pleuritis o disnea y las radiografías de tórax muestran una bronconeumonía progresiva, nodular o difusa.

L. micdadei es el más importante de estos microorganismos. Antes conocido como TATLOCK o HEBA, este agente fue descubierto de nuevo como el causal de la neumonía de Pittsburgh que provocó neumonía supurativa aguda en 13 pacientes inmunosuprimidos de dos centros médicos.^{87,88} *L. micdadei* puede causar también neumonía en pacientes inmunocompetentes⁸⁹ de infecciones extratorácicas en enfermos inmunosuprimidos.⁹¹ El organismo se ha aislado de los nebulizadores ultrasónicos empleados en la fisioterapia respiratoria y en los suministros de agua de hospitales, y puede producir infecciones nosocomiales en pacientes inmunosuprimidos.⁹¹

En los 13 pacientes inmunosuprimidos de Pittsburgh con neumonía el diagnóstico se estableció por medio de biopsia

pulmonar o en la autopsia, que reveló inflamación alveolar aguda y la presencia de bacilos gram negativos cortos, débilmente ácido resistentes. Los casos más recientes se han diagnosticado por el cultivo del agente sobre el extracto de agar carbón-levadura o mediante pruebas serológicas. La eritromicina produce resultados satisfactorios, incluso en pacientes inmunosuprimidos.⁹² El tratamiento combinado con trimetoprim-sulfametoxazol y rifampicina fue eficaz en un individuo inmunosuprimido que no respondió a la eritromicina.⁹³ A diferencia de *L. pneumophila*, *L. micdadei* es sensible a las penicilinas y cefalosporinas in vitro; sin embargo, no existen estudios sobre el empleo de estos medicamentos en infecciones clínicas por *L. micdadei*.

Otros microorganismos pertenecientes a la especie *Legionella* se han identificado como causantes de neumonía: *L. bozemanii*, *L. long-beachae*, *L. cincinnatiensis*, *L. dumoffi*, *L. gormanii* y *L. wadsworthii*. Estos organismos crecen sobre extracto de agar carbón-levadura. Algunos casos en los que se han implicado especies de *Legionella* comparten características comunes: los pacientes estuvieron expuestos a agua infectada y están inmunosuprimidos o tienen enfermedad pulmonar crónica. *L. bozemanii*, previamente conocida como WIGA, es resistente a las penicilinas y cefalosporinas, por lo que se ha sugerido el tratamiento combinado con eritromicina y rifampicina.⁹⁴ *L. long-beachae* parece responder de manera adecuada a la eritromicina y también es susceptible a la rifampicina in vitro.⁹⁵ A pesar de que no está establecido con claridad si estas especies de *Legionella* causan un número importante de enfermedades, su identificación demuestra rotundamente que deben buscarse patógenos nuevos o poco usuales en pacientes con neumonías inexplicables, en particular si el individuo está inmunosuprimido. Otras dos especies de *Legionella*, *L. feeleii* y *L. anisa*, han causado brotes de una enfermedad febril no neumónica semejante a la fiebre de Pontiac.^{96, 97}

CHLAMYDIA PNEUMONIAE

La cepa de *C. pneumoniae* que causa la enfermedad respiratoria aguda de Taiwan (TWAR por sus siglas en inglés, n.º del t.) es una causa de neumonía recién descubierta. Al aumentar la capacidad diagnóstica, se ha calculado que *C. pneumoniae* es una causa importante de neumonía, siendo responsable de hasta el 10 por ciento de todas las neumonías en los Estados Unidos.⁹⁸ Las investigaciones serológicas sugieren que casi todos los adultos se han infectado en algún momento, lo que indica que la mayoría de los casos son leves o subclínicos.

A diferencia de la psitacosis, que es una verdadera zoonosis que se disemina solo de los animales al hombre, *C. pneumoniae* parece diseminarse de persona a persona a través de gotas de las vías respiratorias. El periodo de incubación de la infección es largo. A diferencia de *C. trachomatis*, que causa neumonía neonatal, *C. pneumoniae* afecta principalmente niños mayores y adultos jóvenes,⁹⁹ Sin embargo, también pueden infectarse pacientes de mayor edad. *C. pneumoniae* parece ser una causa frecuente de neumonías leves sin producción de esputo (la llamada neumonía atípica). En las poblaciones de adultos jóvenes, *C. pneumoniae* es responsable de alrededor del 30 por ciento de los casos de neumonía atípica, los virus del 20 por ciento y *C. pneumoniae* del 10 al 20 por ciento. Las características clínicas de la neumonía por *C. pneumoniae* en pacientes jóvenes se parecen a las de la neumonía por *M. pneumoniae*: después de un pródromo de faringitis que no dura más de dos semanas, ocurren tos productiva y fiebre. Los infiltrados pulmonares son leves. La infección suele autolimitarse, pero en pacientes ancianos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica *C. pneumoniae* puede ocasionar bronquitis que puede ser leve o muy persistente,¹⁰⁰ y broncoespasmo severo.¹⁰¹ Estos organismos en ocasiones causan neumonía grave en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y se han notificado fallecimientos en pacientes debilitados. Se recomienda administrar eritromicina o tetraciclina para el tratamiento.

Neumonía recurrente

Los pacientes con neumonía recurrente representan un desafío diagnóstico y terapéutico. En estos casos deben buscarse cuidadosamente alteraciones anatómicas, en especial cuando las infecciones recurren en el mismo segmento broncopulmonar. Como ejemplos de alteraciones anatómicas se encuentran los quistes, las ampollas, las cavidades abscesadas, las bronquiectasias y la obstrucción bronquial por tumores, cuerpos extraños o broncoestenosis. Cuando las

localizaciones son cambiantes, pueden estar presentes alteraciones sistémicas, como defectos en la función de los leucocitos, deficiencias de inmunoglobulinas, deficiencia de alfa1-antitripsina y fibrosis quística. La aspiración recurrente puede ser la responsable, y en este caso el examen neurológico cuidadoso y la deglución de un bolo de bario revelan el diagnóstico correcto. Es importante recordar que algunos procesos no infecciosos llegan a producir infiltrados pulmonares recurrentes acompañados de fiebre y tos. Ejemplos de dichos procesos incluyen la neumonía organizada,⁴² la neumonía eosinofílica,¹⁰² la neumonitis por hipersensibilidad, la vasculitis, la hem siderosis pulmonar y las embolias pulmonares.

Neumonía crónica

No es raro que las neumonías bacterianas tengan una resolución tardía, y que las alteraciones radiológicas persistan durante semanas e incluso meses después de la recuperación clínica del paciente. Con poca frecuencia una infección piógena puede tener un curso lento y progresivo hacia la destrucción a pesar del tratamiento antimicrobiano. *K pneumoniae* y otros bacilos gram negativos se han implicado en casos ocasionales en este tipo de neumonías bacterianas crónicas. Las micobacterias y *Actinomyces* son causas comunes de infección pulmonar crónica, los hongos son especialmente frecuentes en los pacientes tratados con esteroides.¹⁰³ La infiltración persistente causada por neoplasias, sarcoidosis, hemorragia pulmonar, vasculitis, alveolitis fibrosante, proteinosis alveolar, neumonía lipóide, toxinas y otros procesos, pueden semejar una infección pulmonar crónica. La broncoscopia fibrótica es muy útil para el diagnóstico,¹⁰⁴ pero en ocasiones puede requerirse de biopsia pulmonar.

Neumonía por aspiración

El 70 por ciento de los pacientes con depresión del estado de conciencia tiene aspiración faríngea demostrable, involucrando a menudo volúmenes mucho mayores de material que el aspirado por las personas sanas.¹ Debido a la mayor cantidad de material aspirado, a la presencia de enfermedades que deterioran las defensas del huésped y a alteraciones en la flora orofaríngea, los pacientes con alteraciones en el estado de conciencia están más propensos a la neumonía por aspiración. En la práctica clínica, el alcoholismo, abuso de drogas, administración de sedantes o anestesia, traumatismo craneo-encefálico, convulsiones y otros trastornos neurológicos son factores responsables frecuentes del desarrollo de neumonía por aspiración. Además, los individuos con alteraciones de la deglución o de la motilidad esofágica, como resultado de las sondas nasogástricas, carcinoma del esófago, obstrucción intestinal o los vómitos repetidos por cualquier causa, están propensos a la aspiración del contenido gastrointestinal.

Las consecuencias clínicas de la aspiración pulmonar dependen en gran parte de la naturaleza y el volumen del material aspirado. La aspiración del contenido gástrico es un problema común que puede producir síndrome de Mendelson, una enfermedad fulminante, si se aspira un volumen grande de jugo gástrico ácido.¹⁰⁵ La aspiración de partículas puede producir la obstrucción aguda de las vías respiratorias y la muerte por asfixia; la aspiración de pequeñas partículas llega a causar atelectasia de un segmento pulmonar e incluso de un pulmón entero con disnea, dificultad respiratoria y cianosis. Daños pulmonares característicos y síndromes clínicos distintivos son producidos por la aspiración de humo, agua salada o dulce, y grasas o aceites (neumonitis lipóide).

Como ocurre con otros síndromes de aspiración, los pacientes con alteración en la conciencia tienen especial riesgo de aspirar el contenido orofaríngeo. La mala higiene oral y la enfermedad periodontal predisponen a la neumonía por aspiración por aumento en la flora bacteriana de estos pacientes.¹⁰⁶

Aunque la aspiración probablemente es el mecanismo responsable de la mayoría de las neumonías bacterianas, el término neumonía por aspiración se reserva para la infección causada por flora oral mixta, más que a la causada por un patógeno pulmonar clásico como el neumococo. Los pacientes con neumonía mixta por aspiración pueden presentar una enfermedad febril aguda o una evolución más indolente que se instala en días o incluso semanas. La fiebre, la tos y la expectoración son los síntomas dominantes, el esputo puede ser copioso y/o fétido. El examen físico típicamente demuestra

estertores y signos de consolidación pulmonar. Es útil la evaluación de la higiene dental y del reflejo de deglución, la alteración en la sensibilidad faríngea es mejor predictor de riesgo que la ausencia del reflejo.¹⁰⁷ Desde el punto de vista radiográfico, los infiltrados se localizan en áreas declive, en especial en los segmentos apicales de los lóbulos inferiores y en los segmentos posteriores de los lóbulos superiores. Puede ocurrir necrosis tisular, y sin tratamiento la neumonía por aspiración produce múltiples cavidades pequeñas, que reflejan una neumonitis necrosante. Puede presentarse absceso pulmonar o empiema.

BACTERIOLOGIA Y TRATAMIENTO

El esputo de los pacientes con neumonía clásica por aspiración contiene abundantes leucocitos polimorfonucleares y flora mixta de la boca. Si las muestras se obtienen mediante aspiración transtraqueal u otros procedimientos que evitan la contaminación del esputo por microorganismos de la cavidad oral, las técnicas bacteriológicas anaeróbicas y aeróbicas pueden revelar la bacteria causal específica. Debido a que los anaerobios constituyen la flora dominante de las vías respiratorias superiores, excediendo en número a las bacterias aerobias o facultativas por 10 a 1, no es sorprendente que los anaerobios sean los microorganismos dominantes en la neumonía por aspiración. De especial importancia son *Bacteroides melaninogenicus* y otras especies de *Bacteroides* (bacilos gram negativos pálidos, pleomórficos, delgados), *Fusobacterium nucleatum* (bacilos gram negativos delgados con extremos puntiagudos), estreptococos anaeróbicos o microaerofílicos y *Peptostreptococcus* (pequeños cocos gram positivos en cadenas o grupos). Como es de esperarse, se encuentran múltiples microorganismos en la mayoría de los pacientes. Con la excepción de *B. fragilis*, que se identifica junto con otras especies bacterianas en el 17 por ciento de los individuos con neumonía clásica por aspiración, todos los anaerobios aislados son sensibles a la penicilina. La penicilina es eficaz cuando *B. fragilis* está presente en combinación con microorganismos sensibles a la penicilina, lo que sugiere que las neumonías por aspiración son infecciones sinérgicas que pueden tratarse satisfactoriamente mediante la eliminación de la mayoría (pero no necesariamente de todos) los microorganismos involucrados. La penicilina, en dosis de 2.4 a 6.0 millones de unidades diarias suele ser eficaz. La administración por vía parenteral es aconsejable en un principio, pero puede completarse un curso de tratamiento de 10 a 14 días con la administración de antibióticos por vía oral si el paciente está respondiendo bien. La clindamicina es una alternativa excelente e incluso puede ser superior a la penicilina como tratamiento para las neumonías necrosantes por aspiración y los abscesos pulmonares.¹⁰⁸

La hospitalización o el tratamiento antimicrobiano alteran la flora orofaríngea habitual, de tal forma que llegan a identificarse estafilococos o bacilos gram negativos facultativos en estos pacientes. Por consiguiente, la neumonía por aspiración en los individuos hospitalizados incluye a menudo agentes patógenos que son poco comunes en las neumonías adquiridas en la comunidad. Las funciones de Gram y los cultivos de la expectoración son especialmente útiles para la identificación de los estafilococos y los bacilos gram negativos en el ambiente nosocomial. Se requiere tratamiento antimicrobiano de amplio espectro hasta que se identifiquen los patógenos específicos por medio de cultivos y pruebas de sensibilidad.

Otras infecciones pulmonares

BRONQUITIS CRÓNICA

Los pacientes con bronquitis crónica característicamente producen expectoración la mayoría de los días durante por lo menos tres meses cada año por más de dos años. Con frecuencia el esputo está colonizado por *H. influenzae*, *S. pneumoniae* o ambos. El papel del tratamiento antibiótico a largo plazo en estos pacientes es motivo de controversia. Esta medida puede proporcionar alivio sintomático en ciertos pacientes que presentan exacerbaciones múltiples de la bronquitis en invierno, pero no es útil para mejorar o conservar la función pulmonar.¹⁰⁹ El tratamiento antibiótico por tiempo breve con ampicilina, trimetoprim sulfametoxazol,¹¹⁰ u otros fármacos, es útil para tratar la bronquitis purulenta aguda. Un meta-análisis de estudios aleatorios y controlados demostró que el tratamiento antibiótico es eficaz para tratar las exacerbaciones

agudas de la bronquitis crónica.¹¹¹

BRONQUIECTASIAS

Las verdaderas bronquiectasias saculares o quísticas implican la dilatación de los bronquios, así como la destrucción de las paredes bronquiales. Este proceso puede ser localizado o difuso, pasar por completo asintomático o tener un curso inexorable y progresivo. Las bronquiectasias son a menudo el resultado de una neumonía mal tratada o recurrente, especialmente en la niñez, y son mucho menos comunes desde la introducción de los antibióticos. La obstrucción endobronquial puede aún causar la formación de una infección no controlada, y algunos trastornos sistémicos, tales como la fibrosis quística, hipogamaglobulinemia, deficiencia de alfa1-antitripsina y el síndrome de Kartagener (situs inversus, sinusitis y bronquiectasias relacionadas con una motilidad ciliar anormal), pueden producir bronquiectasias difusas.¹⁰²

Los síntomas de la bronquiectasia incluyen tos que puede ser seca o productiva con esputo fétido abundante, infecciones recurrentes de las vías respiratorias inferiores y hemoptisis. En los casos avanzados, la fibrosis puede causar cor pulmonal de insuficiencia respiratoria. La radiografía de tórax muestra aumento de las líneas pulmonares, imágenes en panal de abeja, atelectasias o cambios pleurales, pero la TC de cortes finos o la broncografía son necesarias para el diagnóstico definitivo. Sin embargo, la broncografía no debe llevarse a cabo a menos que la cirugía sea una posibilidad seria. El tratamiento médico agresivo ha mejorado considerablemente la perspectiva para los pacientes con bronquiectasias. Los programas de tratamiento incluyen una fisioterapia pulmonar vigorosa con drenaje postural y antibióticos; es mejor administrar los antibióticos en forma intermitente, de acuerdo con las necesidades, para tratar las exacerbaciones de la infección, en lugar de emplearlos en forma continua. Una amplia variedad de bacterias gram positivas y gram negativas pueden causar infección en los pacientes con bronquiectasias; *P. aeruginosa* es la más importante en los pacientes con fibrosis quística.

Absceso pulmonar

En la era antibiótica los abscesos pulmonares se han convertido en un problema menos frecuente y menos grave. A pesar de la ausencia de un sistema de clasificación universal, es importante distinguir las situaciones que pueden causar la formación de un absceso pulmonar. La variedad más común de absceso pulmonar ha recibido varias denominaciones, como absceso primario simple, inespecífico o pútrido. El absceso pulmonar primario es responsable del 60 por ciento de todos los abscesos pulmonares y se origina a partir de una broneoneumonía supurativa necrosante causada por la aspiración de bacterias mixtas de la orofaringe. Por lo tanto, los factores predisponentes, así como los microorganismos causales, son semejantes a los identificados en los casos de neumonía por aspiración. Los pacientes con abscesos primarios del pulmón típicamente tienen problemas de fondo, incluyendo alteraciones en el estado de conciencia, en especial por alcoholismo y trastornos neurológicos, así como enfermedad periodontal. Los microorganismos que producen el absceso se identifican de manera más segura por medio de aspirados transtraqueales o lavados broncoscópicos, y no por medio de cultivos de la expectoración, que invariablemente están contaminados con anaerobios y otra flora de la cavidad oral. La aspiración pulmonar percutánea y el lavado broncoalveolar pueden ser también útiles para el diagnóstico bacteriológico.¹¹³ En la mayoría de los casos se observan bacterias anaeróbicas mixtas, predominan *F. nucleatum*, *B. melaninogenicus*, *Peptostreptococcus* y estreptococos anaeróbicos o microaerófilos. Se encuentra *B. fragilis* hasta en el 15 por ciento de los casos.

Además de la aspiración orofaríngea, nuevas otras condiciones pueden provocar la formación de un absceso pulmonar. Las neumonías necrosantes son quizá las más comunes de estas entidades, estando implicados más a menudo *S. aureus* y *K. pneumoniae*, así como otros bacilos gram negativos. La formación del absceso es poco común en la neumonía neumocócica. Otros pacientes forman abscesos como consecuencia de obstrucción bronquial causada por tumores, cuerpos extraños o estenosis bronquial. La embolia séptica pulmonar es otra causa de formación de abscesos. La tuberculosis, infecciones por hongos o acinomicosis pulmonares con frecuencia provocan la formación de cavitación. En el huésped

inmunosuprimido, *Nocardia* y otros microorganismos oportunistas también llegan a producir cavitación. Los abscesos pulmonares en los pacientes con SIDA ocurren cuando la infección está ya avanzada, son causados por gran variedad de organismos y responden mal al tratamiento.¹¹⁴

Algunos procesos no infecciosos pueden producir lesiones cavitarias pulmonares. En el diagnóstico diferencial del absceso pulmonar deben considerarse los tumores primarios y metastásicos,¹¹⁵ bulas, quistes, secuestros pulmonares intralobares, infartos pulmonares, vasculitis (incluyendo la granulomatosis de Wegener) y enfermedad pulmonar reumatoidea.

MANIFESTACIONES CLINICAS

La presentación clínica del paciente con un absceso pulmonar depende del tipo de absceso. Los individuos con abscesos que son resultado de neumonías por estafilococos o bacilos gram negativos están por lo general muy enfermos y exhiben las manifestaciones clínicas de la neumonía de fondo. Aunque los pacientes con absceso primario del pulmón también pueden tener una presentación aguda con la neumonía por aspiración, más a menudo cursan con síntomas insidiosos y progresivos durante semanas, e incluso meses antes del diagnóstico. La tos está presente en casi todos los pacientes; cuando el absceso drena hacia el árbol bronquial es característica la producción de esputo abundante y fétido. La hemoptisis aparece en alrededor de un tercio de los casos y algunas veces alcanza proporciones que llegan a poner en peligro la vida. Es común la presencia de dolor torácico, consistente en una molestia sorda o en una verdadera pleuritis. La mayoría de los pacientes tienen fiebre, pero los calosfríos francos son poco usuales. En los individuos con un curso crónico que se prolonga durante muchas semanas se observan a menudo anorexia, debilidad y pérdida de peso.

DIAGNOSTICO

La exploración física del paciente con un absceso pulmonar revela la presencia de estertores pulmonares, signos de consolidación o, rara vez, hipocratismo de las uñas. Sin embargo, estos hallazgos no son diagnósticos y se requiere radiografía de tórax o TC para establecer la presencia de un absceso. La TC de tórax puede definir la extensión del absceso y en ocasiones revelar un absceso no aparente en la radiografía. Los abscesos son más frecuentes en el pulmón derecho que en el izquierdo. Aunque cualquier segmento puede afectarse, los abscesos son más comunes en los segmentos posteriores de los lóbulos superiores y en los segmentos apicales de los lóbulos inferiores debido a que estas áreas están en declive cuando el enfermo está acostado. Los abscesos pueden ser únicos o, con menos frecuencia, múltiples. A pesar de que los abscesos primarios del pulmón comienzan con una neumonitis necrozante, en el momento del diagnóstico es radiológicamente evidente la presencia de cavitación en la mayoría de los pacientes. El hallazgo de niveles aire-líquido significa ruptura hacia el árbol bronquial.

Al igual que en otras infecciones pulmonares, el examen de la expectoración es crucial para el diagnóstico. En los individuos con abscesos primarios del pulmón la expectoración puede ser fétida y contiene numerosos leucocitos polimorfonucleares y una abundante flora microbiana mixta. Los cultivos de expectoración revelan solo flora normal de la boca. La bacteriología anaeróbica es significativa si la muestra se obtiene mediante aspiración transtraqueal o broncoscopía, sin pasar a través de la orofaringe. La aspiración percutánea con aguja puede también ser muy útil, tanto para el diagnóstico como para el tratamiento. En el caso típico de un absceso pulmonar pútrido por aspiración, estos procedimientos invasivos pueden no ser necesarios. Sin embargo, son importantes cuando el diagnóstico es incierto. El aislamiento de un patógeno bacteriano específico a partir de la expectoración de pacientes con abscesos primarios típicos debe confirmarse por aspiración transtraqueal porque es los patógenos a menudo no están presentes en las muestras selectivas de las vías respiratorias inferiores. Las indicaciones para llevar a cabo una broncoscopía en los individuos con absceso pulmonar son motivo de controversia. Aunque algunos médicos están a favor de realizarla en todos los pacientes, parece razonable reservar el procedimiento para aquellos casos con sospecha de obstrucción bronquial por un cuerpo extraño o tumor, para los pacientes que no evolucionan en forma satisfactoria con el tratamiento médico instituido y para los casos en los que es necesario obtener muestras para descartar la presencia de tuberculosis, infección micótica o carcinoma. La broncoscopía

puede también ser de utilidad desde el punto de vista terapéutico para facilitar el drenaje bronquial de cavidades comunicadas en forma incompleta con las vías respiratorias.

TRATAMIENTO

Si se aislan de muestras confiables agentes patógenos específicos, tales como *S. aureus* o *Klebsiella*, el tratamiento deberá dirigirse al patógeno causal. En los abscesos primarios del pulmón ocasionados por flora mixta, la penicilina ha sido el medicamento de elección. Un estudio prospectivo donde se compara el tratamiento a base de penicilina con el tratamiento con clindamicina en 66 pacientes con absceso pulmonar, encontró que la clindamicina es superior.¹⁰⁸ Sin embargo, la larga experiencia clínica con la penicilina justifica su permanencia como el medicamento de elección, con la clindamicina como una excelente alternativa para los pacientes que responden poco o son alérgicos a la penicilina. A pesar de su excelente actividad bactericida contra las bacterias anaeróbicas, el metronidazol con frecuencia es ineficaz para tratar los abscesos pulmonares.¹¹⁶ Aunque un estudio ha demostrado que el tratamiento con antibióticos orales es eficaz,¹¹⁷ la mayoría de las instituciones prefieren comenzar el tratamiento con penicilina intravenosa, en dosis que van de 6 a 12 millones de unidades por día o con clindamicina intravenosa en dosis de 600 mg cada ocho horas. Después de que se observa mejoría clínica evidente, puede instituirse tratamiento con penicilina V por vía oral, en dosis de 750 mg cuatro veces al día o clindamicina oral en dosis de 300 mg cada seis horas. Por lo general se requieren de dos a cuatro semanas de tratamiento parenteral antes de que ocurra la defervescencia, disminuya la producción de esputo y se reduzca el tamaño de la cavidad, datos que indican mejoría clínica importante. La duración total del tratamiento depende de la evolución clínica, pero lo frecuente es que sea prolongado, de cuatro a ocho semanas. A pesar de que *B. fragilis* es resistente a la penicilina, los pacientes con infecciones anaeróbicas mixtas que incluyen pequeñas cantidades de este organismo evolucionan de manera satisfactoria con la penicilina. Si estos pacientes no mejoran o si *B. fragilis* es el principal microorganismo (v.gr., en las neumonías hematógenas que tienen su origen en problemas gastrointestinales o pélvicos), debe utilizarse clindamicina, cerotetan, cefoxitina u otros medicamentos activos contra *B. fragilis*.

Además de los antibióticos, es esencial el drenaje adecuado, que puede lograrse con fisioterapia pulmonar y drenaje postural. La broncoscopia puede ser muy útil para facilitar el drenaje y excluir el diagnóstico de cáncer. Aunque la cirugía fue alguna vez. Parte fundamental del tratamiento, en la actualidad los antibióticos suelen ser capaces de combinar la infección y la cirugía solo se requiere para las complicaciones.¹¹⁸ La hemorragia masiva es indicación para la resección pulmonar. En ocasiones la sepsis no controlada justifica una lobectomía. El drenaje percutáneo con una sonda colocada con guía tomográfica puede ser muy útil en los pacientes demasiado graves para tolerar la toracotomía, y puede ser el tratamiento de elección en abscesos pulmonares refractarios a tratamiento médico.¹¹⁹ El empiema, otra complicación del absceso pulmonar, requiere de drenaje externo por toracocentesis, sonda pleural o resección de una costilla. La persistencia de una cavidad de paredes delgadas después de un tratamiento médico satisfactorio no constituye una indicación de cirugía. Es probable que la infección persistente o recurrente, la hemoptisis recurrente o la sospecha de una neoplasia obliguen a realizar una intervención quirúrgica. Las cavidades de paredes gruesas y rugosas son sugestivas de lesión tumoral. Las complicaciones del absceso pulmonar, que se han convertido en poco comunes debido al tratamiento antimicrobiano, incluyen la diseminación broncogénica de la infección hacia otros segmentos pulmonares, las bronquiectasias y la bacteremia con infección metastásica, como un absceso cerebral.

Mientras los pacientes con neumonías estafilocócicas o por bacilos gram negativos o con enfermedades de fondo graves tiene una mortalidad considerable, el pronóstico para los individuos con absceso pulmonar primario es bastante bueno. Es importante practicar la prevención de la infección pulmonar recurrente mediante el tratamiento de las enfermedades dentales y procurando distinguir los factores que predisponen a la aspiración pulmonar.

Empiema

Desde los escritos de Hipócrates, el empiema ha sido definido como el acúmulo de pus dentro del espacio pleural. Sin

embargo, algunos derrames pleurales, tales como los causados por los estreptococos del grupo A, pueden estar infectados sin una apariencia francamente purulenta. Las bacterias pueden alcanzar el espacio pleural por diversas vías. Lo más común es que el empiema sea el resultado de la extensión directa de las infecciones broncopulmonares, incluyendo neumonías, abscesos pulmonares y bronquiectasias.¹²⁰ Un problema que va en aumento es la ocurrencia de empiema como una complicación de la cirugía torácica. Los traumatismos con heridas abiertas del tórax proporcionan otro medio para la introducción de los microorganismos. Las infecciones intrabdominales, en especial los abscesos subfrénicos, pueden pasar a través del diafragma para producir empiemas. En forma excepcional, la ruptura del esófago llega a ser la responsable de la extensión de la infección del mediastino hacia el espacio pleural. Finalmente, la siembra hematógena es un mecanismo infrecuente de formación de empiema.

En la era preantibiótica el neumococo fue la causa más común de empiema, y los estreptococos del grupo A ocupaban un distante segundo lugar; los empiemas ocurrían como una complicación en quizá el cinco a 10 por ciento de todas las neumonías. En la actualidad el empiema es mucho menos común y ha ocurrido un cambio en la etiología bacteriana. *S. aureus* es la causa más frecuente de empiema y varios bacilos gram negativos, incluyendo *P. aeruginosa*, *K pneumoniae* y *E. coli*, le sigue en frecuencia. Muchas infecciones son mixtas. Los anaerobios se reconocen en el 25 a 76 por ciento de los empiemas y pueden ocurrir en cultivo puro o en combinación con microorganismos aerobios o facultativos.¹²¹ Las especies de *Bacteroides*, *Fusobacterium* y los cocos gram positivos anaeróbicos son los agentes anaerobios observados más a menudo. *M. tuberculosis* ha llegado a ser una causa relativamente poco común de infecciones en el espacio pleural, y los hongos están implicados sólo raras veces. La ruptura transdiafragmática de un absceso hepático en ocasiones produce un empiema amibiano.¹²²

TRATAMIENTO

En la mayoría de los pacientes la presentación clínica de los empiemas incluye fiebre, disnea, dolor torácico y tos, siendo la hemoptisis menos común que los síntomas anteriores. Cuando el diagnóstico y el tratamiento se retardan, llegan a ser prominentes la debilidad y la pérdida de peso. Los hallazgos físicos en los pacientes con empiemas no son diferentes a los encontrados en otros individuos con derrames plurales. Además puede apreciarse sensibilidad de la pared torácica y haber signos de una neumonía o infección abdominal de fondo. Pueden haber taquipnea y dificultad respiratoria y el choque séptico complica los casos avanzados. La leucocitosis polimorfonuclear es común; otros hallazgos de laboratorio incluyen anemia e hipoxia. Las radiografías de tórax revelan derrames pleurales que están libres en las fases tempranas de la enfermedad, pero con frecuencia están loculados en las etapas tardías. Las placas en decúbito lateral o la iluoroscopia de tórax pueden a menudo demostrar la presencia de líquido, pero cuando los derrames están tabicados es necesario el ultrasonido para distinguir entre el líquido y la fibrosis pleural. A menos que se haya realizado una cirugía o toracocentesis, la presencia de niveles aire-líquido (hidroaéreo) en el espacio pleural sugiere una fístula broncopleural.

En el diagnóstico diferencial del empiema es fundamental considerar las múltiples causas de derrame pleural. Aún más importante es distinguir entre los derrames paraneumónicos estériles y los empiemas verdaderos. La toracocentesis es obligatoria en el diagnóstico del empiema. Pueden requerirse varias toracocentesis cuando el líquido está loculado, y la guía con TC o ultrasonido es muy útil en estos casos. La presencia de material purulento espeso es diagnóstico de empiema, pero la ausencia de pus franca no descarta la infección. Al igual que en otros derrames inflamatorios, el líquido del empiema muestra características de exudado: niveles de proteína mayores de 3 g/dl y DHL que excede las 550 unidades.¹²³ La acidosis del líquido pleural es característica de empiema; se ha reportado en casos de derrames estériles tabicados, pero no se han observado valores de pH menores de 7.3 en derrames benignos que se resuelven espontáneamente.¹²⁴ La alcalosis del líquido pleural puede asociarse con empiema cuando la infección es causada por un microorganismo que desdoble (hidroliza) la urea, como *Proteus*.¹²⁵ Los niveles de glucosa están disminuidos en el líquido pleural del empiema, y aunque los recuentos de leucocitos son variables, es frecuente encontrar cirras superiores a 5,000/mm³, con predominio de leucocitos polimorfonucleares. Las tinciones de Gram del líquido pleural con frecuencia revelan los microorganismos causales. Es obligatorio realizar cultivos para aerobios y anaerobios, y un olor fétido sugiere infección anaeróbica. Las

tinciones y cultivos paramicrobacterias y hongos son importantes en casos seleccionados.

TRATAMIENTO

El tratamiento del paciente con empiema abarca dos aspectos. Los antibióticos deben seleccionarse con base en el patógeno más probable. Es necesario el tratamiento por vía parenteral a dosis altas y prolongadas, a menudo durante tres o más semanas. El drenaje adecuado es fundamental. En los empiemas agudos la cavidad pleural está cubierta por inflamación fibrinosa aguda, y es posible el drenaje percutáneo de líquido que fluye libremente mediante toracocentesis repetida o con una sonda de toracostomía. El drenaje cerrado con sonda es el método tradicional para drenar los empiemas, pero también puede ser eficaz el drenaje por medio de una sonda colocada bajo guía, en especial si el empiema está tabicado.¹²⁶ La resolución de la fiebre suele significar un drenaje satisfactorio. Si no puede lograrse un drenaje total con sondas torácicas la cirugía toracoscópica asistida por video (CTAV) permite destruir adherencias intrapleurales y lograr un drenaje excelente de los derrames tabicados.¹²⁷ Aunque la CTAV requiere de intubación endotraqueal y anestesia general, es menos invasora que la siguiente alternativa, resección costal con toracotomía para decorticación. La debridación enzimática con estreptocinasa permite evitar la cirugía en algunos pacientes.¹²⁸

Embolia pulmonar séptica

Aunque en otro tiempo poco común, la embolia pulmonar séptica se reconoce en la actualidad cada vez con más frecuencia como consecuencia del aumento en la adicción a los narcóticos. La drogadicción es responsable de más del 75 por ciento de los casos, la endocarditis de la válvula tricúspide y la infección directa del material infectado son responsables de la mayoría de estos casos. *S. aureus* y los bacilos gram negativos son los agentes etiológicos predominantes en la embolia pulmonar séptica relacionada con la drogadicción. Los individuos con flebitis septic de las venas periféricas (en especial la flebitis relacionada con los catéteres intravenosos o infecciones pélvicas), con abscesos u otras infecciones bacterémicas, también pueden desarrollar embolias pulmonares sépticas. Además de *S. aureus* y los bacilos gram negativos, otros microorganismos pueden estar implicados, incluyendo estreptococos y anaerobios .

A diferencia de las embolias blandas (estériles), las embolias pulmonares sépticas producen infarto pulmonar en la mayoría de los casos. Las embolias pequeñas producen múltiples infiltrados dispersos o en forma de llama que llegan a cambiar de localización; estas manifestaciones generalmente se resuelven con un tratamiento antimicrobiano adecuado. Las embolias grandes a menudo se cavitan y provocan la formación de absceso pulmonar, empiema o fístula broncopulmonar. Además de la administración de los antibióticos, es necesario el drenaje quirúrgico cuando surgen tales complicaciones. La intervención quirúrgica llega a ser necesaria para controlar la fuente de las embolias en algunos pacientes. La heparina puede ser útil en los individuos con flebitis séptica.

Bibliografía

1. Huxley EJ, Viroslav J, Gray WR, et al: Pharyngeal aspiration in normal adults and patients with depressed consciousness. Am J Med 64:564,1978
2. Nash G: Pathology of pulmonary infections: immune compromised vs nonnal hosts. Chest 95(suppD:176S, 1989
3. Stockley RA: Role of inflammation in respiratory tract infections. Am J Med 99(supp16B):8S, 1995

4. Macfarlane JT, Colville A, Guion A, et al: Prospective study of aetiology and outcome of adult lower-respiratory-tract infections in the community. *Lancet* 341:511, 1993
5. Marrie TJ: Community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 18:501, 1994
6. Fekety FR Jr, Caldwell J, Gump D, et al: Bacteria, viruses, and mycoplasmas in acute pneumonia in adults. *Am Rev Respir Dis* 104:499, 1971
7. Burman LA, Trollfors B, Andersson B, et al: Diagnosis of pneumonia by cultures, bacterial and viral antigen detection tests, and serology with special reference to antibodies against pneumococcal antigens. *J Infect Dis* 163:1087,1991
8. Wood GM, Johnson BC, McCormack JG: *Moraxella catarrhalis*: pathogenic significance in respiratory tract infections treated by community practitioners. *Clin Infect Dis* 22:632, 1996
9. Carpenter JL: Klebsiella pulmonary infections: occurrence at one medical center and review. *Rev Infect Dis* 12:672, 1990
10. Lévy M, Dromer F, Brion N, et al: Community-acquired pneumonia: importance of initial noninvasive bacteriologic and radiographic investigations. *Chest* 92:43,1988
11. Farr BM, Sloman AJ, Fisch MJ: Predicting death in patients hospitalized for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 115:428, 1991
12. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, et al: Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. *JAMA* 275:134, 1996
13. Brancati FL, Chow JW , Wagener MM, et al: Is pneumonia really the old man's friend? Two-year prognosis after community-acquired pneumonia. *Lancet* 342:30,1993
14. Fernandez-Sola J, Junque A, Estruch R, et al: High alcohol intake as a risk and prognostic factor for community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 155:1649,1995
15. Hedlund JU, Örtqvist AB, Kalin M, et al: Risk of pneumonia in patients previously treated in hospital for pneumonia. *Lancet* 340:396,1992
16. Celis R, Torres A, Gatell JM, et al: Nosocomial pneumonia: a multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest* 93:318, 1988

17. Harkness GA, Bentley DW, Roghmann KJ: Risk factors for nosocomial pneumonia in the elderly. Am J Med 89:457,1990
18. Fagon J-Y, Chastre J, Domart Y, et al: Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation. Am Rev Respir Dis 139:877,1989
19. Rello J, Quintana E, Ausina V, et al: Incidence, etiology , and outcome of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. Chest 100:439,1991
20. Bartlett JG, O'Keefe P, Tally FP , et al: Bacteriology of hospital-acquired pneumonia. Arch Intern Med 146:868, 1986
21. Roig J, Aguilar X, Ruiz J, et al: Comparative study of *Legionella pneumophila* and other nosocomial-acquired pneumonias. Chest 99:344, 1991
22. Fagon J-Y, Chastre J, Hance AJ, et al: Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. Am J Med 94:281,1993
23. Toews GB: Southwestern internal medicine conference: nosocomial pneumonia. Am J Med Sci 29:355,1986
24. Irwin RS, Whitaker S, Pratter MR, et al: The transiency of oropharyn-geal colonization with gram-negative bacilli in residents of a skilled nursing facility. Chest 81:31, 1982
25. LaForce FM: Hospital-acquired gram-negative rod pneumonias: an overview. Am J Med 70:664, 1981
26. Craven DE, Connolly MGJr, Lichtenberg DA, et al: Contamination of mechanical ventilators with tubing changes every 24 or 48 hours. N Eng J Med 306:1505, 1982,
27. Craven DE, Lichtenberg DA, Goularte TA, et al: Contaminated medication nebulizers in mechanical ventilator circuits: source of bacterial aerosols. Am J Med 77:834, 1984
28. Valles J, Artigas A, Rello J, et al: Continuous aspiration of subglottic secretions in preventing ventilator-associated pneumonia. Ann Intern Med 122:179,1995
29. Pugin J, Auckenthaler R, Lew DP: Oropharyngeal decontamination decreases incidence of ventilator-associated pneumonia: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. JAMA 265:2704,1991

30. Meta-analysis of randomized controlled trials of selective decontamination of the digestive tract. Selective Decontamination of the Digestive Tract Trialists' Collaborative Group. *BMJ* 307:525, 1993
31. Ferrer M, Torres A, Gonzalez J, et al: Utility of selective digestive decontamination in mechanically ventilated patients. *Ann Intern Med* 120:389, 1994
32. Prod'homme G, Leuenberger P, Koerfer J, et al: Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients receiving antacid, ranitidine, or sucralfate as prophylaxis for stress ulcer: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 120:653, 1994
33. Hirschtick RE, Glassroth J, Jordan MC, et al: Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 333:845, 1995
34. Keller DW, Breiman RF: Preventing bacterial respiratory tract infections among persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 21 (supp11):S77, 1995
35. Dann EJ, Weinberger M, Gillis S, et al: Bacterial laryngotracheitis associated with toxic shock syndrome in an adult. *Clin Infect Dis* 18:437, 1994
36. Geckler RW, McAllister CK, Gremillion DH, et al: Clinical value of paired sputum and transtracheal aspirates in the initial management of pneumonia. *Chest* 87:631, 1985
37. Schluger NW, Rom WN: The polymerase chain reaction in the diagnosis and evaluation of pulmonary infections. *Am J Respir Crit Care Med* 152:11, 1995
38. Kollef MH, Bock KR, Richards RD, et al: The safety and diagnostic accuracy of minibronchoalveolar lavage in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 122:743, 1995
39. Sternberg RI, Baughman RP, Dohn MN, et al: Utility of bronchoalveolar lavage in assessing pneumonia in immunosuppressed renal transplant recipients. *Am J Med* 95:358, 1993
40. Cockerill FR III, Wilson WR, Carpenter HA, et al: Open lung biopsy in immunocompromised patients. *Arch Intern Med* 145:1398, 1985
41. Potter D, Pass HI, Brower S, et al: Prospective randomized study of open lung biopsy versus empirical antibiotic therapy for acute pneumonitis in nonneutropenic cancer patients. *Ann Thorac Surg* 40:422, 1985

42. Alasaly K, Muller N, Ostrow DN, et al: Cryptogenic organizing pneumonia: a report of 25 cases and a review of the literature. *Medicine* (Baltimore) 74:201, 1995
43. Graham WGB, Bradley DA: Efficacy of chest physiotherapy and intermittent positive-pressure breathing in the resolution of pneumonia. *N Engl J Med* 299:624, 1978
44. Britton S, Bejstedt M, Vedin L: Chest physiotherapy in primary pneumonia. *Br Med J* 290:1703, 1985
45. Kirilloff LH, Owens GR, Rogers RM, et al: Does chest physical therapy work? *Chest* 88:436, 1985
46. Moore RD, Smith CR, Lietman PS: Association of aminoglycoside plasma levels with therapeutic outcome in gram-negative pneumonia. *Am J Med* 77:657, 1984
47. Ramsey BW, Dorkin HL, Eisenberg JD, et al: Efficacy of aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 328:1740, 1993
48. Chan R, Hemeryck L, O'Regan M, et al: Oral versus intravenous antibiotics for community acquired lower respiratory tract infection in a general hospital: open, randomized controlled trial. *BMJ* 310:1360, 1995
49. Degelau J, Guay D, Straub K, et al: Effectiveness of oral antibiotic treatment in nursing home-acquired pneumonia. *J Am Geriatr Soc* 43:245, 1995
50. Ramirez JA, Srinath L, Ahkee S, et al: Early switch from intravenous to oral cephalosporins in the treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 155:1273, 1995
51. Ruf B, Schürmann D, Horbach I, et al: Prevalence and diagnosis of *Legionella* pneumonia: a 3-year prospective study with emphasis on application of urinary antigen detection. *J Infect Dis* 162:1341, 1990
52. Liberman D, Porath A, Schlaeffer F, et al: *Legionella* species community-acquired pneumonia: a review of 56 hospitalized adult patients. *Chest* 109:1243, 1996
53. Brenner DJ: Classification of *Legionellaceae*: current status and remaining questions. *Isr J Med Sci* 22:620, 1986

54. Reingold AL, Thomason BM, Brake BJ, et al: Legionella pneumonia in the United States: the distribution of serogroups and species causing human illness. J Infect Dis 149:819, 1984
55. Breiman RF, Horwitz MA: Guinea pigs sublethally infected with aerosolized *Legionella pneumophilla* develop humoral and cell-mediated immune responses and are protected against lethal aerosol challenge: a model for studying host defense against lung infections caused by intracellular pathogens. J Exp Med 164:799, 1987
56. Edelstein PH: Legionnaires' disease. Clin Infect Dis 16:741, 1993
57. Keller DW, Hajjeh R, DeMaria A Jr, et al: Community outbreak of legionnaires' disease: an investigation confirming the potential for cooling towers to transmit legionella species. Clin Infect Dis 22:257, 1996
58. Stout JE, Yu VL, Muraca P, et al: Potable water as a cause of sporadic cases of community-acquired Legionnaires' disease. N Engl J Med 326:151, 1992
59. Breiman RF, Fields BS, Sanden GN, et al: Association of shower use with Legionnaires' disease: possible role of amoebae. JAMA 263:2924, 1990
60. Jernigan DB, Hofmann J, Cetron MS, et al: Outbreak of Legionnaires' disease among cruise ship passengers exposed to a contaminated whirlpool spa. Lancet 347:494, 1996
61. Mastro TD, Fields BS, Breiman RF, et al: Nosocomial Legionnaires' disease and use of medication nebulizers. J Infect Dis 163:667, 1991
62. Yu VL, Kroboth FJ, Shonnard J, et al: Legionnaires' disease: new clinical perspective from a prospective pneumonia study. Am J Med 73:357, 1982
63. Muder RR, Yu VL, McClure JK, et al: Nosocomial legionnaires' disease uncovered in a prospective pneumonia study: implications for underdiagnosis. JAMA 249:3184, 1983
64. Vereerstraeten P, Stolear J-C, Schoutens-Serruys E, et al: Erythromycin prophylaxis for Legionnaires' disease in immunosuppressed patients in a contaminated hospital environment. Transplantation 41:52, 1986
65. Naot Y, Brown A, Elder EM, et al: IgM and IgG antibody response in two immunosuppressed patients with legionnaires' disease: evidence of reactivation of latent infection. Am J Med 73:791, 1982

66. Blatt SP, Dolan MJ, Hendrix CW, et al: Legionnaires' disease in human immunodeficiency virus-infected patients: eight cases and review. Clin Infect Dis 18:227, 1994
67. Chastre J, Raghu G, Soler P, et al: Pulmonary fibrosis following pneumonia due to acute Legionnaires' disease: clinical, ultrastructural, and immunofluorescent study. Chest 91:57, 1987
68. Nelson DP, Rensimer ER, Raffin TA: *Legionella pneumophila* pericarditis without pneumonia. Arch Intern Med 145:926, 1985
69. Arnow PM, Boyko EJ, Friedman EL: Perirectal abscess caused by *Legionella pneumophila* and mixed anaerobic bacteria. Ann Intern Med 98:184, 1983
70. Lowry PW, Blankenship RJ, Gridley W, et al: A cluster of *Legionella* sternal-wound infections due to postoperative topical exposure to contaminated tap water. N Engl J Med 324:109, 1991
71. Arnouts PJ, Ramael MR, Ysebaert DK, et al: *Legionella pneumophila* peritonitis in a kidney transplant patient. Scand J Infect Dis 23:119, 1991
72. Waldor MK, Wilson B, Swartz M: Cellulitis caused by *Legionella pneumophila*. Clin Infect Dis 16:51, 1993
73. Shah A, Check F, Baskin S, et al: Legionnaires' disease and acute renal failure: case report and review. Clin Infect Dis 14:204, 1992
74. Johnson BE, Lynch SR, Park CH: Myelosuppression in legionnaires' disease. Arch Intern Med 142:1377, 1982
75. Strikas R, Seifert MR, Lentino JR: Autoimmune hemolytic anemia and *Legionella pneumophila* pneumonia. Ann Intern Med 99:345, 1983
76. Riggs SA, Wray NP, Waddell CC, et al: Thrombotic thrombocytopenic purpura complicating legionnaires' disease. Arch Intern Med 142:2275, 1982
77. McCabe RE, Baldwin JC, McGregor CA, et al: Prosthetic valve endocarditis caused by *Legionella pneumophila*. Ann Intern Med 100:525, 1984
78. Kalweit WH, Winn WC Jr, Rocco TA Jr, et al: Hemodialysis fistula infections caused by *Legionella pneumophila*. Ann Intern Med 96:173, 1982

79. Thomas DL, Mundy LM, Tucker PC: Hot tub legionellosis: Legionnaires' disease and pontiac fever after a point-source exposure to *Legionella pneumophila*. Arch Intern Med 153:2397, 1993
80. Zuravleff JJ, Yu VL, Shonnard JW , et al: Diagnosis of Legionnaires' disease: an update of laboratory methods with new emphasis on isolation by culture. JAMA 250:1981, 1983
81. Broome CV , Cherry WB, Winn WC, et al: Rapid diagnosis of Legionnaires' disease by direct immunofluorescent staining. Ann Intern Med 90:1, 1979
82. Kohorst WR, Schonfeld SA, Macklin JE, et al: Rapid diagnosis of legionnaires' disease by bronchoalveolar lavage. Chest 84:186, 1983
83. Koide M, Saito A: Diagnosis of *Legionella pneumophila* infection of polymerase chain reaction. Clin Infect Dis 21:199, 1995
84. Plouffe JF, File TM, Breiman RF, et al: Reevaluation of the definition of Legionnaires' disease: use of the urinary antigen assay. Clin Infect Dis 20:1286, 1995
85. Edelstein PH: Antimicrobial chemotherapy for Legionnaires' disease: a review. Clin Infect Dis 21(suppl 3):S265, 1995
86. Buggy BP, Saravolatz LD: Treatment of *Legionella pneumophila* lung abscess with clindamycin. Clin Infect Dis 20:1158, 1995
87. Myerowitz RL, Pasculle AW, Dowling JN, et al: Opportunistic lung infection due to "Pittsburgh pneumonia agent." N Engl J Med 301:953, 1979
88. Rogers BH, Donowitz GR, Walker GK, et al: Opportunistic pneumonia: a clinicopathological study of five cases caused by an unidentified acidfast bacterium. N Engl J Med 301:959, 1979
89. Aronson MD, Komaroff AL, Pasculle AW, et al: *Legionella micdadei* (Pittsburgh pneumonia agent) infection in nonimmunosuppressed patients with pneumonia. Ann Intern Med 94:485, 1981
90. Kilbom JA, Manz LA, O'Brien M, et al: Necrotizing cellulitis caused by *Legionella micdadei*. AmJ Med 92:104, 1992
91. Muder RR, Yu VL, Zuravleff JJ: Pneumonia due to the Pittsburgh pneumonia agent: new clinical perspective with a review of the literature. Medicine (Baltimore) 62:120, 1983

92. Wing EJ, Schafer FJ, Pasculle AW: Successful treatment of *Legionella micdadei* (Pittsburgh pneumonia agent) pneumonia with erythromycin. Am J Med 71:836, 1981
93. Rudin JE, Evans TL, Wing EJ: Failure of erythromycin in treatment of *Legionella micdadei* pneumonia. Am J Med 76:318, 1984
94. Jaeger TM, Atkinson PP, Adams BA, et al: *Legionella bozemanii* pneumonia in an immunocompromised patient. Mayo Clin Proc 63:72, 1988
95. McKinney RM, Porschen RK, Edelstein PH, et al: *Legionella longbeachae* species nova, another etiologic agent of human pneumonia. Ann Intern Med 94:739, 1981
96. Herwaldt LA, Gorman GW, McGrath T, et al: A new *Legionella* species, *Legionella feeleyi* species nova, causes Pontiac fever in an automobile plant. Ann Intern Med 100:333, 1984
97. Fenstersheib MD, Miller M, Diggins C, et al: Outbreak of Pontiac fever due to *Legionella anisa*. Lancet 336:35, 1990
98. Grayston JT, Campbell LA, Kuo C-C, et al: A new respiratory tract pathogen: *Chlamydia pneumoniae* strain TWAR. J Infect Dis 161:618, 1990
99. Kauppinen M, Saikku P: Pneumonia due to *Chlamydia pneumoniae*: prevalence, clinical features, diagnosis, and treatment. Clin Infect Dis 21:S244, 1995
100. Hammerschlag MR, Chirgwin K, Roblin PM, et al: Persistent infection with *Chlamydia pneumoniae* following acute respiratory illness. Clin Infect Dis 14:178, 1992
101. Hahn DL, Dodge RW, Golubjatnikov R: Association of *Chlamydia pneumoniae* (strain TWAR) infection with wheezing, asthmatic bronchitis, and adult-onset asthma. JAMA 266:225, 1991
102. Naughton M, Fahy J, FitzGerald MX: Chronic eosinophilic pneumonia: a long-term follow-up of 12 patients. Chest 103:162, 1993
103. Rodrigues J, Niederman MS, Fein AM, et al: Nonresolving pneumonia in steroid-treated patients with obstructive lung disease. Am J Med 93:29, 1992
104. Feinsilver SH, Fein AM, Niederman MS, et al: Utility of fiberoptic bronchoscopy in non resolving pneumonia. Chest 98:1322, 1990

105. Wynne JW, Modell JH: Respiratory aspiration of stomach contents. *Ann Intern Med* 87:466, 1977
106. Bartlett JG: Anaerobic bacterial infections of the lung. *Chest* 91:901, 1987
107. Davies AE, Kidd S, Stone SP, et al: Pharyngeal sensation and gag reflex in healthy subjects. *Lancet* 345:487, 1995
108. Gudiol F, Manresa F, Pallares R, et al: Clindamycin vs penicillin for anaerobic lung infections. *Arch Intern Med* 150:2525, 1990
109. Tager I, Speizer FE: Role of infection in chronic bronchitis. *N Engl J Med* 292:563, 1975
110. Chodosh S, Eichel B, Ellis C, et al: Comparison of trimethoprim-sulfa-methoxazole with ampicillin in acute infectious exacerbations of chronic bronchitis: a double-blind crossover study. *Rev Infect Dis* 4:517, 1982
111. Saint S, Bent S, Vittinghoff E, et al: Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a meta-analysis. *JAMA* 273:957, 1995
112. Trucksis M, Swartz MM: Bronchiectasis: a current view. *Curr Clin Top Infect Dis* 11:170, 1991
113. Henriquez AH, Mendoza J, Gonzalez PC: Quantitative culture of bronchoalveolar lavage from patients with anaerobic lung abscesses. *J Infect Dis* 164:414, 1991
114. Furman AC, Jacobs J, Sepkowitz KA: Lung abscess in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 22:81, 1996
115. Levison ME, Mangura CT, Lorber B, et al: Clindamycin compared with penicillin for the treatment of anaerobic lung abscess. *Ann Intern Med* 98:466, 1983
116. Perlino CA: Metronidazole vs clindamycin treatment of anaerobic pulmonary infection: failure of metronidazole therapy. *Arch Intern Med* 141:1424, 1981
117. Weiss W, Cherniack NS: Acute nonspecific lung abscess: a controlled study comparing orally and parenterally administered penicillin G. *Chest* 66:348, 1974
118. Hagan JL, Hardy JD: Lung abscess revisited: a survey of 184 cases. *Ann Surg* 197:755, 1983

119. vanSonnenberg E, D' Agostino HB, Casola G, et al: Lung abscess: CT guided drainage. *Radiology* 178:347, 1991
120. Bryant RE, Salmon CJ: Pleural empyema. *Clin Infect Dis* 22:747, 1996
121. Civen R, Jousimies-Somer H, Marina M, et al: A retrospective review of cases of anaerobic empyema and update of bacteriology. *Clin Infect Dis* 20(suppl2):S224, 1995
122. Ibarra-Pérez C, Selman-Lama M: Diagnosis and treatment of amebic "empyema": report of eighty-eight cases. *Am J Surg* 134:283, 1977
123. Read CA, Spom TA, Yeager H Jr: Parapneumonic empyema: a pitfall in diagnosis. *Chest* 101:1712, 1992
124. Potts DE, Levin DC, Sahn SA: Pleural fluid pH in parapneumonic effusions. *Chest* 70:328, 1976
125. Pine JR, Hollmen JL: Elevated pleural fluid pH in *Proteus mirabilis* empyema. *Chest* 84:109, 1983
126. Silverman SG, Mueller PR, Saini S, et al: Thoracic empyema: management with image-guided catheter drainage. *Radiology* 169:5, 1988
127. Landreneau RJ, Keenan RJ, Hazelrigg SR, et al: Thoracoscopy for empyema and hemothorax. *Chest* 109:18, 1995
128. Aye RW, Froese DP, Hill LD: Use of purified streptokinase in empyema and hemothorax. *Am J Surg* 161:560, 1991
129. MacMillan JC, Milstein SH, Samson PC: Clinical spectrum of septic pulmonary embolism and infarction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 75:670, 1978

XXI PERITONITIS Y ABSCESOS INTRABDOMINALES

DR. HARVEY B. SIMON

DR. MORTON N. SWARTZ

Peritonitis

La peritonitis es un proceso inflamatorio difuso o localizado que afecta al revestimiento peritoneal.¹ Puede ser aguda o crónica y su etiología es diversa: bacterias piógenas (como *Escherichia coli*), tuberculosis, hongos, parásitos (como en el caso de abscesos hepáticos amibianos o quistes hidatídicos rotos), carcinomatosis, irritación química (por ejemplo por bilis), reacción de hipersensibilidad a medicamentos (como la inducida por el practolol), reacción de cuerpo extraño (por ejemplo peritonitis por almidón) y ciertas enfermedades sistémicas (incluyendo la fiebre familiar del Mediterráneo y el lupus eritematoso generalizado). En este capítulo solo se analiza la peritonitis aguda causada por bacterias u hongos. La peritonitis tuberculosa se considera en la subsección VIII de esta misma sección.

PERITONITIS BACTERIANA ESPONTANEA

Existen tres formas principales de peritonitis bacteriana espontánea (PBE), la peritonitis primaria (que se observa más en niños), la PBE en pacientes con lupus eritematoso generalizado y la PBE en enfermos con cirrosis. La etiología y manifestaciones clínicas de la PBE son diferentes a las de la peritonitis secundaria (ver adelante).

La peritonitis primaria ocurre casi siempre en la niñez, en especial en las niñas, sobre todo en las menores de 10 años de edad. Aunque muchos de los casos informados cursan con nefrosis y ascitis concomitante, la mayoría de los pacientes no tienen ascitis previa. El origen de la infección suele ser oculto. Los microorganismos infectantes son casi siempre neumococos o estreptococos del grupo A; los bacilos gram negativos están implicados sólo rara vez. En vista de la bacteriología, parece más probable que la infección alcance el peritoneo por vía hematógena. Por razones que son poco claras, la incidencia de la peritonitis primaria ha disminuido considerablemente en las últimas décadas.

En ocasiones los pacientes con lupus eritematoso generalizado y nefritis lúpica sin ascitis detectable desarrollan PBE. La mayoría de estos pacientes recibe tratamiento con esteroides. Los agentes etiológicos más comunes son los cocos gram positivos como *Streptococcus pneumoniae* o los estreptococos del grupo B.

En los pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada y ascitis ocurre una forma espontánea de peritonitis, que se reconoce cada vez con más frecuencia. En los niños y adultos jóvenes la disfunción hepática se debe en general a cirrosis posnecrótica, mientras que en los pacientes de mayor edad se debe a cirrosis alcohólica. La PBE es frecuente, ocurriendo en el 8 a 27 por ciento de los pacientes con cirrosis y ascitis, y es grave, con una mortalidad entre el 48 y el 57 por ciento.² *E. coli* es la causa más frecuente de peritonitis y se aísla en cerca de la mitad de los casos. Las especies de neumococo y estreptococos son responsables del 15 y 20 por ciento de los casos respectivamente, *Klebsiella* del 10 por ciento y los microorganismos aeróbicos y microaerofílicos de un 5 por ciento aproximadamente. *Staphylococcus aureus* es una causa poco común de peritonitis espontánea, pero es el agente más frecuente en los pacientes cirróticos con derivaciones peritoneovenosas (LeVeen).⁷ Diversos organismos, incluyendo *Listeria monocytogenes*, *Campylobacter coli* y *Aeromonas*,³ han sido responsables de casos aislados de PBE. En la mayoría de los casos en los que el organismo causal es aeróbico la infección es monomicrobiana y existe bacteremia concomitante.

Etiología

La vía de infección más probable es mediante siembra bacterémica del líquido de ascitis, precipitada por hipertensión portal, derivación intrahepática y deterioro de los mecanismos de defensa, incluyendo menor actividad bactericida en el líquido de ascitis.² Con menos frecuencia la PBE es causada por migración transmural de bacterias entéricas (posiblemente relacionada con diarrea, un síntoma común en la cirrosis). La paracentesis previa quizá sea un factor contribuyente en unos cuantos casos. Las lesiones penetrantes del árbol biliar, la enfermedad ácido péptica y la inflamación intestinal evidente (como apendicitis o diverticulitis), no parece ser fuente de infección.

Diagnóstico

El cuadro clínico de la PBE suele ser sutil.⁴ Aunque siempre existe ascitis, el volumen de líquido puede en ocasiones ser suficientemente pequeño para necesitar ultrasonografía para su confirmación. La fiebre es el síntoma más común, pero está ausente en más del 20 por ciento de los casos. Existen dolor abdominal y encefalopatía hepática en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, solo la mitad tiene dolor a la palpación abdominal y hasta la tercera parte puede no tener signos y síntomas de infección, de ahí que deba sospecharse PBE en cualquier pacientes cirrótico que presente deterioro clínico o hipotensión inexplicables.

La clave del diagnóstico es el examen del líquido de ascitis en busca de bacterias y leucocitos. Debido a que las cuentas bacterianas con frecuencia son muy bajas, la tinción de Gram del líquido de ascitis en la PBE típicamente es negativa. Sin embargo, la tinción siempre es útil porque el observar un solo tipo bacteriano es compatible con PBE, mientras que la presencia de múltiples formas bacterianas sugiere peritonitis secundaria. Debido a la baja concentración de bacterias los cultivos se realizan mejor inoculando 10 a 20 ml de líquido de ascitis en una botella de hemocultivo o BACTEC al lado de la cama del paciente.

La cuenta de polimorfonucleares (PMN) en el líquido de ascitis es el mejor indicador de PBE, las cuentas mayores de 250/mm³ sugieren el diagnóstico de PBE y las superiores a 500 células/mm³ se consideran suficientemente específicas para iniciar tratamiento por PBE en pacientes cirróticos en los que no existe otra evidencia de infección.

Se han reconocido tres variantes de PBE con base en las cuentas de PMN y los cultivos en el líquido de ascitis. La PBE típica tiene cuentas de PMN de 250 células/mm³ o más y los cultivos son positivos. Cuando la cuenta de PMN es de 500 células/mm³ o mayor pero los cultivos son negativos el síndrome se denomina ascitis neurofílica con cultivos negativos (ANCN). Cuando la cuenta de PMN es menor a 250 células/mm³ pero el cultivo es positivo, el síndrome se denomina bacterascitis (BA). Las características clínicas y pronóstico de la PBE y la ANCN son indistinguibles, y ambas variantes pueden manejarse con observación cuidadosa y nueva paracentesis después de 48 horas, iniciando tratamiento antibiótico si se desarrollan síntomas clínicos o si la cuenta de PMN en el líquido de ascitis aumenta.

Es importante distinguir la PBE de la peritonitis secundaria causada por enfermedad intrabdominal, como una víscera perforada. El líquido de ascitis con cuentas de leucocitos por arriba de 10,000/mm³ sugiere peritonitis secundaria, lo mismo que la presencia de especies bacterianas múltiples o de anaerobios u hongos. Los pacientes siempre deben ser evaluados desde el punto de vista clínico y radiológico para excluir la evidencia de un proceso intrabdominal subyacente que pueda causar peritonitis secundaria. La leucocitosis en sangre periférica y los hemocultivos positivos son comunes tanto en la PBE como en la peritonitis secundaria.

PERITONITIS SECUNDARIA

Etiología

La peritonitis secundaria ocurre como complicación de alguna enfermedad intrabdominal. Puede deberse a apendicitis, diverticulitis, heridas abdominales penetrantes, traumatismos contusos del abdomen, perforación del tubo digestivo (v.gr., por una úlcera péptica o una neoplasia intestinal) o ruptura de un absceso intrabdominal. La mayoría de estas infecciones son polimicrobianas e incluyen especies tanto anaeróbicas (principalmente *Bacteroides fragilis*, peptococos y peptoestreptococos) como aeróbicas (*E. coli*, *Proteus* y *Klebsiella*, y varios estreptococos y enterococos).⁵ La bacteremia es común en estas infecciones, en especial con los *Bacteroides* y *E. coli*. El pronóstico de la peritonitis secundaria depende de la causa subyacente, la mortalidad es menor en pacientes con apendicitis o úlcera duodenal perforada (10 por ciento) y mayor en los que tienen otros procesos intrabdominales (50 por ciento) o peritonitis posquirúrgica (60 por ciento).

Diagnóstico

Las características clínicas de la peritonitis secundaria pueden al principio ser enmascaradas por las manifestaciones del trastorno subyacente. Además de los signos peritoneales y el silencio abdominal, los datos en caso de úlcera péptica perforada pueden incluir aire libre en la cavidad abdominal que se demuestra en las placas de pie o decúbito lateral izquierdo del abdomen. También puede encontrarse íleo, edema de la pared del intestino delgado y obliteración de las líneas peritoneales normales en las placas en posición supina.

En ausencia de ascitis el peritoneo tiene una capacidad impresionante para detener y localizar la infección a una porción del abdomen. Por lo tanto, en situaciones como perforación del apéndice se desarrolla una peritonitis localizada con un absceso periapendicular o pélvico.

En la peritonitis generalizada secundaria a enfermedad intestinal o después de traumatismos o cirugía se requiere paracentesis en varios cuadrantes para realizar el diagnóstico. La culdocentesis puede ser útil cuando existe una cantidad pequeña de líquido o si el paciente tiene peritonitis pélvica. La cuenta de leucocitos del aspirado abdominal en la peritonitis secundaria a enfermedad intestinal suele ser mayor que en la peritonitis espontánea asociada con cirrosis. Debido al origen de la infección y a su naturaleza polimicrobiana, el exudado puede ser fétido.

PERITONITIS EN PACIENTES EN DIALISIS

Epidemiología

La infección se ha considerado como el tendón de Aquiles de la diálisis peritoneal, y hasta el 60 por ciento de los pacientes sometidos a diálisis peritoneal continua ambulatoria desarrollan peritonitis durante el primer año de tratamiento, recurriendo la infección en el 20 a 30 por ciento de estos pacientes. Los pacientes ancianos son aún más vulnerables.

Diagnóstico

La presencia de fiebre, dolor abdominal espontáneo o a la palpación y leucocitosis, además del aislamiento de un agente bacteriano o micótico del líquido de salida en un paciente en diálisis peritoneal indica peritonitis. En los casos en que no se observan células inflamatorias ni signos clínicos asociados pero se aíslan bacterias del líquido de diálisis debe pensarse más en contaminación, y no en infección. La turbidez del dializado debida a la presencia de leucocitos polimorfonucleares, ocurre en 2 a 3 por ciento de las diálisis. El líquido turbio como un dato aislado no indica necesariamente peritonitis; sin embargo, debe considerarse potencialmente infectado hasta obtener los resultados de los cultivos. Debido a las grandes diluciones existentes, la presencia o ausencia de bacterias en el frotis teñido con Gram del sedimento del dializado no da una seguridad suficiente para distinguir entre infección e inflamación estéril.

Los principales microorganismos en la peritonitis que complica a la diálisis peritoneal son estafilococos coagulasa negativa,

S. aureus, *Pseudomona aeruginosa*, *E. coli* y otros organismos enterales, y *Candida*. Su entrada a la cavidad peritoneal puede ser exógena (i.e., después de la colonización del área de la herida abdominal o por contaminación del dializado) o endógena (i.e., por bacteremia o por migración transmural de flora intestinal, quizá facilitada por el traumatismo inducido por el catéter). Los pacientes que no responden al tratamiento antibiótico en 96 horas suelen estar infectados con bacilos gram negativos (por lo general *Pseudomonas*) y su pronóstico es peor que el de los pacientes que responden con rapidez. Puede requerirse retirar el catéter de diálisis para controlar la infección.⁶

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

La pancreatitis aguda puede ser muy semejante a una peritonitis bacteriana, en especial cuando ocurre en un paciente con cirrosis [ver adelante, Absceso pancreático]. La presencia de dolor abdominal, fiebre, diarrea, rebote positivo, hipotensión y leucocitosis son frecuentes tanto en la peritonitis bacteriana como en la pancreatitis aguda. En el paciente con pancreatitis la aspiración abdominal con fines diagnósticos puede incluso revelar un líquido turbio, pero éste se debe a la presencia de glóbulos de grasa flotantes derivados de la necrosis grasa. En la pancreatitis aguda se observan niveles séricos muy elevados de amilasa, pero también ocurren en casos de peritonitis después de perforación u obstrucción intestinal y en presencia de insuficiencia renal.

La úlcera péptica aguda, la colecistitis, la oclusión arterial mesentérica y otros procesos intrabdominales pueden considerarse equivocadamente como peritonitis en un paciente con cirrosis y ascitis. En estas circunstancias la paracentesis es útil para establecer el diagnóstico.

Varias características de la peritonitis tuberculosa permiten distinguirla de la peritonitis bacteriana: un curso más indolente, la ausencia de leucocitosis periférica, evidencia radiológica de la tuberculosis pulmonar y una respuesta mononuclear en el líquido peritoneal. En el individuo con peritonitis tuberculosa que no tiene cirrosis y ascitis el abdomen tiene una sensación "pastosa" característica.

El dolor abdominal de la porfiria aguda, del cólico por plomo, de la acidosis diabética y de la crisis tabética pueden sugerir superficialmente una peritonitis, pero las otras manifestaciones de estas enfermedades permiten distinguirlas. La fiebre familiar del Mediterráneo (peritonitis paroxística) produce fiebre elevada, dolor abdominal, rigidez abdominal y leucocitosis, sugiriendo una peritonitis bacteriana. La periodicidad de la fiebre familiar del Mediterráneo y su aparición predominante en individuos de raza sefardita, armenia y árabe son de ayuda para orientar hacia este diagnóstico.

La presencia de dolor abdominal agudo y fiebre en un paciente con lupus eritematoso generalizado puede presentar un problema diagnóstico difícil. Es posible que estos síntomas se deban a problemas quirúrgicos independientes, como una úlcera perforada, obstrucción intestinal u oclusión mesentérica, que deben distinguirse de los problemas abdominales relacionados directamente con el lupus, como vasculitis, pancreatitis secundaria a vasculitis o tratamiento con esteroides y PBE. El examen del líquido peritoneal obtenido por paracentesis, culdocentesis o durante la laparotomía puede ser la única forma de determinar la presencia de peritonitis bacteriana.

TRATAMIENTO

La PBE, la peritonitis secundaria y la peritonitis en pacientes con diálisis son entidades diferentes a las que se aplican circunstancias únicas y que requieren tratamiento diferente. Por ejemplo, mientras que la mayoría de los pacientes con peritonitis secundaria necesita tanto de cirugía como de tratamiento antibiótico, los pacientes con PBE se tratan solo con antibióticos.

Peritonitis bacteriana espontánea

Hasta que se cuente con los resultados de los cultivos los antibióticos deben dirigirse contra organismos enterales. Siempre que sea posible deben evitarse los medicamentos nefrotóxicos; los agentes útiles incluyen ampicilina-sulbactam, ticarcilina-ácido clavulánico, cefotetan, cefoxitina, meropenem, imipenem-cilastatina y tratamiento combinado con medicamentos como clindamicina y aztreonam.⁷ Tradicionalmente se han administrado antibióticos intravenosos durante 10 a 14 días, pero 5 días de tratamiento parecen tener la misma eficacia, siempre y cuando el paciente tenga buena evolución clínica y el líquido de ascitis sea estéril con una cuenta de PMN por debajo de 250 células/mm³ antes de suspender los antibióticos.

Las recurrencias de la PBE son comunes, ocurriendo en el 43 por ciento de los pacientes en los 6 meses siguientes al episodio inicial. La profilaxis con norfloxacin (400 mg/día) o con trimetoprim-sulfametoxazol (una tableta de dosis doble que contenga 160 mg de trimetoprim y 800 mg de sulfametoxazol, 5 días a la semana)⁸ reducen en forma sustancial la tasa de recurrencia, pero los efectos a largo plazo de la profilaxis sobre la supervivencia no son claros.

Peritonitis secundaria

La peritonitis secundaria a perforación intestinal, ruptura de un apéndice necrótico o traumatismo penetrante, requiere de un intervención quirúrgica inmediata, además del tratamiento antimicrobiano. La cirugía debe ir dirigida a corregir la enfermedad subyacente, debridar los tejidos circundantes y evitar la diseminación microbiana continua. En general, esto requiere de drenaje, resección, exclusión o colocación de parches en la víscera afectada por medio de una laparotomía; en casos seleccionados la laparoscopia puede ser útil.⁹ El lavado transoperatorio con solución salina y la debridación peritoneal radical no han demostrado ser útiles y se ha sugerido el lavado peritoneal posoperatorio y la relaparotomía programada, que tampoco han demostrado su beneficio.¹⁰

La elección del agente antimicrobiano depende de los organismos que causen la peritonitis. Sin embargo, la selección inicial se realiza antes de disponer de resultados de los cultivos, y debe tomar en cuenta organismos que predominan en el colon como *B. fragilis*, bacilos enterales gram negativos, estreptococos y enterococos. Los estudios en animales y la experiencia clínica han demostrado la importancia de usar antibióticos que son eficaces contra bacterias aeróbicas y anaeróbicas para tratar a los pacientes con peritonitis polimicrobiana, pero los estudios clínicos no han demostrado superioridad de ningún esquema en especial. Los antibióticos nuevos que proporcionan cobertura amplia de muchas especies aeróbicas y anaeróbicas permiten administrar un solo antibiótico en muchos casos. Entre los agentes útiles se incluyen ampicilina-sulbactam, ticarcilina-ácido clavulánico, cefoxitina, cefotetán, cefmetazol, meropenem e imipenem-cilastatina. Algunos esquemas múltiples que han demostrado ser benéficos incluyen (1) gentamicina con algunos de los agentes mencionados antes, (2) clindamicina y gentamicina o aztreonam, (3) ampicilina y metronidazol o (4) ampicilina, metronidazol y gentamicina. Aunque proporcionan una cobertura antimicrobiana más amplia, los esquemas múltiples no parecen ser más eficaces que los programas con un solo antibiótico. En todos los casos la decisión final sobre el antibiótico debe determinarse por los resultados del cultivo, las pruebas de sensibilidad y la evolución clínica.

La mayoría de los antibióticos alcanzan concentraciones en el líquido de ascitis que son por lo menos de la mitad de la concentración sérica simultánea y que exceden la concentración inhibitoria mínima para el organismo infectante. Por este motivo el tratamiento por vía sistémica suele ser adecuado para el manejo de la peritonitis bacteriana en los pacientes con ascitis, y la instilación intraperitoneal rutinaria de antibióticos no es necesaria.

Peritonitis en pacientes en diálisis

La peritonitis causada por *Candida* ocurre con más frecuencia como complicación de la diálisis peritoneal, cirugía gastrointestinal o perforación de una víscera abdominal. La peritonitis por *Candida* que complica a la diálisis peritoneal se trata con anfotericina B intravenosa, anfotericina B intraperitoneal o ambas, para lograr una concentración final en el dializado de 2 a 4 µg/ml. El fluconazol también puede ser útil en casos de peritonitis causada por *C. albicans*.

Mientras que la adición de lavado peritoneal, con o sin antibióticos, no parece mejorar los resultados alcanzados por los antibióticos intravenosos y el tratamiento quirúrgico convencional, la administración intraperitoneal de antibióticos puede ser útil en pacientes que requieren de diálisis peritoneal. Por ejemplo, pueden agregarse varios antibióticos en forma directa al dializado en una concentración específica: ampicilina (500 mg/L) o gentamicina (5 a 10 mg/L). Debido a que puede ocurrir bacteremia en estos pacientes, los antibióticos deben administrarse también por vía intravenosa, en una dosis adecuada al nivel de función renal. Si se administran aminoglucósidos deberán vigilarse las concentraciones séricas. En los pacientes en quienes se desarrolla peritonitis como complicación de la diálisis peritoneal o de la derivación peritoneovenosa, con frecuencia es necesario retirar o sustituir el catéter mientras se administran antibióticos para controlar la peritonitis.

Abscesos intrabdominales

Los abscesos intrabdominales pueden presentarse como complicación de una cirugía abdominal (v.gr., diverticulitis, apendicitis, enfermedad de las vías biliares, pancreatitis o víscera perforada), después de un traumatismo abdominal penetrante, como fiebre de origen a determinar o por disfunción de órganos vecinos (v.gr., la neumonía del lóbulo inferior relacionada con un absceso subfrénico). La diseminación bacterémica de la infección en un sitio distante y hacia el abdomen es menos frecuente.

En forma tradicional la mortalidad de los abscesos intrabdominales ha sido alta, alrededor del 25 por ciento. Sin embargo, en la actualidad se han logrado adelantos importantes en el diagnóstico radiológico de los abscesos intrabdominales, en el uso de procedimientos percutáneos de drenaje guiados por radiología y en la detección y tratamiento de las bacterias anaeróbicas. También se han desarrollado nuevos enfoques de profilaxis antibiótica para las infecciones posoperatorias y postraumáticas.

Los abscesos intrabdominales se clasifican por su localización anatómica en intraperitoneales, retroperitoneales o viscerales.

Los abscesos intraperitoneales constituyen áreas de peritonitis localizada en las que la infección progresa pero es limitada por el epiplón, el peritoneo y las vísceras adyacentes. Las infecciones retroperitoneales incluyen a los abscesos perinéfricos y paravertebrales. Los abscesos viscerales se desarrollan dentro de órganos abdominales, predominando en el hígado y con menos frecuencia el páncreas, el bazo y otros órganos. Después de la descripción general de las manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento de los abscesos intrabdominales, el capítulo analizará las infecciones por grupo anatómico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque la localización del absceso determina las manifestaciones específicas de cada absceso intrabdominal, estas infecciones comparten algunas características. Por ejemplo, la fiebre se presenta en forma casi invariable y suele acompañarse de calosfríos con un patrón en agujas o héctico. Puede ocurrir hipotensión e incluso choque séptico. El dolor abdominal es una clave importante de la presencia de un absceso intrabdominal: cuando está presente puede predominar sobre las otras manifestaciones, y cuando no, dificulta el diagnóstico. En particular los pacientes geriátricos pueden presentarse en forma atípica, sin dolor abdominal o fiebre.¹¹ Son comunes la leucocitosis y las alteraciones en las pruebas de función hepática y amilasa sérica. Puede ocurrir bacteremia polimicrobiana.

BACTERIOLOGÍA

Los abscesos intrabdominales contienen en forma característica múltiples bacterias.¹² Debido a la proximidad del peritoneo al intestino pueden aislarse bacterias anaeróbicas en el 60 a 70 por ciento de los casos. Las bacterias más frecuentes incluyen *B. fragilis*, peptoestreptococos y peptococos, *Clostridium*, y aerobios como *E. coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella* y

enterococos. Los organismos específicos que se aíslan no proporcionan información sobre el tipo de proceso subyacente. Sin embargo, la presencia de *Citrobacter* sugiere en forma intensa un origen biliar o gastrointestinal superior. Por otro lado, el encontrar *S. aureus*, poco frecuente en los abscesos intrabdominales, sugiere la presencia de siembra bacterémica o de osteomielitis vertebral, que puede causar un absceso retroperitoneal o perinéfrico.

DIAGNOSTICO

Las radiografías simples de abdomen (de pie, decúbito y lateral) pueden aportar claves importantes para el diagnóstico de un absceso intrabdominal. Por ejemplo, los niveles hidroaéreos pueden localizar una colección intrabdominal, el aire libre puede indicar una perforación visceral como causa subyacente, las asas de intestino desplazadas pueden significar un absceso y la apariencia denominada de burbujas de jabón o la pérdida de la sombra normal del psoas pueden sugerir una colección retroperitoneal. Debido a su sencillez, rapidez y bajo costo, las radiografías simples siempre deben ser el estudio radiográfico inicial para evaluar a los pacientes con sospecha de un absceso intrabdominal.

Sin embargo, el ultrasonido y la TC son mucho más sensibles y específicos que las radiografías simples, y en la actualidad se utilizan como técnicas radiológicas estándar para evaluar los abscesos intrabdominales.¹³ Ambos estudios son excelentes para el diagnóstico y pueden ser empleados para guiar el drenaje percutáneo de los abscesos [ver adelante, Tratamiento y prevención]. La TC es el estudio más exacto, y su especificidad y sensibilidad puede ser superior al 90 por ciento. Comparando con el ultrasonido, la TC tiene la ventaja de que permite la administración simultánea de medio de contraste, de no requerir contacto con la piel (por lo que los apósitos quirúrgicos no interfieren con el estudio), y de proporcionar resultados exactos incluso en presencia de íleo y de acúmulo de gas abdominal. Sin embargo, el ultrasonido es menos caro, más fácilmente disponible y en ocasiones puede realizarse con equipo portátil en la cama del paciente, además de no exponer al enfermo a radiación. El ultrasonido es el método más exacto para detectar abscesos en el cuadrante superior izquierdo o derecho del abdomen y en la pelvis verdadera, y también es sensible y específico para identificar ascitis.

El adelanto más significativo respecto a la imagen abdominal es la TC helicoidal (o espiral).¹³ En la TC convencional el paciente se mueve a una distancia predeterminada en la mesa de TC y después se le detiene para obtener una imagen. Este proceso se repite hasta terminar el estudio. En la TC helicoidal las imágenes se obtienen mientras la mesa de TC mueve al paciente en forma continua durante una sola respiración sostenida. Aunque la tomografía helicoidal reduce el tiempo del estudio y aumenta la calidad de la imagen, puede requerir de radiación adicional para obtener imágenes extra necesarias para compensar por los artefactos causados por el movimiento continuo. Como en la TC convencional, puede administrarse medio de contraste intravenoso o gastrointestinal para mejorar la exactitud del estudio. Con el medio de contraste intravenoso la tomografía helicoidal permite la evaluación detallada de la vasculatura intrabdominal;¹³ el contraste gastrointestinal es de gran utilidad para el diagnóstico de apendicitis.¹⁵

La imagen por resonancia magnética no es muy útil en la evaluación de las infecciones intrabdominales. Los estudios de medicina nuclear también son menos útiles que la TC y el ultrasonido. Aunque los primeros estudios parecían promisorios, el gamagrama con galio-67 no es muy útil por la frecuencia con que da resultados falsos positivos y falsos negativos. El gamagrama con indio-111 también es menos útil que la TC y el ultrasonido, pero una nueva técnica, el gamagrama con IgG marcada con indio-111, parece ser promisoria.¹⁶ Los gamagramas colecintigráficos que usan HIDA (lidofenin) marcado con tecnecio-99m son útiles para evaluar la vesícula biliar. Los estudios de arteriografía y contraste con bario se usan con poca frecuencia para detectar abscesos intrabdominales. Sin embargo, si existen trayectos fistulosos los sinogramas pueden ser útiles.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

La elección de los antibióticos depende de los organismos aislados de los hemocultivos o del material del absceso. Hasta que se cuente con esta información, la elección de los medicamentos debe guiarse en los mismos principios que se aplican

al tratamiento de la peritonitis [*ver antes*, Peritonitis, Tratamiento]. Aunque es indispensable usar antibióticos, sobre todo por el riesgo de bacteremia, este tratamiento sólo no erradica a los abscesos intrabdominales y se requiere del drenaje en forma eficaz e inmediata del absceso.

Hasta mediados de los años 70 era necesario el drenaje quirúrgico como tratamiento para los abscesos intrabdominales. Sin embargo, el tratamiento ha cambiado en forma dramática desde hace pocos años, cuando se introdujo el uso del drenaje percutáneo guiado por ultrasonido o TC. Por lo general se emplea el ultrasonido para dirigir el drenaje de colecciones grandes o superficiales, mientras que se prefiere la TC cuando los abscesos son pequeños o más profundos.¹⁷ Muchos estudios han demostrado que el drenaje percutáneo de los abscesos es seguro y eficaz en un gran número de colecciones abdominales, los porcentajes de éxito varían de 47 a 92 por ciento, y la mayor parte de los estudios reportan porcentajes de éxito superiores al 80 por ciento. El fracaso del tratamiento fue más frecuente en pacientes con flemones mal definidos, abscesos multiloculados, hematomas gruesos o infecciones organizadas, o abscesos con trayectos fistulosos asociados. Por ejemplo, un estudio de 335 drenajes percutáneos consecutivos notificó un porcentaje global de curación de 62 por ciento, el 73 por ciento de los pacientes inmunocompetentes se curaron, pero sólo el 53 por ciento de los pacientes inmunosuprimidos. El 10 por ciento de los pacientes de esta serie desarrolló complicaciones, la mayoría de las cuales fueron leves, aunque la sepsis causó la muerte en el 4.6 por ciento de los casos y se desarrollaron abscesos recurrentes en el 2.1 por ciento de los pacientes.¹⁸

Los hallazgos radiográficos no pueden, por sí solos, predecir qué abscesos responderán al drenaje percutáneo. Por lo tanto, parece razonable realizar drenaje percutáneo en todos los pacientes en los que exista una ruta segura, siempre y cuando el personal esté entrenado para ello y el paciente no requiera cirugía por otros motivos. El drenaje quirúrgico debe dejarse para los pacientes con recurrencias, fracasos previos o complicaciones. Incluso en el caso de los abscesos que normalmente requieren cirugía, como los periapendiculares o los diverticulares, el drenaje percutáneo puede controlar la sepsis en forma temporal, lo que permite retrasar la cirugía hasta que las condiciones del paciente sean óptimas.

Existen varios esquemas antimicrobianos que pueden disminuir la incidencia de infecciones de las heridas, peritonitis y abscesos intrabdominales después de las diversas cirugías abdominales y pélvicas.¹⁹ Un esquema consiste en el uso de un catártico como polietilenglicol, aunado a la administración por vía oral de 1 g de neomicina y 1 g de eritromicina a la 1:00 P.M., 2:00 P.M. y 11:00 P.M. el día previo a la cirugía. Los programas que incluyen la administración oral de metronidazol más neomicina (o kanamicina) y neomicina más tetraciclina también son eficaces. La profilaxis con antibióticos parenterales es eficaz en cirugía de colon, apendicectomías, histerectomías y cirugías por traumatismos penetrantes. Un esquema eficaz incluye el uso de cefotaxina intravenosa, 2 g cada 6 horas durante 24 horas; en los pacientes que no toleran los antibióticos β -lactámicos la profilaxis con clindamicina y gentamicina constituye una alternativa razonable.

ABSCEOS INTRAPERITONEALES

Los abscesos intraperitoneales se forman como resultado de cualquiera de dos procesos: (1) a partir de una peritonitis difusa en la que el acúmulo de pus se desarrolla en áreas anatómicas en declive como la pelvis, correderas paracólicas y regiones subfrénicas o (2) por la extensión de una infección a partir de un proceso inflamatorio adyacente al peritoneo. Alrededor de la tercera parte de los abscesos intrabdominales son intraperitoneales, y casi la mitad ocurren en el cuadrante inferior derecho.

Abscesos subfrénicos

Cerca del 60 por ciento de los abscesos subfrénicos se desarrollan después de una cirugía intrabdominal que afecta el duodeno, estómago, árbol biliar o apéndice; del 20 al 40 por ciento se producen después de la ruptura de una víscera hueca, la cual se sella después (ejemplos típicos son la úlcera péptica perforada o la apendicitis aguda). Un porcentaje variable se desarrolla después de un traumatismo abdominal cerrado o penetrante, y menos del 5 por ciento de los casos sin

circunstancias predisponentes.

Manifestaciones clínicas Las manifestaciones de un absceso subfrénico van desde un problema agudo severo hasta un proceso crónico insidioso caracterizado por fiebre intermitente, pérdida de peso, anemia y síntomas inespecíficos. El síndrome crónico se observa más a menudo en pacientes que recibieron antibióticos con anterioridad; tales abscesos pueden permanecer latentes y subclínicos durante meses y en ocasiones por varios años después de su inicio. Debe sospecharse un absceso intrabdominal crónico en cualquier paciente con fiebre de origen indeterminado que tenga el antecedente de una intervención quirúrgica abdominal, aun cuando la operación se haya realizado muchos meses antes.

La fiebre en agujas, el dolor e hipersensibilidad abdominal (más a menudo en el borde costal inferior) y la pérdida de peso son manifestaciones comunes. Los datos clínicos de un proceso intratorácico, como dolor en el hombro, dolor torácico, tos, disnea, estertores y derrame pleural, se observan con más frecuencia que las manifestaciones de una entidad intrabdominal. Casi siempre existe leucocitosis de 15,000 a 25,000/mm.³ En ocasiones, un padecimiento febril prolongado llega a complicarse por el desarrollo súbito de un empiema cuando se produce ruptura del absceso subfrénico a través del diafragma. Aunque existe líquido pleural en un 80 por ciento de los pacientes con un absceso subfrénico, este suele ser un trasudado producido en respuesta al proceso subdiafragmático. En raras ocasiones un absceso subfrénico penetra a través del diafragma y se vacía directamente en un bronquio sin producir derrame pleural o empiema. En estos casos, el paciente desarrolla de pronto tos productiva con expectoración espesa y fétida y puede presentar disnea notable. La aparición de sintomatología pulmonar aguda puede confundirse con una neumonía primaria, pero el carácter del esputo y el antecedente de un padecimiento febril no diagnosticado debe hacer sospechar la presencia de un absceso subfrénico.

Diagnóstico La TC y el ultrasonido son las mejores técnicas radiográficas [*ver antes*, Abscesos intrabdominales, Diagnóstico] para establecer el diagnóstico. Los cambios observados en las radiografías simples incluyen derrame pleural, limitación del movimiento diafragmático, elevación de un hemidiafragma y neumonía o atelectasia de los lóbulos inferiores.

Tratamiento El tratamiento principal de un absceso subfrénico es el drenaje, y por lo general el drenaje percutáneo es útil. Sin embargo, si se requiere drenaje quirúrgico suele emplearse la vía transperitoneal porque permite una exploración adecuada de sitios potenciales de abscesos y el drenaje de colecciones purulentas coexistentes (v.gr., un absceso subfrénico con extensión subhepática). El tratamiento antibiótico inicial se elige en función de los organismos que pueden encontrarse en el absceso. Este tratamiento se modifica después al tener los resultados de los cultivos.

ABSCESOS RETROPERITONEALES

Las infecciones piógenas del retroperitoneo pueden confundirse en ocasiones con sepsis intrabdominal. De hecho, muchos abscesos retroperitoneales surgen de padecimientos de las vísceras abdominales; más de dos terceras partes de los pacientes con abscesos retroperitoneales tienen también padecimientos debilitantes, incluyendo neoplasias, uso de esteroides, alcoholismo y diabetes. Más del 80 por ciento de estas infecciones son polimicrobianas e incluyen organismos aeróbicos y anaeróbicos enterales.²⁰ La TC es la clave para el diagnóstico de absceso retroperitoneal. Lo mismo es cierto para el absceso primario del psoas, que con frecuencia es causado por *S. aureus*,²¹ y para los abscesos perinéfricos, que suelen originarse en las vías urinarias. Como en el caso de otros abscesos, el tratamiento exitoso requiere del drenaje percutáneo o quirúrgico pronto y de la administración de antibióticos adecuados.

Abscesos pancreáticos

La mayor parte de los abscesos pancreáticos ocurren como una complicación de pancreatitis, que puede ocurrir como resultado de alcoholismo (38 por ciento), cálculos vesiculares (11 por ciento), traumatismo quirúrgico (16 por ciento) u otros factores (35 por ciento). El absceso pancreático puede representar también una infección secundaria de un pseudoquistes establecido. Los abscesos pancreáticos suelen ser polimicrobianos y típicamente contienen tres o cuatro especies de

bacterias.²² La mayoría son organismos enterales, incluyendo *E. coli*, enterococos, *Klebsiella* y anaerobios como *Bacteroides*, *Peptococcus*, *Fusobacterium* y *Clostridium*. Pueden participar organismos no enterales como estafilococos, *Pseudomonas* y, con menos frecuencia, *Candida*. Ocurre bacteremia en alrededor del 26 por ciento de los casos.

Manifestaciones clínicas Debe sospecharse un absceso pancreático en un paciente con pancreatitis si la fiebre y el íleo persisten o si ocurre deterioro clínico 1 a 4 semanas después de que ha comenzado la mejoría. Típicamente existen náusea, vómito y dolor abdominal. En ocasiones se palpa una masa abdominal y existe leucocitosis de 15,000 a 20,000/mm³. En menos de la mitad de los casos la amilasa sérica está aumentada y las pruebas de función hepática son anormales. Son comunes la hipocalcemia y la hipoalbuminemia. Sin embargo, en algunos casos los abscesos pancreáticos pueden tener una presentación indolente o pueden ser clínicamente indistinguibles de un flemón pancreático no infectado.

Las complicaciones del absceso pancreático incluyen la perforación de la cavidad peritoneal, la cual en general es mortal, la perforación del estómago, duodeno o colon transverso, lo que a menudo producen hemorragia gastrointestinal; y la formación de abscesos intrabdominales satélites.

Diagnóstico En la mayoría de los pacientes la TC abdominal es la clave del diagnóstico. La aspiración percutánea con aguja guiada por TC es una manera segura y eficaz de establecer la presencia de infección pancreática y debe realizarse en cuanto se sospeche el diagnóstico. El ultrasonido ayuda a definir si existe una masa pancreática, pero no distingue en forma confiable entre un pseudoquiste y un absceso. Las radiografías de tórax suelen mostrar elevación del hemidiafragma, atelectasias y un derrame pleural.

Tratamiento Los abscesos pancreáticos se asocian con mortalidad muy alta, hasta de 100 por ciento si no se drenan. Es indispensable el drenaje quirúrgico agresivo; el drenaje percutáneo puede ser útil para el diagnóstico, para algunos abscesos recurrentes o para los abscesos bien delimitados. El tratamiento antibiótico vigoroso es importante, y deben administrarse antibióticos de amplio espectro que cubren organismos entéricos [*ver antes*, Peritonitis, Tratamiento] hasta que los cultivos del absceso o los hemocultivos revelen los agentes etiológicos.

ABSCEOS VISCERALES

Abscesos hepáticos

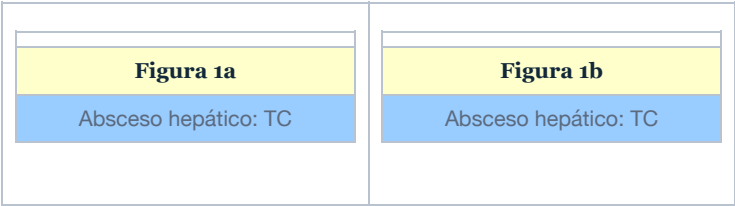
Ocurren abscesos hepáticos piógenos en varias circunstancias, incluyendo infección de las vías biliares, extensión directa de un sitio contiguo de infección, bacteremia portal por focos sépticos intrabdominales y traumatismo no penetrante. Pueden ocurrir abscesos hepáticos como resultado de bacteremia sistémica o como una complicación de la cirugía abdominal o del traumatismo abdominal penetrante, también pueden ser consecuencia de un carcinoma hepatocelular²³ o de procedimientos de drenaje biliar transhepático percutáneo en pacientes con cáncer e ictericia obstructiva. Los abscesos piógenos pueden ser únicos o múltiples.

Datos clínicos La fiebre es el síntoma más común, y se presenta en casi el 90 por ciento de los pacientes. Ocurren calosfríos y pérdida de peso en alrededor de la mitad de los casos. Debido a que el dolor abdominal espontáneo o a la palpación o la hepatomegalia existen en sólo la mitad de los casos, muchos de estos pacientes son estudiados como con fiebre de origen no determinado. En la mayor parte de los casos existe leucocitosis. La ictericia es poco frecuente, pero la fosfatasa alcalina sérica puede estar elevada en casi todos los pacientes. La ruptura de un absceso hepático, aunque rara, suele asociarse con dolor abdominal difuso y choque séptico.²⁴

Bacteriología Como otros abscesos intrabdominales, los abscesos piógenos del hígado son causados principalmente por bacterias enterales; dos terceras partes son polimicrobianos y por lo menos una tercera parte contiene anaerobios. *S. aureus* puede ser el organismo causal en pacientes con bacteremia y en niños. *Klebsiella* suele ser el responsable en los

abscesos que forman gas, que típicamente ocurren en pacientes con diabetes.²⁵ Los hemocultivos son positivos en alrededor de la mitad de los pacientes con un absceso piógeno del hígado y pueden ocurrir infecciones metastásicas.

Diagnóstico La TC es la técnica diagnóstica más exacta [ver figura 1], dando resultados positivos en hasta el 95 por ciento de los casos confirmados. El ultrasonido también es útil, con resultados positivos en el 80 por ciento de los casos confirmados. La clave inicial del diagnóstico puede encontrarse en la radiografía simple, que puede mostrar elevación del hemidiafragma, derrame pleural derecho o un nivel hidroaéreo.



El diagnóstico diferencial principal es un absceso hepático amibiano. Es más frecuente que los abscesos amibianos sean únicos y se localicen en el lóbulo derecho del hígado. El antecedente de un viaje o de diarrea puede ayudar a sospechar el diagnóstico. Un coproparasitoscópico que revela *Entamoeba histolytica* es muy indicativo, pero es frecuente que los exámenes de excremento sean negativos en los pacientes con amibiasis hepática. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con abscesos hepáticos amibianos tienen estudios serológicos positivos. Es menos frecuente que los quistes hepáticos o las neoplasias se confundan con abscesos hepáticos.

Tratamiento Aunque la cirugía era antes la base del tratamiento inicial en los pacientes con abscesos hepáticos piógenos, el drenaje percutáneo debe ser actualmente el procedimiento inicial en la mayoría de los pacientes. Deben administrarse antibióticos por vía intravenosa, con cobertura amplia para organismos enterales y estafilococos hasta que se aislen los patógenos específicos del absceso o de los hemocultivos. La enfermedad subyacente es la principal determinante de la mortalidad, que es mayor en pacientes con cáncer.²⁶ Se requiere tratamiento quirúrgico para los abscesos rotos, pero su mortalidad es alta, alcanzando un 44 por ciento.²⁴

Abscesos esplénicos

Los abscesos esplénicos son poco frecuentes,²⁷ y a diferencia de otros abscesos intrabdominales con frecuencia son de origen bacterémico, en especial en pacientes con endocarditis. En otros pacientes pueden existir factores predisponentes, como hemoglobinopatías, vasculitis con infarto esplénico, traumatismos e inmunosupresión. Son frecuentes la fiebre, calosfríos, y el dolor en el cuadrante superior izquierdo del abdomen. Si se afecta el polo superior del bazo pueden predominar los síntomas diafragmáticos, pleurales y pulmonares, pero los síntomas peritoneales son más frecuentes cuando la infección se localiza en el polo inferior. Entre los organismos causales se encuentran *S. aureus*, estreptococos, *Salmonella* y bacterias enterales; los hongos son frecuentes en los pacientes inmunosuprimidos. La TC y el ultrasonido son los estudios radiográficos más útiles. Es indispensable administrar el tratamiento antibiótico adecuado. Antes se consideraba que era necesario realizar esplenectomía, pero en algunos casos seleccionados puede ser suficiente con realizar drenaje quirúrgico o percutáneo, o incluso con la administración sólo de antibióticos. Se requiere más experiencia para determinar cuál es el tratamiento óptimo para estas infecciones poco frecuentes.

Bibliografía

1. Johnson CC, Baldessarre J, Levison ME: Peritonitis: update on pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Infect Dis* 24:1035, 1997
2. Bhuva M, Ganger D, Jensen D: Spontaneous bacterial peritonitis: an update on evaluation, management, and prevention. *Am J Med* 97:169, 1994 [PMID 8059783]
3. Munoz P, Fernandez-Baca V, Palaez T, et al: *Aeromonas* peritonitis. *Clin Infect Dis* 18:32, 1994
4. Gilbert JA, Kamath PS: Spontaneous bacterial peritonitis: an update. *Mayo Clin Proc* 70:365, 1995 [PMID 7898143]
5. Wilson SE, Hopkins JA: Clinical correlates of anaerobic bacteriology in peritonitis. *Clin Infect Dis* 20(suppl 2):S251, 1995
6. Murata GH, Fox L, Tzamaloukas AH: Predicting the course of peritonitis in patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Arch Intern Med* 153:2317, 1993
7. Farber MS, Abrams JH: Antibiotics for the acute abdomen. *Surg Clin North Am* 77:1395, 1997
8. Singh N, Gayowski T, Yu VL, et al: Trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 122:595, 1995 [PMID 7887554]
9. Memon MA, Fitzgibbons RJ Jr: The role of minimal access surgery in the acute abdomen. *Surg Clin North Am* 77:1333, 1997 [PMID 9431343]
10. Nathens AB, Rotstein OD: Therapeutic options in peritonitis. *Surg Clin North Am* 74:677, 1994 [PMID 8197537]
11. Cooper GS, Shlaes DM, Salata RA: Intra-abdominal infection: differences in presentation and outcome between younger patients and the elderly. *Clin Infect Dis* 19:146, 1994
12. McClean KL, Sheehan GJ, Harding GK: Intra-abdominal infection: a review. *Clin Infect Dis* 19:100, 1994 [PMID 7948510]
13. Gupta H, Dupuy DE: Advances in imaging of the acute abdomen. *Surg Clin North Am* 77:1245, 1997 [PMID 9431338]
14. Gazelle GS, Mueller PR: Abdominal abscess: imaging and intervention. *Radiol Clin North Am* 32:913, 1994 [PMID 8085004]
15. Rao PM, Rhea JT, Novelline RA, et al: Helical CT technique for the diagnosis of appendicitis: prospective evaluation of a focused appendix CT examination. *Radiology* 202:139, 1997 [PMID 8988203]
16. Oyen WJ, Claessens RA, van der Meer JW, et al: Indium-111-labeled human nonspecific immunoglobulin G: a new radiopharmaceutical for imaging infectious and inflammatory foci. *Clin Infect Dis* 14:1110, 1992 [PMID 1600013]
17. Montgomery RS, Wilson SE: Intraabdominal abscesses: image-guided diagnosis and therapy. *Clin Infect Dis* 23:28, 1996 [PMID 8816124]
18. Lambiase RE, Deyoe L, Cronan JJ, et al: Percutaneous drainage of 335 consecutive abscesses: results of primary drainage with 1-year follow-up. *Radiology* 184:167, 1992
19. Nichols RL, Smith JW, Garcia RY, et al: Current practices of preoperative bowel preparation among North American colorectal surgeons. *Clin Infect Dis* 24:609, 1997

20. Brook I, Frazier EH: Aerobic and anaerobic microbiology of retroperitoneal abscesses. Clin Infect Dis 26:938, 1998 [PMID 9564479]
21. Santaella RO, Fishman EK, Lipsett PA: Primary vs secondary iliopsoas abscess. Arch Surg 130:1309, 1995 [PMID 7492279]
22. Brook I, Frazier EH: Microbiological analysis of pancreatic abscess. Clin Infect Dis 22:384, 1996 [PMID 8838210]
23. Rintoul R, O'Riordan MG, Laurenson IF, et al: Changing management of pyogenic liver abscess. Br J Surg 83:1215, 1996 [PMID 8983609]
24. Chou F-F, Sheen-Chen SM, Lee TY: Rupture of pyogenic liver abscess. Am J Gastroenterol 90:767, 1995
25. Chou F-F, Sheen-Chen SM, Chen YS: The comparison of clinical course and results of treatment between gas-forming and non-gas-forming pyogenic liver abscess. Arch Surg 130:401, 1995
26. Yeh TS, Jan YY, Jen LB, et al: Hepatocellular carcinoma presenting as pyogenic liver abscess: characteristics, diagnosis, and management. Clin Infect Dis 26:1224, 1998
27. Ooi LL, Leong SS: Splenic abscesses from 1987 to 1995. Am J Surg 174:87, 1997

Figuras

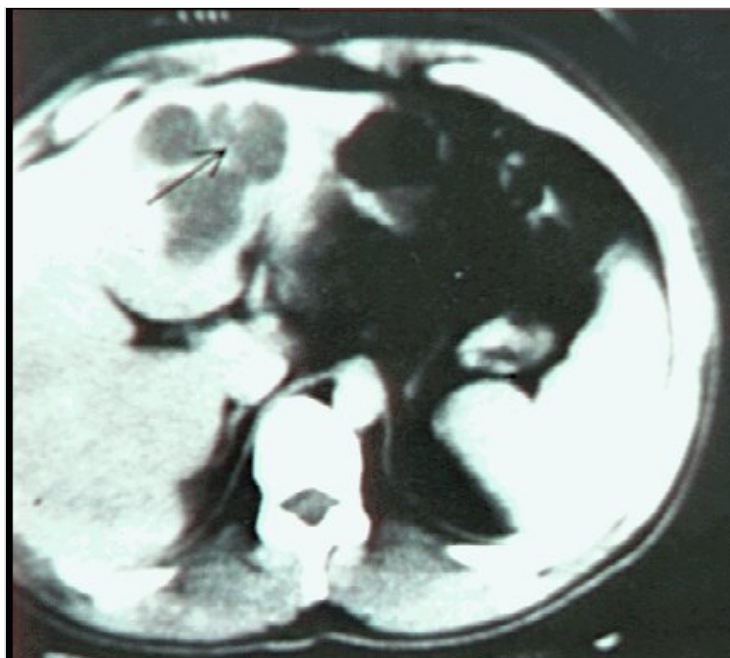


Figura 1a Absceso hepático: TC La TC inicial (a) muestra un absceso hepático multilocular (flecha). El estudio en (b) muestra resolución del absceso cuatro días después del drenaje percutáneo del mismo.

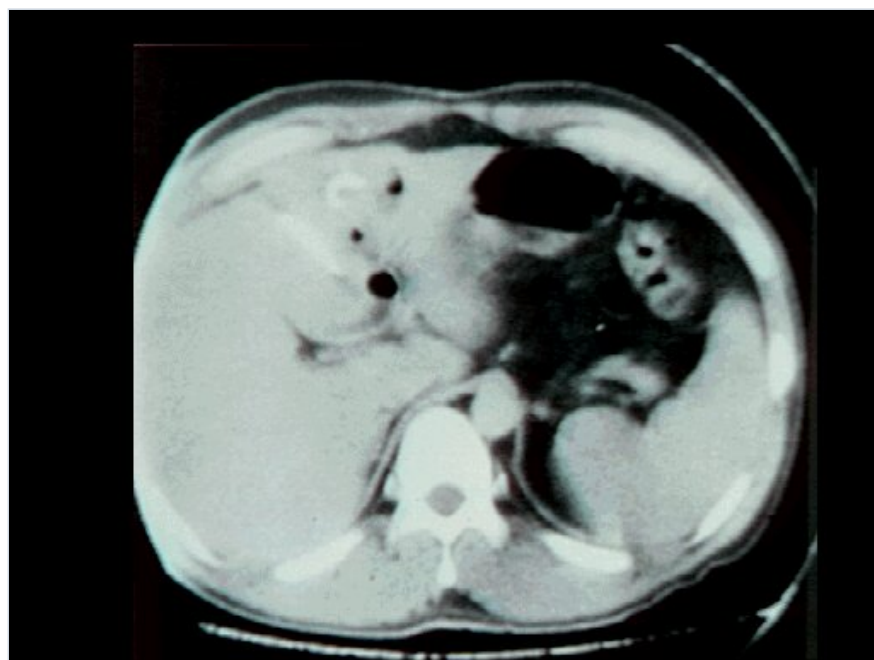


Figura 1b Absceso hepático: TC La TC inicial (a) muestra un absceso hepático multilocular (flecha). El estudio en (b) muestra resolución del absceso cuatro días después del drenaje percutáneo del mismo.

XXII ENFERMEDADES DE TRASMISION SEXUAL

DR. ADOLF W. KARCHMER

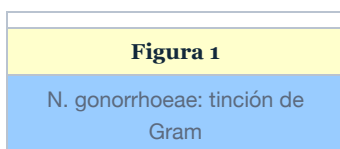
De las muchas enfermedades transmitidas por vía sexual, en este capítulo se analizan la gonorrea, el chancroide, el granuloma inguinal, la uretritis no gonocócica, la enfermedad inflamatoria pélvica aguda, la vaginitis, la enfermedad anorrectal y algunas infecciones del varón homosexual. Otras enfermedades de transmisión sexual que se analizan en otras partes de la obra son la sífilis, el linfogranuloma venéreo, la infección por virus herpes simple y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

Infecciones producidas por *Neisseria gonorrhoeae*

N. gonorrhoeae, agente causal de la gonorrea, invade por lo general las superficies epiteliales columnares y de transición de las vías genitourinarias y sus apéndices. La infección puede adquirirse a través de otras mucosas como la conjuntiva, faríngea y del canal anal. Los sitios no mucosos son infectados por diseminación hematógena.

AGENTE CAUSAL

Los gonococos son frágiles y exigentes, en los frotis de especímenes clínicos aparecen típicamente como diplococos gram negativos, intracelulares, de forma arriñonada, apareados con sus superficies aplanadas en oposición [ver figura 1]. Los gonococos crecen con mayor facilidad sobre agar chocolate en una atmósfera enriquecida con bióxido de carbono al 5-10 por ciento. Sólo las dos especies de *Neisseria* patógenas para el ser humano, *N. gonorrhoeae* y *N. meningitidis*, pueden crecer sobre el medio de cultivo selectivo o de Thayer-Martin. Aunque todas las *Neisseria* dan una prueba oxidasa positiva, el gonococo puede diferenciarse del meningococo por su capacidad para metabolizar la glucosa, pero no la maltosa, sucrosa o lactosa.



La superficie de los gonococos es compleja y contribuye mucho a la patogenicidad del organismo.^{1,2} Las proyecciones vellosas, denominadas fimbrias o pili, que se proyectan desde la superficie del gonococo, facilitan la fijación del organismo a células epiteliales humanas no ciliadas y los protegen de la fagocitosis por leucocitos polimorfonucleares y macrófagos. Además, las proteínas I y II y el lipopolisacárido de la membrana exterior de los gonococos tienen funciones importantes en la patogenia. La proteína II media también la fijación de los gonococos a las células epiteliales humanas. Una vez que los organismos se adhieren a las células endoteliales, la proteína I migra de la membrana del gonococo hacia la membrana citoplásmica de las células humanas, un evento que facilita un proceso endocítico en el que organismos viables son transportados a través del epitelio. Después de que el gonococo se fija a las células epiteliales, el lipopolisacárido, una endotoxina potente, causa disminución de la actividad ciliar así como desprendimiento de las células ciliadas. Los gonococos liberan también proteasas de IgA, que inactivan a los anticuerpos IgA secretorios. Tipos específicos de proteína I se asocian con resistencia del gonococo a la actividad bactericida del suero normal, una propiedad que participa en la diseminación de estos organismos más allá del tracto genitourinario. El lipopolisacárido estimula el proceso inflamatorio

que caracteriza la gonorrea clínica.

Con frecuencia se aíslan gonococos resistentes a penicilina, ampicilina y tetraciclinas de pacientes tratados en clínicas públicas por enfermedades de transmisión sexual, y es posible que estas cepas sean representativas de las que existen en general en los Estados Unidos. Las mutaciones cromosómicas median la resistencia en la mayoría de las cepas aisladas resistentes a antibióticos. Además, desde 1975 se notificó de cepas de gonococos muy resistentes a penicilina por la producción de una penicilinasa mediada por un plásmido. Desde entonces, *N. gonorrhoeae* productora de penicilinasa (NGPP) se ha vuelto un organismo endémico en los Estados Unidos, con especial prevalencia en las costas.³ Se han identificado gonococos con gran resistencia a tetraciclinas que es mediada por un plásmido (i.e., gonococos que tienen concentraciones inhibitorias mínimas de tetraciclinas de 16 µg/ml o mayores), denominados NGRT (*Neisseria gonorrhoeae* resistente a tetraciclinas), en un principio en el este de Estados Unidos, pero en la actualidad se han diseminado.^{3,4} Los gonococos resistentes a espectinomicina son una causa frecuente de gonorrea en el personal militar norteamericano en Corea del Sur, y se han detectado en forma esporádica en los Estados Unidos. Aunque la resistencia a espectinomicina es causada por una mutación cromosómica específica, los organismos aislados en los Estados Unidos han sido resistentes a penicilinas, tetraciclinas y cefoxitina. Este dato sugiere que surgió resistencia a espectinomicina en gonococos que ya tenían resistencia cromosómica a otros antibióticos.⁵

Más del 20 por ciento de los gonococos examinados como parte de un proyecto de investigación nacional fueron resistentes a la penicilina y tetraciclina.³ En 1989, NGRP y NGRT correspondieron respectivamente al 7.4 y 4.9 por ciento de las cepas aisladas.⁶ Se ha encontrado resistencia a espectinomicina en cepas esporádicas, y no se han detectado gonococos resistentes a ceftriaxona. Las características clínicas, epidemiológicas y demográficas no distinguen las infecciones causadas por *N. gonorrhoeae* resistente a antibióticos. Debido a que es necesario tomar decisiones terapéuticas en cada paciente individual en ausencia de información sobre la sensibilidad del organismo infectante a los antibióticos, y con frecuencia sin conocer los datos de sensibilidad en la región geográfica, se recomienda usar ceftriaxona de rutina para el tratamiento de la gonorrea.

EPIDEMIOLOGIA

En los Estados Unidos la gonorrea alcanza proporciones pandémicas. Es particularmente prevalente en los ambientes urbanos socioeconómicamente bajos aunque se encuentra en cualquier medio social. También ocurre en todas las edades, aunque el 90 por ciento de los casos se presentan entre adolescentes y adultos jóvenes.

Los hombres y las mujeres con gonorrea asintomática sirven como fuente para la diseminación activa de la gonorrea. Estudios bacteriológicos extensos en mujeres en varias situaciones clínicas demuestran que existe un gran reservorio de infección gonocócica asintomática. La mayoría de los hombres con infección gonocócica uretral desarrollan síntomas y buscan tratamiento, pero algunos son infectados durante periodos prolongados y experimentan sólo síntomas leves o ninguno. Los cultivos uretrales de los contactos masculinos asintomáticos de mujeres con gonorrea sintomática revelaron que el 40 por ciento de los hombres estaban infectados.⁷ Los gonococos fueron aislados de la uretra del 2.2 por ciento de los hombres sexualmente activos reclutados en servicio militar que tenían síntomas mínimos o ninguno.⁷ El tratamiento de la gonorrea, sin considerar el sexo del paciente, requiere la identificación y tratamiento de los contactos sexuales infectados y asintomáticos para evitar la reinfección y la diseminación ulterior de la enfermedad.

MANIFESTACIONES CLINICAS

Las manifestaciones clínicas de la gonorrea dependen del sitio de inoculación, edad y sexo del paciente, duración de la infección y de la extensión local o sistémica de la enfermedad.

Gonorrea en el hombre

La gonorrea en el masculino heterosexual se presenta típicamente como una uretritis anterior con un exudado uretral purulento espontáneo y disuria. La uretritis es precedida por un periodo de incubación de tres a cuatro días en promedio, pero puede extenderse hasta 14 o más días. La infección faríngea es poco común. Antes de contar con un tratamiento antimicrobiano eficaz, la gonorrea daba lugar a epidermitis, prostatitis e infección de glándulas parauretrales y tejidos blandos adyacentes; en la actualidad estas complicaciones son muy raras. Sin tratamiento, la uretritis gonocócica causa estenosis uretral. En el hombre la principal entidad que debe distinguirse de la uretritis por gonococos es la uretritis no gonocócica (UNG). Entre los homosexuales masculinos, la infección gonorreica no sólo llega a afectar la uretra sino también el canal anal (de 30 a 55 por ciento)⁸ y la faringe (20 por ciento).⁹

Gonorrea en la mujer

El cuadro clínico de la infección gonocócica en la mujer es muy diverso. Los sitios en los que se aíslan los organismos, en orden decreciente de frecuencia, son el canal endocervical, la uretra, el canal anal y la faringe.¹⁰ La infección del canal anal puede ser consecuencia de autoinoculación por secreciones vaginales infectadas o por contacto entre el pene y el ano, con o sin coito rectal. Las infecciones faríngeas son consecuencia del felatio.

Es difícil atribuir los síntomas a la infección gonocócica en la mujer. La infección del canal endocervical suele ser asintomática y se caracteriza solo por secreción mucopurulenta en el orificio cervical. De la misma manera, la infección anal suele ser asintomática. Con frecuencia la mujer con gonorrea tiene varios patógenos de transmisión sexual en su tracto genital, lo que complica atribuir los síntomas a la infección por un organismo específico. A pesar de ello, puede afirmarse que la infección gonocócica en la mujer se asocia con flujo vaginal, molestia de la porción inferior del abdomen y hemorragia uterina anormal. La infección del canal anal puede ocasionar síntomas de proctitis semejantes a los vistos en varones homosexuales. Aunque la infección faríngea puede causar una faringitis aguda exudativa, con frecuencia es asintomática.⁹

La gonorrea en la mujer también puede manifestarse como uretritis o trigonitis con disuria, urgencia, frecuencia, piuria y, en ocasiones, hematuria. En ausencia de bacteriuria, estos síntomas se denominan síndrome uretral agudo y en la mujer con vida sexual activa obligan a investigar infección por *N. gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*. El ordeñamiento de la uretra a través de la vagina puede proporcionar un exudado que contiene gonococos, que son visibles en la tinción de Gram. Entre las complicaciones de la gonorrea en la mujer se incluyen perihepatitis (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis), la enfermedad inflamatoria pélvica aguda, absceso de las glándulas de Bartholin, conjuntivitis e infección diseminada. La enfermedad inflamatoria pélvica aguda es la complicación más frecuente y ocurre en el 10 a 20 por ciento de las mujeres infectadas. Además, la gonorrea durante el embarazo puede tener un papel importante en los partos prematuros y el bajo peso al nacer del neonato.¹¹

Las mujeres sometidas a histerectomía continúan siendo vulnerables a la infección por *N. gonorrhoeae*. En un estudio, la frecuencia de gonorrea entre las mujeres después de histerectomía fue casi igual que a la observada en el grupo control. En estos pacientes, es más probable que los gonococos sean aislados de la uretra, aunque también pueden recuperarse a partir de la vagina y el canal anal.¹²

Infección gonocócica en lactantes y niños

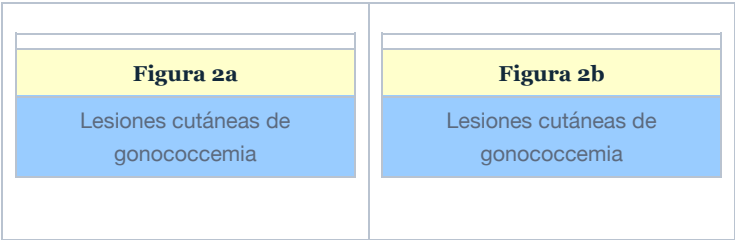
La infección gonocócica en la infancia es causada por contaminación del neonato durante el nacimiento o por contaminación accidental por un adulto infectado tiempo después. La infección gonocócica materna en el momento del parto puede causar oftalmia gonocócica neonatal, a pesar de la profilaxis de los ojos con nitrato de plata, o puede producir una infección primaria en la región anogenital, orofaríngea o umbilical del niño.¹³ La infección de estos sitios puede causar diseminación de la infección gonocócica en el recién nacido.¹⁴ Para disminuir la morbilidad debida a gonorrea neonatal, así

como la salpingitis, la corioamnioitis y la infección diseminada, es necesario detectar y tratar a las mujeres embarazadas infectadas.

La infección en los niños prepúberes suele ser resultado de la actividad sexual precoz o de vejación. Con excepción de la vulvovaginitis gonocócica, que ocurre sólo en niñas prepúberes, la infección por gonococos en los niños antes de la pubertad se asemeja a la de los adultos.¹⁵ El canal anal y la faringe son infectados a menudo, pero rara vez producen síntomas. Estas áreas y las regiones genitales deben cultivarse en forma rutinaria cuando se sospecha enfermedad gonocócica en los niños antes de la pubertad.

Enfermedad gonocócica diseminada

La enfermedad gonocócica diseminada, a menudo denominada síndrome artritis-dermatitis, se desarrolla cuando se invade el torrente sanguíneo, y puede originarse a partir de cualquiera de los sitios primarios de infección, ya sea sintomático o asintomáticos. El síndrome es más común en las mujeres, y el riesgo es mayor durante el periodo menstrual y en el segundo y tercer trimestre del embarazo. En la actualidad la infección diseminada por gonococos es la causa más común de artritis infecciosa en los adultos jóvenes. La infección se caracteriza por una fase inicial bacterémica febril y variablemente tóxica, durante la cual se observan lesiones cutáneas, artralgias poliarticulares y tenosinovitis.¹⁶ Los derrames articulares son raros y si se obtiene líquido sinovial en este estadio, contiene menos de 20,000 leucocitos/mm³ y es estéril. Las lesiones cutáneas diseminadas con predominio acral son eritematosas y tienen de 5 a 15 mm de diámetro, a menudo son dolorosas y papulares y tienen un centro pustular, hemorrágico o necrótico [*ver figura 2*]. Los gonococos rara vez se recuperan de los cultivos de raspado de lesiones cutáneas; se obtienen mejores resultados mediante el cultivo de una muestra de piel de una biopsia en sacabocado. En el 55 por ciento de los casos, el microorganismo puede identificarse por tinción de anticuerpo fluorescente directo específico de raspado de lesiones cutáneas pustulares.¹⁷ Durante los primeros dos o tres días del síndrome artritis-dermatitis, el 50 por ciento de los pacientes tiene hemocultivos positivos.



El estadio subsecuente se observa una semana o más después del inicio y se caracteriza por resolución espontánea de la bacteremia, resolución de las lesiones cutáneas y la aparición de una artritis monoarticular u oligoarticular con líquido sinovial purulento. Aunque en este momento los cultivos sanguíneos suelen ser estériles, se pueden aislar gonococos del líquido sinovial en cuando menos el 50 por ciento de los casos. Más del 90 por ciento de los pacientes con infección diseminada tiene algún síntoma articular o periarticular. En cerca del 20 por ciento de los casos, la enfermedad no se ajusta al patrón secuencial, pero combina varios aspectos de ambos estadios o se manifiesta inicialmente como una artritis purulenta, con ausencia del estadio bacterémico.

La enfermedad gonocócica diseminada debe considerarse en todas las personas sexualmente activas que cursan con una artritis aguda o con poliartalgias y un exantema cutáneo. El diagnóstico diferencial es amplio. Una combinación de síntomas articulares y cutáneos similar a la enfermedad gonocócica diseminada se observa algunas veces en la enfermedad del suero, hepatitis B aguda, eritema multiforme, sarcoidosis con eritema nodoso, vasculitis cutánea como la púrpura de Henoch-Schönlein, y la septicemia producida por una variedad de microorganismos, en especial por *Staphylococcus aureus* o *Pseudomonas aeruginosa*. Aunque la meningococemia crónica generalmente se acompaña de una erupción petequiral, puede asociarse con lesiones cutáneas indistinguibles de las observadas en la gonococemia. Cuando sólo ocurren artritis y uretritis, el síndrome de Reiter puede confundirse con enfermedad diseminada.¹⁸ Una respuesta rápida (72 horas)

de la fiebre y artritis al tratamiento con antibióticos sugiere la presencia de gonococemia, más que de síndrome de Reiter.

Con poca frecuencia se desarrolla endocarditis o meningitis como consecuencia de la gonococemia. La presencia de soplos valvulares nuevos, embolias arteriales, esplenomegalia o cultivos sanguíneos positivos persistentes después del quinto día del inicio de los síntomas de la gonococemia sugiere una endocarditis. La presencia de artralgias o artritis al principio de una meningitis por diplococos gram negativos apoya al gonococo como el agente causal (los síntomas articulares son relativamente raros en la fase aguda de la meningitis meningocócica). Por lo tanto, cuando los síntomas articulares acompañan a una meningitis por diplococos gram negativos, están indicados los cultivos de todas las puertas de entrada potencial de los gonococos.

DIAGNOSTICO

Siempre que se sospeche infección por *N. gonorrhoeae* en personas con actividad sexual deben realizarse los cultivos adecuados. Debido a que la infección asintomática es prevalente y los cultivos de escrutinio son económicos y sensibles, la obtención de cultivos endocervicales de mujeres con vida sexual activa seleccionadas durante la visita ginecológica de rutina y el tratamiento de las que tengan resultados positivos reduce no sólo la morbilidad, sino también los costos de atención médica.¹⁹ Puede esperarse una buena relación costo-beneficio cuando la prevalencia de la gonorrea sea mayor del 1.5 por ciento. Esta prevalencia es la esperada entre mujeres que indican contacto con una persona con una infección de transmisión sexual, múltiples compañeros sexuales en forma reciente, antecedente de gonorrea o sífilis o actividad sexual a los 16 o menos años de edad.

El diagnóstico definitivo se realiza con el aislamiento de los gonococos en el paciente. Son de utilidad los frotis teñidos con Gram de exudados de la uretra o de muestras de cervix recientes. Cuando se observan diplococos gram negativos típicos dentro de tres o más leucocitos polimorfonucleares puede hacerse un diagnóstico tentativo. En los hombres, la especificidad y sensibilidad de estos hallazgos en los frotis de exudados de uretra es mayor de 90 por ciento.²⁰ La especificidad de los frotis teñidos con gram de exudados cervicales es superior al 90 por ciento pero la sensibilidad es de solamente el 65 por ciento.²¹ Los frotis teñidos con Gram de muestras de líquido ceforraquídeo o sinovial pueden revelar microorganismos *Neisseria*, pero no permiten hacer un diagnóstico etiológico tentativo ya que los meningococos a menudo infectan estos líquidos.

El empleo de medios de cultivo selectivos, como el de Thayer-Martin o el de *transgrow*, aumentan considerablemente la identificación de *N. gonorrhoeae* a partir de endocervix, uretra, recto y faringe. El medio de cultivo selectivo, mantenido a temperatura ambiente, debe inocularse rápida y densamente y colocar de inmediato el cultivo en el aire suplementado con CO₂ de un frasco con una vela. El medio de transporte está disponible en una pequeña ampollita suplementada con bióxido de carbono. Este sistema es ideal para práctica de consultorio. Los cultivos deben colocarse en una incubadora durante el mismo día en que fueron obtenidos. Las colonias gonocócicas típicas obtenidas en estos medios deben confirmarse por tinción de gram, reacción oxidasa y metabolismo del azúcar o por técnicas de anticuerpo fluorescente específico. Es importante confirmar que las cepas aisladas sean identificadas específicamente como *N. gonorrhoeae*, en especial cuando se toman de sitios donde también se encuentra *N. meningitidis*. Las muestras de LCR y sinovial no deben cultivarse sobre el medio de Thayer-Martin o de transporte, los cuales suprimen el crecimiento de patógenos que no pertenecen a *Neisseria*. Cuando se obtienen muestras de sitios que en condiciones normales son estériles, éstas deben sembrarse en medios de rutina y agar chocolate.

Todos los sitios infectados o potencialmente infectados deben cultivarse, ya sea que estén o no presentes síntomas locales. Los cultivos endocervicales son positivos en un examen único en el 80 a 95 por ciento de pacientes infectadas.^{10, 22} El porcentaje puede ser más elevado en los cultivos tomados durante o inmediatamente antes de la menstruación. Un cultivo rectal obtenido simultáneamente identificará un cinco por ciento adicional de mujeres infectadas a pesar de cultivos cervicales negativos.²² Si se practica felatio, también deben obtenerse cultivos de la faringe. Los cultivos de la uretra

femenina están indicados cuando hay datos de uretritis clínica o si se ha extirpado el útero. En todos los hombres deben tomarse cultivos uretrales; en los homosexuales masculinos deben tomarse cultivos de faringe o recto.

En la actualidad se cuenta con pruebas diagnósticas con base inmunológica, incluyendo pruebas de inmunofluorescencia directa y un ensayo inmunosorbente ligado a enzimas (ELISA) indirecto. Para la evaluación de la secreción uretral en hombres, estas pruebas orientan muy poco más que la tinción de Gram. Aunque las pruebas inmunológicas pueden ser más sensibles y específicas que las tinciones de Gram para la detección de gonococos en las muestras cervicales, no son mejores ni han remplazado a los cultivos para la detección confiable de *N. gonorrhoeae* en el sitio de entrada genital.

El diagnóstico de infección gonocócica diseminada puede establecerse aislando *N. gonorrhoeae* de la sangre o líquido sinovial, aunque en un paciente con un cuadro clínico típico este diagnóstico suele basarse en el aislamiento de gonococos del tracto urogenital, faringe o recto del paciente o de su compañero sexual. Si los síntomas no se resuelven con prontitud (48 a 72 horas) cuando se administra el tratamiento antimicrobiano, debe sospecharse infección por gonococos resistentes o un diagnóstico incorrecto.

Es esencial la obtención de muestras apropiadas. Para obtener una muestra en un hombre que no tiene exudado uretral es preferible utilizar una asa bacteriológica de alambre o un hisopo uretrogenital con alginato de calcio en la punta, los cuales se introducen de 2 a 4 cm en la uretra anterior. Para la obtención de un cultivo endocervical, se limpia el cérvix con algodón estéril y posteriormente se inserta un hisopo con un algodón en la punta 2 cm dentro del canal endocervical y se hace girar. Los cultivos rectales se consiguen introduciendo un hisopo estéril con algodón en la punta de 2 a 3 cm dentro del canal anal. Los hisopos contaminados con materia fecal deben desecharse y obtenerse otra muestra.

TRATAMIENTO

Deben considerarse múltiples factores al seleccionar el tratamiento óptimo para la gonorrea. La resistencia potencial de una cepa infectante de *N. gonorrhoeae* es de gran importancia porque la menor sensibilidad a los antimicrobianos se asocia con mayor porcentaje de fracasos con los agentes respectivos. El sitio de infección influye también en la eficacia del tratamiento. El tratamiento de dosis única erradica de modo uniforme la gonorrea urogenital no complicada (i.e., uretritis y cervicitis) causada por una cepa sensible. Por el contrario, las infecciones anales y faríngeas no siempre se curan con tratamiento de una sola dosis, incluso cuando las cepas son sensibles al antimicrobiano administrado. Las infecciones invasoras o diseminadas como la salpingitis, el síndrome de artritis-dermatitis, la endocarditis y la meningitis requieren de tratamiento parenteral con dosis múltiples. La posibilidad de infección concomitante con otros patógenos transmitidos por vía sexual también es importante. Por último, deben considerarse la toxicidad del esquema, la posibilidad de que el paciente lo cumpla, el costo directo del agente antimicrobiano y el costo asociado con el diagnóstico y seguimiento.

Entre las cepas aisladas de áreas dispersas en los Estados Unidos, se ha observado mayor prevalencia de NGRP, NGRT y gonococos con resistencia cromosómica a penicilinas y tetracilinas, lo que hace que la penicilina, la ampicilina, la amoxicilina y las tetraciclinas sean poco adecuadas para el tratamiento de rutina de esta infección. Por el contrario, no se han detectado en ese país cepas resistentes a ceftriaxona. Esta observación, aunada a la eficacia de este medicamento en dosis única en los diversos sitios de infección, ha hecho que la ceftriaxona se convierta en el medicamento de elección para el tratamiento de la mayoría de las formas de gonorrea [ver tabla 1].²³⁻²⁶ Una dosis única de ceftriaxona (ya sea de 125 o 250 mg) proporciona concentraciones de antibiótico que son bactericidas para los gonococos en sangre y en las superficies mucosas. Aunque la dosis recomendada de ceftriaxona ha sido de 250 mg, los datos farmacocinéticos y de susceptibilidad y los resultados de los estudios que emplearon una dosis de 62.5 mg, sugieren que una dosis de 125 mg es adecuada como tratamiento de rutina. Esta dosis posee un margen terapéutico comparable con el de otras formas de tratamiento recomendadas.²⁴

Tabla 1 Tratamiento recomendado para la infección gonocócica

Tipo de infección	Esquemas terapéuticos*	Comentarios
Infección anogenital no complicada	Ceftriaxona, 125 mg I.M. en una sola dosis, o Cefixima, 400 mg v.o. en una sola dosis, o Ciprofloxacina, 500 mg v.o. en una sola dosis,⁺ u Ofloxacina, 400 mg v.o. en una sola dosis,⁺ o Espectinomicina, 2 g I. en una sola dosis,⁺⁺ más doxiciclina, 100 mg v.o. b.i.d. durante 7 días, para tratar la posible infección con <i>Chlamydia trachomatis</i>^S	Puede usarse el estearato la base de eritromicina (500 mg v.o. t.i.d.) o el etilsuccinato de eritromicina (800 mg v.o. q.i.d.) durante 7 días para tratar a <i>C. trachomatis</i> si la doxiciclina (i.e., cualquier tetraciclina) está contraindicada, si no se toleran las dosis de eritromicina, puede administrarse la mitad de la dosis recomendada durante 14 días La azitromicina, 1 g v.o. en una sola dosis también es eficaz como tratamiento para <i>C. trachomatis</i> La ceftriaxona, en especial si va seguida de un esquema de 7 días de doxiciclina o eritromicina, puede ser un tratamiento eficaz para la sífilis en incubación
Infección faríngea	Ceftriaxona, 125 mg I.M. en una sola dosis, o Ciprofloxacina, 500 mg v.o. en una sola dosis,⁺ u Ofloxacina, 400 mg v.o. en una sola dosis, o Trimetoprim-sulfametoxazol (80 mg/400 mg), 9 tabletas v.o. en una sola dosis diaria durante 5 días^{+ ++}	La espectinomicina en una sola dosis es ineficaz contra la infección faríngea La cefotaxima (una dosis de 400 mg) parece ser eficaz contra la infección faríngea, pero hay pocos datos al respecto
Infección anogenital no complicada durante el embarazo	Ceftriaxona, 125 mg I.M. en una sola dosis, o Espectinomicina, 2 g I.M. en una sola dosis	Quizá la cefixima sea eficaz, pero no hay datos que lo comprueben El trimetoprim- sulfametoxazol, la doxiciclina (i.e., cualquier tetraciclina) y las quinolonas están contraindicadas durante el embarazo Debe usarse eritromicina, en las dosis mencionadas antes, para la coinfección por <i>C. trachomatis</i>; el estolato de eritromicina está contraindicado durante el embarazo, la seguridad de la azitromicina durante el embarazo no está bien establecida
Infección diseminada(síndrome de artritis-dermatitis)	Ceftriaxona, 1 g I.M. o I.V. cada 24 h, después de mejoría clara durante 48 horas, el tratamiento puede cambiarse a cefixima	Además, tratar la posible coinfección con <i>C. trachomatis</i> . Si se administra durante 10 días, la ofloxacina es eficaz para <i>C. trachomatis</i>

	(400 mg v.o. b.i.d.), ciprofloxacina (500 mg v.o. b.i.d.) u ofloxacina (400 mg v.o. b.i.d.) por un mínimo de 7 días Se requieren esquemas más prolongados y dosis más altas de ceftriaxona para la meningitis, endocarditis y osteomielitis	Puede usarse cefotaxima (1 g I.V. c 8 hr) o ceftizoxima (1 g I.V. c 8 hr) en lugar de ceftriaxona, pero no ofrecen ventaja clínica La espectinomicina (2 g I.M. c 12 h por 7 días) es eficaz para los pacientes alérgicos a las cefalosporinas. Puede usarse ciprofloxacina u ofloxacina I.V. en dosis ajustadas para el tratamiento inicial en pacientes alérgicos⁺⁺
Conjuntivitis	Ceftriaxona, 1 g I.V. o I.M. en una sola dosis más irrigación del ojo con solución salina o solución oftálmica amortiguadora en una ocasión	El tratamiento tópico solo no es adecuado Deben instituirse precauciones para heridas durante 24 hr para reducir el riesgo de contagio
Epididimitis aguda	Ceftriaxona, 250 mg I.M. en una sola dosis, u Ofloxacina, 300 mg v.o., b.i.d. durante 10 días	Si se usa ceftriaxona, tratar la coinfección por <i>C. trachomatis</i> con doxiciclina o eritromicina en las dosis ya mencionadas, continuar el tratamiento durante 10 días Si se usa ofloxacina durante 10 días no se requiere tratamiento adicional contra <i>C. trachomatis</i> Puede usarse espectinomicina (2 g I.M. en una sola dosis) seguida de tratamiento para <i>C. trachomatis</i> Para la epididimitis en varones homosexuales, administrar trimetoprim-sulfametoxazol, un aminoglucósido, dosis mayores de cefalosporinas de amplio espectro u ofloxacina (400 mg b.i.d.) para tratar los organismos fecales comensales, a menos que se detecten gonococos o <i>C. trachomatis</i>
Oftalmitis neonatal	Ceftriaxona, 25 a 50 mg/kg I.V. o I.M. en dosis única (sin exceder 125 mg) más irrigación ocular, como anotado para el adulto Con frecuencia los pediatras tratan a los niños con ceftriaxona durante 48 a 72 horas hasta que se descarta por los cultivos enfermedad diseminada	El diagnóstico debe demostrarse por cultivo para evitar confusión con <i>Moraxella catarrhalis</i> u otras especies de <i>Neisseria</i> Deben usarse precauciones de aislamiento y para heridas durante 24 hr para reducir el riesgo de contagio La madre y su compañero sexual deben ser tratados también, investigándose infección por <i>C. trachomatis</i>

		Debe considerarse también infección por <i>C. trachomatis</i> si la respuesta al tratamiento no es satisfactoria [§] , evalúe al niño en busca de sífilis
Infección neonatal diseminada	Ceftriaxona, 25 a 50 mg/kg I.V. o I.M. c. 24 h durante 7 días, o Cefotaxima, 25 a 50 mg/kg I.V. c 12 h por 7 días Para la meningitis usar dosis máximas por periodos más largos (ver comentarios)	
Colonización neonatal (durante el parto de una madre infectada)	Ceftriaxona, 25 a 50 mg/kg I.V. o I.M. en una sola dosis (no exceder 125 mg)	
Vulvovaginitis, uretritis, proctitis, faringitis en la infancia.	Ceftriaxona, 125 mg I.M. en una sola dosis, o Espectinomicina, 40 mg/kg I.M. divididos en dos sitios (dosis máxima 2 g) ⁺⁺	Los estrógenos tópicos o sistémicos no son benéficos en la vulvovaginitis La espectinomicina es ineficaz para la faringitis Las cefalosporinas por vía oral no han sido suficientemente evaluadas en las poblaciones pediátricas para recomendar su uso Investigue coinfección con <i>C. trachomatis</i> y sífilis [§]
Infección diseminada, artritis o meningitis en la infancia	Ceftriaxona, 50 mg/kg I.M. o I.V. c 24 h durante 7 días (dosis máxima, 1 g) Para meningitis, usar ceftriaxona, 50 mg/kg I.V. c 12 h (dosis máxima 2 g) por 10 a 14 días	Quizá la cefotaxima (50 mg/kg I.V. c 8 hr por 7 días, o para meningitis c 6 hr por 10 a 14 días) es eficaz, aunque no ha sido autorizada para tratamiento de la gonorrea en niños La espectinomicina (40 mg/kg I.M. dividida entre dos sitios y administrada durante siete días) es eficaz ⁺⁺ El tratamiento para conjuntivitis incluye irrigación ocular, como se mencionó para los adultos

No use dosis menores a las recomendadas

⁺ Contraindicado en el embarazo

⁺⁺ Puede usarse en pacientes alérgicos a las cefalosporinas, pero es ineficaz contra la sífilis en incubación

[§] La doxiciclina (o cualquier tetraciclina) está contraindicada en el embarazo, puede causar tinción dental y displasia del esmalte en niños menores de 8 años. Pueden usarse eritromicinas durante el embarazo y en niños con infección por *C. trachomatis*. El estolato de eritromicina está contraindicado durante el embarazo.

Las dosis recomendadas son para niños que pesan menos de 45 kg, los niños que pesan más deben ser considerados como adultos para fines de cálculo de dosis.

La ceftriaxona satisface muchos aspectos del tratamiento habitual de la gonorrea. Aunque se administra por vía parenteral, el uso de 0.5 ml de lidocaína al uno por ciento como diluyente para la dosis de 125 mg reduce la molestia de la inyección.^{24,25} Una sola dosis de ceftriaxona es eficaz para la infección en múltiples sitios, logrando el cumplimiento por parte del paciente. En dosis de 125 mg la ceftriaxona tiene una muy buena relación costo-eficacia, en especial porque obvia los cultivos en sitios múltiples y porque solo se requiere de una nueva consulta y cultivo para demostrar la curación cuando los síntomas persisten.^{24,25} Este esquema de tratamiento puede abortar la sífilis incipiente;²⁷ sin embargo, no es eficaz contra la infección concomitante por *C. trachomatis*. Debido a que la coinfección por *C. trachomatis* es común en los pacientes con gonorrea, casi siempre se recomienda dar tratamiento con otro antibiótico que sea eficaz contra la infección por clamidia junto con la ceftriaxona.²³⁻²⁶

Otras cefalosporinas han demostrado ser eficaces también para el tratamiento de la gonorrea. Entre éstas, la cefixima es la que parece más útil. La cefixima es una cefalosporina administrada por vía oral que es muy eficaz contra los gonococos, incluyendo NGPP y los gonococos con resistencia cromosómica. Además, este agente tiene propiedades farmacocinéticas que permiten el tratamiento en una dosis para la gonorrea no complicada. En un estudio aleatorio que comparó la cefixima en una sola dosis por vía oral (400 y 800 mg) con 250 mg de ceftriaxona en una sola dosis intramuscular, los porcentajes de curación de la gonorrea no complicada fueron de 96, 98 y 98 por ciento, respetivamente.²⁸ La cefixima tuvo la misma eficacia en hombres que en mujeres, y la infección faríngea se eliminó en 20 de 22 pacientes estudiados. Este antibiótico causó pocas reacciones adversas pero, como otras cefalosporinas, no erradicó *C. trachomatis*. El tratamiento de una sola dosis con acetil de cefuroxima (1 g por vía oral) o cefpodoxima (200 mg por vía oral) suele ser eficaz para la gonorrea, pero la farmacocinética de estos dos compuestos es menos favorable que la de la cefixima.^{24,26} En forma semejante, otras cefalosporinas inyectables diferentes a la ceftriaxona son útiles para el tratamiento de una sola dosis de la gonorrea anogenital no complicada: ceftizoxima (500 mg intramuscular), cefotaxima (500 mg intramuscular), cefotetan (1 g intramuscular) y cefoxitina (1 g intramuscular).^{24,26} Sin embargo, existe poca práctica clínica con estos compuestos y ninguna parece ofrecer las ventajas de la ceftriaxona.

Los pacientes con gonorrea que son alérgicos a la penicilina y a las cefalosporinas pueden ser tratados con una quinolona, y los que no toleran las cefalosporinas o quinolonas pueden recibir espectinomina [ver tabla 1]. Extensos estudios en los Estados Unidos han demostrado que tanto la ciprofloxacina como la ofloxacina son muy eficaces para la gonorrea anogenital no complicada tanto en hombres como en mujeres.²⁶ Aunque la experiencia con el uso de ofloxacina para tratar la infección faríngea no es amplia, ambas quinolonas parecen ser eficaces en este sitio. No se han reportado aún en Estados Unidos gonococos resistentes a ciprofloxacina y ofloxacina; sin embargo, se han observado cepas con menos sensibilidad en Asia, Africa y Norteamérica.^{24,29} En consecuencia, las dosis recomendadas de ciprofloxacina y ofloxacina son de 500 y 400 mg respectivamente, y no dosis eficaces más bajas. Las quinolonas están contraindicadas en mujeres embarazadas o lactando y no están autorizadas para su uso en niños menores de 18 años. Estos agentes no son eficaces contra la sífilis. Aunque otras quinolonas, incluyendo la norfloxacina, enoxacina, rosoxacina y lomefloxacina, son eficaces y seguras para el tratamiento de la gonorrea, no ofrecen ventajas sobre la ciprofloxacina y ofloxacina, de las que se han realizado más estudios.^{24,26} Entre las quinolonas, se ha demostrado que la ofloxacina constituye un tratamiento eficaz para la infección por clamidias [ver adelante, Uretritis y cervicitis no gonocócicas].^{30,31}

La espectinocimina, en las dosis recomendadas, es un tratamiento eficaz para la infección uretral, genital, anorrectal y la infección gonocócica diseminada en hombres y mujeres, incluyendo mujeres embarazadas. Sin embargo, no erradica la infección faríngea ni es eficaz contra la sífilis en periodo de incubación. Con poca frecuencia se han encontrado gonococos resistentes a espectinomina en los Estados Unidos, y estos organismos suelen tener relación epidemiológica con el sureste de Asia o Corea.⁵

Los gonococos que causan enfermedad diseminada suelen ser más sensibles a la penicilina, eritromicina y tetraciclina, y

más resistentes al efecto bactericida del suero humano. También se han asociado con menos inflamación del tracto genital que las cepas que no se diseminan.^{1,32} Sin embargo, se ha notificado enfermedad diseminada ocasionada por cepas resistentes a antibióticos, incluyendo NGPP.^{33,34} En consecuencia, se recomienda el uso de antimicrobianos que son eficaces contra organismos más resistentes para el tratamiento de las infecciones diseminadas.^{23,24} Los pacientes con enfermedad diseminada deben ser hospitalizados y tratados con un antibiótico por vía parenteral.³⁵ Este tratamiento debe continuarse hasta que se observe mejoría definitiva durante 48 horas, después puede seleccionarse un antibiótico que se administre por vía oral.^{23,24,26} La artritis purulenta, además del tratamiento antibiótico, requiere el tratamiento de apoyo habitual de la artritis séptica. No se requiere drenaje abierto, pero las aspiraciones repetidas de la articulación pueden ser benéficas. No está indicada la administración intrarticular de antibióticos.

La meningitis gonocócica y la endocarditis exigen tratamiento antibiótico prolongado y de apoyo. El tratamiento antibiótico debe iniciarse con 1 a 2 g de ceftriaxona intravenosa cada 12 horas. Si se demuestra que la cepa aislada es sensible a penicilina, deben agregarse al tratamiento 20 millones de unidades de penicilina G intravenosa al día. Los pacientes con endocarditis que tienen historia de hipersensibilidad inmediata a penicilina (v.gr., urticaria e insuficiencia respiratoria) requerirán desensibilización antes de iniciar el tratamiento con ceftriaxona o penicilina. Como alternativa, los pacientes con meningitis y esta forma severa de alergia a la penicilina pueden ser tratados con 4 a 6 g de cloranfenicol por vía intravenosa diario durante por lo menos 10 días.

El 15 a 30 por ciento de los varones heterosexuales con uretritis gonocócica están infectados en forma simultánea con *C. trachomatis*. En el 25 a 50 por ciento de las mujeres con gonorrea existe infección cervical simultánea por este germen. Sólo el cinco a 10 por ciento de los varones homosexuales con gonorrea tienen coinfección uretral o rectal con *C. trachomatis*. La espectinomicina, las cefalosporinas y todas las quinolonas, exceptuando la ofloxacina, son ineficaces contra *C. trachomatis*. Debido a la frecuencia de coinfección con *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*, y la morbilidad de la infección no tratada, se recomienda administrar doxiciclina como complemento al tratamiento de los pacientes con gonorrea.²³⁻²⁶ La eritromicina puede emplearse como tratamiento suplementario cuando la doxiciclina está contraindicada (v.gr., durante el embarazo o en niños pequeños) o cuando no se tolera. El tratamiento suplementario servirá para prevenir la uretritis posgonocócica en los hombres y la cervicitis mucopurulenta y la enfermedad inflamatoria pélvica en las mujeres.

Si se emplea uno de los esquemas recomendados para tratar la gonorrea anogenital no complicada, los pacientes no necesitarán regresar para cultivos de seguimiento a menos que los síntomas persistan. En este último caso deberán obtenerse cultivos de los sitios infectados antes. Siempre deben realizarse cultivos rectales en las mujeres y varones homosexuales. Debe estudiarse la sensibilidad a antimicrobianos en los gonococos aislados de pacientes en quienes el tratamiento ha fallado. Los casos de pacientes con infección causada por gonococos resistentes a antibióticos deben ser reportados a las autoridades de salud pública local, identificando y tratando a sus contactos. La gonorrea persistente es ocasionada con más frecuencia por la reexposición a un compañero infectado, más que por organismos resistentes a antibióticos. Si los cultivos son negativos para *N. gonorrhoeae*, deberá pensarse en inflamación anogenital persistente causada por *C. trachomatis* u otros organismos.

Cuando un paciente es tratado por gonorrea deben buscarse datos de sífilis durante el examen físico y por pruebas serológicas. En pacientes sin evidencia de sífilis y que reciben el esquema recomendado con ceftriaxona, no es necesaria la evaluación posterior. El tratamiento con ceftriaxona, en especial cuando va seguido de siete días de doxiciclina o eritromicina, erradica a *T. pallidum* en periodo de incubación.^{27,36} Sin embargo, los pacientes tratados por gonorrea con espectinomicina o una quinolona, requieren de pruebas serológicas de seguimiento a las seis semanas y tres meses después del tratamiento. Si se diagnostica sífilis clínica o si una prueba serológica es positiva, deberá iniciarse el tratamiento indicado según el estadio de la sífilis además del tratamiento de la gonorrea. También debe considerarse la posibilidad de coinfección con virus de inmunodeficiencia humana (VIH), en especial en varones homosexuales. Se requiere un tratamiento más vigoroso contra la sífilis cuando existe también VIH.^{37,38}

Es necesario buscar, evaluar y tratar a los compañeros sexuales de los pacientes con infección gonocócica. Debe proporcionarse tratamiento contra gonorrea e infección por *C. trachomatis* a todas las personas que hayan tenido contacto sexual con un caso índice sintomático en un periodo de 30 días del diagnóstico o con un caso índice asintomático en un periodo de 60 días del diagnóstico. Si el último contacto sexual ocurrió antes de estos intervalos, debe tratarse al compañero sexual más reciente. Debe indicarse a los pacientes evitar la actividad sexual hasta que ellos y sus compañeros hayan terminado el tratamiento y estén asintomáticos.²⁴

Otras enfermedades de transmisión sexual

INFECCION EN EL HOMOSEXUAL MASCULINO

Los homosexuales masculinos tienen un mayor riesgo de adquirir infección faríngea y anorrectal con los patógenos clásicos transmitidos sexualmente, y de infección entérica con patógenos transmitidos a través de la ruta fecal-oral. Los factores contribuyentes son la promiscuidad, el contacto oral-anal directo, el felatio o el coito anal. Es común la infección simultánea con múltiples patógenos, y siempre debe pensarse en esta posibilidad. También debe considerarse la infección por VIH.

La gonorrea anorrectal es común entre los homosexuales masculinos y el 20 por ciento de los casos son asintomáticos. El 80 por ciento de los pacientes infectados sintomáticos a menudo se quejan de prurito anal, dolor a la defecación, secreción mucopurulenta y constipación. Las alteraciones sigmoidoscópicas usualmente se limitan al canal anal y al recto, donde se puede observar una mucosa inflamada, edematosa, friable y algunas veces ulcerada. Sin embargo, estos hallazgos no son específicos de infección gonocócica. El 25 por ciento de los pacientes con infección anorrectal demostrada muestran hallazgos normales en la anoscopía. Mediante el anoscopio pueden obtenerse bajo visión directa muestras de moco y pus para cultivo y frotis teñido con Gram. Aunque dichos frotis pueden sugerir la presencia de gonorrea, no son diagnósticos. Para establecer el diagnóstico es necesario que los cultivos de moco-pus sean sembrados sobre el medio de transporte o de Thayer-Martin.

A pesar de que la infección anogenital producida por *N. meningitidis* es poco común, se ha notificado entre los homosexuales masculinos. Los meningococos se han aislado del canal en el dos por ciento de este grupo de pacientes.³⁹ Los meningococos que infectan las vías urogenitales y el canal anal causan una serie de síntomas similares a los producidos por los gonococos y deben tratarse con el esquema recomendado para la infección gonocócica análoga [ver tabla 1].

Después de los gonococos, los virus herpes simple son los organismos que se aíslan con más frecuencia del recto de varones homosexuales VIH negativos con enfermedad anorrectal sintomática. Los pacientes con infección anorrectal primaria por herpes simple sufren de dolor local intenso, tenesmo, constipación y secreción rectal mucopurulenta. Son comunes los calosfríos, parestesias sacras y retención urinaria aguda. Las ulceraciones o lesiones vesiculares rectal y perianal pueden estar ausentes. En la mucosa intestinal, la ulceración o inflamación extensa se confina a los 20 cm distales, en especial a los 10 cm distales del rectosigmoide. El diagnóstico se establece por cultivo del virus.⁴⁰

En pacientes con infección por VIH la proctitis herpética puede ser severa y prolongada o recurrente. Debe administrarse tratamiento con aciclovir (400 mg por vía oral cinco veces al día durante siete a 10 días) a los pacientes con infección primaria y a los pacientes con infección recurrente que también están infectados por VIH.²⁴ Con frecuencia la proctitis herpética recurrente, en especial en pacientes infectados por VIH, justifica el tratamiento profiláctico supresor con aciclovir. Puede surgir infección por herpes simple resistente al aciclovir durante el tratamiento de los pacientes infectados por VIH.

Una proctitis ulcerativa aguda severa con inflamación granulomatosa semejante histológicamente a la enfermedad de Crohn, se ha relacionado con los inmunotipos de clamidia responsables del linfogranuloma venéreo (LGV). En contraste, se

han aislado microorganismos *C. trachomatis* que no tienen inmunotipos LGV de masculinos asintomáticos que practican el coito anal masivo. La infección con clamidia no LGV se asocia con leucocitos polimorfonucleares en el moco-pus rectal, leves alteraciones de la mucosa en la sigmoidoscopia y leve inflamación no granulomatosa de la mucosa rectal. El diagnóstico se establece por el aislamiento de la clamidia rectal o mediante la demostración de seroconversión en muestras séricas consecutivas. Se sugiere el tratamiento con doxiciclina (100 mg por vía oral dos veces al día) o tetraciclina (500 mg cuatro veces al día) durante dos a tres semanas.⁴¹ El citomegalovirus puede causar proctitis ulcerativa o proctocolitis en pacientes que están inmunosuprimidos por la infección por VIH. El diagnóstico se basa en el aislamiento del virus de una biopsia de mucosa oral o en el descubrimiento de inclusiones de citomegalovirus en el estudio de histopatología de la mucosa.

El diagnóstico de infección anorrectal por *T. pallidum* puede ser difícil de establecer. Los síntomas son leves y el chancro local puede pasar desapercibido. El diagnóstico se basa en la anoscopia con examen de las lesiones perianales en campo oscuro y en los hallazgos serológicos.

En los varones homosexuales, la epididimitis aguda parece ser causada por bacterias coliformes o especies de *Hemophilus* y se asocia con fiebre y síntomas importantes.⁴² Por el contrario, la epididimitis aguda en los varones con actividad heterosexual menores de 35 años suele asociarse con uretritis y es causada por *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*. La epididimitis en los varones homosexuales se asocia con frecuencia con uretritis y bacteriuria, y los organismos son visibles en la tinción de Gram de orina y pueden aislarse en el cultivo. Sin embargo, no existe patología genitourinaria obstructiva subyacente. El trimetoprim-sulfametoxazol, un aminoglucósido, o una cefalosporina de amplio espectro, pueden constituir tratamientos apropiados para la epididimitis en varones homosexuales, dependiendo de los resultados de las pruebas diagnósticas (i.e., estudios uretrales para detectar gonococos y *C. trachomatis* y urocultivos).

Los varones homosexuales tienen mayor riesgo de infección con bacterias enterales patógenas y parásitos. Entre estas se encuentran *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter jejuni*, *Entamoeba histolytica* y *Giardia lamblia*. Estos pacientes tienen también mayor riesgo de sufrir hepatitis A, hepatitis B e infección por citomegalovirus. En el paciente infectado por VIH, otros patógenos que suelen ser oportunistas y que no se asocian con transmisión sexual, pueden causar síntomas enterales.

URETRITIS Y CERVICITIS NO GONOCÓCICAS

La uretritis y cervicitis no gonocócicas son más prevalentes que las infecciones gonocócicas de la uretra y el endocervix. *C. trachomatis* causa alrededor del 50 por ciento de casos de UNG⁴³ y de infecciones cervicales.⁴⁴ *Ureaplasma urealyticum* y *Trichomonas vaginalis* se han asociado con síndrome de UNG negativo a *Chlamydia*.

Existen algunas diferencias clínicas y epidemiológicas entre la uretritis por gonococos y la UNG, pero son insuficientes para hacer un diagnóstico definitivo.^{20,43} Es más probable que los varones con UNG, en comparación con los que padecen uretritis gonocócica, sean blancos, empleados o estudiantes, y con menos actividad sexual. Los pacientes con uretritis gonocócica refieren disuria y secreción uretral purulenta espontánea de inicio reciente (por lo general de menos de cuatro días) con más frecuencia que los pacientes con UNG. En los pacientes con UNG estos síntomas duran más tiempo (más de cuatro días en la mayoría) y el exudado uretral es escaso, mucoso y no espontáneo. No es rara la infección uretral poco sintomática o asintomática por *C. trachomatis* en los varones con vida sexual activa.

El diagnóstico de UNG se hace cuando *N. gonorrhoeae* está ausente y se encuentra una de las siguientes tres características: (1) secreción uretral, (2) presencia de 15 o más leucocitos polimorfonucleares (PMN) por campo microscópico seco fuerte en el sedimento de los primeros 10 a 15 ml de orina evacuada, o (3) un promedio de cuatro o más PMN en cinco campos a seco fuerte de un exudado uretral o de una muestra obtenida por escobillón uretral teñidas con Gram.⁴³ El aumento en el número de PMN en el exudado uretral es esencial para el diagnóstico. La disuria en ausencia de estos criterios diagnósticos no debe catalogarse como UNG. Es necesario el cultivo de la secreción uretral para descartar

infección por *N. gonorrhoeae* para la diferencia definitiva entre uretritis gonocócica y no gonocócica. En el 85 por ciento de los varones con uretritis puede hacerse una clasificación tentativa de la infección por medio del examen de la secreción con tinción de Gram, en busca de diplococos intracelulares gram negativos con apariencia típica de gonococos.²⁰ Se requieren cultivos para la clasificación del 15 por ciento restante, que tienen frotis dudosos.

La uretritis posgonocócica (UPG), es un síndrome de UNG en los varones que surge después del tratamiento de la gonorrea con penicilina, cefalosporinas o espectinocimina, y se debe principalmente a *C. trachomatis*, aunque otros agentes pueden también ser los causantes. La UPG se desarrolla cuando los hombres que tienen infecciones uretrales gonocócica y no gonocócica se tratan en forma simultánea con un antibiótico que erradica solo a los gonococos.^{45,46} La UPG puede ocurrir como una uretritis sintomática persistente después de la erradicación de la infección gonocócica o, con más frecuencia, como una recrudescencia de la uretritis sin evidencia de gonorrea dos a tres semanas después del tratamiento de esta infección. Es necesario distinguir la uretritis gonocócica causada por falla en el tratamiento o reinfección de la UPG. El tratamiento de todos los pacientes con gonorrea con un esquema dirigido contra *N. gonorrhoeae* y los organismos que con frecuencia causan UNG, *C. trachomatis* y *U. urealyticum*, debe eliminar la mayoría de los casos de UPG.

La infección por *C. trachomatis* de las vías genitourinarias en las mujeres causa el 30 a 50 por ciento de los casos de cervicitis mucopurulenta,⁴⁷ así como un síndrome uretral agudo (disuria y frecuencia cuando la orina contenga menos de 10^5 bacterias/ml).⁴⁸ La cervicitis mucopurulenta, que con frecuencia es asintomática, se caracteriza por un exudado endocervical mucopurulento, edema local y epitelio columnar ectópico en el exocérnix. En ocasiones la cervicitis mucopurulenta se asocia con secreción vaginal o hemorragia vaginal poscoital. El virus herpes simple o los gonococos pueden causar infección cervical, y deben considerarse dentro del diagnóstico diferencial.

Muchas mujeres con síndrome uretral agudo y piuria (sedimento urinario con 10 PMN por campo) tienen infección por *C. trachomatis* o bacteriuria; la orina sin embargo, se caracteriza por tener menos de 10^5 organismos ml.⁴⁸

En pacientes con síndrome uretral agudo y piuria⁴⁹ o con cervicitis mucopurulenta,⁵⁰ la tetraciclina elimina los síntomas en forma eficaz. Se recomienda el régimen terapéutico utilizado para la UNG ver antes. El medicamento no alivia los síntomas en las mujeres que tienen el síndrome uretral agudo sin piuria.

La uretritis y cervicitis por *C. trachomatis* pueden tratarse en forma eficaz con sulfisoxazol, tetraciclina, eritromicina, azitromicina u ofloxacina. La mayoría de los organismos *Ureaplasma* son sensibles a todos estos antibióticos excepto al sulfisoxazol. Debido a que es difícil contar con las técnicas empleadas para distinguir las infecciones por clamidia de las infecciones por *Ureaplasma*, se emplean antibióticos eficaces contra ambos organismos en el tratamiento de la UNG o de la cervicitis mucopurulenta.⁴⁷ Se recomienda doxiciclina o eritromicina, en las dosis indicadas para el tratamiento de la UNG [ver tabla 1]. Tanto la azitromicina como la ofloxacina constituyen tratamientos eficaces para la UNG causada por *C. trachomatis*. Sin embargo, la experiencia con estos agentes en el tratamiento de la uretritis causada por *U. urealyticum* es limitada.³¹ La azitromicina (1 g administrado en una sola dosis) es tan eficaz como la dosis recomendada de doxiciclina o eritromicina para el tratamiento de la UNG o la cervicitis mucopurulenta atribuible a *C. trachomatis*.²⁴ Aunque el tratamiento con azitromicina cuesta cuatro veces más que el tratamiento con doxiciclina, el mejor cumplimiento logrado con el esquema de dosis única es una ventaja clara sobre los esquemas que requieren tratamiento durante siete días. Entre las quinolonas, solo la ofloxacina (300 mg administrados por vía oral dos veces al día durante siete días) constituye un esquema eficaz para la infección por *C. trachomatis*. Sin embargo, es costosa y no puede usarse durante el embarazo ni en pacientes menores de 18 años. Aunque el estolato de eritromicina está contraindicado, se recomienda la administración de eritromicina o alguno de sus otros ésteres para el tratamiento de la infección por *C. trachomatis* durante el embarazo [ver tabla 1].

Es frecuente que la pareja sexual de los individuos con infección por *C. trachomatis* tenga infección sintomática o asintomática con este mismo germen. Por lo tanto, debe administrarse tratamiento para UNG o cervicitis mucopurulenta

en forma simultánea a la pareja para evitar reinfecciones. Incluso cuando ambos pacientes están tratados en forma adecuada, es frecuente la recurrencia. La recurrencia es más frecuente en pacientes en los que al principio no se aisló ni *Chlamydia* ni *Ureaplasma*, y no suele asociarse con un agente etiológico identificable. Se recomienda un segundo tratamiento con el mismo esquema para los pacientes que no lo completaron o que es posible que se hayan reinfectado. La UNG sintomática que persiste durante o recurre después del tratamiento con tetraciclina puede ser causada por *U. urealyticum* resistente a tetraciclina y en estos casos se justifica dar tratamiento con eritromicina, que es eficaz contra este organismo.⁵¹ Es raro que *T. vaginalis* sea la causa de la uretritis no gonocócica persistente.⁵²

La infección por *C. trachomatis* se ha vuelto la enfermedad de transmisión sexual con mayor prevalencia. Este organismo es una causa importante de morbilidad y ha originado aumento en los costos de atención para la salud, sobre todo en mujeres con vida sexual activa, en las que es una causa importante de enfermedad inflamatoria pélvica, pero también en los varones. *C. trachomatis* es una causa importante de oftalmitis neonatal y neumonía en niños. Además, hasta el 25 por ciento de los hombres y el 70 por ciento de las mujeres con infección por clamidia pueden estar asintomáticas. Las consideraciones de morbilidad, costo del tratamiento y salud pública sugieren que deben emplearse frotis cervicales y uretrales para realizar escrutinio en los individuos con vida sexual activa que no requieran de inicio tratamiento antclamidias.⁴⁷ Debe considerarse el escrutinio para quienes asistan a clínicas de atención de enfermedades de transmisión sexual y planificación familiar, personas con vida sexual activa menores de 30 años (en especial adolescentes), y personas con múltiples compañeros sexuales. Entre las personas con vida sexual activa las consideraciones de morbilidad y frecuencia de infección sugieren que las prioridades de escrutinio deben ser las mujeres, después los hombres heterosexuales y, por último, los hombres homosexuales. Ha aumentado la prevalencia de infección por *Chlamydia* en los adolescentes y estudiantes de preparatoria de los suburbios en EUA, y se recomienda realizar escrutinio en esta población.⁵³ La prevalencia de infección por *C. trachomatis* en neonatos sugiere que las mujeres embarazadas deben ser estudiadas si son menores de 20 años, no están casadas, están casadas y tienen múltiples compañeros sexuales, o tienen antecedente de otra enfermedad de transmisión sexual. Los estudios indican que en neonatos, la profilaxis ocular tópica con gotas de nitrato de plata, ungüento de tetraciclina o ungüento de eritromicina, solo es parcialmente eficaz para prevenir la oftalmitis y no evita la neumonitis por clamidia.^{54,55}

En la actualidad la prueba más sensible para el diagnóstico de infección por *C. trachomatis* es el cultivo de muestras uretrales o endocervicales. Esta prueba es cara y no fácilmente disponible. Además, debido a que el organismo reside dentro de las células, la prueba requiere muestras que contengan células de mucosa. Se han desarrollado técnicas inmunológicas que no se basan en cultivos para detectar *C. trachomatis*. Estas técnicas incluyen un sistema de anticuerpos por fluorescencia directa (AFD) para detectar cuerpos elementales y un ensayo inmunosorbente ligado a enzimas para detectar antígenos de *C. trachomatis*. Ambas pruebas dependen mucho de la calidad de las muestras endocervical o uretral y la prueba de AFD requiere de gran destreza para su interpretación. Además, la sensibilidad y especificidad de estas pruebas no ha sido óptima en la práctica clínica. Aunque las pruebas son útiles en el escrutinio de hisopos con muestras endocervicales, los hombres suelen no aceptar la inserción de un hisopo 2 a 4 cm dentro de la uretra para obtener una muestra adecuada. En consecuencia, esta técnica tiene una utilidad limitada para estudiar varones en busca de infecciones asintomáticas por clamidia. El sistema de ELISA puede detectar antígenos de *C. trachomatis* en los primeros 10 a 20 ml de orina emitida.⁵⁶ De hecho, el sistema de ELISA detecta a varones asintomáticos infectados por clamidias con una sensibilidad y especificidad aceptables cuando se usa en muestras del primer chorro de orina que han sido centrifugadas y que han demostrado tener leucocitos polimorfonucleares por microscopía directa o por una prueba de esterasa de leucocitos urinarios. Este método puede emplearse para escrutinio de hombres con actividad sexual y asintomáticos. Sin embargo, una prueba muy sensible y específica basada en la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) (*Amplicor C. trachomatis Roche Molecular Systems*) promete ser la ideal para la detección de *C. trachomatis* en muestras de orina, endocervical y parauretrales.^{57,58} La disponibilidad de esta prueba puede originar la organización de una política de control de infección por clamidias que se base en escrutinios en la población ya indicada y permitir un diagnóstico más específico de infección por *C. trachomatis* en los pacientes individuales.

Excepto en los casos relacionados con aborto, parto o un procedimiento quirúrgico pélvico recientes, la enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) aguda se origina cuando microorganismos migran de la vagina y el endocérvix para infectar el endometrio, las trompas de Falopio y estructuras adyacentes. La salpingitis persistente causa cicatrización de la luz y bloquea los extremos de las frimbias, lo que puede ocasionar abscesos tubarios. La infertilidad causada por el daño a las trompas de Falopio, que es la principal morbilidad residual asociada con EIP aguda, aumenta con la gravedad y número de infecciones. La EIP también se asocia con mayor riesgo de embarazo ectópico y frecuencia alta de dolor en la porción inferior del abdomen.

Los principales patógenos causales de EIP son *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*, en forma individual o asociados.^{51,59-61} Además, en la actualidad se reconoce que muchos otros organismos, incluyendo bacterias facultativas y anaerobias que se encuentran en la flora fecal y cervicovaginal, están implicadas en casi el 50 por ciento de los casos. Entre las bacterias que participan con más frecuencia están *Streptococcus* y *Bacteroides*, *Escherichia coli*, *H. influenzae*, *Peptostreptococcus* y *Peptococcus*.^{60,61} *Mycoplasma hominis* y *U. urealyticum* se han aislado de las trompas de Falopio de un pequeño porcentaje de mujeres con EIP, aunque no es muy claro si estos agentes infecciosos son los causantes de la EIP aguda.⁶² Aunque el aislar *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis* del endocérvix puede correlacionar con la presencia del organismo respectivo en el tracto genital superior, aislar alguno de estos organismos del endocérvix no asegura su papel causal ni excluye la participación de comensales fecales o cervicovaginales.

La patogenia de la EIP y el mecanismo por el que ocurre el daño genital son complejos, motivo de controversia, y su análisis va más allá de los objetivos de este capítulo.⁶³ Una teoría sostiene que la EIP comienza con la infección endocervical por *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* o ambos, y que estos organismos invaden el sistema genital superior. Además, estos patógenos primarios causan alteraciones en el microambiente cervicovaginal, en el canal endocervical y en el tapón mucoso que lo ocluye. A continuación se presenta infección y alteraciones en el microambiente de la mucosa del canal endocervical, lo que permite el ascenso de organismos que en otras condiciones son comensales del aparato genital. Una vez que se localizan en la porción superior del aparato genital, los comensales fecales y cervicovaginales se vuelven patógenos.^{63,64} En forma alternativa, se ha postulado que la EIP polimicrobiana puede originarse sin una endocervicitis gonocócica o por clamidias.⁶⁴

Los factores asociados con la EIP reportada en los Estados Unidos incluyen tener dos o más compañeros sexuales, antecedente de una enfermedad de transmisión sexual, entre 30 y 39 años de edad y ser de raza negra.⁶⁵ Además, un estudio mostró que entre las mujeres de raza blanca, la edad temprana al iniciar la actividad sexual, ser divorciada y el uso de duchas vaginales se asoció con EIP. Entre las mujeres de raza negra estos factores no correlacionaron en forma estadística con mayor riesgo de EIP, los autores suponen que quizá por la mayor frecuencia de estos eventos en población no afectada. La mayoría de las variables asociadas con EIP se relacionan con el comportamiento sexual y con la adquisición de enfermedades de transmisión sexual, más que con el desarrollo específico de EIP.⁶⁶ Algunas variables constituyen verdaderos factores de riesgo o factores causales relacionados con el riesgo de exponerse a patógenos de transmisión sexual, y progresar a una EIP como complicación de la infección. Otras variables solo son indicadores de factores de riesgo, y algunas pueden ser tanto factores de riesgo como indicadores. El estado socioeconómico bajo, la residencia urbana, el abuso de sustancias, y la soltería son indicadores de adquisición de EIP. Por el contrario, la juventud no sólo es un indicador de un comportamiento sexual de alto riesgo, sino también representa características biológicas que aumentan el riesgo de adquirir enfermedades de transmisión sexual y desarrollar EIP. Este comportamiento sexual, como tener múltiples compañeros, realizar coitos con frecuencia y adquirir nuevos compañeros sexuales, son factores de riesgo para la EIP. Las prácticas anticonceptivas también influyen en el riesgo. Se ha observado que el uso adecuado del condón y del diafragma, los espermicidas vaginales o ambos, reducen el riesgo de adquirir enfermedades de transmisión sexual. El papel de los anticonceptivos orales es complejo y varía al considerar los diferentes componentes de la secuencia de riesgo. Los anticonceptivos orales parecen aumentar la frecuencia de infección con *C. trachomatis*, quizá al aumentar la zona de

ectopia cervical (i.e., al exponer en la vagina más epitelio columnar, que es el sitio de infección de *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae*). Sin embargo, los anticonceptivos orales también proporcionan cierta protección contra la EIP sintomática. Los dispositivos intrauterinos (DIU) aumentan el riesgo de EIP causada por *Actinomyces*.⁶⁷ El comportamiento en el cuidado de la salud afecta el riesgo de enfermedades de transmisión sexual y de desarrollar EIP. Por ejemplo, la evaluación rápida y el cumplimiento del tratamiento médico reduce el riesgo de EIP. La identificación de las parejas infectadas y su atención también reduce el riesgo de infección. Es importante comprender y clasificar estas variables y usar la información disponible. Por ejemplo, cuando los médicos se enfrentan al difícil diagnóstico de EIP, tanto los indicadores como los factores de riesgo les ayudarán a identificar a las personas que pueden estar infectadas. Sin embargo, para reducir la frecuencia de EIP es necesario que los médicos aconsejen a sus pacientes modificar las conductas que constituyan factores de riesgo.^{66,68}

Las características clínicas de la EIP aguda varían en gravedad y no tienen especificidad diagnóstica. Los síntomas de EIP, aunque en parte relacionados con el agente causal, no proporcionan evidencia intensa de la etiología. *C. trachomatis* parece causar una enfermedad más leve pero prolongada que *N. gonorrhoeae*.^{69,70} Se ha informado infección asintomática de las trompas de Falopio por *C. trachomatis*.⁷¹ Por el contrario, los episodios severos y recurrentes de EIP se asocian con infección polimicrobiana por comensales cervicovaginales. Los síntomas de la EIP aguda comienzan con más frecuencia durante o inmediatamente después de la menstruación. En el 90 por ciento de las pacientes se presenta dolor en la porción inferior del abdomen, dolor a la palpación del hipogastrio y anexos durante el examen pélvico, y dolor al movimiento del cérvix. Son síntomas menos frecuentes el aumento en la secreción vaginal (55 por ciento), fiebre o calosfríos (40 por ciento) y hemorragia vaginal irregular (35 por ciento). En el 25 por ciento de las pacientes ocurre anorexia, náusea y vómito con peritonitis pélvica importante. Son frecuentes la leucocitosis y el aumento en la velocidad de sedimentación globular, pero no siempre están presentes. El útero es doloroso, pero no está aumentado de tamaño. En el 50 por ciento de los casos se nota edema de los anexos o una masa en los mismos. En ocasiones la infección se disemina a lo largo de las correderas paracólicas hacia la porción superior del abdomen. Esta infección de la porción superior del abdomen puede causar dos síndromes: (1) dolor en el cuadrante abdominal superior con o sin dolor referido al hombro correspondiente y (2) perihepatitis con alteraciones leves de la función hepática (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis). La detección de EIP aguda y la respuesta inmediata a los antibióticos ayuda a distinguir la perihepatitis gonocócica de la colecistitis. La perihepatitis se ha asociado a salpingitis tanto por gonococos como por clamidias.⁴⁷

Es difícil diagnosticar EIP aguda. En series extensas, el diagnóstico clínico de salpingitis aguda se confirmó por laparoscopia en solo el 65 por ciento de las pacientes.⁷² En el 12 por ciento de las pacientes se encontraron otros procesos abdominales o pélvicos, como la apendicitis, la hemorragia del cuerpo lúteo, la endometriosis pélvica, el embarazo ectópico, la adenitis mesentérica y los tumores ováricos, que fueron indistinguibles desde el punto de vista clínico de la EIP aguda. En el 23 por ciento restante los hallazgos laparoscópicos fueron normales. En este estudio, aunque no existió un síntoma único o una prueba de laboratorio diagnósticos de EIP aguda, la posibilidad de una laparoscopia negativa disminuyó al aumentar el número de signos y síntomas. En solo el 20 por ciento de las pacientes con EIP se presentó la constelación completa de síntomas, y aún así la EIP fue indistinguible de otras enfermedades pélvicas. Otros reportes de hallazgos laparoscópicos en las mujeres con diagnóstico clínico de EIP aguda revelan la escasa correlación entre la patología observada y la impresión clínica.⁵⁹

Los enfoques actuales hacia el diagnóstico de EIP enfatizan la sensibilidad diagnóstica para la enfermedad leve y la especificidad para la enfermedad grave.^{23,73,74} Esto se basa en la importancia del diagnóstico y tratamiento de las mujeres que pueden, si no son tratadas, desarrollar secuelas graves, incluyendo daño a las trompas de Falopio e infertilidad. También radica en la baja incidencia de diagnósticos alternativos y graves y los bajos riesgos y costos del tratamiento antibiótico empírico. Para las presentaciones más graves, para las que es más probable que existan otros diagnósticos graves, las pruebas diagnósticas, algunas de las cuales son invasoras y costosas, aumentan la especificidad.

Para propósitos del tratamiento empírico, debe suponerse que existe EIP en una mujer con inflamación pélvica de causa no

establecida con dolor en la porción inferior del abdomen, dolor a la movilización cervical y de los anexos (en especial dolor bilateral, porque solo el cinco a 10 por ciento de los casos de EIP son unilaterales, mientras que los diagnósticos diferenciales casi siempre lo son). Cuando existen signos clínicos más severos, está justificado realizar otras pruebas que aumentan la especificidad diagnóstica. La presencia de una temperatura oral mayor a 38.3 °C, de secreción cervical o vaginal anormal, elevación de la velocidad de sedimentación globular, aumento en el nivel de proteína C reactiva y evidencia por laboratorio de infección con *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis* aumentan la posibilidad de EIP. Cuando el diagnóstico es incierto o cuando la presentación es especialmente grave, pueden emplearse evaluaciones más definitivas para establecer el diagnóstico de EIP, como biopsia endometrial para estudio histopatológico en busca de endometritis, ultrasonido u otro estudio radiográfico para detectar abscesos tubováricos y laparoscopia para establecer el diagnóstico de EIP.^{24,74} La respuesta al tratamiento antibiótico tiende a confirmar el diagnóstico de EIP.

Se recomienda la hospitalización en el tratamiento de la EIP cuando (1) el diagnóstico no es claro o debe excluirse una urgencia quirúrgica, (2) se sospecha un absceso pélvico, (3) el paciente es una adolescente, (4) existe un DIU colocado, (5) la enfermedad es grave, (6) la paciente está embarazada, (7) el vómito o la poca cooperación del paciente pone en duda el cumplimiento del esquema por vía oral, (8) fracasa el tratamiento externo, (9) existe peritonitis generalizada, (10) no puede planearse una reevaluación clínica en 48 a 72 horas, o (11) existe inmunosupresión concomitante, en especial cuando se atribuye a infección por VIH. Para reducir las secuelas graves y conservar la fertilidad es ideal hospitalizar a las mujeres nulíparas que son menores de 19 años o que tienen su primer episodio de EIP.^{64,73}

Debido a que la EIP aguda gonocócica y no gonocócica son indistinguibles desde el punto de vista clínico y el cultivo directo del sitio de infección suele ser muy difícil, el tratamiento antibiótico inicial debe cubrir un rango amplio de los patógenos potenciales con base en los datos epidemiológicos y clínicos [ver tabla 2].^{24,64,75} Ya sea que la EIP aguda sea gonocócica o no gonocócica, las pacientes suelen mejorar en 48 a 72 horas, y están asintomáticas a los cinco días de iniciado el tratamiento. El 80 por ciento de las pacientes tratados con eficacia tienen un examen pélvico normal al séptimo día de tratamiento.

Tabla 2 Tratamiento de la enfermedad inflamatoria pélvica aguda	
Esquema	
Paciente hospitalizada	Cefoxitina, 2 g I.V. c 6 hr o cefotetan, 2 g I.V. c 12 hr, más doxiciclina, 100 mg I.V. o v. o. c 12 hr. Continuar por lo menos por 48 hr después de que la paciente muestre mejoría clínica significativa, y después usar doxiciclina, 100 mg v.o.b.i.d. hasta completar un total de 14 días Clindamicina, 900 mg I.V. c 8 hr, más gentamicina, 2 mg/kg I.V. o I.M. en una sola dosis de impregnación, seguida de 1.5 mg/kg c 8 hr. Continuar hasta que la paciente presente mejoría clínica significativa y después continuar como se mencionó antes. Cuando exista un absceso tubovárico, puede usarse clindamicina, 450 mg v.o. c 6 hr en lugar de doxiciclina
Paciente externa	Cefoxitina, 2 g I.M. y probenecid, 1 g v.o., cada uno en dosis única, o ceftriaxona, 250 mg I.M. más doxiciclina, 100 mg v.o. b.i.d. por 14 días Ofloxacina, 400 mg v.o. b.i.d. por 14 días más clindamicina 450 mg v.o. q.i.d. o metronidazol, 500 mg v.o. b.i.d. por 14 días

La paciente ambulatoria con EIP leve debe ser tratada con tratamiento antigonocócico en una dosis seguido de esquema de doxiciclina [ver tabla 1]. Los estudios tanto controlados como no controlados sugieren que la ofloxacina (400 mg por vía oral dos veces al día durante 10 a 14 días) es eficaz para tratar la salpingitis aguda atribuible a *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*.^{76,77} Sin embargo, debido a que es ineficaz contra las bacterias anaeróbicas, se recomienda que se administre clindamicina o metronidazol junto con la ofloxacina para el tratamiento de la EIP. Estas recomendaciones se basan en la observación de que la EIP leve y no complicada es con más frecuencia causada por gonococos, clamidias o ambos, y que se presentan porcentajes muy altos de fracaso después del tratamiento si no se erradican ambos organismos.^{24,59,64,74,75}

La paciente grave hospitalizada requiere antibióticos de amplio espectro administrados por vía parenteral [ver tabla 2]. El espectro antibacteriano de la cefoxitina y el cefotetan incluyen, además del gonococo, muchos bacilos gram negativos y muchas bacterias anaeróbicas, incluyendo *B. fragilis*. Tanto la cefoxitina como el cefotetan son bien tolerados y pueden administrarse en conjunto con doxiciclina, que tratará la infección por *Chlamydia*, *Mycoplasma* y *U. urealyticum*, y aumentará la actividad antibiótica contra las bacterias cervicovaginales comensales. Estos antibióticos se administran por vía intravenosa por lo menos durante cuatro días y por 48 horas después de que se resuelve la fiebre. Después, puede completarse un esquema de antibiótico de 14 días con la administración de doxiciclina.

Los episodios más graves y difíciles de tratar de EIP, en especial los recurrentes, suelen ser causados por múltiples comensales cervicovaginales. Estos episodios, en especial cuando se complican por abscesos tubováricos, pueden tratarse con clindamicina y gentamicina intravenosas, ajustando la dosis de gentamicina cuando existe insuficiencia renal. Los aminoglucósidos son eficaces contra *N. gonorrhoeae*, y la clindamicina, que es eficaz contra anaerobios [ver tabla 2], puede ser útil para *C. trachomatis*. Sin embargo, debido a que la infección tubaria con *C. trachomatis* puede persistir en forma asintomática, se recomienda que las mujeres que reciben este esquema reciban también un agente eficaz contra clamidias.⁶⁴ Algunos autores han descrito esquemas de tratamiento alternativo para las pacientes hospitalizadas con EIP, pero no se recomiendan para uso habitual.^{24,64,75}

La EIP no se ha tratado en forma eficaz a menos que el compañero sexual de la paciente reciba tratamiento contra infección gonocócica y por clamidia. Los porcentajes de infección para los compañeros sexuales de las pacientes con salpingitis atribuida a estos organismos alcanzan un 90 por ciento, y muchos son asintomáticos.^{24,75} Por lo tanto, el tratamiento del compañero sexual es importante para evitar la reinfección.

Cuando la EIP se asocia con un DIU colocado, este debe retirarse después de haber iniciado el tratamiento antibiótico. Aunque en ocasiones no es indispensable retirar el DIU para que el tratamiento sea eficaz, este método anticonceptivo no es adecuado después de una EIP. Cuando la EIP relacionada con un DIU se complica con un absceso tubovárico, debe retrasarse el retiro del DIU hasta que se obtenga una respuesta definitiva al tratamiento antibiótico. En estos casos se ha presentado choque séptico asociado con la extirpación temprana del DIU.⁷⁵

Las pacientes con EIP aguda deben ser reevaluados al tercer día del tratamiento para verificar la respuesta al mismo. Son datos de fracaso del tratamiento inicial la fiebre persistente después de cuatro días de tratamiento, la fiebre con aumento de leucocitos, el aumento del dolor abdominal o la aparición de una masa en el anexo.⁵⁹ Estos datos justifican la verificación del diagnóstico inicial por medio de laparoscopia, ultrasonido o tomografía computada para buscar un absceso tubovárico u otros padecimientos de la porción inferior del abdomen o pélvicos. Es necesario hacer notar que el 50 por ciento de los abscesos tubováricos responden al tratamiento antibiótico intensivo. Sin embargo, se requiere de un seguimiento cuidadoso para asegurar que hay mejoría progresiva. Los abscesos que no responden requerirán tratamiento quirúrgico.⁷⁸ Los pacientes con EIP aguda deben ser revisados una semana y quizá cuatro a seis semanas después del tratamiento para evaluar la respuesta final y realizar nuevos cultivos buscando *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*.

La vaginitis se caracteriza por secreción vaginal anormal, irritación local y con frecuencia prurito vulvar. Estos síntomas indican una infección local con *T. vaginalis* o *Candida* (principalmente *C. albicans*) o el remplazo de la flora vaginal normal por proliferación de microorganismos vaginales anaeróbicos y *Gardnerella vaginalis*, un proceso denominado vaginosis bacteriana. La infección endocervical con *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae* ocasiona cervicitis mucopurulenta asociada con secreción vaginal. *N. gonorrhoeae* no suele infectar la vagina en mujeres, pero puede observarse una verdadera vulvovaginitis gonocócica en niñas prepúberes.

La vaginitis causada por *T. vaginalis* transmitida por vía venérea es tan común como la gonorrea en las mujeres sexualmente activas. Aunque muchas mujeres con *T. vaginalis* demostrable en las secreciones vaginales se encuentran asintomáticas, la mayoría de las que tienen infecciones importantes manifiestan prurito vulvar y/o flujo vaginal. A menudo hay dispareunia y con frecuencia ocurren disuria e irritación vulvar. Los síntomas coinciden por lo común con o inmediatamente después de la menstruación. Es característico un flujo vaginal abundante, espumoso, amarillo-verdoso y fétido. Sin embargo, las secreciones vaginales pueden no ser características. La vagina y el cérvix tienen una apariencia granular y en ocasiones se observan hemorragias puntiformes en la mucosa. En las pacientes con vaginitis por tricomona, el microorganismo puede cultivarse a partir de la vagina y de las glándulas parauretrales en el 98 por ciento, de la uretra en el 82 por ciento y del endocervix en el 13 por ciento. En el 65 por ciento de las mujeres con infección puede verse *T. vaginalis* en el frotis de Papanicolaou.

La vaginitis por *Candida* generalmente es consecuencia de un sobrecrecimiento endógeno de *Candida*, más que de infección venérea. Los microorganismos *Candida* se aíslan en pequeñas cantidades de las secreciones vaginales del 25 al 50 por ciento de las mujeres asintomáticas. Una mayor colonización y la vaginitis sintomática se asocia con diabetes, hipoparatiroidismo, alteración de las defensas del huésped, tratamiento con esteroides, anticonceptivos orales y embarazo. Los principales síntomas son prurito y flujo vaginal. Algunas veces ocurre dispareunia. Se pueden observar eritema de la vulva y algodoncillo. Una erupción intertriginosa típica de *Candida* con pequeñas pústulas satélites llega a afectar la piel perineal. El inicio de la candidiasis vaginal usualmente precede al periodo menstrual y se asocia con una secreción espesa, blanca y grumosa.

La tercera forma de vaginitis, vaginosis bacteriana, se denominaba antes vaginitis inespecífica. Aunque originalmente se pensaba que era ocasionada por *G. vaginalis*, este organismo se reconoce ahora como parte de la flora normal de la vagina. La vaginosis bacteriana es causada por la interacción sinérgica de bacterias que causan el remplazo en la vagina de las especies normales de *Lactobacillus* por grandes concentraciones de bacterias anaeróbicas, incluyendo *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Peptococcus*, *Mobiluncus* y un número de organismos *G. vaginalis* mucho mayor que el que se encuentra en las secreciones vaginales normales.⁷⁷⁻⁷⁹ *G. vaginalis* casi siempre está presente en mujeres con vaginosis bacteriana, y se han observado organismos *Mobiluncus* en el 50 por ciento de las pacientes.^{78,79} Este síndrome se caracteriza por secreción escasa, no irritante y fétida. El prurito es leve y la dispareunia poco frecuente. La vaginosis bacteriana es frecuente en las mujeres con molestias vaginales, aunque el 50 por ciento de las pacientes que satisfacen los criterios diagnósticos de este padecimiento están asintomáticas. La vaginosis bacteriana se asocia con la actividad sexual y su frecuencia aumenta en relación con el número de compañeros sexuales. Sin embargo, esta forma de vaginitis no se considera de transmisión solo sexual.

Identificación del agente causal

La causa de la vaginitis suele establecerse por examen del pH y de las características microscópicas de la secreción. A pesar de que los síntomas sean típicos, existe una gran sobreposición con los síntomas de otras vaginitis. Solo la ausencia de mal olor vaginal en la vaginitis por levaduras es característica.⁸⁰ Para identificar el organismo causal, las muestras de secreción vaginal deben colocarse en dos portaobjetos, una de ellas se diluye con varias gotas de solución salina normal y la otra con hidróxido de potasio al 10 por ciento. El olor a aminas es sugestivo de vaginosis bacteriana o tricomoniasis, y debe buscarse de inmediato después de aplicar el hidróxido de potasio. Después de colocar un cubreobjetos, ambas muestras deben

examinarse al microscopio con magnificación de 10 y 40 veces. En la preparación con solución salina pueden observarse *T. vaginalis* móviles o células clave (células epiteliales cubiertas de bacterias), y en la laminilla con hidróxido de potasio pueden observarse *Candida* y sus hifas. El cultivo en medios especiales puede aumentar en forma significativa la frecuencia de detección de *T. vaginalis*. Debido a que *Candida* es un organismo que con frecuencia está presente en las secreciones vaginales normales, el cultivo de *Candida* es poco específico en el diagnóstico de la vaginitis.

Puede hacerse diagnóstico de vaginosis bacteriana cuando existen tres de cuatro criterios: (1) secreción homogénea, no inflamatoria que se adhiere a las paredes vaginales, (2) líquido vaginal con un pH mayor a 4.5, (3) células clave, y (4) olor a pescado en la secreción vaginal antes o después de agregar hidróxido de potasio (la llamada prueba del aroma).⁸¹ La tricomoniasis se asocia con secreción vaginal con pH mayor de 4.5 y con la detección del organismo. El pH de las secreciones vaginales de pacientes con candidiasis es menor a 4.5 y las levaduras o pseudohifas pueden verse en la laminilla con hidróxido de potasio o con tinción de Gram. El diagnóstico de vaginitis candidiásica requiere de la presencia de síntomas locales porque las mujeres normales pueden tener *Candida* en la vagina. De acuerdo con estos criterios diagnósticos, un número importante de mujeres con molestias vaginales no tienen vaginitis microbiana.⁸⁰ Por lo tanto, debe pensarse en otros padecimientos o causas de irritación cuando no se diagnostique alguna de estas entidades. Se justifica realizar estudios para excluir infección por *C. trachomatis* y gonococos en mujeres con vida sexual activa y síntomas vaginales.

Tratamiento

El metronidazol es el medicamento de elección para la vaginitis por tricomonas. Debido a su simplicidad, el esquema recomendado es de 2 g por vía oral en una sola dosis.^{24,81} Sin embargo, el metronidazol en dosis múltiples (500 mg por vía oral dos veces al día durante 10 días) es ligeramente más eficaz que el esquema de una sola dosis. Cada esquema se asocia con un porcentaje de curación de alrededor de 95 por ciento.⁸¹ Se han observado organismos *T. vaginalis* con resistencia al metronidazol que pueden causar que el tratamiento fracase. Los pacientes en los que fracasa el tratamiento inicial deben ser retratados con metronidazol (500 mg por vía oral dos veces al día durante siete días). Si no se logra el éxito, deberán recibir 2 g de metronidazol por vía oral una vez al día durante tres a cinco días, y deberá evaluarse la sensibilidad del organismo al metronidazol. La persistencia de la infección justifica tratamiento con dosis más grandes y asesoría de un especialista.^{24,82} El metronidazol está contraindicado durante el primer trimestre del embarazo, pero puede administrarse en una sola dosis de 2 g después de ese periodo.^{24,82} El clotrimazol (100 mg administrados por vía intravaginal durante siete días al momento de acostarse) puede curar o paliar la infección que se presenta durante el embarazo.⁸² El compañero sexual, independientemente de si tiene o no síntomas, debe ser tratado en forma simultánea para prevenir la reinfección en la mujer. Se usa una sola dosis de metronidazol, 2 g por vía oral. Las mujeres con infección asintomática por *T. vaginalis* deben tratarse de igual manera. El metronidazol se ha asociado con una reacción semejante a la del disulfiram (Antabuse) cuando se beben bebidas alcohólicas durante el tratamiento.

La vaginitis candidiásica se trata en forma tópica con nistatina, butoconazol, clotrimazol, miconazol, tioconazol o terconazol. Los azoles son más eficaces que la nistatina y causan alivio sintomático en el 80 a 90 por ciento de las pacientes. Los tratamientos de una sola dosis están restringidos a los episodios leves, no complicados, y por lo general es preferible emplear esquemas de tres a siete días. En Estados Unidos existen preparaciones de miconazol y clotrimazol para administración intravaginal que no requieren receta médica. Los azoles administrados por vía oral, como el ketoconazol, el fluconazol y el itraconazol, usados durante uno a cinco días, han sido eficaces para el tratamiento de la vaginitis candidiásica. Aunque son convenientes los agentes orales, debe considerarse la posibilidad de toxicidad, en especial por interacción medicamentosa. Durante el embarazo solo deben emplearse agentes tópicos.

La vaginosis bacteriana se trata con metronidazol en dosis de 500 mg por vía oral dos veces al día durante siete días o 2 g por vía oral en una sola dosis, produciendo porcentajes de curación de 95 y 84 por ciento, respectivamente.^{24,82} Otras opciones de tratamiento incluyen clindamicina en crema (5 g de crema al dos por ciento por vía intravaginal al acostarse

durante siete días), metronidazol en gel (5 g de gel al 0.75 por ciento por vía intravaginal dos veces al día durante cinco días) y clindamicina por vía oral (300 mg dos veces al día durante siete días). Estos esquemas proporcionan porcentajes de curación mayores al 90 por ciento.⁸² El tratamiento de los compañeros sexuales no causa beneficio a la paciente, ni se recomienda. La crema vaginal de clindamicina puede emplearse durante el primer trimestre del embarazo, y después puede optarse por metronidazol o clindamicina por vía oral, o alguna de las alternativas tópicas. Aunque la vaginosis bacteriana asintomática puede resolverse en forma espontánea, se ha asociado con EIP, infecciones locales después de cirugía vaginal y evolución adversa después del embarazo. Sin embargo, los beneficios de tratar la vaginosis bacteriana asintomática no se han establecido, por lo que la decisión debe individualizarse.^{24,82} Se recomienda tratar la vaginosis bacteriana asintomática antes de realizar un aborto quirúrgico porque el tratamiento reduce la frecuencia de EIP posaborto.²⁴ Son comunes los fracasos o recaídas, y se asocian con esquemas de tratamiento breves o con la imposibilidad de eliminar un factor precipitante como el tratamiento esteroideo o antibiótico. En pocas ocasiones el compañero sexual tiene balanitis por *Candida*, que debe ser tratada en forma tópica. Los compañeros sexuales asintomáticos no requieren tratamiento.

CHANCROIDE

El chancroide es una infección venérea aguda causada por *H. ducreyi* que se manifiesta por una úlcera exudativa rasgada que afecta los genitales externos. *H. ducreyi* es un bacilo gram negativo pleomórfico y pequeño que es difícil de recuperar de los pacientes infectados, y requiere de medios de cultivo especiales para crecer.⁸³ El chancroide ocurre sobre todo en las regiones tropicales y subtropicales, en donde, como la sífilis y la infección por virus herpes simple, se ha reconocido como un cofactor importante de la transmisión del VIH. El chancroide se ha vuelto endémico en los Estados Unidos. Han ocurrido numerosos brotes, y la enfermedad es más prevalente en varones que frecuentan prostitutas. En los Estados Unidos se ha observado una infección simultánea de VIH y chancroide que es semejante a la descrita en África.⁸⁴

La lesión inicial del chancroide, una pequeña pápula en el sitio de la inoculación, se observa por lo general después de un periodo de incubación de dos a cinco días. Esta pápula sufre una rápida secuencia de vesiculación, pustulización y finalmente ulceración. La úlcera se agranda pronto formando una lesión dolorosa, exudativa, purulenta e irregular con bordes socavados y rasgados. En comparación con el chancro sífilico característico, estas lesiones no están infiltradas; de ahí el nombre de chancroide o chancro blando. Se llegan a desarrollar múltiples lesiones debido a la autoinoculación. En los hombres las lesiones afectan el prepucio, surco coronal y frenillo, mientras en las mujeres aparecen más comúnmente en los labios, clítoris, horquilla, vestíbulo y región perianal. Durante una a dos semanas, cerca del 50 por ciento de los pacientes no tratados desarrollan adenopatía inguinal, por lo común unilateral. El ganglio afectado está inicialmente firme y doloroso. Al progresar la infección existe agrandamiento y sensibilidad del nódulo (bubón) y, después se forma una masa uniloculada fluctuante. La piel adyacente llega a estar delgada y eritematosa, y el nódulo ganglionar puede drenar espontáneamente produciendo un gran cráter inguinal irregular. Las manifestaciones sistémicas del chancroide son mínimas con excepción de fiebre y malestar moderados que pueden acompañar al bubón. A veces, la úlcera inicial se infecta en forma secundaria por fusobacterias, espiroquetas y *Bacteroides*, llegando a ser fagedénicas. Estas úlceras aumentan de tamaño rápidamente, producen destrucción tisular con secreción fétida. Para evitar la pérdida tisular mutilante, deben reconocerse y tratarse de manera oportuna.

El chancroide es sugerido por la presencia de úlceras genitales exudativas dolorosas. El diagnóstico definitivo requiere el aislamiento de *H. ducreyi* de la úlcera o bubón inguinal. Sin embargo, el cultivo del organismo es difícil de lograr porque éste tiene necesidades complejas y requiere de medios especiales que no están disponibles en el mercado. Cuando se atiende a un paciente con una úlcera genital dolorosa, puede hacerse diagnóstico clínico de chancroide si se puede excluir el diagnóstico de infección por virus herpes simple y de sífilis (i.e., si se puede excluir el diagnóstico de un chancro doloroso atípico causado por posible infección secundaria). Si existe también adenopatía inguinal dolorosa, en especial supurativa, el diagnóstico es más factible.²⁴ El examen con campo obscuro de material de la úlcera o una prueba serológica negativa realizada una semana o más después del desarrollo de la úlcera pueden excluir la posibilidad de sífilis. La infección por virus herpes simple se excluye por las características clínicas combinadas con cultivos negativos para el virus o detección

negativa de antígenos. En algunas regiones debe pensarse en granuloma inguinal, y deben examinarse las tinciones de Giemsa del exudado y de raspados de la úlcera en busca de cuerpos de Donovan indicativos de esta enfermedad [*ver adelante*, Granuloma inguinal]. Las características clínicas de la enfermedad pueden ayudar a distinguir el chancroide de otras úlceras genitales de origen venéreo [*ver tabla 3*]. Las características extragenitales de los síndromes de Behcet y Reiter y del eritema multiforme (síndrome de Stevens-Johnson) permiten distinguir estas dos enfermedades del chancroide.

Tabla 3 Características clínicas de las úlceras genitales

Enfermedad	Características de la úlcera genital	Periodo de incubación (rango)	Dolorosa	Extensión de la adenopatía inguinal	Estudios de laboratorio	Otras consideraciones
Chancroide	Irregular; purulenta; bordes socavados; no indurada; úlceras múltiples	2 a 12 días	Sí	Presente en el 50 por ciento; usualmente uniloculada; si es fluctuante, es muy dolorosa; pueden formar un cráter	Pequeños bastones gram negativos; alineamiento paralelo("escuela de pescado")	—
Granuloma inguinal	Extenso tejido parecido a granulación indolente y progresivo; bordes lisos	1 a 12 semanas	Poco	Pseudobubones; granuloma sub-cutáneo inguinal después de 1 a 2 meses	Cuerpos de Donovan en los macrófagos	—
Sífilis	Indurada, base relativamente limpia; cura espontáneamente	2 semanas o más	No	Ganglios firmes, con consistencia de caucho; no dolorosos	El campo oscuro revela espiroquetas (<i>T. pallidum</i>)	Pruebas serológicas para la sífilis positivas en la fase tardía de la úlcera; durante el estado secundario de la enfermedad se observan condilomas planos de la vulva y región anal
Linfogranuloma venéreo (LGV)	Usualmente no se observa; pequeña y superficial; rápida curación espontánea	5 a 21 días	No	Más común en hombres que en mujeres; ganglios apelotonados en racimos fluctuación unilateral o a menudo multiloculada en forma bilateral; signo de la ancha dura dolorosa; es común la formación de trayectos fistulosos	Serología para LGV positiva; prueba de Frei positiva 40 días después de la lesión primaria	
Infección por virus herpes simple tipo 2	Múltiples pequeñas vesículas agrupadas que	2 a 7 días	Sí	Adenopatía bilateral dolorosa	Preparación de Tzanck con células gigantes multinucleadas	Recurren en el mismo sitio; la infección primaria se

	coalescen y forman úlceras superficiales valvuginitis extensa					asocia con fiebre y malestar general
Traumatismo	Purulenta; fétida; infectada secundariamente	Días	Poco	Son comunes los ganglios reactivos	Bacterias de morfología mixta en la tinción de Gram	Antecedentes de mordedura humana

El tratamiento recomendado en la actualidad para el chancroide incluye eritromicina base (500 mg por vía oral cuatro veces al día durante siete días), azitromicina (1 g administrado una vez al día) y ceftriaxona (250 mg administrados una vez al día por vía intramuscular). Los tratamientos alternativos incluyen una combinación de amoxicilina y clavulanato (500 mg de amoxicilina y 125 mg de clavulanato por vía oral tres veces al día durante siete días) y ciprofloxacina (500 mg por vía oral dos veces al día durante tres días).²⁴ La sensibilidad de *H. ducreyi* al trimetoprim-sulfametoxazol ha disminuido en los años recientes, haciendo que este agente sea menos eficaz. Se han estudiado en forma extensa esquemas para tratar el chancroide que usan trimetoprim con sulfonamidas y quinolonas diferentes a la ciprofloxacina.^{84,85} Si el tratamiento es útil los síntomas comienzan a disminuir en tres días, y existe mejoría objetiva en siete días. El tiempo de cicatrización depende del tamaño inicial de la úlcera. Los pacientes con chancroide coinfectados con VIH parecen responder menos bien al tratamiento y requerir de esquemas más prolongados y de seguimiento posterior estrecho.⁸⁴ Muchos especialistas consideran el esquema de eritromicina como el de elección para el chancroide en pacientes con infección por VIH.^{24,84} Los pacientes con chancroide deben ser evaluados para infección por VIH en la consulta inicial y tres meses después. El tratamiento fracasa cuando existe un agente coinfectante, infección por VIH, poco cumplimiento del tratamiento o una infección atribuible a cepas de *H. ducreyi* resistentes. Puede obtenerse alivio local con apósitos fríos húmedos con solución salina o de Burow (solución de acetato de aluminio al 5 por ciento) que se aplican 3 veces al día. Los bubones chancroides fluctuantes no deben incidirse, pero puede lograrse su descompresión y alivio del dolor aspirando a través de la piel no afectada sobre la lesión. Cualquier compañero sexual del paciente con chancroide que haya tenido contacto sexual en un periodo de 10 días antes de la aparición del chancroide debe ser tratado, independientemente de los síntomas. Siempre debe excluirse el diagnóstico de sífilis. Si esto no es posible, en especial en pacientes poco confiables, el paciente deberá recibir tratamiento contra chancroide y contra sífilis primaria.

GRANULOMA INGUINAL

Se piensa que el granuloma inguinal, una infección granulomatosa ulcerativa de progresión lenta que afecta los genitales, es ocasionado por *Calymmatobacterium granulomatis* (antes *Donovania granulomatis*). Este organismo, una bacteria gram negativa encapsulada, se tiñe de oscuro y tiene forma de un bastón intracelular en los macrófagos (formando el cuerpo de inclusión de Donovan).⁸⁶ Es difícil de recuperar de las lesiones y puede observarse en las tinciones de Wright o Giemsa de raspados o molidos de tejido obtenido de las lesiones granulomatosas infectadas.

La enfermedad, transmitida por contacto sexual, no parece ser muy contagiosa. De los menos de 100 casos que se ven anualmente en Estados Unidos, la mayoría son hombres. Este padecimiento se observa a menudo entre homosexuales masculinos muy promiscuos.

La lesión inicial, una pápula indolora en el sitio de la inoculación, aparece después de un periodo de incubación que va de 1 a 2 semanas. La pápula se ulcera, dando lugar a una lesión granular rojo-carnosa con bordes elevados, lisos y bien definidos. Otras lesiones exuberantes e indoloras se forman, confluyen y se extienden de manera local sobre el pene, escroto, vulva, vagina y recto. La extensión del área inguinal da lugar a los seudobubones que pueden confundirse con

adenopatía local. La infección progresiva llega a ser muy mutilante y en los estadios tardíos se asocia con linfedema genital.⁸⁶ Si ocurre infección secundaria por fusospiroquetas, las lesiones ulceradas serán fétidas, dolorosas y aún más destructivas.

El diagnóstico se sugiere por la presentación clínica y se confirma por la demostración de los cuerpos de Donovan en los tejidos sobre preparaciones comprimidas o en secciones tisulares fijadas. Las tinciones y técnicas de fijación especiales facilitan la detección de los anticuerpos de Donovan en los cortes tisulares.^{86, 87} Deben descartarse otras enfermedades ulcerativas de los genitales y área perianal [*ver tabla 3*]. La promiscuidad relacionada con el granuloma inguinal con frecuencia provoca infección simultánea con otros patógenos de transmisión venérea. Deben descartarse el chancro sifilítico o el condiloma plano concurrentes mediante examen en campo obscuro y prueba serológica.

El tratamiento de elección consiste en tetraciclina en dosis de 500 mg v.o., cuatro veces al día. El tratamiento se continúa hasta que ya no se observan cuerpos de Donovan y se curan las lesiones cutáneas. Con antibioticoterapia eficaz, la curación ocurre en varias semanas, pero quizá sea necesario continuar el tratamiento durante un lapso de tres a cuatro semanas. Los programas antibióticos alternativos utilizan estreptomicina, eritromicina o cloranfenicol. Recientemente se ha recomendado la administración de gentamicina para la infección persistente, en dosis de 40 mg I.M., dos veces al día durante dos semanas.⁸⁸ La presencia persistente de lesiones cutáneas en ausencia de cuerpos de Donovan requiere exclusión de malignidad. Los exámenes de seguimiento posteriores deben evaluar la presencia de recaída y de degeneración maligna de los tejidos previamente infectados. En ocasiones es necesaria la cirugía para reseca los pseudobubones que persisten a pesar de la antibioticoterapia eficaz; también se requiere para la correlación de las complicaciones cicatrizantes que se producen al curar el granuloma inguinal.

Reconocimientos

Tabla 1 Adaptada de "Drugs for Sexuality Transmitted Diseases," en Medical Letter on Drugs and Therapeutics 33:119, 1991, y "1993 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines," en Morbidity and Mortality Weekly Report 42 (RR-14):1, 1993. Utilizada con autorización.

Tabla 2 Adaptada de "1993 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines," en Morbidity and Mortality Weekly Report 42 (RR-14):1, 1993. Utilizada con autorización.

Bibliografía

1. Britigan BE, Cohen MS, Sparling PF: Gonococcal infection: a model of molecular pathogenesis. N Engl J Med 312:1683, 1985
2. Hook EW III, Holmes KK: Gonococcal infections. Ann Intern Med 102:229, 1985
3. Schwarcz SK, Zenilman JM, Schnell D, et al: National surveillance of antimicrobial resistance in Neisseria gonorrhoeae. JAMA 264:1413, 1990

4. Knapp JS, Zenilman JM, Biddle JW , et al: Frequency and distribution in the United States of strains of *Neisseria gonorrhoeae* with plasmidmediated, high-level resistance to tetracycline. J Infect Dis 155:819, 1987
5. Zenilman JM, Nims LJ, Menegus MA, et al: Spectinomycin-resistant gonococcal infections in the United States, 1985-1986. J Infect Dis 156:1002, 1987
6. Plasmid-mediated antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*-United States, 1988 and 1989. MMWR 39:284, 1990
7. Handsfield HH, Lipman TO, Harnisch JP, et al: Asymptomatic gonorrhea in men: diagnosis, natural course, prevalence and significance. N Engl J Med 290:117, 1974
8. Klein EJ, Fisher LS, Chow A W, et al: Anorectal gonococcal infection. Ann Intern Med 86:340, 1977
9. Wiesner PJ, Tronca E, Bonin P, et al: Clinical spectrum of pharyngeal gonococcal infection. N Engl J Med 288:181, 1973
10. Holmes KK: Gonococcal infection: clinical, epidemiological, and laboratory perspectives. Adv Intern Med 19:259, 1974
11. Donders GG, Desmyter J, DeWet DH, et al: The association of gonorrhea and syphilis with premature birth and low birthweight. Genitourin Med 69:98, 1993
12. Judson FN, Ruder MA: Effect of hysterectomy on genital infections. Br J Vener Dis 55:434, 1979
13. Charles AG, Cohen S, Kass MB, et al: Asymptomatic gonorrhea in prenatal patients. Am J Obstet Gynecol 108:595, 1970
14. Kohen DP: Neonatal gonococcal arthritis: three cases and review of the literature. Pediatrics 53:436, 1974
15. Nelson JD, Mohs E, Dajani AD, et al: Gonorrhea in preschool-and school-aged children: report of the prepubertal gonorrhea cooperative study group. JAMA 236:1359, 1976
16. Holmes KK, Counts GW, Beaty HN: Disseminated gonococcal infection: Ann Intern Med 74:979, 1971
17. Tronca E, Handsfield HH, Wiesner PJ, et al: Demonstration of *Neisseria gonorrhoeae* with fluorescent antibody in patients with disseminated gonococcal infection. J Infect Dis 129:583, 1974

18. McCord WC, Nies KM, Louie JS: Acute venereal arthritis: comparative study of acute Reiter syndrome and acute gonococcal arthritis. Arch Intern Med 137:858, 1977
19. Phillips RS, Safran C, Aronson MD, et al: Should women be tested for gonococcal infection of the cervix during routine gynecologic visits? An economic appraisal. Am J Med 86:297, 1989
20. Jacobs NF Jr, Kraus SJ: Gonococcal and nongonococcal urethritis in men: clinical and laboratory differentiation. Ann Intern Med 82:7, 1975
21. Eschenbach DA, Buchanan TM, Pollock HM, et al: Polymicrobial etiology of acute pelvic inflammatory disease. N Engl J Med 293:166, 1975
22. Schroeter AL, Reynolds G: The rectal culture as a test of cure of gonorrhea in the female. J Infect Dis 125:499, 1972
23. Drugs for sexually transmitted diseases. Med Lett Drugs Ther 30:119, 1991
24. 1993 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. MMWR 42(RR-14):1, 1993
25. Judson FN: Gonorrhea. Med Clin North Am 74:1353, 1990
26. Moran JS, Zenilman JM: Therapy for gonococcal infections: options in 1989. Rev Infect Dis 12(suppl 6):S633, 1990
27. Hook EW III, Roddy RE, Handsfield HH: Ceftriaxone therapy for incubating and early syphilis. J Infect Dis 158:881, 1988
28. Handsfield HH, McCormack WM, Hook EW III, et al: A comparison of single-dose cefixime with ceftriaxone as treatment for uncomplicated gonorrhea. N Engl J Med 325:1337, 1991
29. Bogaerts J, Tello WM, Akingeneye J, et al: Effectiveness of norfloxacin and ofloxacin for treatment of gonorrhea and decrease of in vitro susceptibility to quinolones over time in Rwanda. Genitourin Med 69:196, 1993
30. Toomey KE, Barnes RC: Treatment of *Chlamydia trachomatis* genital infection. Rev Infect Dis 12(suppl 6):S645, 1990
31. Batteiger BE, Jones RB, White A: Efficacy and safety of ofloxacin in the treatment of nongonococcal sexually transmitted disease. Am J Med 87(suppl 6C):75S, 1989

32. Wiesner PJ, Handsfield HH, Holmes KK: Low antibiotic resistance of gonococci causing disseminated infection. *N Engl J Med* 288:1221, 1973
33. Disseminated gonorrhea caused by penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*-Wisconsin, Pennsylvania. *MMWR* 36:161, 1987
34. Strader KW, Wise CM, Wasilaukas BL, et al: Disseminated gonococcal infection caused by chromosomally mediated penicillin-resistant organisms. *Ann Intern Med* 104:365, 1986
35. Handsfield HH, Wiesner PJ, Holmes KK: Treatment of the gonococcal arthritis-dermatitis syndrome. *Ann Intern Med* 84:661, 1976
36. Schroeter AL, Turner RH, Lucas JB, et al: Therapy for incubating syphilis: effectiveness of gonorrhea treatment. *JAMA* 218:711, 1971
37. Lukehart SA, Hook EW III, Baker-Zander SA: Invasion of the central nervous system by *Treponema pallidum*: implications for diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* 109:855, 1988
38. Musher DM: Syphilis, neurosyphilis, penicillin, and AIDS. *J Infect Dis* 163:1201, 1991
39. Janda WM, Bohnhoff M, Morello JA, et al: Prevalence and site-pathogen studies of *Neisseria meningitidis* and *N. gonorrhoeae* in homosexual men. *JAMA* 244:2060, 1980
40. Goodell SE, Quinn TC, Mkrtichian E, et al: Herpes simplex virus proctitis in homosexual men: clinical, sigmoidoscopic, and histopathological features. *N Engl J Med* 308:868, 1983
41. Quinn TC, Goodell SE, Mkrtichian E, et al: *Chlamydia trachomatis* proctitis. *N Engl J Med* 305:195, 1981
42. Berger RE, Kessler D, Holmes KK: Etiology and manifestations of epididymitis in young men: correlations with sexual orientation. *J Infect Dis* 155:1341, 1987
43. Bowie WR: Etiology and treatment of nongonococcal urethritis. *Sex Transm Dis* 5:27, 1978
44. Brunham RC, Paavonen J, Stevens CE, et al: Mucopurulent cervicitis-the ignored counterpart in women of urethritis in men. *N Engl J Med* 311:1, 1984

45. Holmes KK, Handsfield HH, Wang SP, et al: Etiology of nongonococcal urethritis. N Engl J Med 292:1199, 1975
46. Richmond SJ, Hilton AL, Clarke SKR: Chlamydial infection: role of *Chlamydia* subgroup A in non-gonococcal and post-gonococcal urethritis. Br J Vener Dis 48:437, 1972
47. *Chlamydia trachomatis* infections: policy guidelines for prevention and control. MMWR 34(suppl 3):53S, 1985
48. Stamm WE, Wagner KF, Amsel R, et al: Causes of the acute urethral syndrome in women. N Engl J Med 303:409, 1980
49. Stamm WE, Running KR, McKeivitt M, et al: Treatment of the acute urethral syndrome. N Engl J Med 304:956, 1981
50. Brunham RC, Cho-Chou K, Stevens CE, et al: Therapy of cervical chlamydial infection. Ann Intern Med 97:216, 1982
51. Hooton TM, Wong ES, Barnes RC, et al: Erythromycin for persistent or recurrent nongonococcal urethritis: a randomized, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 113:21, 1990
52. Kuberski T: *Trichomonas vaginalis* associated with nongonococcal urethritis and prostatitis. Sex Transm Dis 7:135, 1980
53. Fisher M, Swenson PD, Risucci D, et al: *Chlamydia trachomatis* in suburban adolescents. J Pediatr 111:617, 1987
54. Hammerschlag MR, Cummings C, Roblin PM, et al: Efficacy of neonatal ocular prophylaxis for the prevention of Chlamydial and gonococcal conjunctivitis. N Engl J Med 320:769, 1989
55. Schachter J: Why we need a program for the control of *Chlamydia trachomatis* (editorial). N Engl J Med 320:802, 1989
56. Ehret JM, Leszczynski JC, Douglas JM, et al: Evaluation of Chlamydiazyme enzyme immunoassay for detection of *Chlamydia trachomatis* in urine specimens from men. J Clin Microbiol 31:2702, 1993
57. Jaschek G, Gaydos CA, Welsh LE, et al: Direct detection of *Chlamydia trachomatis* in urine specimens from symptomatic and asymptomatic men by using a rapid polymerase chain reaction assay. J Clin Microbiol 31:1209, 1993
58. Bass CA, Jungkind DL, Silverman NS, et al: Clinical evaluation of a new polymerase chain reaction assay for detection of *Chlamydia trachomatis* in endocervical specimens. J Clin Microbiol 31:2648, 1993

59. Burnakis TG, Hildebrandt NB: Pelvic inflammatory disease: a review with emphasis on antimicrobial therapy. *Rev Infect Dis* 8:86, 1986
60. Weström L: Pelvic inflammatory disease: bacteriology and sequelae. *Contraception* 36:111, 1987
61. Paavonen J, Teisala K, Heinonen PK, et al: Microbiological and histopathological findings in acute pelvic inflammatory disease. *Br J Obstet Gynaecol* 94:454, 1987
62. Mardh P-A, Weström L: Tubal and cervical cultures in acute salpingitis with special reference to *Mycoplasma hominis* and T-strain mycoplasmas. *Br J Vener Dis* 46:179, 1970
63. Rice PA, Schachter J: Pathogenesis of pelvic inflammatory disease: what are the questions? *JAMA* 266:2587, 1991
64. Peterson HB, Galaid EI, Zenilman JM: Pelvic inflammatory disease: review of treatment options. *Rev Infect Dis* 12(suppl 6):S656, 1990
65. Aral SO, Mosher WD, Cates W Jr: Self-reported pelvic inflammatory disease in the United States, 1988. *JAMA* 266:2570, 1991
66. Washington AE, Aral SO, W[phi]lner-Hanssen P, et al: Assessing risk for pelvic inflammatory disease and its sequelae. *JAMA* 266:2581, 1991
67. Lomax CW, Harbert GM Jr, Thornton WN Jr: Actinomycosis of the female genital tract. *Obstet Gynecol* 48:341, 1976
68. Washington AE, Cates W Jr, Wasserheit JN: Preventing pelvic inflammatory disease. *JAMA* 266:257, 1991
69. Mardh P-A, Ripa T, Svensson L, et al: *Chlamydia trachomatis* infection in patients with acute salpingitis. *N Engl J Med* 296:1377, 1977
70. Kristensen GB, Bollerup AC, Lind K, et al: Infections with *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* in women with acute salpingitis. *Genitourin Med* 61:179, 1985
71. Shepard MK, Jones RB: Recovery of *Chlamydia trachomatis* from endometrial and fallopian tube biopsies in women with infertility of tubal origin. *Fertil Steril* 52:232, 1989
72. Jacobson L, Weström L: Objectivized diagnosis of acute pelvic inflammatory disease: diagnostic and prognostic value of routine laparoscopy. *Obstet Gynecol* 105:1088, 1969

73. Kahn JG, Walker CK, Washington AE, et al: Diagnosing pelvic inflammatory disease: a comprehensive analysis and considerations for developing a new model. JAMA 266:2594, 1991
74. Pelvic inflammatory disease: policy guidelines for prevention and management. MMWR 40(RR-5):1, 1991
75. Peterson HB, Walker CK, Kahn JG, et al: Pelvic inflammatory disease: key treatment issues and options. JAMA 266:2605, 1991
76. Wendel GD Jr: A randomized trial of ofloxacin versus cefoxitin and doxycycline in the outpatient treatment of acute salpingitis. Am J Obstet Gynecol 164:1390, 1991
77. Soper DE, Brockwell NJ, Dalton HP: Microbial etiology of urban emergency department acute salpingitis: treatment with ofloxacin. Am J Obstet Gynecol 167:653, 1992
78. Landers DV, Sweet RL: Current trends in the diagnosis and treatment of tuboovarian abscess. Am J Obstet Gynecol 151:1098, 1985
79. Spiegel CA, Eschenback DA, Amsel R, et al: Curved anaerobic bacteria in bacterial (nonspecific) vaginosis and their response to antimicrobial therapy. J Infect Dis 148:817, 1983
80. Schaaf VM, Perez-Stable EJ, Borchardt K: The limited value of symptoms and signs in the diagnosis of vaginal infections. Arch . Intern Med 150:1929, 1990
81. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, et al: Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. Am J Med 74:14, 1983
82. Lossick JG: Treatment of sexually transmitted vaginosis / vaginitis. Rev Infect Dis 12(suppl 6):S665, 1990
83. Hammond GW, Slutchuk M, Scatliff J, et al: Epidemiologic, clinical, laboratory, and therapeutic features of an urban outbreak of chancroid in North America. Rev Infect Dis 2:867, 1980
84. Schnid GP: Treatment of chancroid, 1989. Rev Infect Dis 12(suppl 6):S580, 1990
85. Dangor Y, Ballard RC, Miller SD, et al: Treatment of chancroid. Antimicrob Agents Chemother 34:1308, 1990
86. Davis CM: Granuloma inguinale: a clinical, histological, and ultrastructural study. JAMA 211:632, 1970

87. Fritz GS, Hubler WR Jr, Dodson RF, et al: Mutilating granuloma inguinale. Arch Dermatol 111:1464, 1975

88. Rein MF, Chapel TA: Trichomoniasis, candidiasis, and the minor venereal diseases. Clin Obstet Gynecol 18:73, 1975

Figuras

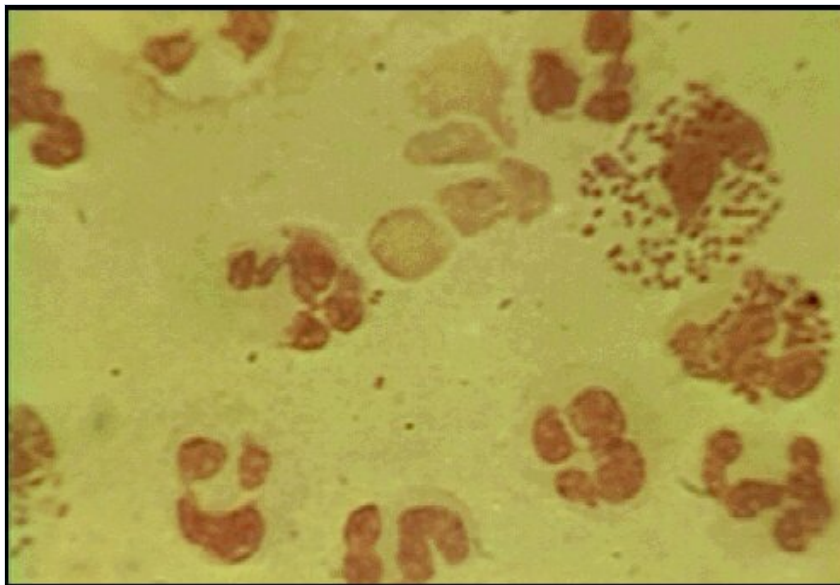


Figura 1 *N. gonorrhoeae*: tinción de Gram La tinción de Gram de secreción uretral de un hombre con gonorrea revela la presencia de diplococos intracelulares gram negativos que son microorganismos *N. gonorrhoeae*.



Figura 2a Lesiones cutáneas de gonococcemia (a) Lesión pustular sobre una base eritematosa, (b) pápula eritematosa con un centro hemorrágico infectado, y (c) lesión nodular más grande con un área central pustular necrótica.



Figura 2b Lesiones cutáneas de gonococcemia (a) Lesión pustular sobre una base eritematosa, (b) pápula eritematosa con un centro hemorrágico infectado, y (c) lesión nodular más grande con un área central pustular necrótica.

XXIII INFECCIONES DEL APARATO URINARIO

DR. ROBERT H. RUBIN

Epidemiología

La infección del aparato urinario es la más común de todas las infecciones bacterianas que afectan al ser humano durante toda su vida [ver tabla 1]. En el primer año de vida la bacteriuria y la pielonefritis son más comunes en los varones, lo que parece relacionarse con la mayor frecuencia de anomalías congénitas del aparato urinario en los recién nacidos del sexo masculino. Después del año de edad y hasta los 50 años las infecciones urinarias predominan en el sexo femenino; después de los 50 años, cuando la enfermedad de la próstata es frecuente, la infección del aparato urinario es predominantemente una enfermedad del sexo masculino. De los cinco a los 14 años de edad, la incidencia de bacteriuria es de 1.2 porciento entre las niñas y 0.03 porciento en los niños, aumentando tres o cuatro porciento en las muchachas de mayor edad. La incidencia anual en las niñas mayores de 10 años de edad es de cerca del cinco porciento. Estudios en Gales, Jamaica, Japón y Estados Unidos demuestran que del uno al tres porciento de las mujeres entre los 15 y 24 años tienen bacteriuria, aumentando la incidencia en uno o dos porciento por cada década de la vida que pasa, hasta una frecuencia de alrededor de 10 porciento en la quinta década. Cerca del 10 al 20 porciento de las mujeres en la población general desarrollarán infección del aparato urinario durante su vida.¹⁻⁵ Entre las religiosas la frecuencia de bacteriuria disminuye en forma importante (de 0.4 a 1.6 porciento en las cuatro décadas de los 15 a los 54 años), lo cual sugiere que la actividad sexual participa de alguna manera en el desarrollo de la infección del aparato urinario entre las mujeres. Aunque la presencia de infecciones de las vías urinarias en varones menores de 50 años se ha equiparado en forma tradicional con la existencia de alteraciones urológicas,⁴ en la actualidad es evidente que pueden ocurrir infecciones urinarias no complicadas causadas por las mismas cepas uropatogénicas de *Escherichia coli* que ocasionan infecciones invasoras en mujeres, en varones jóvenes con los siguientes factores de riesgo:^{2,6-8} coito anal sin protección, presencia de prepucio intacto (no circuncisión) que se asocia con mayor incidencia de colonización del glande y prepucio por *E. coli*, con acceso subsecuente a las vías urinarias, coito sin protección con una mujer cuya vagina esté colonizada por uropatógenos, y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) con cuenta de células T CD4⁺ menor de 200/mm³.

Tabla 1 Incidencia de infección del aparato urinario de acuerdo a edad y sexo

Grupo de edad	Incidencia (%)	Relación aproximada de acuerdo con el sexo (masculino:femenino)
Neonatal	1.0	1.5:1.0
Edad preescolar	1.5-3.0	1:10
Edad escolar	1.2	1:30
Edad reproductiva	2.5	1:50
Geriática	10-30	1:1.5

La correlación de la frecuencia de bacteriuria con la incidencia de infección clínicamente evidente es difícil de establecer, pero se dispone de algunos datos. Ocurre disuria cada año en cerca del 20 por ciento de las mujeres entre los 24 y 64 años, y la mitad busca atención médica. Del grupo que busca atención médica, un tercio tiene síndrome uretral agudo y dos tercios (aproximadamente el 6 por ciento de la población femenina general) tiene infección verdadera y sintomática del aparato urinario.^{1,2}

La recurrencia puede ser consecuencia de recaída o reinfección. En cualquier sexo, la recaída se produce por la reaparición del mismo microorganismo a partir de un foco secuestrado, usualmente dentro del riñón o la próstata, al poco tiempo de haber completado el tratamiento. En la reinfección, el curso del tratamiento erradica en forma satisfactoria la infección y no existe un foco secuestrado, pero los microorganismos son reintroducidos a partir del reservorio fecal. Cerca del 90 por ciento de todas las recurrencias se deben a reinfección. Después de cada curso de tratamiento el 20 por ciento de las niñas en edad escolar se mantendrán libres de infección los cinco años siguientes, pero un 25 por ciento de las mismas sufrirá una morbilidad considerable como consecuencia de infección recurrente y pielonefritis sintomática en la edad adulta.^{1,2}

Algunas mujeres sufren infecciones urinarias recurrentes. Estudios a largo plazo de 51 de estas mujeres durante nueve años revelaron lo siguiente: sin profilaxis antimicrobiana la frecuencia promedio de recurrencia fue de 2.6 infecciones por año, con gran variación del porcentaje entre las pacientes (rango de 0.3 a 7.6 infecciones por año). Ocurrió acúmulo de los episodios, puesto que no es raro que muchos episodios de recurrencia sigan a una infección inicial. Alrededor de la tres cuartas partes de estas infecciones son asintomáticas, y la cistitis es 18 veces más frecuente que la pielonefritis. La profilaxis antimicrobiana hasta por cinco años es eficaz para prevenir las recurrencias de infección en estas pacientes.⁹

La incidencia de bacteriuria en las mujeres embarazadas es del cuatro al 10 por ciento, al menos el doble que las mujeres de la misma edad no embarazadas. La bacteriuria durante el embarazo parece ser aproximadamente dos veces más común en las mujeres con antecedentes de infección del aparato urinario en la niñez, en comparación con las mujeres sin tal antecedente.^{1,2,9} Si no reciben tratamiento con agentes antimicrobianos durante el estadio de bacteriuria asintomática, el 25 por ciento de las mujeres embarazadas con bacteriuria desarrollarán pielonefritis aguda más tarde en el embarazo. Los nacimientos prematuros y la mortalidad perinatal pueden aumentar en los embarazos complicados con infección del aparato urinario.^{10,12}

Durante el seguimiento a largo plazo de las pacientes que sufren bacteriuria durante el embarazo, de un 25 a un 33 por ciento tendrán infección, aun cuando hayan transcurrido periodos de hasta 10 a 14 años, mientras que sólo un cinco por ciento de las mujeres que no estuvieron bacteriúricas durante el embarazo tendrán infección. Aun que cerca del 30 por ciento tendrá alteraciones definidas en la urografía intravenosa que sugieren pielonefritis crónica, la bacteriuria no es responsable de estas secuelas a largo plazo. Es probable que los riñones de estas mujeres hayan sido dañados en etapas tempranas de la vida, quizá en la niñez, por alguna infección. Los problemas con la infección recurrente pueden ser exacerbados por los cambios mecánicos y hormonales durante el embarazo, pero existen pocas evidencias de que la infección de novo que se desarrolla durante este período tenga efectos a largo plazo.^{9,10,13}

La susceptibilidad de los diabéticos a las infecciones del aparato urinario ha sido motivo de un estudio intenso. Las frecuencias de infecciones son idénticas entre las niñas en edad escolar diabéticas y no diabéticas. En los diabéticos ambulatorios con función vesical normal existe poca evidencia clara para una mayor incidencia o severidad de la infección del aparato urinario. En los diabéticos hospitalizados, particularmente en los que tienen complicaciones orgánicas múltiples, la incidencia de infección y pielonefritis verdadera parece estar aumentada, debido parcialmente a la deficiente función vesical y a la cateterización. También predisponen a la infección otras entidades clínicas que producen obstrucción al flujo urinario o vaciamiento incompleto.

Patogenia y patología

Las bacterias establecen la infección en el aparato urinario a través del torrente sanguíneo o a partir de la uretra hacia la vejiga, y de allí en forma ascendente por los ureteros hasta los riñones. La diseminación hematógena al aparato urinario es en general el resultado de bacteremia producida por microorganismos relativamente virulentos como *Salmonella* o *Staphylococcus aureus*. En las infecciones hematógenas llegan a establecerse abscesos focales o áreas de pielonefritis dentro de un riñón, obteniéndose cultivos de orina positivos.

Más del 95 por ciento de las infecciones de las vías urinarias ocurren a través de la vía ascendente. En las mujeres, dicha infección se inicia cuando uno de los microorganismos *Enterobacteriaceae* derivado de la flora fecal, usualmente *Escherichia coli*, coloniza el vestíbulo vaginal. La incidencia de colonización vaginal por *E. coli* y la bacteriuria subsecuente está muy influenciada por el método de anticoncepción que se utilice. En especial, el uso de un diafragma con espermicida o del espermicida aislado se asocia con colonización y bacteriuria, quizá por alteraciones en la flora vaginal normal causadas por el espermicida. Además, el diafragma puede tener efectos urodinámicos adversos.^{1,14}

La importancia de la flora normal de la vagina para prevenir la colonización con posibles uropatógenos se demuestra también por observaciones realizadas en mujeres que no usan diafragmas o espermicidas. Por lo tanto, la mayor incidencia de colonización vaginal por gram negativos y la bacteriuria que se observa en mujeres posmenopáusicas correlaciona con la desaparición de los lactobacilos de la flora vaginal y al aumento secundario en el pH. De hecho, el reemplazo con estrógenos tópicos o sistémicos en las pacientes posmenopáusicas corrige estas alteraciones y también se asocia con reducción en la colonización vaginal y la bacteriuria.¹⁵

El desarrollo de infecciones urinarias en mujeres sin alteraciones del aparato urinario después de la colonización del vestíbulo vaginal y la uretra distal depende sobre todo de dos condiciones: el uroepitelio de la mujer debe tener afinidad especial por los uropatógenos, y las especies bacterianas que colonizan la vagina deben poseer adhesinas de superficie que facilitan la fijación del organismo al uroepitelio. Las células de la mucosa vaginal y periuretral de las mujeres que sufren infecciones urinarias recurrentes fijan mucho más a las bacterias uropatógenas que las de mujeres sin infecciones recurrentes. Esta mayor susceptibilidad está determinada en parte por el tipo sanguíneo de Lewis, que se expresa en las células uroepiteliales. Incluso más importante es si la persona es secretora o no secretora (esto es, si secreta los antígenos del grupo sanguíneo en los líquidos corporales). Las células mucosas de los no secretores fijan un número significativamente mayor de bacterias, y los no secretores tienen especial riesgo de sufrir infección urinaria recurrente. Además, parece ser que la colonización de los reservorios tanto rectal como vaginal con uropatógenos potenciales está aumentada también en los no secretores, quizá por los mismos mecanismos que participan en la infección urinaria.^{16,18}

Ciertas cepas de *E. coli* tienen características de virulencia codificadas por cromosomas y que les confieren capacidad para invadir el aparato urinario anatómicamente normal y producir enfermedad inflamatoria aguda (i.e., cistitis y pielonefritis). Entre las características que se han asociado con la uropatogenicidad se incluyen la presencia de ciertos antígenos O y K de superficie (el antígeno O es la porción externa polisacárida de la cubierta bacteriana, y el antígeno K es el antígeno capsular antifagocítico), la presencia de la proteína transportadora de hierro, aerobactina, la resistencia a la actividad bactericida del suero, la capacidad para producir colicina V, y ciertas funciones metabólicas intracelulares.¹

Aun más importante es la presencia de adhesinas sobre la superficie de la bacteria, que median la fijación a receptores específicos sobre la superficie de las células uroepiteliales. La forma mejor definida de adhesión es la mediada por fimbrias P, estructuras que se encuentran sobre la superficie de ciertas cepas de *E. coli* patógenas. Las fimbrias P interactúan con un receptor específico sobre las células epiteliales. Este receptor celular epitelial es idéntico a una molécula glucolípida, a-D-galactopiranosil- (1- 4)-b-D- galactopiranosido, que se encuentra en los antígenos P de los grupos sanguíneos. Las fimbrias P, por lo tanto, son denominadas en ocasiones como vellosidades Gal-Gal. Las cepas de *E. coli* poseedoras de fimbrias P son capaces de colonizar el colon y recto, y de estos reservorios invaden y ascienden por el aparato urinario anatómicamente

normal para producir pielonefritis.¹⁹⁻²³

Parece ser que las fimbrias P son también importantes en la patogenia de la invasión hematógena a partir del riñón. Las fimbrias bloquean la fagocitosis de *E. coli* por los polimorfonucleares, que no tienen receptores de superficie para estas estructuras. Además, el 100 por ciento de la *E. coli* aislada de la sangre de pacientes con pielonefritis y función anormal de los leucocitos expresa fimbrias P. Por el contrario, las cepas de *E. coli* de origen renal y que no tienen fimbrias P se aíslan sólo en enfermos con alteración de la función fagocítica.^{21,24}

Existen otras adhesinas, aún no bien caracterizadas, en las cepas uropatogénicas de *E. coli* y que pueden participar al mediar la fijación de las cepas uropatogénicas al uroepitelio: las fimbrias S, que se fijan a los residuos terminales de ácido siálico, adhesinas que se fijan al antígeno M de los grupos sanguíneos y una adhesina afimbria. Una hipótesis razonable es que la patogenia está determinada en gran parte por la suma de las interacciones adhesivas entre las bacterias y el uroepitelio.^{1,2} También ha comenzado a acumularse información semejante respecto a la capacidad de adhesividad y patogenia de otras bacterias como *Proteus mirabilis* (la producción de ureasa y una hemolisina son otros factores de virulencia en estas especies)^{1,25} y *Enterococcus faecalis*.²⁶

En los individuos con alteraciones anatómicas importantes, en especial reflujo vesicoureteral y obstrucción, puede desarrollarse pielonefritis como resultado de la infección con bacterias, incluyendo cepas de *E. coli*, que en condiciones normales no son uropatogénicas.^{19-21,24} Sin embargo, no es sorprendente que en los hombres en general y en 109 hombres y mujeres hospitalizados (por la alta incidencia de alteraciones anatómicas y funcionales), sea común la infección significativa con cepas de bacterias consideradas no uropatógenas.^{27,28} En los hombres con infección de las vías urinarias la invasión prostática y el vaciamiento vesical incompleto causado por obstrucción en la salida vesical son las causas principales. En los pacientes con infección nosocomial los principales factores son la instrumentación y el vaciamiento incompleto de la vejiga.

Sin embargo, la infección con estas cepas, denominadas no virulentas, se asocia con cicatrización renal, tanto en pacientes con reflujo como en los que tienen vejiga neurogénica por lesión de la médula espinal. Por lo tanto, parece que existen diferencias en los efectos de la invasión de las vías urinarias por *E. coli*. En los individuos con vías urinarias anatómica y fisiológicamente normales la infección invasora requiere de cepas que tengan varias características que median la adhesión, invasión y respuesta inflamatoria aguda, pero que causan mínima cicatrización del riñón a largo plazo. En los pacientes con vías urinarias anatómicamente anormales, en especial cuando existe reflujo vesicoureteral, cepas de *E. coli* que no tienen ninguna de estas características virulentas pueden ascender e invadir el riñón, e inducir mucho menos respuesta inflamatoria y mucho mayor cicatrización a largo plazo. Las características bacterianas responsables de la cicatrización y las interacciones entre el huésped y estas bacterias no se conocen bien todavía.^{1,21,29,30}

Una vez que las bacterias son introducidas en la vejiga, la infección no es inevitable. La superficie mucosa vesical tiene propiedades antibacterianas que eliminarán algunos microorganismos, probablemente debido a atrapamiento por el moco y a la respuesta leucocitaria polimorfonuclear. También la micción normal eliminará algunos microorganismos, y la orina que tiene un pH bajo, una osmolaridad alta o muy baja, una concentración de urea elevada o un contenido alto de ácidos orgánicos, inhibe el crecimiento bacteriano. La micción anormal o un volumen de orina residual importante, promoverán la infección real. Si la infección no es erradicada por las defensas locales de la vejiga, el sitio de afección continuará siendo la mucosa superficial. La respuesta inflamatoria parece iniciarse por la presentación de lipopolisacáridos a la mucosa de la vejiga, lo que causa la producción de interleucina-6. Las capas profundas de la vejiga rara vez se afectan, a menos que exista una infección crónica, anomalías anatómicas o un cuerpo extraño. Cuando la inflamación es severa, llegan a dañarse los vasos sanguíneos de la capa superficial de la vejiga, causando cistitis hemorrágica.^{1,21}

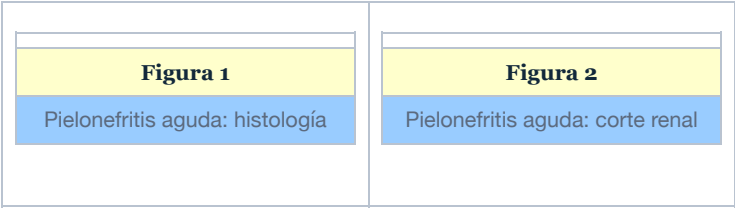
Las infecciones pueden permanecer limitadas a la vejiga, pero se produce extensión posterior a través de los ureteros hacia los riñones en cerca del 30 al 50 por ciento de las mujeres que tienen una anatomía normal del aparato urinario. El

deterioro de la función vesical, el reflujo vesicoureteral, la obstrucción ureteral y la presencia de un cuerpo extraño como un cálculo, catéter o tumor, predisponen considerablemente a la infección urinaria, en particular a infecciones que afectan al riñón. Sin embargo, la mayoría de los individuos con infección del riñón no tienen defectos anatómicos o funcionales demostrables en el aparato urinario. Normalmente el mecanismo de válvula en la unión vesicoureteral no permite el reflujo de orina de la vejiga hacia las vías urinarias superiores. Sin embargo, la cistitis aislada, al igual que los defectos anatómicos, puede producir reflujo. Aunque las partículas ascienden a través del uréter aun cuando la función peristáltica de éste sea normal, esta tendencia aumenta de manera notable cuando la peristalsis está inhibida (por ejemplo, durante el embarazo), por obstrucción o por las endotoxinas de las bacterias gram negativas.¹

El reflujo vesicoureteral tiene una participación esencial en la patogenia de la infección renal y, más importante, en la evolución del daño renal crónico relacionado con la infección. El reflujo proporciona una vía directa para que la infección alcance el sistema pelvicalicial del riñón, y puede ocurrir reflujo intrarrenal severo. La orina logra llegar al parénquima renal a través de los conductos de Bellini en las puntas de las papilas, y luego se disemina hacia afuera a lo largo de los túbulos colectores. Las cicatrices renales producidas por la pielonefritis crónica a menudo se relacionan con dicho reflujo. La mayoría del daño renal relacionado con el reflujo ocurre en la niñez, debido a que con el crecimiento existe una tendencia a la auto-corrección de cuando menos los grados leves de reflujo. Los efectos a largo plazo del reflujo sobre la estructura y función renal constituyen la justificación principal para el estudio radiológico agresivo en los niños pequeños con infección del aparato urinario [ver adelante Tratamiento].¹

La infección renal es focal, comienza en la pelvis y médula, y se extiende dentro de la corteza como una cuña que se agranda. Puede originarse de varios focos, existiendo tejido normal entre los mismos. El inicio de la infección en la médula se facilita por el ambiente químico único de este sitio, caracterizado por una alta concentración de urea y amonio y una osmolaridad elevada, lo que disminuye las funciones quimiotácticas y fagocíticas de los leucocitos, así como la activación del complemento.¹

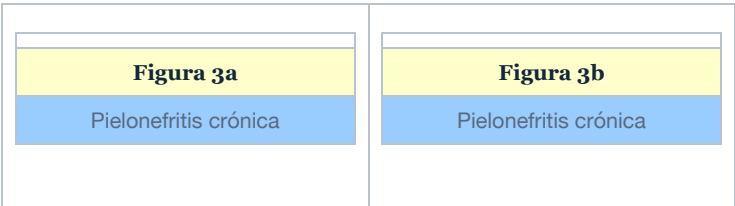
En el examen anatómico macroscópico el riñón con infección aguda se observa edematizado, con cantidades variables de pequeños abscesos sobre la superficie subcapsular. En algunos casos de pielonefritis complicada por diabetes, obstrucción, enfermedad de células falciformes, nefropatía por analgésicos o una combinación de estas entidades, llega a ser evidente la necrosis papilar. La respuesta leucocitaria polimorfonuclear aguda, con o sin formación de absceso, incluye el intersticio y los túbulos [ver figura 1]. El hallazgo de leucocitos polimorfonucleares dentro de un túbulo es la correlación patológica de los cilindros de leucocitos observados comúnmente en el sedimento de las personas con pielonefritis aguda [ver figura 2]. En un inicio los neutrófilos constituyen la mayor parte del infiltrado inflamatorio, pero a la semana empiezan a predominar los linfocitos. Los riñones en crecimiento de los niños parecen ser particularmente susceptibles a cicatrización importante después de un episodio de pielonefritis aguda, pero en los adultos es difícil demostrar dicha cicatrización.



La pielonefritis crónica se caracteriza por la combinación de dilatación calicial y cicatrización cortical suprayacente. Como en la enfermedad aguda, este proceso puede ser bastante focalizado e irregular, afectando sólo un riñón, o sólo un polo aislado de un riñón. Incluso los riñones muy afectados pueden tener áreas interpuestas del tejido normal. Desde un punto de vista morfológico, la pielonefritis crónica puede dividirse en formas obstructivas y no obstructivas. En forma obstructiva de la enfermedad existe un efecto global: la pelvis renal y los cálices están uniformemente dilatados y hay reducción notable del parénquima en ambos polos y en la porción central del riñón. En la enfermedad no obstructiva sólo algunos sistemas

caliciales están dilatados, usualmente en las regiones polares.

Tanto en la forma obstructiva como en la no obstructiva, una gran cicatriz en forma de U se extiende sobre cada uno de los cálices dilatados [ver figura 3]. Microscópicamente se aprecian células inflamatorias crónicas con un número variable de eosinófilos en el intersticio, siendo común la atrofia tubular, en particular del túbulo contorneado proximal. También puede existir fibrosis. Los vasos sanguíneos y los glomérulos están respetados hasta fases relativamente tardías de la enfermedad; sin embargo, al final y sobre todo cuando existe hipertensión, el engrosamiento de la íntima y la media de los vasos es la regla, y los glomérulos llegan a esclerosarse. Es importante enfatizar que este cuadro patológico no es específico de infección bacteriana del riñón, ya que puede observarse después de isquemia, hipertensión, obstrucción intrarrenal y extrarrenal, abuso de analgésicos, nefritis hereditaria, reacción a medicamentos y en otros estados. Por lo tanto, el cuadro patológico se ha denominado nefritis intersticial: sólo en casos de infecciones claramente atribuibles a una infección bacteriana se les denomina pielonefritis crónica.¹



Una forma poco usual de infección renal es la pielonefritis xantogranulomatosa. Esta infección crónica ocurre a cualquier edad, relacionada por lo general con infección por *Proteus* (en el 60 por ciento de los casos), aunque otros microorganismos también pueden producirla. Patológicamente el riñón está aumentado de tamaño y existe adhesión al tejido retroperitoneal adyacente y notable fibrosis perirrenal. La pelvis y los cálices por lo común están dilatados, las papilas están perdidas y a menudo ocurren cálculos (sobre todo de la variedad en cuernos de venado). Se encuentran abscesos dispersos por todo el parénquima, que con frecuencia se extienden al tejido perinefrítico. Además de los cambios histológicos usuales de la pielonefritis crónica, las manifestaciones incluyen macrófagos con reacción positiva al ácido periódico de Schiff, áreas de calcificación y grandes células espumosas finamente granulares. Se supone que estas características poco comunes son secundarias a la combinación de infección crónica, la presencia de cálculos y al consecuente pobre drenaje del riñón.¹

Manifestaciones clínicas

La presentación clínica de la infección del aparato urinario es muy variable. Las manifestaciones clínicas van desde la bacteriuria asintomática, la cistitis sintomática típica (con disuria, polaquiuria, nicturia, molestias suprapúbicas y hematuria), hasta el cuadro de pielonefritis aguda plenamente desarrollado (con dolor lumbar, fiebre, calosfríos y algunas veces síntomas de cistitis). Sin embargo, la gran dificultad en el diagnóstico se presenta cuando pacientes sin bacteriuria llegan a tener las mismas molestias que los pacientes con una infección verdadera del aparato urinario. Se ha notificado que el 32 por ciento de los pacientes que tienen síntomas de cistitis no tienen bacteriuria significativa (>10⁵ bacterias/ml), pero no es posible identificar por clínica a los pacientes con estas infecciones. También se observó ausencia de diferencias importantes en presencia de fiebre, disuria, hematuria, polaquiuria, dolor lumbar, dolor abdominal inferior o piuria en los pacientes con y sin bacteriuria significativa.^{1-3,5}

Se están estudiando las causas de la abacteriuria sintomática (síndrome uretral agudo). En algunos pacientes la irritación o el trauma mecánico a la uretra son quizá los responsable de los síntomas; en unos cuantos pacientes puede existir una infección gonocócica, tuberculosa o micótica. Las mujeres con síndrome uretral agudo pueden dividirse en dos grupos. Un grupo incluye a las mujeres con piuria en el examen de orina, que parecen estar infectadas ya sea por *Chlamydia trachomatis* o por un número de bacterias menor al requerido (10³ a 10⁴ bacterias/ ml de orina), predominantemente enterobacterias y *S. saprophyticus*. El otro grupo incluye a las mujeres sin piuria, en quienes no se logra encontrar una

etiología microbiana. Mientras que el primero de estos grupos responde al tratamiento antimicrobiano adecuado, el segundo no lo hace.^{1-3,31,32}

Se ha demostrado que es imposible establecer la diferenciación entre infección urinaria superior e inferior sólo con bases clínicas. Los estudios llevados a cabo con procedimientos invasivos, como la cateterización ureteral bilateral y la técnica de lavado vesical, demuestran que del 30 al 50 por ciento de los pacientes con síntomas urinarios inferiores tendrán también infección silente del riñón.¹⁻³

Se ha formulado la hipótesis de que el sitio anatómico de la infección debe tener un efecto importante sobre la evolución del tratamiento antimicrobiano y, quizá sobre el pronóstico a largo plazo. Por lo tanto, se ha dedicado un gran esfuerzo para desarrollar técnicas no invasivas que permitan diferenciar las infecciones renales de las vesicales. Por desgracia, no existe una técnica de este tipo. La mejor prueba no invasiva para determinar el sitio anatómico de la infección parece ser la respuesta a un tratamiento antibiótico breve (*ver adelante*, Tratamiento).¹

La bacteremia puede complicar el curso de la pielonefritis sintomática, pero rara vez se relaciona con consecuencias más graves de la infección por gram negativos (i.e., activación de los sistemas del complemento, coagulación y cininas, los cuales pueden ocasionar choque séptico, coagulación intravascular diseminada, o ambos). Cuando ocurre estado de choque o coagulación intravascular diseminada debe descartarse la posibilidad de obstrucción. En una forma de uropatía obstructiva particularmente importante, relacionada con necrosis papilar aguda, el tejido muerto papilar puede obstruir el uretero. Esta forma de infección debe sospecharse sobre todo en los diabéticos que cursan con pielonefritis severa y bacteremia importante, sobre todo si se retrasa la respuesta a la antibioticoterapia.

Dos formas de infección poco usuales del aparato urinario son los abscesos perinefríticos y renal macroscópicos. En el pasado la mayoría de estos abscesos eran secundarios a infección hematógena con *S. aureus* o, menos comúnmente, con estreptococos del grupo A. En la actualidad la mayoría son secundarios a infección del aparato urinario con enterobacterias. Estas infecciones a menudo se complican por cálculos renales y obstrucción del flujo urinario del riñón o del uréter. Con menor frecuencia, quistes renales preexistentes llegan a infectarse y evolucionan hacia la formación de abscesos. En pocas ocasiones puede existir extensión contigua de sitios de supuración adyacente, como el colon y la costilla más cercana. La presentación habitual de estas infecciones es de tipo insidioso, con síntomas crónicos de fiebre, pérdida de peso, diaforesis nocturna y anorexia, a menudo asociados con dolor lumbar o en el flanco. Cuando la infección está bajo presión, en general por obstrucción, puede ocurrir una forma de presentación más aguda con bacteremia asociada. Algunas veces se presentan síntomas específicos del aparato urinario, como disuria, hematuria y retención urinaria. Al examen físico puede encontrarse sensibilidad en el ángulo costovertebral e incluso una masa palpable; sin embargo, en 30 a 50 por ciento de los pacientes la exploración es negativa.

Los exámenes de laboratorio de rutina tienen un valor variable en los enfermos con abscesos renales o perirrenales: puede haber leucocitosis, la anemia es poco frecuente y el examen de orina revela signos de inflamación como piuria y proteinuria. En más de la mitad de los pacientes el microorganismo causante del absceso puede identificarse en el cultivo. Sin embargo, el diagnóstico definitivo depende de la demostración de una masa en la urografía intravenosa y en el nefrotomograma. La gamagrafía con galio, el ultrasonido y la tomografía computada también pueden mostrar una lesión (masa) inflamatoria dentro y alrededor del riñón. Si no se administra antibioticoterapia y realiza un drenaje oportuno, estos abscesos se complican al extenderse hacia la cavidad peritoneal, el tórax o la piel.

En el hombre una complicación común de la infección del aparato urinario es la prostatitis. La prostatitis bacteriana se produce usualmente por los mismos bacilos gram negativos que causan infección urinaria en el sexo femenino; el 80 por ciento o más de las infecciones son causadas por *E. coli*. La patogenia de esta infección se entiende poco. Las sustancias antibacterianas de las secreciones prostáticas probablemente protegen contra una incidencia más elevada de tal infección. La prostatitis bacteriana aguda es una afección febril asociada con calosfríos, dolor pélvico, perineal o lumbar, disuria,

polakiuria y urgencia urinaria. También puede haber obstrucción al vaciamiento de la vejiga. En la exploración física se observa que la próstata está aumentada de tamaño, sensible e indurada. La prostatitis crónica es menos clara, y sólo se manifiesta como bacteriuria recurrente o fiebre de bajo grado con molestias pélvica o dorsal. Los síntomas urinarios por lo general se relacionan con la reintroducción de la infección en la vejiga; un foco prostático crónico es la causa más común de infección urinaria recurrente en los hombres.^{1,4}

Se ha estudiado ampliamente la relación entre la infección urinaria recurrente, la pielonefritis crónica y la insuficiencia renal. El diagnóstico de pielonefritis crónica se basa en los hallazgos radiológicos y patológicos que pueden semejar a los de otros procesos. Varios factores pueden ayudar a diferenciar entre estos estados. En ausencia de anomalías anatómicas, la infección recurrente en los niños y adultos no causa insuficiencia renal crónica. Además, la infección no tiene una participación primordial en el desarrollo de nefritis intersticial crónica; los factores nocivos primarios son el abuso de analgésicos, la obstrucción, el reflujo y la exposición a tóxicos. En presencia de anomalías renales de fondo, la infección secundaria puede acelerar el daño al parénquima renal en situaciones experimentales y clínicas. En los niños, la combinación de reflujo, anomalías congénitas e infección parecen inducir daño importante del parénquima renal. Los riñones de los niños en crecimiento parecen ser más susceptibles al daño que los riñones adultos.^{1,33,34}

Aunque estudios epidemiológicos previos sugieren que la bacteriuria, sintomática o asintomática, se asociaba con mayor mortalidad, datos más recientes indican que la bacteriuria, per se, no aumenta la mortalidad. En lugar de ello, la bacteriuria parece ser un marcador de mala salud, en especial en ancianos. Por ello, no es sorprendente que el tratamiento antimicrobiano de la bacteriuria asintomática en ancianos no tenga beneficio clínico.^{35,36}

Diagnóstico

El diagnóstico de infección del aparato urinario se basa en la identificación de un número importante de bacterias en el urocultivo. La correlación entre los síntomas clínicos y la presencia de infección es imprecisa. Un paciente puede tener bacteriuria sintomática o asintomática; o bien puede tener abacteriuria sintomática, también denominada síndrome uretral agudo. Dadas estas observaciones clínicas y el hecho de que frecuentemente es difícil obtener una muestra urinaria que no esté contaminada por la flora normal de la uretra distal, vagina o piel, son necesarias las siguientes consideraciones al evaluar los cultivos urinarios:¹⁻⁵

1. En más del 95 por ciento de las infecciones del aparato urinario, una sola especie bacteriana es responsable de la infección. Por consiguiente, siempre que exista crecimiento de especies bacterianas mixtas, la posibilidad de contaminación es muy alta, por lo que el cultivo debe repetirse. Llega a ocurrir infección polimicrobiana cuando se colocan catéteres urinarios durante tiempo prolongado, cuando la vejiga no se vacía por completo a causa de disfunción neurológica o cuando existe una comunicación fistulosa entre el aparato genital o gastrointestinal y las vías urinarias.

2. *S. epidermidis*, difteroides y lactobacilos se encuentran por lo común en la uretra distal, pero rara vez causan infección del aparato urinario; el 95 por ciento o más de las infecciones de las vías urinarias son producidas por bacilos gram negativos o enterococos [ver tabla 2]. *S. saprophyticus* es un patógeno importante entre las mujeres jóvenes sexualmente activas.

Tabla 2 Hallazgos bacteriológicos en pacientes con infección del aparato urinario

<i>Especies bacterianas causantes de la infección</i>	<i>Pacientes ambulatorios (% de 250)</i>	<i>Pacientes hospitalizados (% de 150)</i>
<i>Escherichia coli</i>	89.2	52.7
<i>Proteus mirabilis</i>	3.2	12.7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2.4	9.3
Enterococos	2.0	7.3
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0.8	4.0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.4	6.0
Especies de <i>Proteus</i> , excluyendo <i>P. mirabilis</i>	0.4	3.3
<i>Serratia marcescens</i>	0	3.3
<i>Staphylococcus epidermidis</i> *	1.6	0.7
<i>S. aureus</i>	0	0.7

Nota: Ninguno de los pacientes hospitalizados había recibido atención por el servicio de urología o había sido sometido a manipulación reciente de las vías urinarias.

* Datos recientes sugieren que *Staphylococcus saprophyticus*, en lugar de *S. epidermidis*, es el agente patógeno, en particular entre las mujeres universitarias sexualmente activas, en quienes es probable que sea responsable hasta del 20 por ciento de las infecciones asintomáticas del aparato urinario.¹

3. La presencia de células epiteliales escamosas sugiere con mucha probabilidad una contaminación, por lo que debe obtenerse otra muestra no contaminada. La piuria se asocia en forma estrecha con inflamación del aparato urinario, y la causa más común de esta inflamación es la infección.

4. El número de organismos por mililitro es una muestra limpia de orina es un indicador muy útil de infección bacteriana. El crecimiento de 10^5 o más colonias de una sola especie bacteriana por mililitro de orina, que ha sido denominada "bacteriuria significativa" es el criterio utilizado para evaluar a las pacientes femeninas con bacteriuria asintomática.³ En mujeres con disuria aguda, la presencia de por lo menos 10^2 organismos de una sola especie coliforme por mililitro parece ser un mejor predictor de infección que la cifra de 10^5 organismos/ml.⁴ En varones, parece ser que el nivel mínimo que indica infección es de 10^3 organismos/ml. En general, es probable que el 70 por ciento de los individuos con infección bacteriana real del aparato urinario tengan más de 10^5 organismos/ml; el 30 por ciento tendrá una concentración de bacterias menor.

5. La demostración de microorganismos en la tinción de Gram de una muestra de orina no centrifugada es muy sugestiva de infección significativa del aparato urinario.

Tratamiento

Los tres objetivos al diseñar un esquema antimicrobiano para el manejo de un paciente con infección de las vías urinarias son (1) controlar o prevenir las consecuencias sistémicas de la infección (i.e., las consecuencias de la invasión hematógena en todos los pacientes y los efectos adversos potenciales de incluso la bacteriuria asintomática en el feto en una mujer embarazada), (2) erradicar el organismo invasor, y (3) prevenir las recurrencias de la infección. Al buscar estos objetivos deben tenerse en cuenta tanto el costo como los efectos adversos. Por lo tanto, cada categoría de infección de las vías urinarias merece un enfoque diferente, basado en el síndrome clínico en particular.¹⁻³

Tratamiento de la mujer con cistitis aguda no complicada

El tratamiento antimicrobiano de las mujeres sanas en edad reproductiva que presentan síntomas de inflamación de las vías urinarias bajas debe tener por objeto erradicar la infección y eliminar las clonas uropatogénicas de bacterias de la vagina y del aparato digestivo para evitar recurrencias tempranas. Al parecer, un esquema breve con trimetoprim sulfametoxazol o con una fluoroquinolona (norfloxacina, ciprofloxacina, ofloxacina, lomefloxacina o enoxacina) es el tratamiento de elección, y ambas opciones son superiores al tratamiento b-lactámico. Aunque los tres tipos de antibióticos son eficaces para erradicar la infección de las vías urinarias bajas, los b-lactámicos son menos útiles para eliminar a los patógenos potenciales de los dos reservorios, ya que su uso se asocia con recurrencias más comunes.^{1-3,37}

Los esquemas de tratamiento breve consisten en una sola dosis o tres días de tratamiento. Estudios cuidadosos han demostrado que tres días de trimetoprim-sulfametoxazol o de una fluoroquinolona son superiores a los esquemas de una sola dosis para eliminar las bacterias uropatogénicas de los reservorios, y así las recurrencias tempranas. Los esquemas más prolongados (siete a 14 días) se reservan para pacientes con historia de infección reciente de vías urinarias o diabetes, con síntomas de más de siete días de duración o que usan diafragmas como método anticonceptivo.^{13,37}

Cada vez se toma en cuenta más la relación costo eficacia para determinar el tratamiento más adecuado. Este enfoque utiliza la respuesta al tratamiento breve como base para decidir qué pacientes requieren una atención más intensiva [ver figura 4]: las mujeres sanas que sufren disuria y urgencia sin signos o síntomas de vaginitis se tratan con base en sus molestias, sin examen general de orina o cultivo. En estos casos es crítica la relación médico paciente después de terminar el tratamiento. Si la paciente aún tiene síntomas, debe realizarse examen de orina y urocultivo. Si los estudios son negativos en la paciente con síntomas, no existe una infección susceptible de tratamiento y no está indicado el tratamiento antibiótico. Si la paciente tiene piuria pero no bacteriuria, debe considerarse la posibilidad de uretritis por *C. trachomatis*, en especial si la mujer es sexualmente activa y tiene una relación no monógama. El tratamiento óptimo para la uretritis por *C. trachomatis* consiste en un esquema de siete a 14 días de tetraciclinas o sulfonamidas para la paciente y su compañero sexual. Por último, una paciente que tiene síntomas y estudios de laboratorio positivos después de un esquema de tratamiento breve y si el organismo infectante es sensible al antibiótico empleado, debe considerarse como con una infección renal agregada. En este caso se administra un esquema terapéutico de 14 días con una fluoroquinolona o trimetoprim-sulfametoxazol (la fluoroquinolona es más costosa, pero el trimetoprim-sulfametoxazol se asocia con más efectos adversos).^{1-3,38-41}

Figura 4
Manejo de la cistitis aguda no complicada

La cistitis recurrente en las mujeres en edad reproductiva son frecuentes, y está indicado tomar algunas medidas preventivas si ocurren tres o más episodios sintomáticos cada año. Existen diversos esquemas antibióticos para ello, pero

antes de iniciarlos la paciente debe intentar medidas simples como orinar inmediatamente después del coito y utilizar métodos anticonceptivos diferentes al diafragma y los espermicidas. Se ha demostrado que la administración de jugo de arándanos puede ser eficaz para disminuir tanto la bacteriuria como la piuria en la población anciana. Este efecto parece ser independiente de cualquier acidificación urinaria, y se ha postulado que el jugo de arándanos contiene sustancias que inhiben la fijación de las adhesinas bacterianas al uroepitelio.⁴²

Si las medidas simples no farmacológicas son ineficaces, varios esquemas antibióticos pueden ser útiles: una dosis única de trimetoprim-sulfametoxazol (la mitad de una tableta simple que contenga 40 mg de trimetoprim y 200 mg de sulfametoxazol), una fluoroquinolona (una tableta) o nitrofurantoína (50 o 100 mg de macrocristales de nitrofurantoína), en el momento de acostarse pueden eliminar los episodios sintomáticos de cistitis recurrente mientras dure el tratamiento. En forma alternativa, puede emplearse una fluoroquinolona o trimetoprim-sulfametoxazol en forma profiláctica después del coito. En forma típica, se prescribe primero un esquema profiláctico durante un periodo de seis meses y después se suspende. Si se presentan recurrencias, se reinstituye el esquema profiláctico durante dos o tres años antes de intentar suspenderlo de nuevo.^{1-3,43} Un enfoque un poco diferente consiste en proporcionar a la paciente cierta cantidad de trimetoprim-sulfametoxazol o una fluoroquinolona y permitir que ella se automedique en forma de esquemas breves de tratamiento en cuanto aparezcan síntomas de infección. Se indica a la paciente que debe registrar el número de episodios y comunicarse con el médico si ocurren más de cuatro episodios en un periodo de 12 meses o si los síntomas persisten a pesar del tratamiento.⁴⁴

El manejo de la minoría de pacientes con recaídas es muy diferente. Dos factores pueden contribuir a la patogenia de estas infecciones en las mujeres: la infección tisular profunda del riñón que se suprime pero no se erradica por un esquema de antibióticos de 14 días, y las alteraciones estructurales de las vías urinarias, en especial los cálculos. Algunas de estas pacientes responden a un esquema de tratamiento de seis semanas. El reto clínico consiste en identificar a las pacientes que requieren de este manejo. La respuesta al tratamiento antibiótico breve puede ser útil para determinar el manejo antibiótico óptimo para las pacientes con infecciones recurrentes [ver figura 5].¹

Figura 5
Manejo clínico de la cistitis aguda recurrente

El tratamiento antibiótico de las mujeres ancianas con cistitis sintomática es semejante al de las pacientes jóvenes (tratamiento breve con trimetoprim-sulfametoxazol o una fluoroquinolona, reservando los esquemas prolongados para las pacientes que no responden). La diferencia primordial en el tratamiento de las ancianas con infección de las vías urinarias consiste en recordar que el reemplazo de estrógenos tópicos o sistémicos puede disminuir en forma importante la incidencia de infecciones recurrentes en las mujeres posmenopáusicas.¹⁵

Existen tres diferencias importantes en el manejo de las infecciones urinarias de las mujeres embarazadas en relación con las no embarazadas. Primero, en las mujeres embarazadas se investiga la presencia de bacteriuria asintomática y se trata en forma tan agresiva y con la misma vigilancia que las infecciones sintomáticas. Este no es el caso en mujeres no embarazadas, en las que no se recomienda el escrutinio de las bacteriurias asintomáticas. Segundo, aunque el tratamiento breve es la base del manejo durante el embarazo para las pacientes con cistitis no complicada (así como para la bacteriuria asintomática), los medicamentos que pueden emplearse con seguridad son mucho más limitados en la mujer embarazada. Tercero, el seguimiento de las pacientes con bacteriuria durante el embarazo debe ser más intenso, con una aplicación más rápida de estrategias profilácticas en las mujeres embarazadas con bacteriuria recurrente.^{1-3,6,45}

Las sulfonamidas, la nitrofurantoína, la ampicilina y las cefalosporinas se consideran relativamente seguras en las fases

tempranas del embarazo, aunque las primeras deben evitarse cerca del término por el posible riesgo de kernicterus. Por lo general se evita el trimetoprim por la evidencia de toxicidad fetal si se usan dosis altas en animales de experimentación, aunque se ha empleado con éxito en humanos sin evidencia de toxicidad o teratogenicidad. No se emplean las fluoroquinolonas por los posibles efectos adversos sobre el desarrollo del cartílago fetal. El autor prefiere usar, siempre que sea posible, nitrofurantoína, ampicilina o cefalexina (los antibióticos usados con más frecuencia durante el embarazo) en las pacientes embarazadas con infección de las vías urinarias y síntomas mínimos o asintomáticas. Las pacientes embarazadas con pielonefritis clínica deben hospitalizarse para administrar tratamiento parenteral con beta-lactámicos con o sin aminoglucósidos como base del tratamiento.^{1,2,5,46}

La prevención eficaz de la infección de las vías urinarias, incluyendo a la pielonefritis, puede lograrse durante el embarazo administrando profilaxis poscoital con nitrofurantoína, cefalexina o ampicilina, o administrando estos medicamentos por la noche sin relación con el coito. Las pacientes candidatas a recibir profilaxis durante el embarazo son las que han tenido una pielonefritis aguda durante el embarazo, pacientes con bacteriuria que han tenido recurrencia después de un episodio de tratamiento, y pacientes que han tenido infecciones recurrentes de las vías urinarias antes del embarazo y que han requerido profilaxis.^{47,48}

Tratamiento de los varones con infecciones de las vías urinarias

Como ya se mencionó, las infecciones urinarias en los hombres, análogas a las cistitis no complicadas en las mujeres, son poco frecuentes antes de los 50 años. Cuando ocurren, nunca deben tratarse con esquemas cortos por la alta tasa de recaídas tempranas. En lugar de ello, se prescribirán esquemas de 10 a 14 días con trimetoprim sulfametoxazol o una fluoroquinolona.¹⁻³

En los hombres mayores de 50 años con infección de las vías urinarias debe suponerse que existe invasión tisular de la próstata y quizá de los riñones, incluso en ausencia de signos evidentes de infección en estos sitios. La prostatitis bacteriana aguda responde al inicio al mismo tratamiento de 14 días con trimetoprim-sulfametoxazol o fluoroquinolona usado para tratar infecciones invasoras de las vías urinarias en otras poblaciones. Sin embargo, son frecuentes las recaídas. La infección recurrente en varones suele indicar un foco persistente dentro de la próstata, que no fue erradicado por los tratamientos previos. Existen diversos factores que hacen que la erradicación de los focos prostáticos sea difícil. Muchos agentes antimicrobianos no se difunden bien a través del epitelio hacia el líquido prostático, en donde radica la infección. La próstata puede tener cálculos, que bloquean el drenaje de porciones de la glándula o actúan como cuerpos extraños alrededor de los cuales puede ocultarse la infección. Una próstata aumentada de tamaño (e inflamada) puede ocasionar obstrucción al vaciamiento de la vejiga, permitiendo residuos de orina que son difíciles de esterilizar.^{1,2,49}

Como resultado de estos factores, en la actualidad se sabe que se requiere por lo menos de cuatro a seis semanas de tratamiento (o incluso hasta 12) para esterilizar las vías urinarias en muchos hombres con infección. Los medicamentos de elección para ello, suponiendo que los organismos sean sensibles, son trimetoprim-sulfametoxazol, trimetoprim (en el paciente alérgico a la sulfonamida) y las fluoroquinolonas. El tratamiento prolongado con cualquiera de estos agentes se asocia con más de un 60 por ciento de posibilidad de erradicar la infección, y la mayoría de los fracasos son causados por los factores anatómicos mencionados o porque la infección es causada por *E. faecalis* o *Pseudomonas aeruginosa*, dos organismos que causan un porcentaje alto de recaídas después del tratamiento con los antibióticos habituales. Cuando ocurre una recaída debe elegirse entre tres métodos terapéuticos: supresión antimicrobiana con tiempo prolongado, repetir los esquemas de tratamiento en cada recaída, o realizar resección quirúrgica de la próstata infectada después de cubrir con antibióticos sistémicos. El método elegido dependerá de la edad del paciente, actividad sexual, condición general y grado de obstrucción vesical, además del grado de sospecha de cáncer de próstata por parte del médico.^{1,2,49}

Pielonefritis aguda no complicada

Los pacientes con pielonefritis sintomática tienen infección tisular profunda, sufren o están en riesgo de sufrir bacteremia y ameritan tratamiento antibiótico intensivo. El esquema terapéutico para estos pacientes tiene dos componentes: (1) el ingreso inmediato, casi siempre por vía parenteral, de concentraciones eficaces en sangre y vías urinarias de un antibiótico al que el organismo infectante sea sensible, y (2) completar el tratamiento con un esquema por vía oral para erradicar la infección residual en los tejidos.¹

Se prescriben programas antibióticos iniciales para controlar la sepsis sistémica de modo que exista por lo menos un 99 por ciento de posibilidad de que el organismo infectante sea sensible al esquema elegido y que se alcancen con rapidez niveles séricos del o los medicamentos. En la actualidad no existen evidencias que sugieran que, si se satisfacen los dos requerimientos ya mencionados, un antibiótico en especial sea superior a otros para controlar la sepsis sistémica. En forma semejante, el mérito del tratamiento intravenoso consiste en la certeza de administración del medicamento, más que de una mayor utilidad per se de los medicamentos intravenosos (de hecho, los catéteres intravasculares se asocian con su propio riesgo de infección). En los pacientes con enfermedad leve, que no tienen náusea o vómito, puede aprovecharse el excelente espectro antimicrobiano y la biodisponibilidad (siempre y cuando el aparato digestivo funcione en forma adecuada) de medicamentos como el trimetoprim-sulfametoxazol y las fluoroquinolonas, prescribiéndolas por vía oral durante todo el esquema de tratamiento.^{1,2}

Cuando se requiere la vía parenteral pueden emplearse varios esquemas, como ampicilina más gentamicina, trimetoprim-sulfametoxazol y fluoroquinolonas por vía parenteral, cefalosporinas de amplio espectro (v.gr., ceftriaxona), aztreonam, combinaciones de b-lactámicos con inhibidor de la beta-lactamasa (ampicilina-sulbactam, ticarcilina-clavulanato y piperacilina-tazobactam) o imipenem-cilastatina. Por lo general, el aztreonam, los beta-lactámicos/inhibidores de la beta-lactamasa y la imipenem cilastatina se reservan para pacientes con historias más complicadas, episodios previos de pielonefritis o manipulación reciente de las vías urinarias.¹⁻³

Después de que el paciente ha permanecido afebril durante 24 horas (casi siempre en las primeras 72 horas de iniciado el tratamiento), no tiene utilidad mantener el tratamiento por vía parenteral. En este momento puede prescribirse trimetoprim-sulfametoxazol o una fluoroquinolona para completar un esquema de 14 días de tratamiento, que parece ser la manera más eficaz de erradicar tanto la infección tisular como las clonas residuales de uropatógenos que existieran en el aparato digestivo y que pudieran causar recurrencias tempranas.¹⁻³

Infección complicada de las vías urinarias

La infección complicada incluye a un grupo heterogéneo de pacientes con diversas alteraciones estructurales y funcionales del aparato urinario y el riñón. El rango de especies antimicrobianas y su sensibilidad a los agentes antimicrobianos es muy diverso. En consecuencia, el tratamiento requiere de individualización, aunque las siguientes normas pueden ser útiles:^{1-3,35,36}

1. Como regla general, solo las infecciones urinarias sintomáticas requieren tratamiento. La principal excepción es en el paciente asintomático programado para instrumentación de las vías urinarias. En este caso, la esterilización de la orina antes de la manipulación y la continuación del tratamiento antimicrobiano por tres a siete días después de la manipulación pueden prevenir la urosepsis grave.
2. Si la sensibilidad antibiótica del organismo infectante se desconoce y la infección sintomática requiere de tratamiento inmediato, deben considerarse esquemas de amplio espectro como ampicilina más gentamicina, imipenem-cilastatina y piperacilina-tazobactam hasta que se conozca la sensibilidad del organismo invasor. En pacientes con infección subaguda, una fluoroquinolona o trimetoprim-sulfametoxazol pueden ser alternativas adecuadas.
3. Siempre que sea posible deberá hacerse cualquier esfuerzo para, junto con el tratamiento antimicrobiano, corregir los

factores complicantes subyacentes.

EVALUACION RADIOLOGICA

Una consideración final en el tratamiento de la infección del aparato urinario es el papel de la evaluación radiológica. Con el objeto de descartar obstrucción, debe llevarse a cabo de inmediato una urografía intravenosa, una ultrasonografía, o ambas en cualquier paciente con pielonefritis aguda que no evoluciona en forma satisfactoria con un agente antimicrobiano eficaz, y en cualquier paciente que cursa con bacteremia persistente. En los pacientes ambulatorios que tienen infección del aparato urinario las indicaciones son menos claras. La evaluación radiológica, usualmente urografía intravenosa y cistouretrografía evacuante, se lleva a cabo para definir lesiones corregibles quirúrgicamente, que quizá predisponen a la infección recurrente o a la enfermedad renal progresiva. Debido a que las anomalías anatómicas congénitas son particularmente prevalentes en los niños menores que tienen una primera o segunda infección del aparato urinario, los estudios son obligatorios en este grupo de edad. Además, debe considerarse la exploración prostática cuidadosa y la determinación del volumen urinario residual posvaciamiento, en los hombres con infección del aparato urinario en cualquier etapa de la vida, ya que esta infección es muy poco probable en esta población, a menos que existan alteraciones anatómicas. En las mujeres adultas con infección del aparato urinario no complicada la incidencia de lesiones anatómicas corregibles es tan baja que la evaluación radiológica y urológica debe restringirse a las pacientes que tienen infecciones recurrentes a pesar de someterse a un tratamiento adecuado.^{50,51}

Infección del aparato urinario relacionada con cateterización

Las infecciones nosocomiales más comunes son las del aparato urinario. Las infecciones urinarias hospitalarias se asocian con una mortalidad tres veces mayor.⁵² Tales infecciones causadas por *Serratia marcescens* representan una problema particular: el 16 por ciento da lugar a bacteremia, una incidencia cuatro veces más elevada a la observada con otros patógenos urinarios nosocomiales.⁵³ La diarrea nosocomial que ocurre aunada a la colocación de una sonda urinaria constituye un factor de riesgo para el desarrollo de infección urinaria.⁵⁴

La mayoría de las infecciones del aparato urinario adquiridas en el hospital se relacionan con la cateterización vesical. Varias pautas pueden seguirse para minimizar la ocurrencia de infección relacionada con la cateterización [ver tabla 3]. Lo más importante es que el catéter urinario sea colocado con una técnica aséptica estricta por individuos entrenados. Además, todo el tiempo debe utilizarse un sistema cerrado. Aún con cuidados óptimos, el empleo de sondas a largo plazo eventualmente dará lugar a infección vesical. Los lavados de la vejiga con antibióticos, la aplicación de ungüentos de antibióticos en el meato y la instilación de desinfectantes, como el peróxido de hidrógeno en la bolsa urinaria colectora, parecen proporcionar escasa protección adicional. Aunque los antibióticos sistémicos no tienen valor cuando el sistema cerrado se coloca por tiempo prolongado, pueden ser protectores cuando la sonda vesical se coloca sólo durante unos cuantos días.^{53,55} Sin embargo, esta ventaja debe sopesarse contra el riesgo de seleccionar flora resistente cuando la cateterización debe prolongarse inesperadamente. En mujeres que no reciben antibióticos el uso de una sonda urinaria con cubierta de óxido de plata puede conferir cierta protección contra la infección.⁵⁵

Tabla 3 Guía para los cuidados de la sonda vesical

- Utilizar catéteres (sondas) sólo cuando sea absolutamente necesario; retirarlos tan pronto como sea posible.
- Colocar los catéteres en forma aséptica y que los cuide sólo personal entrenado; es preferible el uso de <<equipos de catéter>>.
- Es obligatorio emplear un sistema de drenaje cerrado estéril. La sonda y el tubo de drenaje nunca deben desconectarse, excepto si es necesaria la irrigación para aliviar una obstrucción. En estas circunstancias se utiliza una técnica aséptica estricta.
- La orina para cultivo debe obtenerse aspirando el catéter con una aguja calibre 21 después de preparar el catéter con iodopovidona.
- Mantener el flujo urinario hacia abajo, sin obstrucción, con la bolsa colectora siempre debajo del nivel de la vejiga y vaciándolo a intervalos frecuentes.
- Reemplazar las sondas cuando se demuestre obstrucción o la formación de excreciones.
- Separar uno del otro a los pacientes cateterizados siempre que sea posible; en particular, un paciente con un sistema con una sonda vesical estéril debe siempre mantenerse separado de un paciente con orina infectada, y es necesario que el personal encargado de la atención de estos pacientes observe en forma estricta las precauciones en el lavado de las manos.
- Obtener una muestra de orina poscateterización para cultivo. Administración de antibióticos profilácticos durante la colocación y extirpación del catéter en los pacientes con cardiopatía (en especial con válvulas protésicas) que tienen mayor propensión a sufrir endocarditis bacteriana.

El tratamiento de la infección del aparato urinario relacionada con cateterización requiere buen juicio clínico. Cuando el paciente está sintomático (con fiebre, calosfríos, disnea, hipotensión, etc), se indica antibioticoterapia de inmediato (*ver antes Tratamiento*). En el paciente asintomático, el tratamiento debe posponerse hasta que el catéter pueda retirarse. Los pacientes con bacteriuria asintomática persistente y los que tienen síntomas de vías urinarias bajas tienen buena respuesta a un tratamiento antibiótico breve si se retira la sonda.⁵⁶ Los pacientes con sondas vesicales colocadas durante periodos prolongados rara vez llegan a estar sintomáticos, a menos que el catéter se obstruya o se produzca erosión de la mucosa vesical. En aquellos pacientes que llegan a estar sintomáticos deben administrarse antimicrobianos apropiados, y la atención debe enfocarse al cambio de la sonda o al cambio del tipo de drenaje urinario mediante la sustitución por una sonda suprapúbica. El tratamiento de los pacientes cateterizados que se encuentran asintomáticos sólo causa la selección de cepas bacterianas cada vez más resistentes a los antibióticos.^{1,56} Por lo tanto, aunque el cateterismo prolongado de la vejiga implica un riesgo significativo de pielonefritis crónica (10 por ciento o más si el catéter se deja colocado por más de 90 días), en la actualidad no existe un método disponible para evitar este evento que no sea retirar el catéter.⁵⁷

Reconocimientos

Figuras 1 a 3 Cortesía del Dr. Robert Colvin, Department of Pathology, Massachusetts General Hospital.

Tabla 3 Modificada de "Urinary Tract Infection," por D. Kaye y J. Santoro, en *Principles and Practice of Infectious Diseases*, editado por G. L. Mandell, R. G. Douglas, Jr., y J. E. Bennett. © 1979 John Wiley & Sons, Inc., New York. Usado con autorización.

Bibliografia

1. Rubin RH, Tolkoff-Rubin NE, Cotran RS: Urinary tract infection, pyelonephritis, and reflux nephropathy. The Kidney, 5th ed. Brenner BM, Rector FC Jr, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1996, p 1597
2. Stamm WE, Hooton TM: Management of urinary tract infections in adults. N Engl J Med 329:1328, 1993
3. Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, et al: Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. Clin Infect Dis 15 (suppl 1):S216, 1992
4. Lipsky BA, Ireton RC, Fihn SD, et al: Diagnosis of bacteriuria in men: specimen collection and culture interpretation. J Infect Dis 155:847, 1987 [PMID 3559288]
5. Kunin CM: Urinary tract infections in females. Clin Infect Dis 18:1, 1994
6. Barnes RC, Daifuku R, Roddy RE, et al: Urinary-tract infection in sexually active homosexual men. Lancet 1:171, 1986 [PMID 2868203]
7. Spach DH, Stapleton AE, Stamm WE: Lack of circumcision increases the risk of urinary tract infection in young men. JAMA 267:679, 1992 [PMID 1472171]
8. Hoepelman AI, van Buren M, van den Broek J, et al: Bacteriuria in men infected with HIV-1 is related to their immune status (CD4+ cell count). AIDS 6:179, 1992 [PMID 1348416]
- 9.
10. Stamm WE, McKevitt M, Roberts PL, et al: Natural history of recurrent urinary tract infections in women. Rev Infect Dis 13:77, 1991 [PMID 2017637]
11. Zinner SH: Bacteriuria and babies revisited (editorial). N Engl J Med 300: 853, 1979
12. Gratacos E, Torres PJ, Vila J, et al: Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy prevent pyelonephritis. J Infect Dis 169:1390, 1994 [PMID 8195624]
13. Schieve LA, Handler A, Hershow R, et al: Urinary tract infection during pregnancy: its association with maternal morbidity and perinatal outcome. Am J Public Health 84:405, 1994
14. Zinner SH, Kass EH: Long-term (10 to 14 years) follow-up of bacteriuria of pregnancy. N Engl J Med 285:820, 1971 [PMID 4936826]
15. Hooton TM, Hillier S, Johnson C, et al: *Escherichia coli* bacteriuria and contraceptive method. JAMA 265:64, 1991 [PMID 1859519]
16. Raz R, Stamm WE: A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. N Engl J Med 329:753, 1993 [PMID 8350884]
17. Stapleton A, Nudelman E, Clausen H, et al: Binding of uropathogenic *Escherichia coli* R45 to glycolipids extracted from vaginal epithelial cells is dependent on histo-blood group secretor status. J Clin Invest 90:965, 1992 [PMID 1522244]

18. Jantausch BA, Criss VR, O'Donnell R, et al: Association of Lewis blood group phenotypes with urinary tract infection in children. *J Pediatr* 124:863, 1994 [PMID 8201468]
19. Stapleton A, Hooton TM, Fennell C, et al: Effect of secretor status on vaginal and rectal colonization with fimbriated *Escherichia coli* in women with and without recurrent urinary tract infection. *J Infect Dis* 171:717, 1995 [PMID 7876626]
20. Stapleton A, Moseley S, Stamm WE: Urovirulence determinants in *Escherichia coli* isolates causing first-episode and recurrent cystitis in women. *J Infect Dis* 163:773, 1991
21. Stamm WE, Hooton TM, Johnson JR, et al: Urinary tract infections: from pathogenesis to treatment. *J Infect Dis* 159:400, 1989 [PMID 2644378]
22. Svanborg C, de Man P, Sandberg T: Renal involvement in urinary tract infection. *Kidney Int* 39:541, 1991 [PMID 2062037]
23. Roberts JA, Marklund BI, Ilver D, et al: The Gal(alpha 1-4)Gal-specific tip adhesin of *Escherichia coli* P-fimbriae is needed for pyelonephritis to occur in the normal urinary tract. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:11889, 1994 [PMID 7991552]
24. Plos K, Connell H, Jodal U, et al: Intestinal carriage of P fimbriated *Escherichia coli* and the susceptibility to urinary tract infection in young children. *J Infect Dis* 171:625, 1995
25. Otto G, Sandberg T, Marklund BI, et al: Virulence factors and pap genotype in *Escherichia coli* isolates from women with acute pyelonephritis, with or without bacteremia. *Clin Infect Dis* 17:448, 1993 [PMID 8105983]
26. Massad G, Lockatell CV, Johnson DE, et al: *Proteus mirabilis* fimbriae: construction of an isogenic pmfA mutant and analysis of virulence in a CBA mouse model of ascending urinary tract infection. *Infect Immun* 62:536, 1994 [PMID 7905463]
27. Guzman CA, Pruzzo C, LiPira G, et al: Role of adherence in pathogenesis of *Enterococcus faecalis* urinary tract infection and endocarditis. *Infect Immun* 57:1834, 1989 [PMID 2498209]
28. Ikaheimo R, Siitonen A, Karkkainen U, et al: Virulence characteristics of *Escherichia coli* in nosocomial urinary tract infection. *Clin Infect Dis* 16:785, 1993 [PMID 7687152]
29. Ulleryd P, Lincoln K, Scheutz F, et al: Virulence characteristics of *Escherichia coli* in relation to host response in men with symptomatic urinary tract infection. *Clin Infect Dis* 18:579, 1994 [PMID 7913633]
30. Lomberg H, Hellstrom M, Jodal U, et al: Properties of *Escherichia coli* in patients with renal scarring. *J Infect Dis* 159:579, 1989 [PMID 2644385]
31. De Man P, Jodal U, Svanborg C: Dependence among host response parameters used to diagnose urinary tract infection. *J Infect Dis* 163:331, 1991 [PMID 1988517]
32. Stamm WE, Wagner KF, Amsel R, et al: Causes of the acute urethral syndrome in women. *N Engl J Med* 303:409, 1980 [PMID 6993946]
33. Stamm WE, Counts GW, Running KR, et al: Diagnosis of coliform infections in acutely dysuric women. *N Engl J Med* 307:463, 1982 [PMID 7099208]

34. Freeman RB, Smith WM, Richardson JA, et al: Long-term therapy for chronic bacteriuria in men: US Public Health Service cooperative study. *Ann Intern Med* 83:133, 1975 [PMID 1096704]
35. Murray T, Goldberg M: Chronic interstitial nephritis: etiologic factors. *Ann Intern Med* 82:453, 1975 [PMID 1119762]
36. Abrutyn E, Mossey J, Berlin JA, et al: Does asymptomatic bacteriuria predict mortality and does antimicrobial treatment reduce mortality in elderly ambulatory women? *Ann Intern Med* 120:827, 1994
37. Abrutyn E, Berlin J, Mossey J, et al: Does treatment of asymptomatic bacteriuria in older ambulatory women reduce subsequent symptoms of urinary tract infection? *J Am Geriatr Soc* 44:293, 1996
38. Iravani A, Tice AD, McCarty J, et al: Short-course ciprofloxacin treatment of acute uncomplicated urinary tract infection in women: the minimum effective dose. *Arch Intern Med* 155:485, 1995 [PMID 7864704]
39. Johnson JR, Stamm WE: Urinary tract infections in women: diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* 111:906, 1989 [PMID 2683922]
40. Hooton TM, Johnson C, Winter C, et al: Single-dose and three-day regimens of ofloxacin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for acute cystitis in women. *Antimicrob Agents Chemother* 35:1479, 1991 [PMID 1929311]
41. Norrby SR: Short-term treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in women. *Rev Infect Dis* 12:458, 1990
42. Hooper DC, Wolfson JS: Fluoroquinolone antimicrobial agents. *N Engl J Med* 324:384, 1991
43. Avorn J, Monane M, Gurwitz JH, et al: Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice. *JAMA* 271:751, 1994 [PMID 8093138]
44. Stapleton A, Latham RH, Johnson C, et al: Postcoital antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary tract infection: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JAMA* 264:703, 1990 [PMID 2197450]
45. Wong ES, McKevitt M, Running K, et al: Management of recurrent urinary tract infections with patient-administered single-dose therapy. *Ann Intern Med* 102:302, 1985 [PMID 3871597]
46. Rouse DJ, Andrews WW, Goldenberg RL, et al: Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria of pregnancy to prevent pyelonephritis: a cost-effectiveness and cost-benefit analysis. *Obstet Gynecol* 86:119, 1995 [PMID 7784004]
47. Zinner SH: Management of urinary tract infections in pregnancy: a review with comments on single dose therapy. *Infection* 20(suppl 4):S280, 1992
48. Pfau A, Sacks TG: Effective prophylaxis for recurrent urinary tract infections during pregnancy. *Clin Infect Dis* 14:810, 1992 [PMID 1576275]
49. Sandberg T, Brorson JE: Efficacy of long-term antimicrobial prophylaxis after acute pyelonephritis in pregnancy. *Scand J Infect Dis* 23:221, 1991 [PMID 1853171]
50. Lipsky BA: Urinary tract infections in men: epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Ann Intern Med* 110:138, 1989
51. Fowler JE Jr, Pulaski ET: Excretory urography, cystography, and cystoscopy in the evaluation of women with urinary-tract infection: a prospective study. *N Engl J Med* 304:462, 1981

52. Sandberg T, Stokland E, Brolin I, et al: Selective use of excretory urography in women with acute pyelonephritis. *J Urol* 141:1290, 1989 [PMID 2724423]
53. Platt R, Polk BF, Murdock B, et al: Mortality associated with nosocomial urinary-tract infection. *N Engl J Med* 307:637, 1982 [PMID 7110215]
54. Krieger JN, Kaiser DL, Wenzel RP: Urinary tract etiology of bloodstream infections in hospitalized patients. *J Infect Dis* 148:57, 1983 [PMID 6350488]
55. Lima NL, Guerrant RL, Kaiser DL, et al: A retrospective cohort study of nosocomial diarrhea as a risk factor for nosocomial infection. *J Infect Dis* 161:948, 1990 [PMID 2324543]
56. Johnson JR, Roberts PL, Olsen RJ, et al: Prevention of catheter-associated urinary tract infection with a silver oxide-coated urinary catheter: clinical and microbiologic correlates. *J Infect Dis* 162:1145, 1990 [PMID 2230239]
57. Harding GKM, Nicolle LE, Ronald AR, et al: How long should catheter-acquired urinary tract infection in women be treated? A randomized controlled study. *Ann Intern Med* 114:713, 1991
58. Warren JW, Muncie HL Jr, Hebel JR, et al: Long-term urethral catheterization increases risk of chronic pyelonephritis and renal inflammation. *J Am Geriatr Soc* 42:1286, 1994

Figuras

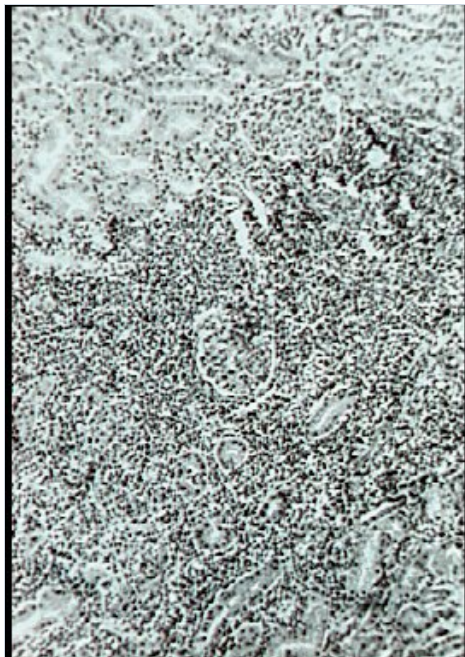


Figura 1 Pielonefritis aguda: histología En la pielonefritis aguda existe inflamación intersticial intensa del riñón con predominio de leucocitos polimorfonucleares, separación de los túbulos y glomerulos de apariencia normal.

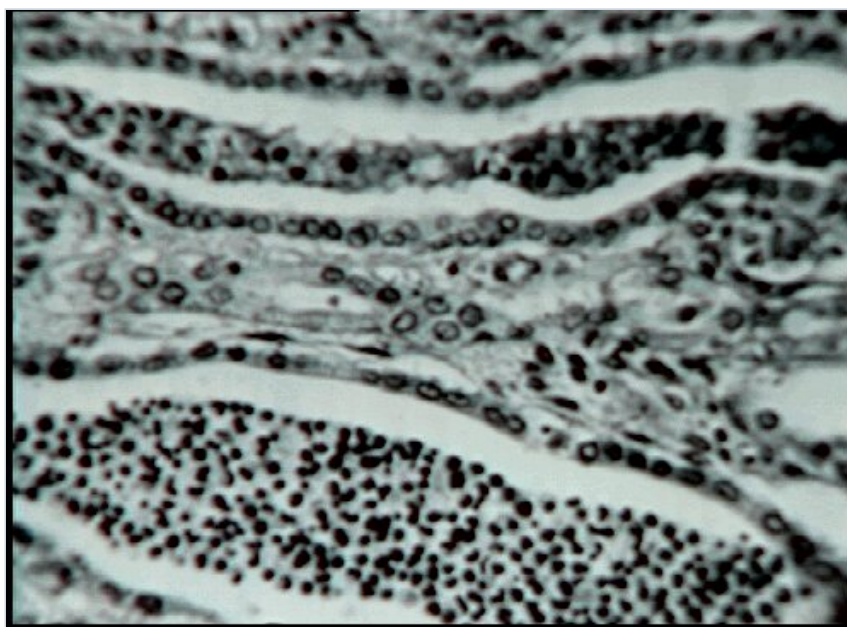


Figura 2 Pielonefritis aguda: corte renal En esta vista de microscopía de luz en campo seco fuerte de un corte de riñón de un paciente con pielonefritis aguda se observa un cilindro leucocitario en la luz de un túbulo colector.

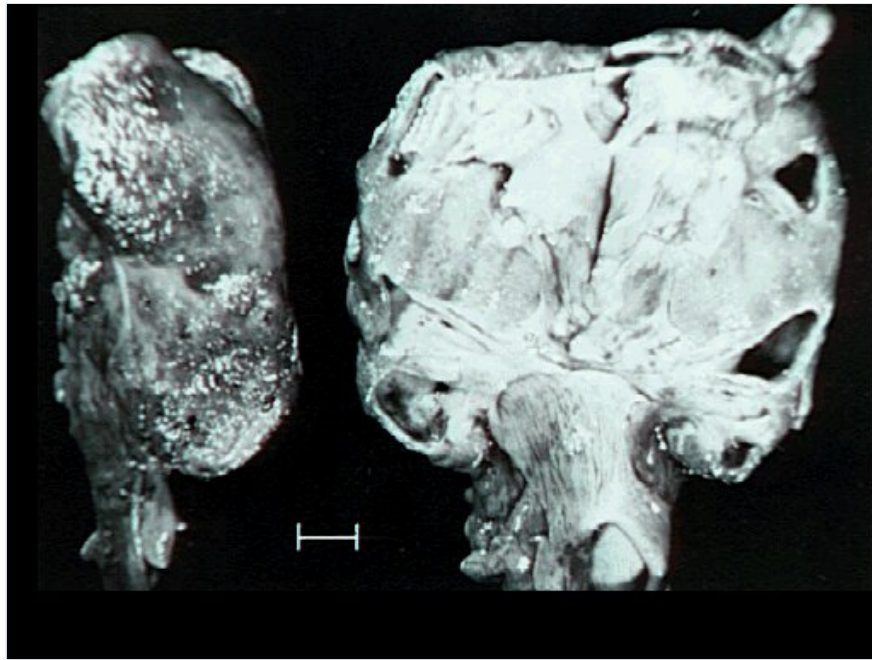


Figura 3a Pielonefritis crónica (a) Vista intacta y después de un corte longitudinal en la línea media del riñón de un paciente con pielonefritis crónica que se observa pequeño, encogido y con cicatrización asimétrica. La barra mide un centímetro. (b) Bajo microscopía de luz el corte de riñón muestra fibrosis intersticial, inflamación intersticial crónica con predominio de células mononucleares y atrofia tubular. Aunque el glomérulo está casi intacto, existe cierto engrosamiento de la íntima en las arteriolas renales.

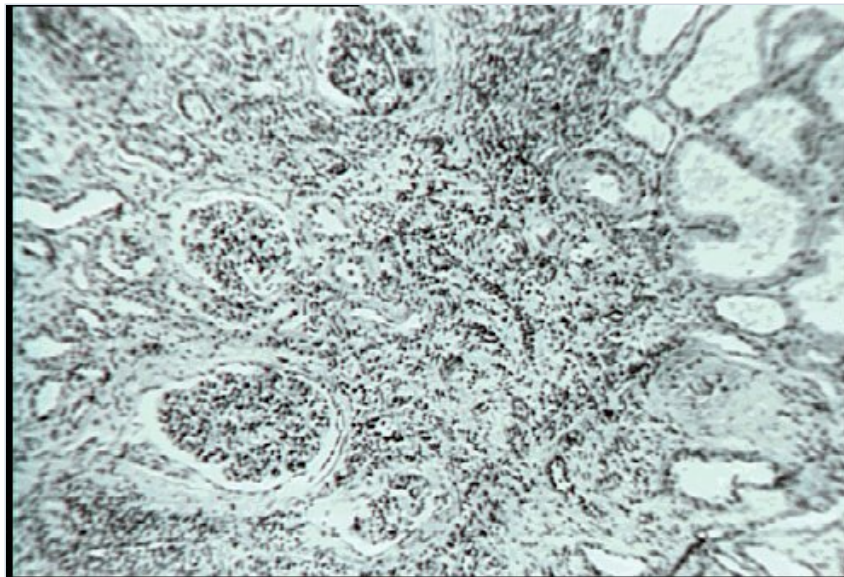


Figura 3b Pielonefritis crónica (a) Vista intacta y después de un corte longitudinal en la línea media del riñón de un paciente con pielonefritis crónica que se observa pequeño, encogido y con cicatrización asimétrica. La barra mide un centímetro. (b) Bajo microscopía de luz el corte de riñón muestra fibrosis intersticial, inflamación intersticial crónica con predominio de células mononucleares y atrofia tubular. Aunque el glomérulo está casi intacto, existe cierto engrosamiento de la íntima en las arteriolas renales.

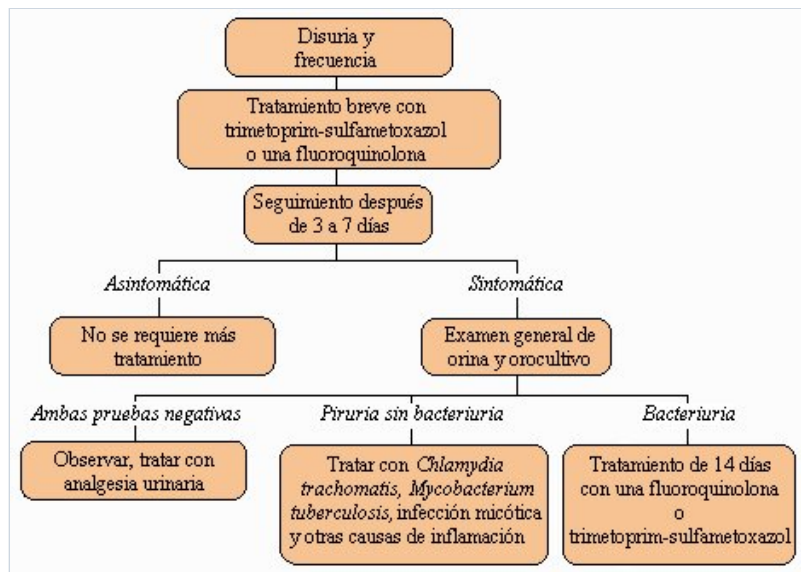


Figura 4 Manejo de la cistitis aguda no complicada. Se muestra un algoritmo para el manejo clínico de la paciente con cistitis aguda no complicada.

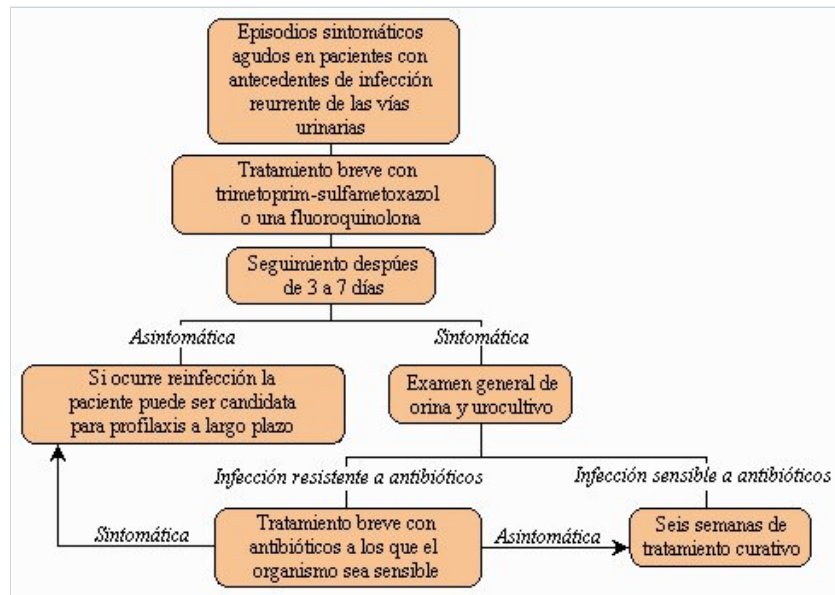


Figura 5 Manejo clínico de la cistitis aguda recurrente. Se muestra un algoritmo para el manejo clínico de la paciente con cistitis aguda recurrente no complicada.

XXIV HIPERTERMIA, FIEBRE Y FIEBRE DE ORIGEN INDETERMINADO

DR. HARVEY B. SIMON

Termorregulación, hipertermia y fiebre

REGULACION DE LA TEMPERATURA CORPORAL

Al igual que muchas funciones biológicas, la temperatura del cuerpo humano normalmente tiene ritmo circadiano, y por lo general se eleva desde valores de 36.1°C (97.0°F) o más bajos en las horas de la madrugada, hasta 37.4°C (99.3°F) o más por la tarde. Esta oscilación diurna tiene dos consecuencias prácticas importantes. Primero, la fiebre que se presenta durante las enfermedades se superpone al ciclo normal y tiende a ser máxima en la noche; de ahí que para considerar que un paciente no tiene fiebre debe vigilarse su temperatura por lo menos durante 24 horas. Segundo, en individuos perfectamente sanos suelen registrarse temperaturas que sobrepasan lo que en general se considera como el valor normal de 37°C (98.6°F).¹ Por desgracia, muchos pacientes con elevaciones fisiológicas en la temperatura son sujetos a pruebas y tratamientos riesgosos porque aquéllas se consideraron como patológicas.

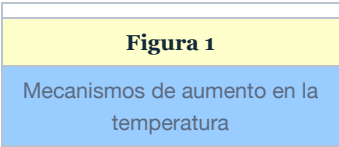
Sin embargo, dentro de los límites del ritmo circadiano, la temperatura corporal está muy estrechamente regulada por mecanismos homeostáticos que establecen un equilibrio entre la producción y la disipación del calor.² El calor es un producto secundario de todos los procesos metabólicos. En reposo la actividad metabólica en el hígado y el corazón producen la mayor parte del calor del organismo, en tanto que la actividad metabólica en el músculo esquelético contribuye al gran aumento en la carga térmica que tiene lugar durante el ejercicio. El calor se disipa en las superficies del cuerpo; 90 por ciento del calor se pierde a través de la piel y la mayor parte del resto a través de los pulmones. En estado de reposo, cerca de 70 por ciento de la carga térmica se disipa mediante enfriamiento por radiación y 30 por ciento se evapora con la transpiración insensible; la convección y la conducción son mecanismos menos importantes para la pérdida del calor. Cuando se eleva la temperatura ambiental o cuando aumenta la producción de calor, la disipación de éste ocurre principalmente a expensas de evaporación.

El núcleo preóptico de la porción anterior del hipotálamo tiene la función de un centro de control térmico y mantiene la temperatura corporal en un valor fijo, es decir, el llamado punto termostático hipotalámico.³ En respuesta a las elevaciones en la temperatura corporal central (i.e., la temperatura de la sangre que perfunde los órganos internos), el hipotálamo estimula el sistema nervioso autónomo y produce vasodilatación cutánea y sudación, las cuales disipan calor. El hipotálamo, en respuesta a un descenso en la temperatura central o a una disminución de la temperatura cutánea, conserva calor al producir vasoconstricción cutánea. Cuando la temperatura ambiental es muy baja el hipotálamo aumenta la producción de calor estimulando la actividad muscular, lo cual se manifiesta como calosfríos; éstos son producidos por la acción de nervios somáticos, pero constituyen un proceso automático e involuntario.

HIPERTERMIA Y FIEBRE

La elevación anormal de la temperatura corporal, o pirexia, se presenta en una de dos formas: hipertermia⁴ o fiebre [ver figura 1]. En la primera fallan los mecanismos de control térmico de manera que la producción de calor sobrepasa su disipación. En cambio, la fiebre eleva el punto termostático hipotalámico y se activan mecanismos de control térmico intactos para elevar la temperatura hasta un nuevo punto termostático. La distinción entre fiebre e hipertermia no sólo es

de interés académico; el mejor tratamiento de la hipertermia consiste en métodos de enfriamiento físico que favorecen la disipación del calor, en tanto que el tratamiento apropiado de la fiebre es con aspirina, acetaminofén u otros medicamentos que hacen descender el punto termostático hipotalámico.



Hipertermia

ETIOLOGIA

Existen diversos trastornos clínicos que alteran la homeostasis termorreguladora y provocan hipertermia; en ellos se produce un aumento en la producción de calor, una disminución en la disipación del mecanismo o alguna lesión hipotalámica [*ver tabla 1*]. Son comunes las formas leves de hipertermia. En la deshidratación, por ejemplo, la vasoconstricción cutánea y la interrupción de la sudación constituyen una respuesta a la disminución del volumen intravascular, como un medio para evitar que se pierda más líquido y para reducir al mínimo las consecuencias de la pérdida de éste. En consecuencia, se altera la disipación del calor y se eleva la temperatura corporal. La hipertermia de la deshidratación suele ser leve y se corrige con reposición de líquido. Sin embargo, en algunos casos los trastornos de la termorregulación producen pirexia extrema y las temperaturas corporales se elevan hasta 41.1°C (106.0°F) o más;⁵ son ejemplos de este fenómeno la tormenta tiroidea, la hipertermia maligna que se presenta durante la anestesia, la insolación y las alteraciones hipotalámicas producidas por infecciones, tumores o medicamentos.

Tabla 1 Causas de hipertermia

<i>Causa</i>	<i>Ejemplo</i>
Producción excesiva de calor	Delirium tremens Abuso de sustancias (cocaína o anfetaminas) Hipertermia por ejercicio Tétanos generalizado Golpe de calor (por ejercicio)* Catatonia letal Hipertermia maligna de la anestesia Síndrome neuroléptico maligno* Feocromocitoma Intoxicación por salicilatos Estado epiléptico Tirotoxicosis
Disminución en la disipación del calor	Fármacos anticolinérgicos Disfunción autonómica Deshidratación Golpe de calor (clásico)* Síndrome neuroléptico maligno* Arropamiento excesivo
Disfunción hipotalámica	Episodios cerebrovasculares Encefalitis Disfunción hipotalámica idiopática Síndrome neuroléptico maligno* Sarcoidosis e infecciones granulomatosas Traumatismos Tumores

* La patogenia de estos padecimientos es mixta.

Numerosos agentes exógenos, incluyendo la cocaína y las anfetaminas, pueden causar hipertermia severa. Debido a que los salicilatos desacoplan la fosforilación oxidativa en el músculo esquelético, la producción excesiva de calor parece ser la responsable de la hipertermia que se observa en algunos niños con toxicidad severa a la aspirina.

La hipertermia que ocurre en la tormenta tiroidea y las crisis de feocromocitoma también se deben a mayor producción de calor, desencadenada en estos casos por las propiedades calorigénicas de las hormonas tiroideas y las catecolaminas.⁶ Los medicamentos anticolinérgicos pueden alterar la disipación de calor al disminuir la producción de sudor.

Los trastornos hipotalámicos son causa poco frecuente de hipertermia. Sin embargo, los eventos cerebrovasculares pueden provocar hipertermia sostenida. Esta fiebre se denomina central y se confunde con facilidad con la fiebre causada por infecciones o hipersensibilidad a medicamentos en pacientes hospitalizados por eventos cerebrovasculares.

Debido a que las enfermedades infecciosas e inflamatorias también originan fiebre extrema, la magnitud de la elevación de la temperatura de un paciente no sirve para distinguir entre hipertermia y fiebre.

Casi siempre la hipertermia es un problema agudo, más que recurrente, y el examen clínico cuidadoso permitirá diagnosticar rápidamente el trastorno subyacente. Son la excepción algunos padecimientos endócrinos o hipotalámicos, que pueden causar arduos problemas diagnósticos en la categoría de fiebre de origen indeterminado [ver adelante, Fiebre de origen indeterminado].

GOLPE DE CALOR

El golpe de calor constituye una urgencia médica que ocurre en condiciones cálidas y húmedas. La temperatura ambiental alta impide la pérdida de calor por conducción y el nivel de humedad limita la disipación del calor por evaporación del sudor. En una forma del síndrome, el golpe de calor por ejercicio, el ejercicio agrega una carga adicional de producción de calor. Aunque no ocurre mayor producción de calor en el otro tipo de golpe de calor, el clásico, los pacientes con este tipo más común de urgencia médica suelen tener alteraciones en la disipación del calor por menor sudoración (anhidrosis), así como problemas sutiles de termorregulación por enfermedades subyacentes o uso de medicamentos.

Fisiopatología y epidemiología

El golpe de calor no es raro. Entre 1979 y 1995 se atribuyeron más de 6,615 muertes en los Estados Unidos a la exposición excesiva al calor.⁷ Parece ser que el golpe de calor para desapercibido o no se reporta en muchas ocasiones y que la hipertermia también contribuye a la morbilidad y mortalidad que se atribuye a enfermedades subyacentes.

El golpe de calor clásico es la forma más común de urgencia por hipertermia.⁴ Ocurre principalmente durante las ondas de calor del verano y afecta principalmente a ancianos y pacientes con enfermedades serias. La población urbana es más vulnerable y las mujeres lo sufren más que los varones, también los niños tienen riesgo de padecerlo.

Los eventos fisiopatológicos cruciales que causan el golpe de calor clásico son calor y humedad excesivos en el ambiente y menor disipación de calor por anhidrosis. La víctima típica es un anciano o persona debilitada que está confinada en una habitación mal ventilada y sin aire acondicionado o un ventilador durante las ondas calurosas del verano. La deshidratación, que limita la disipación de calor, también es un factor predisponente importante. Otros factores que aumentan el riesgo incluyen enfermedades neurológicas y cardiovasculares, obesidad, uso de diuréticos y empleo de neurolépticos y otros medicamentos con propiedades anticolinérgicas. El consumo de alcohol contribuye en algunos casos.

La segunda forma de golpe de calor se presenta por realizar ejercicio en un ambiente cálido y húmedo. El principal mecanismo fisiopatológico responsable del golpe de calor por ejercicio es la mayor producción de calor proveniente de los músculos esqueléticos que se ejercitan. Al trabajar a máxima intensidad el músculo puede aumentar su consumo de energía a niveles 20 veces mayores que la tasa basal. Debido a que la eficiencia corporal es de solo el 25%, mucha de esta energía se convierte en calor, que se transfiere del músculo a la sangre, aumentando la temperatura central. Los pacientes que sufren golpe de calor por ejercicio no parecen tener alteraciones intrínsecas de sus mecanismos termorreguladores, pero pueden tener una alta proporción de fibras musculares tipo II y menor eficiencia de trabajo.⁸ Mientras que el golpe de calor clásico ocurre en forma epidémica, el golpe de calor por ejercicio es esporádico y típicamente afecta individuos jóvenes y sanos que realizan ejercicio extenuante. El golpe de calor por ejercicio es mucho más común en hombres que en mujeres. En los Estados Unidos los reclutas militares, trabajadores industriales y atletas como corredores y jugadores de fútbol son los que tienen mayor riesgo. En Arabia Saudita ambos tipos de golpe de calor son comunes durante la época de peregrinación hacia la Mecca. Además de las condiciones ambientales y del ejercicio muscular, son factores predisponentes el usar ropa inapropiada, la exposición directa a la luz solar, la deshidratación, la falta de acondicionamiento cardiovascular y la falta de aclimatación al calor. Debido a que todos estos factores pueden tenerse en cuenta y corregirse, el golpe de calor por ejercicio puede evitarse.

Diagnóstico

Es crucial realizar un diagnóstico temprano para evitar complicaciones graves. Las personas que sufren debilidad o fatiga, falta de concentración o confusión, sensación de cabeza ligera o mareo, cefalea, náusea o calambres deben suspender el ejercicio, acudir a un sitio con clima fresco y beber líquidos fríos para evitar un daño mayor. Deben asegurarse de que cuentan con ayuda médica por si los síntomas progresan.

Manifestaciones clínicas A pesar de las diferencias en la fisiopatología y la epidemiología, las principales manifestaciones de los síndromes de golpe de calor clásico y por ejercicio son semejantes. Ocurre siempre un incremento en la temperatura corporal, la mayoría de los pacientes con golpe de calor tienen temperaturas centrales mayores de 40.5° C (105°F). No son raros los trastornos mentales, que pueden variar desde confusión hasta letargo o delirio, estupor, coma o crisis convulsivas. A pesar de las manifestaciones dramáticas del sistema nervioso central en la hipertermia maligna, la mayoría de las personas que sobreviven no sufren secuelas neurológicas.⁹ Virtualmente todos los pacientes con golpe de calor tienen también alteraciones cardiovasculares. Existe taquicardia en la mayoría de los enfermos e hipotensión en muchos, puede ocurrir estado de choque, arritmias, isquemia miocárdica y edema pulmonar en los ancianos o pacientes débiles con golpe de calor clásico, pero estas manifestaciones también son eventos preterminales comunes en pacientes con golpe de calor por ejercicio. La mayoría de las víctimas del golpe de calor tienen hiperventilación y las alteraciones pulmonares incluyen edema pulmonar, síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto (SIRPA) y neumonía por aspiración. Otras manifestaciones clínicas del golpe de calor incluyen oliguria, vómito y diarrea; la hematuria y la hemorragia gastrointestinal pueden reflejar coagulación intravascular diseminada (CID). Una manifestación cutánea del golpe de calor puede ser la diátesis hemorrágica; la piel está caliente y seca en muchos pacientes con golpe de calor clásico, pero suele estar húmeda en pacientes con golpe de calor por ejercicio.

Datos de laboratorio Las alteraciones de laboratorio en los pacientes con golpe de calor reflejan daño generalizado a diversos órganos y sistemas. Es común la leucocitosis, y la hemoconcentración puede aumentar el hematocrito en pacientes depletados de volumen. Con frecuencia existe trombocitopenia, que puede ser severa, los tiempos de protrombina prolongados, los menores niveles de fibrinógeno y los productos de degradación de la fibrina aumentados reflejan CID, que es más común en el golpe de calor por ejercicio que en el clásico. La CID en el golpe de calor se ha atribuido a daño térmico directo al endotelio vascular y puede ocurrir hemorragia clínicamente significativa secundaria a esta coagulopatía que puede persistir por 36 horas después del inicio del golpe de calor.

Son comunes las alteraciones renales. La orina puede en ocasiones estar diluida a pesar de la hipotensión y oliguria. Con frecuencia se observan hematuria, mioglobinuria, proteinuria y cilindros. El nitrógeno de urea en sangre (BUN) y la creatinina suelen estar aumentados, ocurre insuficiencia renal aguda en alrededor de la tercera parte de los pacientes con golpe de calor por ejercicio, pero ésta es menos común en enfermos con golpe de calor clásico.

Los niveles aumentados de bilirrubina en pacientes con golpe de calor pueden reflejar lesión hepática, hemólisis o ambos. Las transaminasas elevadas son la regla, reflejando daño tanto al hígado como a las células musculares. La elevación en la creatina fosfoquinasa (CPK) y en la aldolasa indica lesión muscular. En el golpe de calor por ejercicio es mucho más común la rabdomiolisis con mioglobinuria e insuficiencia renal, en comparación con el golpe de calor clásico.

El golpe de calor causa numerosas alteraciones metabólicas. Es común la alcalosis respiratoria en la fase inicial del síndrome, en especial en el golpe de calor clásico; puede ocurrir acidosis láctica, en especial en el golpe de calor por ejercicio. Los niveles de potasio son variables, en ocasiones están disminuidos al principio y aumentados en la fase tardía del síndrome. La hipofosfatemia es la regla y puede ocurrir hipocalcemia, en especial en el golpe de calor por ejercicio. Se ha reportado hipoglucemia, que quizá refleja depleción de las reservas de glucógeno, en muchos pacientes con golpe de calor por ejercicio. Las alteraciones electrocardiográficas incluyen trastornos de conducción y cambios en el segmento ST-T.¹⁰ Existe aumento de citocinas pirógenas en los pacientes con golpe de calor,^{11,12} pero no es claro si estas citocinas participan en la patogenia del padecimiento o solo reflejan la respuesta del huésped a la lesión tisular.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial del aumento en la temperatura corporal con alteraciones clínicas y de laboratorio múltiples es amplio e incluye sepsis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y otras causas de hipertermia. Para fines prácticos, el principal reto consiste en distinguir el golpe de calor clásico de la sepsis y el golpe de calor por ejercicio de alteraciones inducidas por ejercicio menos severas, como hipertermia por ejercicio y fatiga por calor.

Tratamiento

El golpe de calor amerita un tratamiento rápido y agresivo. La reducción en la temperatura corporal es el elemento crucial en el manejo porque la patogenia del golpe de calor incluye una falla termorreguladora, más que un aumento en el umbral hipotalámico. El enfriamiento físico es esencial y los medicamentos antipiréticos son ineficaces.

El manejo en el lugar del evento consiste en retirar la ropa del paciente, abanicarlo y mojar su piel con agua fría, si se cuenta con bolsas de hielo deben usarse. Puede emplearse un colchón hipotérmico o, en casos graves, inmersión en agua helada. Estos tratamientos son muy molestos y deben usarse solo cuando la hipertermia es realmente dañina. El paciente debe protegerse de la luz del sol y trasladarse a un ambiente fresco, llevándolo a un servicio de urgencias lo más pronto posible. Son importantes las medidas de primeros auxilios para mantener la vía aérea permeable y prevenir las lesiones. Deben administrarse líquidos intravenosos fríos en cuando se cuente con una vía parenteral, la hidratación oral no se aconseja por el riesgo de broncoaspiración.

El enfriamiento físico debe continuar después de que el paciente llegue a la sala de urgencias, existen muchas técnicas para ello y su elección es motivo de controversia. El manejo estándar suele ser la inmersión en agua helada; otra técnica tradicional consiste en la aplicación de bolsas de hielo sobre el cuerpo. Ambas técnicas tienen la desventaja de producir vasoconstricción cutánea, lo que puede impedir la transferencia de calor desde la superficie corporal, los baños en agua helada también pueden ser difíciles de aplicar en pacientes con golpe de calor que están inquietos o que sufren crisis convulsivas, vómito o diarrea. A pesar de estas desventajas, el baño en agua helada es eficaz. No se observaron fallecimientos en una serie de 252 marinos cuyo tratamiento para el golpe de calor por ejercicio incluyó inmersión en agua helada.¹³ Una nueva técnica de enfriamiento se basa en la evaporación más que en la conducción para disipar el calor: el paciente recibe un aerosol de agua a 15°C y después aire caliente a 30 a 35°C. En Arabia Saudita se ha usado una unidad de enfriamiento corporal especial que facilita el enfriamiento por evaporación.¹⁴ Aunque el alcohol es más volátil que el agua, no debe usarse para el enfriamiento por evaporación por el riesgo de intoxicación, en especial en niños. Se han empleado muchas otras técnicas de enfriamiento, desde los enemas de agua helada y el lavado gástrico hasta el uso de la corriente de aire que producen las aspas de un helicóptero, pero su importancia es secundaria. En general, los hospitales deben elegir la técnica de enfriamiento según su experiencia y las facilidades con las que cuenten.

La temperatura corporal debe vigilarse en forma continua durante el enfriamiento, en la mayoría de los casos ésta disminuirá de modo significativo en 10 a 40 minutos, momento en que el enfriamiento debe reducirse para evitar la hipotermia excesiva, que causará calosfríos y contracturas.

La administración de líquidos intravenosos a temperatura ambiente es un aspecto importante del tratamiento porque ayuda a disminuir la temperatura central y corrige la deshidratación. Es indispensable la vigilancia cardiovascular cuidadosa para evitar sobrecarga de líquidos y asegurar un volumen circulante adecuado. Además de dar apoyo cardiovascular a los pacientes, se requiere vigilancia y apoyo respiratorio, junto con manejo de los líquidos y electrolitos. Las complicaciones como rabdomiolisis, insuficiencia renal, neumonía por aspiración, CID y neumonía requieren de intervenciones terapéuticas específicas. A pesar de su eficacia en la hipertermia maligna asociada con anestesia (ver adelante), el dantrolene sódico es ineficaz en el golpe de calor.¹²

Prevención

Incluso con el tratamiento agresivo el golpe de calor tiene mortalidad importante. La mayoría de los pacientes que se recuperan tendrán mecanismos de termorregulación y tolerancia al calor normales, pero deben ser instruidos para evitar las recurrencias. El golpe de calor clásico puede evitarse alertando a la comunidad ante las olas de calor, proporcionando ambientes templados para personas con riesgo, enseñando a la población con riesgo a limitar la exposición al sol y mantener una hidratación adecuada y procurando el uso juicioso de diuréticos, tranquilizantes, antidepresivos y anticolinérgicos.

SINDROME NEUROLEPTICO MALIGNO

Descrito por vez primera en 1968, el síndrome neuroleptico maligno (SNM) es poco común, ocurriendo en menos del 1% de los pacientes que reciben agentes neurolepticos. Suele presentarse dentro de los primeros 30 días de tratamiento y con frecuencia se relaciona a haloperidol, pero también pueden ser responsables varias fenotiacinas, butirofenonas y tioxantenos.¹⁵ El SNM puede ser precipitado por la supresión de amantadina, levodopa u otros fármacos dopaminérgicos usados para tratar la enfermedad de Parkinson.¹⁶ En algunos casos la deshidratación y la inquietud son factores contribuyentes.¹⁷

El SNM es principalmente un trastorno de producción excesiva de calor. Parece precipitarse por el bloqueo de los receptores dopaminérgicos en el cuerpo estriado, lo que causa contracciones no controladas del músculo esquelético y, por tanto, producción excesiva de calor corporal. Se han citado a la fatiga física, la deshidratación y el síndrome orgánico cerebral como factores predisponentes. Algunos pacientes que se han recuperado del SNM han recibido agentes neurolepticos de nuevo sin problemas, pero sí ocurren recurrencias en el 30 por ciento de los pacientes a los que se administra nuevamente neurolepticos.

Diagnóstico

Las manifestaciones clínicas del SNM evolucionan con rapidez, por lo general durante un periodo de 1 a 3 días. Siempre ocurre hipertermia. Otros síntomas son rigidez muscular severa, alteración del sensorio, disfunción autonómica que produce taquicardia, presión arterial lábil y diaforesis y alteraciones extrapiramidales. Las alteraciones de laboratorio incluyen hipernatremia y otras alteraciones de electrolitos, acidosis, hemoconcentración y leucocitosis, rabdomiolisis y datos anormales en las pruebas de función renal y hepática.

El diagnóstico diferencial del SNM incluye infecciones y catatonía letal,¹⁸ un trastorno psiquiátrico poco común en el que la agitación progresa a rigidez muscular e hipertermia.

Tratamiento

En todos los casos de SNM debe suspenderse el agente neuroleptico agresor. Son indispensables el tratamiento cuidadoso de líquido y electrolitos con apoyo cardiovascular. Se ha reportado que el dantroleno sódico, un relajante muscular, y la bromocriptina, un agonista dopaminérgico, reducen la duración de la hipertermia, pero estos agentes no se han evaluado en estudios controlados.¹⁹ El enfriamiento físico como tratamiento para el SNM no ha sido evaluado en estudios clínicos, pero puede ser útil en la fase aguda del padecimiento.

HIPERTERMIA MALIGNA ASOCIADA A LA ANESTESIA

Al igual que el SNM, la hipertermia maligna asociada a la anestesia (HMA) es un trastorno con alta mortalidad en el que

ocurre hiperactividad involuntaria del músculo esquelético y producción excesiva de calor, generados por un agente farmacológico. Sin embargo, a diferencia del SNM, la HMA es un padecimiento determinado genéticamente y precipitado por agentes anestésicos como los halogenados inhalados y los relajantes musculares despolarizantes. Los paciente susceptibles a HMA pueden identificarse por la historia familiar del padecimiento y realizando una biopsia muscular y una prueba de contractura con cafeína-halotano.²⁰

Diagnóstico

La HMA suele comenzar poco después de la administración del anestésico pero puede retrasarse por horas. Son típicos la rigidez muscular y la hipertermia severa; otros datos incluyen taquicardia, hipotensión, arritmias, hiperpnea, hipoxia, hipercapnia, hipercalemia, acidosis láctica, rabdomiolisis y CID.

Tratamiento

La HMA es una urgencia anestésica. El tratamiento de elección es el dantrolene sódico administrado por vía intravenosa, que ha mejorado en forma importante el pronóstico de este padecimiento. Debe suspenderse la anestesia y aplicar enfriamiento físico, lo mismo que apoyo cardiopulmonar y corrección de las alteraciones metabólicas.

Fiebre

Desde la antigüedad se ha reconocido a la fiebre como una manifestación cardinal de la enfermedad, pero hasta hace poco no se había comprendido su fisiopatología. Solo hasta los estudios del Dr. Paul Beeson en 1948 se estableció que la causa fundamental de la fiebre no es una sustancia producida por las bacterias (el llamado pirógeno exógeno), sino un producto de las células inflamatorias del huésped (i.e., un pirógeno endógeno). Durante años se pensó que el pirógeno endógeno era producido por los leucocitos polimorfonucleares y se denominó pirógeno leucocitario. Sin embargo, estudios muy interesantes que se están realizando en la actualidad han demostrado que los fagocitos mononucleares son las células principales productoras de pirógeno endógeno y que diversos productos de las células mononucleares (citocinas) pueden modular la respuesta febril.^{21,22} Las citocinas también son importantes como mediadores de la respuesta de fase aguda a la infección y la inflamación.

PATOGENIA

Las citocinas interleucina-1 (IL-1), IL-6, interferón gama y factor de necrosis tumoral (FNT) funcionan como pirógenos al actuar en forma directa sobre el hipotálamo para elevar el punto umbral de temperatura. Diversos estímulos, como microorganismos, exposición a la endotoxina y otras toxinas bacterianas o productos microbianos, fagocitosis, complejos inmunes antígeno-anticuerpo y varias formas de lesión tisular, pueden iniciar la producción de IL-1 por los fagocitos mononucleares y muchas otras células. En la patogenia de la fiebre la IL-1 actúa como una hormona que es transportada en la circulación desde el sitio de inflamación local hacia el SNC, en donde actúa de modo directo sobre el centro de control térmico del hipotálamo. Su mecanismo de acción parece incluir la inducción de fosfolipasas, que a su vez causa la liberación de ácido araquidónico de los fosfolípidos de membrana. Como resultado, los niveles de prostaglandina aumentan, en especial los de prostaglandina E. Los niveles aumentados de prostaglandina parecen ser importantes para elevar el termostato del hipotálamo, este mecanismo explica porque los inhibidores de prostaglandina, como la aspirina, son agentes antipiréticos eficaces.

Una vez que se ha elevado el punto termostático del hipotálamo, se activan los mecanismos termorreguladores para elevar la temperatura corporal al nivel del nuevo punto termostático. Las señales aferentes autonómicas dan lugar a la conservación de calor a través de la vasoconstricción cutánea y la suspensión de la sudación. Los nervios somáticos son los que se encargan de aumentar la producción de calor mediante un aumento del tono del músculo esquelético o calosfríos.

Las mialgias que acompañan a muchos estados febriles son ocasionadas en parte por este aumento en el tono muscular; la rigidez que precede algunos picos febriles no es más que una forma acentuada de calosfríos que rápidamente elevan la temperatura corporal en respuesta a un aumento en el punto termostático del hipotálamo.

CONSECUENCIAS DEL AUMENTO EN LA TEMPERATURA CORPORAL

Posibles beneficios de la fiebre

Aunque la fiebre es una respuesta común a la infección en muchas especies, no hay pruebas directas de que tenga algún beneficio para los mecanismos de defensa del huésped en el ser humano. Sin embargo, el conocimiento de algunas de las propiedades inmunoestimulantes de la IL-1 y del FNT ha originado la hipótesis de que la fiebre, por sí misma, favorece la recuperación de la infección.²³ La IL-1 y el FNT han persistido a través de barreras de especie, orden y clase, evolucionando quizá desde hace 300 millones de años. Esta estabilidad durante la evolución sugiere todavía más que la fiebre tiene alguna función dentro de los mecanismos de defensa del huésped.

En los humanos la fiebre parece disminuir las concentraciones séricas de hierro. Muchos microorganismos requieren de este elemento para su crecimiento, y se ha señalado que la hipoferremia producida por la fiebre es un mecanismo de defensa útil en el huésped. La fiebre también se asocia con un cambio metabólico que provoca menor empleo de glucosa, un sustrato excelente para las bacterias, y mayor de grasa y proteína como fuentes de energía. Algunos microorganismos, como los gonococos y *Treponema pallidum*, son muy sensibles al calor y pueden ser destruidos en animales de experimentación mediante la producción artificial de fiebre. Sin embargo, las infecciones naturales nunca producen temperaturas corporales tan altas como para lograr este efecto.

La pirexia extrema puede ser sorprendentemente bien tolerada. Parece ser que el daño tisular extenso, las alteraciones de laboratorio y la alta mortalidad observada en trastornos como el golpe de calor, la hipertermia maligna de la anestesia, la tormenta tiroidea y el SNM son causados por el trastorno subyacente, más que por la temperatura elevada en sí. De hecho, en la era preantibiótica el tratamiento con fiebre era bien tolerado, con poca evidencia de daño tisular a pesar de que se inducían temperaturas hasta de 41.7° C (107.1° F).

También se ha utilizado la hipertermia terapéutica en enfermedades no infecciosas. La hipertermia regional constituye un tratamiento tradicional en muchos padecimientos musculoesqueléticos. Se han empleado técnicas como las compresas calientes, las tinas de remolino y el ultrasonido para aumentar la temperatura de los tejidos lesionados. Sin embargo, a pesar de su uso frecuente por pacientes y médicos, los tratamientos con calor para las lesiones musculoesqueléticas no han sido sometidos a estudios clínicos controlados. Se ha investigado el posible papel de la hipertermia en el tratamiento de las neoplasias. La hipertermia regional como adyuvante mejora con frecuencia el porcentaje de respuesta cuando se compara con la radioterapia o quimioterapia; los tumores superficiales responden más, pero podrá aumentarse la respuesta de las neoplasias internas conforme se mejoren las técnicas de calor profundo.

Complicaciones

La pirexia puede tener consecuencias nocivas, pero las complicaciones dependen más de la causa subyacente del aumento en la temperatura y del estado general del paciente, que de la elevación de la temperatura per se. El aumento en la temperatura corporal es más nocivo en los individuos en los extremos de la vida. Los niños de 6 meses a 6 años de edad tienen riesgo de sufrir convulsiones febriles, y aunque éstas suelen ser benignas, son motivo de preocupación y siempre hacen necesario descartar enfermedades neurológicas de fondo, como meningitis. En ausencia de crisis convulsivas subsecuentes, no suele ser necesario administrar tratamiento anticonvulsivante a los niños con convulsiones febriles y éste incluso puede ser dañino. La administración oral de diazepam cuando ocurre fiebre es una forma segura y eficaz de reducir el riesgo de crisis convulsivas febriles recurrentes.²⁴ El pronóstico a largo plazo es excelente.²⁵

En los adultos no se presentan convulsiones por fiebre, pero ésta produce con frecuencia disminución en la concentración y somnolencia. Las temperaturas altas pueden causar alteraciones sensoriales, incluyendo estupor y delirio. Los pacientes con eventos cerebrovasculares tienen riesgo de lesión cerebral adicional por la fiebre, por ello en los pacientes con eventos cerebrovasculares agudos deben suprimirse las elevaciones de la temperatura, incluso si son moderadas.^{26,27}

DIAGNOSTICO

La temperatura corporal puede medirse de diversas maneras. En la mayoría de los casos la temperatura rectal refleja en forma exacta la temperatura central. La medición sublingual de la temperatura también es útil, pero está más sujeta a variaciones técnicas, en especial en los pacientes incapaces de cooperar. La presencia de cerumen puede causar errores al medir la temperatura de la membrana timpánica, que por lo demás es exacta. Las mediciones axilares de la temperatura no son exactas, pero se usan con frecuencia en los pacientes más enfermos.

TRATAMIENTO

El enfoque terapéutico en el paciente febril consta de tres elementos: diagnóstico y tratamiento de la enfermedad subyacente, apoyo cardiaco, respiratorio y metabólico, y enfriamiento. Las infecciones son la principal causa de elevación de la temperatura corporal. A todos los pacientes febriles se les debe valorar en forma sistemática para detectar infecciones, y cuando sea adecuado habrá que administrarles antibióticos.

En los pacientes con pirexia extrema son importantes otros estudios de laboratorio para detectar la hipertermia debida a defectos en la termorregulación y valorar el daño a los tejidos. Deben determinarse electrolitos, realizarse pruebas de funcionamiento renal y hepático, pruebas de coagulación y cuantificarse enzimas musculares y gases sanguíneos. En ocasiones son necesarios los estudios de funcionamiento tiroideo y suprarrenal. Así mismo, es necesario vigilar en forma estrecha la función cardiaca, la presión arterial, el gasto urinario y el estado neurológico del paciente. Es imprescindible la hidratación adecuada del paciente y a veces es necesario el apoyo circulatorio o de la función respiratoria.

El tratamiento adecuado de la hipertermia dependerá de las circunstancias clínicas. Como muchos pacientes toleran muy bien las temperaturas corporales elevadas, el tratamiento antipirético puede producir más molestias que la pirexia misma. Para otros individuos son muy molestas las manifestaciones clínicas como mialgias, rubor, fatiga, pérdida de la concentración, calosfríos o temblores, por lo que se les debe administrar un antipirético para el alivio de los síntomas. La pirexia importante siempre debe tratarse en los niños pequeños, en pacientes ancianos o debilitados y en personas con enfermedades cardiopulmonares, ya que estos grupos de pacientes tienen más posibilidades de sufrir consecuencias adversas. Por último, es prudente tratar a todo paciente con una temperatura mayor de 40°C (104.0°F), aún a adultos jóvenes previamente sanos.

La elección de la técnica de enfriamiento depende de la patogenia del aumento en la temperatura [ver figura 1]. En los pacientes con fiebre causada por infección u otros estados inflamatorios, el aumento en el punto termostático del hipotálamo es el responsable de la pirexia. La aspirina y el acetaminofén deben disminuir este punto y ambos fármacos parecen tener la misma eficacia como antipiréticos, pero el acetaminofén es el preferido para los pacientes pediátricos porque la aspirina puede precipitar síndrome de Reye en niños con influenza o varicela. Si se usan métodos físicos sin antipiréticos, los mecanismos homeostáticos continuarán operando en un intento por aumentar la temperatura corporal, lo que provoca intensa vasoconstricción y calosfríos.

En la práctica la mayoría de los pacientes con pirexia intensa recibirán antipiréticos y enfriamiento físico; de hecho, es apropiado el tratamiento combinado porque muchos de los trastornos que producen pirexia se deben a múltiples factores. En todos los pacientes se requiere la atención cuidadosa para evitar tanto la hipertermia excesiva como la recurrencia de la

fiebre.²⁸ Por último, aunque la pirexia es un síntoma muy espectacular, en todos los casos es de primordial importancia la atención minuciosa del padecimiento subyacente.

Fiebre de origen indeterminado

La fiebre de origen indeterminado (FOI) constituye uno de los problemas más difíciles y complejos en la medicina clínica. Este tipo de fiebre persiste por semanas o meses sin que los pacientes tengan datos clínicos característicos. Al final, la mayor parte de los casos de fiebre de causa indeterminada suelen ser debidos a enfermedades comunes que se presentan en forma atípica, y no a padecimientos raros.

En su monografía clásica, Petersdorf y Beeson²⁹ establecieron tres criterios para definir a la FOI:

1. Duración: por lo menos 3 semanas. Este requisito descarta enfermedades febriles de causa evidente, la mayor parte de las fiebres breves de origen indeterminado o viral y también la fiebre posoperatoria.
2. Magnitud: temperatura que sobrepase 38.3°C (101.0°F) por lo menos en varias ocasiones. Con este criterio se evita considerar a los individuos con hipertermia habitual (por lo general mujeres jóvenes), en quienes la temperatura corporal normalmente oscila en 38.0°C (100.4°F). Si el estado clínico de estos individuos es aceptable, su elevación en la temperatura no debe ser motivo de gran preocupación.
3. Origen desconocido: tan indeterminado que no pueda establecerse el diagnóstico después de una semana de estudio. En los estudios iniciales era necesario el estudio del paciente dentro de un hospital para evaluar a la FOI, pero con las nuevas políticas de ingreso de pacientes se considera suficiente el estudio "inteligente y cruento" del paciente como externo.³⁰

CLASIFICACION ETIOLOGICA

Aunque los factores geográficos son importantes, las principales causas de FOI en los Estados Unidos son bastante semejantes en todos los estados. Las frecuencias relativas de las categorías etiológicas de FOI permanecieron bastante estables durante las últimas 4 décadas [ver *tabla 2*]. En un estudio realizado en un hospital comunitario,³¹ los estudios no invasores proporcionaron el diagnóstico en el 42 por ciento de los pacientes, siendo la serología y los hemocultivos de material centrifugado las pruebas no invasivas más útiles. Las biopsias percutáneas guiadas por TC fueron los procedimientos invasores más eficaces. Solo el 9 por ciento de los pacientes no tuvo un diagnóstico final. Al aumentar la población de pacientes inmunosuprimidos y con enfermedades crónicas, la importancia relativa de los padecimientos que causan FOI puede cambiar. Por lo tanto, puede ser prudente considerar a la FOI clásica en forma separada de la FOI en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), neutropenia o fiebre nosocomial.³²

Tabla 2 Causas de fiebre prolongada de origen indeterminado

<i>Causa</i>	<i>New Haven, 1961⁷¹ (% de 100 pacientes)</i>	<i>Boston, 1973⁷⁴ (% de 128 pacientes)</i>	<i>Seattle, 1982⁷⁵ (% de 105 pacientes)</i>	<i>Leuven, Bélgica, 1992⁷⁶ (% de 199 pacientes)</i>	<i>Rhode Island, 1992⁴⁴ (% de 89 pacientes)</i>
Infecciones	36	35	30	23	33
Neoplasias	19	23	31	7	24
Enfermedades del tejido conjuntivo	13	16	9	8	16
Otras causas específicas	25	18	18	29	18
No diagnosticada	7	8	12	23	9

* Los porcentajes se han modificado para adaptarse a los criterios diagnósticos utilizados en las series norteamericanas.

A pesar de los cambios en los factores del huésped y en las técnicas de diagnóstico, la clasificación básica de las causas de FOI sigue siendo válida.

Infecciones

Las infecciones siempre deben tenerse en cuenta desde un principio por su alta frecuencia y las implicaciones terapéuticas específicas.

Infecciones sistémicas Las dos principales infecciones sistémicas que deben considerarse en la evaluación de la FOI son la tuberculosis (por lo general diseminada, pero en ocasiones limitada sobre todo al hígado o bazo) y la endocarditis infecciosa [ver tabla 3]. Casi todos los casos de FOI debidos a tuberculosis miliar se presentan en pacientes ancianos en quienes la ruptura de focos latentes de bacilos tuberculosos ha provocado su diseminación.²¹ Es frecuente que, en los pacientes con tuberculosis miliar, la prueba cutánea con derivado de proteína purificada de potencia intermedia (5 unidades de tuberculina) sea negativa, y que en las radiografías de tórax no se encuentren lesiones pulmonares miliares. Pueden existir anemia, leucopenia o, rara vez, una reacción leucemoide causada por afección de la médula ósea. La biopsia de médula ósea es una prueba diagnóstica muy útil en los pacientes con sospecha de tuberculosis miliar. El aumento aislado en los valores de fosfatasa alcalina en el suero puede indicar afección miliar del hígado, otras infecciones o neoplasias. Los datos histológicos de la biopsia hepática suelen confirmar el diagnóstico y siempre debe realizarse cultivo de una parte de la muestra para determinar la presencia de bacilos tuberculosos.

Tabla 3 Infecciones que producen fiebre de origen indeterminado

Infecciones sistémicas

- Tuberculosis (miliar)
- Endocarditis infecciosa (principalmente endocarditis bacteriana, pero también endocarditis por hongos, fiebre Q o clamidas)
- Bacteremia a partir de un foco primario no evidente
 - Meningococemia crónica
 - Brucelosis
 - Listeriosis, vibriosis, leptospirosis, fiebre recurrente (producida por *Borrelia recurrentis*), fiebre por mordedura de rata (debida a *Streptobacillus moniliformis* o *Spirillum minus*).
- Diversas
 - Psitacosis, toxoplasmosis (forma adquirida diseminada), fiebre Q, infecciones micóticas profundas diseminadas (por ejemplo, histoplasmosis, blastomicosis, criptococosis), infección por citomegalovirus

Infecciones y abscesos circunscritos

- Infecciones hepáticas
 - Absceso hepático
 - Colangitis
- Infecciones intraperitoneales
 - Parte alta del abdomen: empiema de la vesícula biliar, abscesos pericolecísticos y subhepáticos, abscesos subfrénicos derecho o izquierdo, abscesos del saco peritoneal menor
 - Parte baja del abdomen: abscesos periapendicular y peridiverticular
- Otros abscesos intrabdominales
 - Absceso tubo-ovárico, enfermedad inflamatoria pélvica y absceso pélvico
 - Absceso retroperitoneal, absceso pancreático
- Infección de las vías urinarias
 - Absceso perirrenal
 - Carbunco renal
 - Pielonefritis con obstrucción ureteral y pionefrosis
 - Absceso prostático

La endocarditis infecciosa, por lo general subaguda, también es una posibilidad diagnóstica importante. La mayoría de los pacientes con endocarditis bacteriana subaguda tienen soplos cardiacos. Sin embargo, en casi el 5 por ciento de los casos, sobre todo en los ancianos, no se encuentran soplos o éstos pueden considerarse funcionales. Sería de esperar que los hemocultivos permitan establecer el diagnóstico en un paciente con endocarditis bacteriana subaguda, sobre todo porque sólo 5 por ciento de los pacientes con endocarditis tienen hemocultivos negativos. La principal causa de que los hemocultivos sean negativos en los pacientes con endocarditis es la administración de antibióticos. Así pues, es muy importante obtener múltiples hemocultivos, algunos hasta 5 a 10 días después de haberse suspendido los antibióticos. Otras causas de endocarditis con cultivo negativo que deben considerarse en los pacientes con FOI son infecciones por bacterias oportunistas, infección por clamidias y fiebre Q. En la evaluación de todo paciente con FOI es esencial la búsqueda cuidadosa de signos periféricos de endocarditis. La ecocardiografía revelará vegetaciones valvulares en los pacientes con endocarditis, los estudios transesofágicos son más sensibles, pero también más invasivos que los

transtorácicos. Los mixomas de la aurícula izquierda simulan endocarditis con hemocultivos negativos pero se detectan mediante ecocardiografía.

Otras infecciones sistémicas, como las bacteremias que ocurren sin que exista un sitio primario de afección evidente, raras veces producen FOI [ver tabla 3]. Las infecciones virales suelen ceder en forma espontánea y no producen fiebre que dure más de 3 semanas. Una excepción importante es la infección por citomegalovirus (CMV).

La infección por CMV a veces se presenta en forma de FOI (por lo general con algunas manifestaciones parecidas a la mononucleosis) en individuos por lo demás sanos. Es más frecuente que la infección por CMV se desarrolle en pacientes que han recibido múltiples transfusiones sanguíneas o que han sido sometidos a un trasplante de órgano. Las infecciones por CMV, solas o acompañadas de otras infecciones sistémicas o de rechazo a aloinjertos, son la causa del 50 por ciento de los episodios de fiebre en receptores de trasplante renal.

Infecciones localizadas Los tipos más comunes de infecciones localizadas que se manifiestan como FOI son los abscesos hepáticos, los abscesos subfrénicos y el absceso subhepático y pericolecístico [ver tabla 3]. Los abscesos hepáticos suelen estar ocultos, el médico debe investigar antecedentes de viajes (lo cual podría sugerir el diagnóstico de amibiasis), síntomas de enfermedad de las vías biliares o traumatismos abdominales contusos recientes. En un principio puede no haber hepatomegalia. Las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina suelen estar elevadas, aun cuando sólo exista un absceso. En los pacientes con absceso hepático amibiano las pruebas serológicas para amibas son positivas. La elevación del diafragma, en especial cuando se acompaña de atelectasia pulmonar agregada o un derrame pleural, debe hacer pensar en un absceso subfrénico. Las técnicas de ultrasonografía y tomografía computada son útiles para identificar estos abscesos; los gamagramas con galio tienen menor utilidad.

Las infecciones localizadas en las vías urinarias son posibilidades diagnósticas importantes en pacientes con FOI. El absceso perinefrítico y el carbunco renal se diagnostican mejor por ultrasonido o TC. Muchas otras infecciones circunscritas pueden presentarse como FOI; las infecciones dentales ocultas son un ejemplo e ilustran la necesidad de ser muy minuciosos en la valoración de los pacientes con fiebre de origen indeterminado.

Neoplasias

Los linfomas, sobre todo la enfermedad de Hodgkin, son la causa oncológica más común de fiebre de origen indeterminado. A veces son difíciles de diagnosticar cuando el sitio de afección principal son los ganglios retroperitoneales, pero la TC abdominal facilita mucho este diagnóstico. Aunque las llamadas fiebres recurrentes de Pel-Ebstein indican enfermedad de Hodgkin, se observan sólo en una minoría de los pacientes con este padecimiento. La aparición de fiebre en un paciente con mieloma o leucemia linfocítica crónica suele obedecer a una infección agregada y no al proceso neoplásico. Sin embargo, en algunos pacientes la evolución febril parece ser ocasionada por la leucemia misma. En ocasiones los enfermos con síndromes preleucémicos manifestarán fiebre y cambios atípicos en la sangre y en la médula ósea, lo cual sugiere metaplasia mieloide o una respuesta leucemoide. Sólo después de algunos meses se establece que el cuadro hematológico corresponde a una leucemia.

Los tumores sólidos pueden asociarse con fiebre y el hipernefroma es el ejemplo más evidente de esto. Hasta el 10 por ciento de los pacientes con carcinoma de colon y recto presentan fiebre, y el mecanismo fundamental es la extensión del tumor a través de la pared intestinal, formando un absceso paracolónico, o bien, necrosis y formación de un absceso en una lesión intraluminal polipoide. El cáncer con metástasis difusas puede ser la causa de que persista la fiebre; no es necesario que esté afectado el hígado para que ésta se presente. En ocasiones el neuroblastoma con invasión de hueso o tejidos blandos o el feocromocitoma evolucionan como padecimientos febriles. La fiebre producida por enfermedades malignas a menudo responde al tratamiento con antiinflamatorios no esteroides; la causada por infecciones tiene menos posibilidades de ceder completamente con estos agentes.

Enfermedades del tejido conjuntivo

Diversos trastornos del tejido conjuntivo y vasculitis pueden producir fiebres prolongadas antes de la aparición de manifestaciones articulares y otras características. En los ancianos, la polimialgia reumática y la arteritis de células gigantes (arteritis de la temporal), trastornos estrechamente relacionados, son los padecimientos del tejido conjuntivo que se manifiestan por FOI con más frecuencia. Las manifestaciones comunes son malestar, pérdida de peso, debilidad muscular y artralgas leves sin artritis franca, junto con un aumento notable en la velocidad de sedimentación globular (por lo general > 100 mm/h). La claudicación de la mandíbula, algunos síntomas visuales y dolor o engrosamiento de la arteria temporal orientan al diagnóstico de arteritis de células gigantes. Hasta 15 por ciento de los casos de arteritis de células gigantes se presentan como fiebre prolongada de origen indeterminado y en algunos pacientes la vasculitis misma no se detecta. De manera similar, todos los pacientes con enfermedad de Still de inicio en la vida adulta tienen fiebre, y los síntomas generales como la fiebre y la debilidad a veces preceden por semanas o meses las manifestaciones clínicas más características de la artritis reumatoide juvenil de inicio en el adulto. En otros pacientes, la afección de los senos paranasales y de la mastoides o la formación rápida de cavidades en una lesión pulmonar indican granulomatosis de Wegener. Muchas otras enfermedades del tejido conjuntivo también se manifiestan por fiebre prolongada de origen indeterminado, desde las vasculitis típicas como el lupus eritematoso sistémico hasta los trastornos raros como la policondritis recidivante.

Categorías etiológicas menos comunes

Enfermedades granulomatosas Las enfermedades granulomatosas de origen no infeccioso pueden causar FOI. La fiebre prolongada no es común en la sarcoidosis, pero cuando ocurre suelen existir también adenopatía hiliar prominente, afección ocular, eritema nodoso y granulomas hepáticos. La biopsia de los ganglios linfáticos, músculo o hígado suele demostrar granulomas no caseosos. Además de la sarcoidosis, cerca de 40 enfermedades pueden asociarse con granulomas hepáticos, y es importante descartar las enfermedades granulomatosas infecciosas tratables (v.gr., tuberculosis, brucelosis, histoplasmosis y enfermedad por rasguño de gato) mediante cultivos, pruebas cutáneas o serológicas y tinciones especiales de los tejidos obtenidos por biopsia. En pocas ocasiones, a pesar de la investigación exhaustiva y de las pruebas terapéuticas con medicamentos antifímicos, no es posible establecer el diagnóstico etiológico en los pacientes con granulomas hepáticos no caseosos que tienen una enfermedad febril de muchos meses de duración.³⁵ Se han logrado buenos resultados en estos pacientes mediante la administración de esteroides una vez que se han descartado otras enfermedades granulomatosas específicas y también el metotrexate parece ser útil.³⁶ Se ha demostrado que los esteroides son útiles en algunos pacientes con granulomatosis idiopática y FOI.³⁷ La peritonitis por almidón representa una reacción granulomatosa febril al almidón que se deposita en la cavidad peritoneal a través de los guantes quirúrgicos. La índole del proceso patológico puede no apreciarse durante algunas semanas; al principio puede suponerse que la masa abdominal pastosa y la fiebre se deben a un absceso posoperatorio.

Enfermedad inflamatoria del intestino Casi todos los pacientes con colitis ulcerosa idiopática, colitis granulomatosa o enteritis regional manifiestan síntomas intestinales y el diagnóstico es evidente en estos enfermos febriles. Sin embargo, en algunos pacientes los síntomas intestinales pueden ser poco notables o ser tan prolongados que lleguen a aceptarse como normales. En estas circunstancias, la FOI es el síntoma inicial en pacientes con enfermedad inflamatoria del intestino.

Hepatitis y cirrosis alcohólica En ocasiones existe fiebre en pacientes con cirrosis,³⁸ y en ellos la investigación debe enfocarse primero a la atención de posibles infecciones secundarias, como peritonitis bacteriana espontánea, bacteremia de origen intestinal, o tuberculosis, o algún trastorno no relacionado. Puede presentarse necrosis hepatocelular activa durante la evolución de una hepatitis alcohólica, y esta puede explicar la aparición de febrícula.

Embolos pulmonares Algunas veces un enfermo sufre múltiples émbolos pulmonares pequeños que no causan cambios importantes en los gases en sangre arterial o en las radiografías torácicas y se manifestarán principalmente como un problema de fiebre inexplicable. Esta puede rebasar los 39.0°C (102.2°F) pero es poco frecuente que en pacientes con embolia pulmonar persistan temperaturas elevadas por más de una semana. La tromboflebitis puede causar fiebre prolongada, incluso en ausencia de embolia pulmonar.

Fiebre por medicamentos Puede ocurrir fiebre por medicamentos sin que existan otras manifestaciones de hipersensibilidad, como exantema y eosinofilia. Entre los fármacos agresores más frecuentes están los antibióticos (v.gr., β -lactámicos, sulfonamidas, nitrofurantoína e isoniácida), los antihipertensivos (v.gr., hidralacina y metildopa), los anticonvulsivantes (v.gr., fenitoína) y el alopurinol, pero muchos otros medicamentos se han relacionado con fiebre en casos aislados. Casi siempre el diagnóstico de fiebre por medicamentos se toma en cuenta durante las primeras semanas de iniciada la FOI y se suspende cualquier medicamento iniciado en forma reciente. Sin embargo, varios fármacos, como la fenitoína, la metildopa y la isoniácida, pueden ocasionar fiebre hasta semanas o meses después de iniciados. Estos compuestos suelen no tenerse en cuenta como posibles causas de FOI sólo porque se han administrado por algún tiempo sin haber causado efectos colaterales. Los analgésicos inyectados por vía intramuscular pueden producir FOI, que se acompaña o no de abscesos estériles u otros signos evidentes de lesión tisular.

Fiebre ficticia Raras veces algunos pacientes simulan estar enfermos, produciendo deliberadamente elevaciones falsas en la temperatura.³⁹ La fiebre ficticia es una de las categorías etiológicas de la FOI que más pone a prueba la capacidad diagnóstica del médico. Los pacientes por lo general son mujeres y suelen ser personal paramédico. El problema fundamental es la simulación o un trastorno emocional más complejo. La discrepancia entre las elevaciones intensas en la temperatura y la frecuencia del pulso, la distorsión en la curva de temperatura diurna habitual y la ausencia de diaforesis cuando la fiebre se abate orientan hacia este diagnóstico.

Causas diversas El diagnóstico de fiebre familiar del Mediterráneo es sugerido por los antecedentes étnicos, la aparición episódica de fiebre relacionada con dolor abdominal y otros signos de poliserositis, además del bienestar entre los episodios sintomáticos. El diagnóstico de esta enfermedad puede ser difícil cuando la fiebre es el único síntoma.⁴⁰ La enfermedad de Whipple es una infección multisistémica causada por un actinomiceto gram negativo que ha sido denominado en forma tentativa *Tropheryma whippelli*. Puede manifestarse como una enfermedad febril de larga duración asociada a pérdida de peso, artralgias y debilidad. En la actualidad se ha desarrollado una prueba de reacción de polimerasa en cadena para el organismo causal.⁴¹ En raras ocasiones los seudotumores inflamatorios de los ganglios linfáticos abdominales pueden manifestarse como FOI.⁴² Las características clínicas de este padecimiento pueden parecerse a las de la enfermedad de Whipple, pero los datos patológicos son típicos y la extirpación quirúrgica de los ganglios afectados puede causar remisiones prolongadas.

La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto es otra causa rara de fiebre y linfadenopatía.⁴²

Sin duda que las lesiones del sistema nervioso central son causas poco comunes de FOI, excepto en pacientes obnubilados con daño cerebral extenso. Las alteraciones endócrinas como la tiroiditis subaguda o los trastornos metabólicos como la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia o la enfermedad por almacenamiento de glucoesfingolípidos (enfermedad de Fabry) pueden en ocasiones presentarse como FOI. Muchos otros padecimientos tan diversos como la anemia perniciosa⁴⁴ y la malacoplaquia renal⁴⁵ se han identificado como causas poco frecuentes de FOI.

FOI en pacientes con SIDA

La fiebre es muy común en los pacientes infectados por el VIH y típicamente el reto no es determinar el origen de la fiebre sino cuál de los varios procesos pirógenos potenciales es el más importante. Sin embargo, los pacientes con SIDA pueden tener también fiebre prolongada de difícil diagnóstico. Casi siempre estos casos corresponden a pacientes con SIDA

avanzado, con cuentas de células CD4 de menos de 100/mm³.⁴⁶ Las infecciones son responsables del 75 por ciento de los casos de FOI en estos pacientes.⁴⁷ En una serie, los diagnósticos más comunes fueron infección diseminada por complejo *Mycobacterium avium* (31 por ciento), neumonía por *Pneumocystis carinii* (13 por ciento), infección por CMV (11 por ciento), histoplasmosis diseminada (7 por ciento) y linfoma (7 por ciento).⁴⁸ Otras infecciones fueron toxoplasmosis, criptococosis, salmonelosis y virus varicela-zoster. En Europa la leishmaniasis es otra causa importante de FOI en pacientes con SIDA.⁴⁷ Entre las causas no infecciosas el linfoma y la fiebre por medicamentos son importantes. El VIH en sí es una causa poco común de FOI. Los hemocultivos son las pruebas diagnósticas más útiles, aunque los estudios más invasivos como la biopsia de médula ósea,⁴⁹ de hígado,⁵⁰ o de ganglio linfático puede proporcionar un diagnóstico más rápido al permitir la visualización directa de los organismos. Otras pruebas útiles incluyen TC de tórax y abdomen, y determinación sérica de antígeno de criptococosis.

ESTUDIOS DIAGNOSTICOS

Con raras excepciones, ni la temperatura ni el patrón de la fiebre permite la discriminación entre las causas de FOI. Es esencial revisar detalladamente los antecedentes, sobre todo en lo que se refiere a viajes, contacto con animales, riesgos ocupacionales y otros factores epidemiológicos; traumatismos o intervenciones quirúrgicas previas, o manifestaciones relevantes para cada uno de los diagnósticos mencionados. Cuando se están valorando los datos físicos, debe prestarse particular atención a estructuras como el sistema cardiovascular, las vísceras abdominales y el aparato genitourinario, que pueden ser el origen inadvertido de la fiebre. Es necesario examinar los ganglios linfáticos en la distribución habitual pero también en las regiones epitrocleares y en la superficie medial del brazo. La búsqueda de petequias y lesiones vasculíticas en la piel, lechos ungueales y mucosas dará indicios importantes respecto al diagnóstico de endocarditis o de enfermedades del tejido conjuntivo. El examen de fondo de ojo puede revelar tubérculos coroidales o signos de vasculitis o endocarditis. El tacto rectal es especialmente importante en los ancianos o en pacientes comatosos en quienes a veces se pasa por alto un absceso perirrectal o prostático.

Estudios comunes de laboratorio

Hemocultivos Los hemocultivos deben realizarse en medio aeróbico (con tensión de bióxido de carbono de 5 a 10 por ciento) y anaeróbico, incubándose por lo menos durante 2 semanas. En algunos pacientes, en especial en los VIH positivos, pueden ser útiles las técnicas más recientes de hemocultivo, incluyendo la centrifugación con lisis y el sistema de cultivo radiométrico de micobacterias BACTEC.

Pruebas serológicas Las pruebas serológicas que se emplean en los casos de FOI incluyen aglutinación de *Brucella*, aglutinación de *Salmonella* (que por lo general no es útil), el título de antiestreptolisina-o (ASO) si se sospecha fiebre reumática aguda, la prueba de VDRL (*Venereal Disease Research Laboratories*) para sífilis, las pruebas serológicas para infecciones menos frecuentes (v.gr., psitacosis, toxoplasmosis y citomegalovirus) y las pruebas de factor reumatoide y anticuerpos antinucleares. La muestra de suero obtenida durante la respuesta de fase aguda del huésped puede congelarse para compararse después con una muestra en fase tardía o de convalecencia, con el fin de buscar aumento en los títulos contra patógenos específicos. Debe realizarse una prueba de VIH para evaluar los factores del huésped que pudieran predisponer a FOI.

Velocidad de sedimentación La velocidad de sedimentación globular mayor de 100 mm/hr sugiere vasculitis, pero no distingue entre este padecimiento y las neoplasias, tuberculosis o infecciones piógenas.

Enzimas séricas y químicas sanguínea Los resultados de las pruebas de funcionamiento hepático a veces indican afección primaria (v.gr, debida a hepatitis o absceso hepático) o infiltración secundaria (v.gr., tuberculosis miliar) del hígado.

Pruebas cutáneas Estas ayudan al diagnóstico si se obtienen resultados positivos (por ejemplo, una prueba de tuberculina positiva indicaría tuberculosis) o si se demuestra anergia, un dato característico en la sarcoidosis, la enfermedad de Whipple y la enfermedad de Hodgkin.

Examen del líquido cefalorraquídeo El examen del líquido cefalorraquídeo por lo general no es útil, a menos que el paciente tenga algunos síntomas o signos de afección del sistema nervioso central, como cefalea o rigidez de nuca.

Estudios radiológicos

Diversos estudios además de las radiografías torácicas ayudan a establecer el diagnóstico.

1. La TC y la ultrasonografía han resultado muy valiosas para detectar abscesos intrabdominales pélvicos y adenopatía retroperitoneal. El uso de la TC ha reducido el número de biopsias de tejidos normales en pacientes estudiados por FOI.⁵¹
2. Los gamagramas óseos con radionúclidos son bastante más sensibles que las radiografías simples en la detección de metástasis óseas o focos de osteomielitis. Los gamagramas hepáticos pueden ayudar a definir las metástasis hepáticas. En ocasiones los gamagramas con galio son útiles para detectar abscesos ocultos, pero esta técnica no ha sido útil en pacientes con FOI.⁵² En la actualidad se analiza la utilidad de los gamagramas con leucocitos marcados con indio-111, lo mismo que los que emplean inmunoglobulina G humana marcada con indio-111⁵³ y ciprofloxacina marcada con tecnecio-99m.⁵⁴
3. La urografía excretora ayuda a detectar abscesos intrarrenales, perirrenales o tumores renales. Algunas lesiones parenquimatosas sólo se demuestran realizando una arteriografía renal.
4. Las radiografías de las porciones superior e inferior del aparato digestivo ayudan a demostrar enteritis regional, colitis ulcerosa, o neoplasias del intestino grueso.
5. Las radiografías de los huesos por lo general no son útiles cuando no hay síntomas esqueléticos.
6. También son útiles otros exámenes radiográficos como colangiografía, aortografía y angiografía del tronco celiaco; sin embargo, estos estudios sólo deben realizarse cuando los datos clínicos sugieran diagnósticos específicos.

Biopsias

Todas las muestras de biopsia deben someterse a cultivo de bacterias, micobacterias y hongos, y también examinarse histológicamente. Las biopsias que ayudan a determinar el diagnóstico en pacientes con FOI son:

1. Biopsia hepática percutánea. Las enfermedades neoplásicas o granulomatosas por lo general se detectan con más facilidad mediante biopsia hepática percutánea que por biopsia de la médula ósea, sobre todo si existe hepatomegalia, alteraciones de la función hepática o ambas.
2. Biopsia de médula ósea. Esta técnica también ayuda a detectar enfermedades granulomatosas o tumores metastásicos; es de utilidad en pacientes que manifiestan alteraciones hematológicas.
3. Biopsia de ganglios linfáticos. Los ganglios linfáticos aumentados de tamaño, irregulares o situados en sitios poco comunes son los más favorables para la biopsia. Es frecuente la inflamación crónica de los ganglios linfáticos inguinales, por lo que la biopsia de estos tiene poca utilidad.
4. Biopsia de piel y músculo. La biopsia de piel y tejido muscular resulta útil en el diagnóstico de las enfermedades del

tejido conjuntivo (por ejemplo, poliarteritis o dermatomiositis); también es útil en la sarcoidosis.

5. Biopsia de arteria temporal. Esta puede ser el único recurso para confirmar el diagnóstico de arteritis de células gigantes en pacientes ancianos con FOI, velocidad de sedimentación globular elevada y engrosamiento parcial de la arteria temporal.

Pruebas terapéuticas

Por lo general las pruebas terapéuticas han resultado más engañosas que útiles cuando se aplican a pacientes con FOI. La desaparición pasajera de la fiebre coincidente con estas pruebas puede sugerir que ha ocurrido una respuesta terapéutica específica y retardar las medidas que podrían ayudar a establecer el diagnóstico correcto. En ocasiones es conveniente una prueba terapéutica cuando se dirige a un diagnóstico específico. Así, cuando la endocarditis es una posibilidad real, se hará la prueba con penicilina y un aminoglucósido durante una o dos semanas; en pacientes con diagnóstico probable de artritis reumatoide juvenil de inicio en el adulto puede intentarse la administración de aspirina. Los pacientes con tuberculosis diseminada que manifiestan FOI suelen mejorar con la quimioterapia apropiada al cabo de dos semanas.

Laparotomía exploradora

Se ha propuesto y empleado satisfactoriamente la laparotomía en algunas ocasiones para confirmar el diagnóstico etiológico en pacientes con FOI. Sin embargo, las técnicas radiológicas no cruentas modernas, sobre todo cuando se combinan con biopsias por punción percutánea (ver antes), han reemplazado a la laparotomía en el diagnóstico de FOI. La laparotomía debe utilizarse específicamente en los pacientes en quienes los datos clínicos y de laboratorio orientan hacia una causa intrabdominal o retroperitoneal de la fiebre, en particular cuando ésta ha tenido un curso prolongado y debilitante.

FOI NO DIAGNOSTICADA

En el 10 a 15 por ciento de los enfermos con FOI la evaluación cuidadosa fracasa en cuanto a la obtención de un diagnóstico.⁵⁵ En alrededor de la mitad de estos casos la fiebre se resuelve en forma espontánea. La revaloración del paciente algunas semanas o incluso meses después puede proporcionar el diagnóstico. El pronóstico de los pacientes con FOI no diagnosticada es sorprendentemente bueno,⁵⁵ pocos requieren tratamiento esteroideo empírico y muchos pueden tratarse desde el punto de vista sintomático con antiinflamatorios no esteroides.

Bibliografía

1. Mackowiak PA, Wasserman SS, Levine MM: A critical appraisal of 98.6°F, the upper limit of the normal body temperature, and other legacies of Carl Reinhold August Wunderlich. JAMA 268:1578, 1992
2. Webb P: The physiology of heat regulation. Am J Physiol 268:R838, 1995
3. Saper CB, Breder CD: The neurologic basis of fever. N Engl J Med 330:1880, 1994 [PMID 7832832]
4. Simon HB: Hyperthermia. N Engl J Med 329:483, 1993

5. Simon HB: Extreme pyrexia. JAMA 236:2419, 1976
6. Dinarello CA, Cannon JG, Wolff SM: New concepts on the pathogenesis of fever. Rev Infect Dis 10:168, 1988 [PMID 2451266]
7. Boraschi D, Nencioni L, Villa L, et al: In vivo stimulation and restoration of the immune response by the noninflammatory fragment 163-171 of human interleukin 1b. J Exp Med 168:675, 1988 [PMID 2970520]
8. Boraschi D, Volpini G, Villa L, et al: A monoclonal antibody to the IL-1b peptide 163-171 blocks adjuvanticity but not pyrogenicity of IL-1bin vivo. J Immunol 143:131, 1989 [PMID 2786529]
9. Warner SJC, Auger KR, Libby P: Interleukin 1 induces interleukin 1: II. Recombinant human interleukin 1 induces interleukin 1 production by adult human vascular endothelial cells. J Immunol 139:1911, 1987
10. Akahoshi T, Oppenheim JJ, Matsushima K: Interleukin 1 stimulates its own receptor expression on human fibroblasts through the endogenous production of prostaglandin(s). J Clin Invest 82:1219, 1988 [PMID 2971671]
11. Donnelly RP, Fenton MJ, Finbloom DS, et al: Differential regulation of IL-1 production in human monocytes by IFN-g and IL-4. J Immunol 145:569, 1990
12. Cannon JG, Tatro JB, Reichlin S, et al: a Melanocyte stimulating hormone inhibits immunostimulatory and inflammatory actions of interleukin 1. J Immunol 137:2232, 1986 [PMID 3489761]
13. Arend WP: Interleukin 1 receptor antagonist: a new member of the interleukin 1 family. J Clin Invest 88:1445, 1991
14. Hunninghake GW, Glazier AJ, Monick MM, et al: Interleukin-1 is a chemotactic factor for human T-lymphocytes. Am Rev Respir Dis 135:66, 1987 [PMID 2948432]
15. Reed SG, Pihl DL, Conlon PJ, et al: IL-1 as adjuvant: role of T cells in the augmentation of specific antibody production by recombinant human IL-1a. J Immunol 142:3129, 1989 [PMID 2523425]
16. Hanson DF, Murphy PA, Silicano R, et al: The effect of temperature on the activation of thymocytes by interleukins I and II. J Immunol 130:216, 1983 [PMID 6600177]
17. Herrmann F, Oster W, Meuer SC, et al: Interleukin 1 stimulates T lymphocytes to produce granulocyte-monocyte colony-stimulating factor. J Clin Invest 81:1415, 1988
18. Parker KP, Benjamin WR, Kaffka KL, et al: Presence of IL-1 receptors on human and murine neutrophils: relevance to IL-1-mediated effects in inflammation. J Immunol 142:537, 1989 [PMID 2521349]
19. Martin S, Maruta K, Burkart V, et al: IL-1 and IFN-g increase vascular permeability. Immunology 64:301, 1988 [PMID 3134297]
20. Beasley D, Cohen RA, Levinsky NG: Interleukin 1 inhibits contraction of vascular smooth muscle. J Clin Invest 83:331, 1989 [PMID 2783426]
21. Cannon JG, Tompkins RG, Gelfand JA, et al: Circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor in septic shock and experimental endotoxin fever. J Infect Dis 161:79, 1990 [PMID 2295861]

22. Krueger JM, Obal F Jr, Opp M, et al: Somnogenic cytokines and models concerning their effects on sleep. *Yale J Biol Med* 63:157, 1990 [PMID 2205056]
23. Jacobs RF, Tabor DR, Burks AW, et al: Elevated interleukin-1 release by human alveolar macrophages during the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 140:1686, 1989 [PMID 2604296]
24. Ziegler EJ: Tumor necrosis factor in humans. *N Engl J Med* 318:1533, 1988
25. Ikejima T, Okusawa S, Ghezzi P, et al: Interleukin-1 induces tumor necrosis factor (TNF) in human peripheral blood mononuclear cells in vitro and a circulating TNF-like activity in rabbits. *J Infect Dis* 162:215, 1990 [PMID 2113076]
26. Tomasovic SP, Barta M, Klostergaard J: Temporal dependence of hyperthermic augmentation of macrophage-TNF production and tumor cell-TNF sensitization. *Int J Hyperthermia* 5:625, 1989 [PMID 2671183]
27. Desiderio JV, Kiener PA, Lin PF, et al: Protection of mice against *Listeria monocytogenes* infection by recombinant human tumor necrosis factor alpha. *Infect Immun* 57:1615, 1989 [PMID 2496036]
28. Ghiara P, Boraschi D, Nencioni L, et al: Enhancement of in vivo immune response by tumor necrosis factor. *J Immunol* 139:3676, 1987 [PMID 3500228]
29. Gaillard RC, Turnill D, Sappino P, et al: Tumor necrosis factor α inhibits the hormonal response of the pituitary gland to hypothalamic releasing factors. *Endocrinology* 127:101, 1990 [PMID 2163305]
30. Goldblum SE, Hennig B, Jay M, et al: Tumor necrosis factor α -induced pulmonary vascular endothelial injury. *Infect Immun* 57:1218, 1989
31. Warner SJC, Libby P: Human vascular smooth muscle cells: target for and source of tumor necrosis factor. *J Immunol* 142:100, 1989
32. Michie HR, Manogue KR, Spriggs DR, et al: Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N Engl J Med* 318:1481, 1988 [PMID 2835680]
33. Girardin E, Grau GE, Dayer J-M, et al: Tumor necrosis factor and interleukin-1 in the serum of children with severe infectious purpura. *N Engl J Med* 319:397, 1988
34. Tracey KJ, Wei H, Manogue KR, et al: Cachectin/tumor necrosis factor induces cachexia, anemia, and inflammation. *J Exp Med* 167:1211, 1988 [PMID 3351436]
35. Lahdevirta J, Maury CPJ, Teppo AM, et al: Elevated levels of circulating cachectin/tumor necrosis factor in patients with acquired immuno deficiency syndrome. *Am J Med* 85:289, 1988 [PMID 3414726]
36. Jirik FR, Podor TJ, Hirano T, et al: Bacterial lipopolysaccharide and inflammatory mediators augment IL-6 secretion by human endothelial cells. *J Immunol* 142:144, 1989 [PMID 2783321]
37. Schindler R, Mancilla J, Endres S, et al: Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1, and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF. *Blood* 75:40, 1990 [PMID 2294996]
38. Jablons DM, Mule JJ, McIntosh JK, et al: IL-6/IFN-2 as a circulating hormone: induction by cytokine administration in humans. *J Immunol* 142:1542, 1989

39. Hirano T: Interleukin-6 and its relation to inflammation and disease. Clin Immunol Immunopathol 62:S60, 1992
40. Heney D, Lewis IJ, Evans SW, et al: Interleukin-6 and its relationship to C-reactive protein and fever in children with febrile neutropenia. J Infect Dis 165:886, 1992
41. Roberts NJ Jr: Impact of temperature elevation on immunologic defenses. Rev Infect Dis 13:462, 1991
42. Mackowiak PA: Fever: blessing or curse? A unifying hypothesis. Ann Intern Med 120:1037, 1994
43. Cheers C, Zhan YF, Egan PJ: *In vivo* IL-1 potentiates both specific and non-specific arms of immune response to infection. Immunology 70:411, 1990 [PMID 2379944]
44. Shann F: Antipyretics in severe sepsis. Lancet 345:338, 1995
45. Mackowiak PA: Direct effects of hyperthermia on pathogenic microorganisms: teleologic implications with regard to fever. Rev Infect Dis 3:508, 1981
46. Tyrrell D, Barrow I, Arthur J: Local hyperthermia benefits natural and experimental common colds. BMJ 298:1280, 1989 [PMID 2500196]
47. Falconer J, Hayes KW, Chang RW: Therapeutic ultrasound in the treatment of musculoskeletal conditions. Arthritis Care Res 3:85, 1990 [PMID 2285747]
48. Anderson RL, Kapp DS: Hyperthermia in cancer therapy: current status. Med J Aust 152:310, 1990 [PMID 2179688]
49. Robins HI, Hugander A, Cohen JD: Whole body hyperthermia in the treatment of neoplastic disease. Radiol Clin North Am 27:603, 1989 [PMID 2648462]
50. Berg AT, Shinnar S, Hauser WA, et al: Predictors of recurrent febrile seizures: a metaanalytic review. J Pediatr 116:329, 1990 [PMID 2137875]
51. Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB, et al: Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. N Engl J Med 316:493, 1987 [PMID 3807992]
52. Farwell JR, Lee YJ, Hirtz DG, et al: Phenobarbital for febrile seizures: effects on intelligence and on seizure recurrence. N Engl J Med 322:364, 1990
53. Rosman NP, Colton T, Labazzo J, et al: A controlled trial of diazepam administered during febrile illnesses to prevent recurrence of febrile seizures. N Engl J Med 329:79, 1993 [PMID 8510706]
54. Karjalainen J, Viitasalo M: Fever and cardiac rhythm. Arch Intern Med 146:1169, 1986 [PMID 2424378]
55. Frey MAB, Kenney RA: Cardiac response to whole-body heating. Aviat Space Environ Med 50:387, 1979
56. McCarthy PL, Dolan TF Jr: Hyperpyrexia in children: eight-year emergency room experience. Am J Dis Child 130:849, 1976 [PMID 941884]

57. Bull JM, Lees D, Schuette W, et al: Whole body hyperthermia: a phase-I trial of a potential adjuvant to chemotherapy. *Ann Intern Med* 90:317, 1979
58. Styrt B, Sugarman B: Antipyresis and fever. *Arch Intern Med* 150:1589, 1990
59. Bor DH, Makadon HJ, Friedland G, et al: Fever in hospitalized medical patients: characteristics and significance. *J Gen Intern Med* 3:119, 1988 [PMID 3357068]
60. McGowan JE Jr, Rose RC, Jacobs NF, et al: Fever in hospitalized patients: with special reference to the medical service. *Am J Med* 82:580, 1987 [PMID 3826121]
61. Filice GA, Weiler MD, Hughes RA, et al: Nosocomial febrile illnesses in patients on an internal medicine service. *Arch Intern Med* 149:319, 1989 [PMID 2916876]
62. DiNubile MJ: Acute fevers of unknown origin: a plea for restraint. *Arch Intern Med* 153:2525, 1993
63. Petersdorf RG, Beeson PB: Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 40:1, 1961
64. Weinstein L: Clinically benign fever of unknown origin: a personal retrospective. *Rev Infect Dis* 7:692, 1985
65. Advancing the cause of advance directives (editorial). *Arch Intern Med* 152:22, 1992
66. Jacoby GA, Swartz MN: Fever of undetermined origin. *N Engl J Med* 289:1407, 1973
67. Larson EB, Featherstone HJ, Petersdorf RG: Fever of undetermined origin: diagnosis and follow-up of 105 cases, 1970-1980. *Medicine (Baltimore)* 61:269, 1982
68. Kazanjian PH: Fever of unknown origin: review of 86 patients treated in community hospitals. *Clin Infect Dis* 15:968, 1992
69. Knockaert DC, Vanneste LJ, Vanneste SB, et al: Fever of unknown origin in the 1980s. *Arch Intern Med* 152:51, 1992 [PMID 1728929]
70. Duvack DT, Street AC: Fever of unknown origin: reexamined and redefined. *Current Clinical Topics in Infectious Disease*, Vol. II. Pennington JS, Swartz MN, Eds. Blackwell Scientific, Boston, 1991, p 35
71. Slavin RE, Walsh TJ, Pollack AD: Late generalized tuberculosis: a clinical pathologic analysis and comparison of 100 cases in the preantibiotic and antibiotic eras. *Medicine (Baltimore)* 59:352, 1980 [PMID 7432152]
72. Proudfoot AT, Akhtar AJ, Douglas AC, et al: Miliary tuberculosis in adults. *Br Med J* 2:273, 1969 [PMID 5780453]
73. Glasser RM, Walker RI, Herion JC: The significance of hematologic abnormalities in patients with tuberculosis. *Arch Intern Med* 125:691, 1970 [PMID 5437894]
74. Von Reyn CF, Levy BS, Arbeit RD, et al: Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions. *Ann Intern Med* 94:505, 1981 [PMID 7011141]
75. Pesanti EL, Smith IM: Infective endocarditis with negative blood cultures: an analysis of 52 cases. *Am J Med* 66:43, 1979 [PMID 420248]

76. Abraham AK, MacCulloch D, Neutze JM, et al: Culture negative infective endocarditis. *Aust NZ J Med* 14:223, 1984
77. Hilton E, Lerner CW, Lowy FD, et al: 'Culture-negative' prosthetic valve endocarditis: hazards of postoperative steroid therapy for unexplained fever. *Arch Intern Med* 144:2083, 1984 [PMID 6486992]
78. Peterson PK, Balfour HH Jr, Fryd DS, et al: Fever in renal transplant recipients: causes, prognostic significance and changing patterns at the University of Minnesota Hospital. *Am J Med* 71:345, 1981 [PMID 6269425]
79. Altemeier WA, Culbertson WR, Fullen WD, et al: Intra-abdominal abscesses. *Am J Surg* 125:70, 1973 [PMID 4566907]
80. Rubin RH, Swartz MN, Malt R: Hepatic abscess: changes in clinical, bacteriologic and therapeutic aspects. *Am J Med* 57:601, 1974 [PMID 4372883]
81. Siminoski K: Persistent fever due to occult dental infection: case report and review. *Clin Infect Dis* 16:550, 1993
82. Aderka D, Hausmann M, Santo M, et al: Unexplained episodes of fever: an early manifestation of colorectal carcinoma. *Isr J Med Sci* 21:421, 1985 [PMID 4019125]
83. Aderka D, Kidron D, Weinberger A, et al: Absence of correlation between liver metastases and unexplained fever episodes. *Cancer* 55:2830, 1985 [PMID 3158387]
84. Gordon DL, Atamian SD, Brooks MH, et al: Fever in pheochromocytoma. *Arch Intern Med* 152:1269, 1992 [PMID 1599357]
85. Neoplastic fever: a proposal for diagnosis. *Arch Intern Med* 149:1728, 1989
86. Calamia KT, Hunder GG: Giant cell arteritis (temporal arteritis) presenting as fever of undetermined origin. *Arthritis Rheum* 24:1414, 1981 [PMID 7317119]
87. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, et al: Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)* 70:118, 1991
88. Bujak JS, Aptekar RG, Decker JL, et al: Juvenile rheumatoid arthritis presenting in the adult as fever of unknown origin. *Medicine (Baltimore)* 52:431, 1973
89. Michet CJ Jr, McKenna CH, Luthra HS, et al: Relapsing polychondritis: survival and predictive role of early disease manifestation. *Ann Intern Med* 104:74, 1986
90. Simon HB, Wolff SM: Granulomatous hepatitis and prolonged fever of unknown origin: a study of 13 patients. *Medicine (Baltimore)* 52:1, 1973 [PMID 4689171]
91. Malatack JJ, Jaffe R: Granulomatous hepatitis in three children due to cat-scratch disease without peripheral adenopathy: an unrecognized cause of fever of unknown origin. *Am J Dis Child* 147:949, 1993 [PMID 8362809]
92. Knox TA, Kaplan MM, Gelfand JA, et al: Methotrexate treatment of idiopathic granulomatous hepatitis. *Ann Intern Med* 122:592, 1995 [PMID 7887553]
93. Telenti A, Hermans PE: Idiopathic granulomatosis manifesting as fever of unknown origin. *Mayo Clin Proc* 64:44, 1989 [PMID 2911215]

94. Murray HW, Ellis GC, Blumenthal DS, et al: Fever and pulmonary thromboembolism. *Am J Med* 67:232, 1979 [PMID 463928]
95. Mackowiak PA, LeMaistre CF: Drug fever: a critical appraisal of conventional concepts: an analysis of 51 episodes in two Dallas hospitals and 97 episodes reported in the English literature. *Ann Intern Med* 106:728, 1987 [PMID 3565971]
96. Young EJ, Fainstein V, Musher DM: Drug-induced fever: cases seen in the evaluation of unexplained fever in a general hospital population. *Rev Infect Dis* 4:69, 1982
97. Semel JD: Fever associated with repeated intramuscular injections of analgesics. *Rev Infect Dis* 8:68, 1986
98. Aduan RP, Fauci AS, Dale DC, et al: Factitious fever and self-induced infection: a report of 32 cases and a review of the literature. *Ann Intern Med* 90:230, 1979
99. Halabe-Cherem J, Islas-Andrade S, Lifshitz A, et al: Persistent fever as the only symptom of familial Mediterranean fever. *Arch Intern Med* 150:1347, 1990
100. Schwabe AD, Nishizawa A: Recurrent polyserositis (familial Mediterranean fever) in a Japanese. *Jpn J Med* 26:370, 1987 [PMID 3694919]
101. Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L, et al: Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *N Engl J Med* 326:1509, 1992
102. Matzner Y, Ayesch S, Hochner-Celniker D, et al: Proposed mechanism of the inflammatory attacks in familial Mediterranean fever. *Arch Intern Med* 150:1289, 1990 [PMID 2353861]
103. Relman DA, Schmidt TM, MacDermott RP, et al: Identification of the uncultured bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med* 327:293, 1992 [PMID 1377787]
104. Bayless TM, Knox DL: Whipple's disease: a multisystem infection. *N Engl J Med* 300:920, 1979
105. Wilcox GM, Tronic BS, Schechter DJ: Periodic acid-Schiff-negative granulomatous lymphadenopathy in patients with Whipple's disease. *Am J Med* 83:165, 1987 [PMID 2440303]
106. Fisher RG, Wright PF, Johnson JE: Inflammatory pseudotumor presenting as fever of unknown origin. *Clin Infect Dis* 21:1492, 1995 [PMID 8749642]
107. Simon HB, Daniels GH: Hormonal hyperthermia: endocrinologic causes of fever. *Am J Med* 66:257, 1979 [PMID 218448]
108. Wolff SM, Fauci AS, Dale DC: Unusual etiologies of fever and their evaluation. *Annu Rev Med* 26:277, 1975 [PMID 1096764]
109. Geraci JE, Wilson WR, Thompson JH: Visceral leishmaniasis (kala-azar) as a cause of fever of unknown origin. *Mayo Clin Proc* 55:455, 1980 [PMID 6247584]
110. Wolff SM, Adler RC, Buskirk ER, et al: A syndrome of periodic hypothalamic discharge. *Am J Med* 36:956, 1964
111. Miralles P, Moreno S, Perez-Tascon M, et al: Fever of uncertain origin in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 20:872, 1995

112. Nichols L, Florentine B, Lewis W, et al: Bone marrow examination for the diagnosis of mycobacterial and fungal infections in the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 115:1125, 1991 [PMID 1747030]
113. Prego V, Glatt AE, Roy V, et al: Comparative yield of blood culture for fungi and mycobacteria, liver biopsy, and bone marrow biopsy in the diagnosis of fever of undetermined origin in human immunodeficiency virus-infected patients. *Arch Intern Med* 150:333, 1990
114. Musher DM, Fainstein V, Young EJ: Fever patterns: their lack of clinical significance. *Arch Intern Med* 139:1225, 1979 [PMID 574377]
115. Fincher R-ME, Page MI: Clinical significance of extreme elevation of the erythrocyte sedimentation rate. *Arch Intern Med* 146:1581, 1986
116. Rowland MD, Del Bene VE: Use of body computed tomography to evaluate fever of unknown origin. *J Infect Dis* 156:408, 1987 [PMID 3598240]
117. Littenberg RL, Taketa RM, Alazraki NP, et al: Gallium-67 for localization of septic lesions. *Ann Intern Med* 79:403, 1973 [PMID 4748257]
118. Knockaert DC, Mortelmans LA, De Roo MC, et al: Clinical value of gallium-67 scintigraphy in evaluation of fever of unknown origin. *Clin Infect Dis* 18:601, 1994 [PMID 8038316]
119. de Kleijn EM, Oyen WJ, Claessens RA, et al: Utility of scintigraphic methods in patients with fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 155:1989, 1995 [PMID 7575053]
120. Vinjamuri S, Hall AV, Solanki KK, et al: Comparison of ^{99m}Tc infection imaging with radiolabelled white-cell imaging in the evaluation of bacterial infection. *Lancet* 347:233, 1996 [PMID 8551884]
121. Geraci JE, Weed LA, Nichols DR: Fever of obscure origin-the value of abdominal exploration in diagnosis: report of seventy cases. *JAMA* 169:1306, 1959
122. Baker RR, Tumulty PA, Shelley WM: The value of exploratory laparotomy in fever of undetermined etiology. *Johns Hopkins Med J* 125:159, 1969 [PMID 4391119]

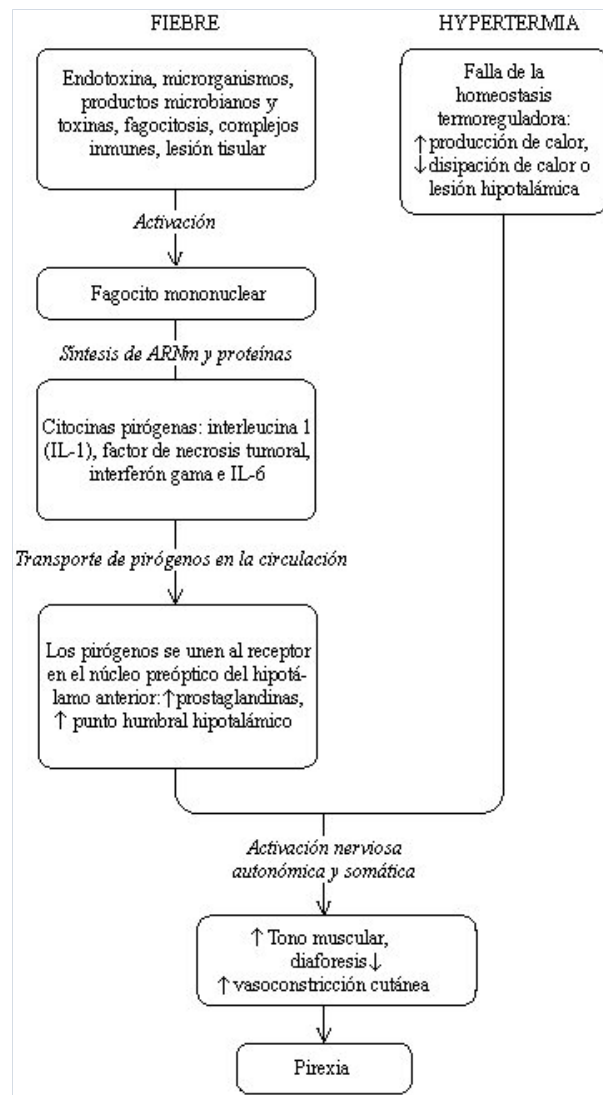


Figura 1 Mecanismos de aumento en la temperatura La temperatura corporal puede alcanzar niveles anormales por dos mecanismos: hipertermia o fiebre. En la hipertermia fallan los mecanismos de control térmico. Por el contrario, en la fiebre aumenta el punto termostático del hipotálamo.

XXV INFECCIONES RESPIRATORIAS VIRALES

DR. FREDERICK G. HAYDEN

Características generales

Las infecciones respiratorias virales son una causa importante de morbilidad y de pérdida económica en todo el mundo; son la primera causa más común de enfermedad aguda y de consulta médica en los Estados Unidos, y la principal causa de muerte en los países en desarrollo. Las vías respiratorias pueden infectarse por diversos grupos de virus que producen síndromes que varían en severidad desde catarros leves hasta neumonías fulminantes.

AGENTES INFECCIOSOS

Los virus que infectan las vías respiratorias pueden dividirse en patógenos respiratorios primarios, cuya transmisión y replicación por lo general se limita a las vías respiratorias humanas [ver *tabla 1*], y a patógenos que afectan las vías respiratorias como parte de una infección sistémica o en ocasiones de reactivación local.¹ Este último grupo incluye tres tipos de virus: (1) los que causan neumonía en ocasiones en personas sanas pero con más frecuencia en los individuos inmunosuprimidos o personas embarazadas (v.gr., sarampión, varicela zoster), (2) los que afectan principalmente a huéspedes inmunosuprimidos como citomegalovirus (CMV), virus herpes simple (VHS), virus Epstein-Barr (VEB), herpesvirus humano tipo 6 (HHV-6) y virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y (3) varias infecciones zoonóticas poco comunes pero graves, como el *Hantavirus*^{2,3} y el *Morbillivirus* equino. Los virus respiratorios principales tienen una distribución global, infectan a las mucosas y se diseminan de persona a persona, aunque difieren en muchas características importantes, incluyendo su composición viral [ver *tabla 1*], su prevalencia estacionaria [ver *tabla 2*], la patogenicidad de la enfermedad y la disponibilidad de vacunas y agentes antivirales específicos.

Tabla 1 Características de los principales virus respiratorios humanos

<i>Virus</i>	<i>Acido nucleico</i>	<i>Morfología viral</i>	<i>Cubierta</i>	<i>Tamaño (nm)</i>	<i>Número de tipos</i>	<i>Designación de las cepas</i>
Adenovirus	ADNdc	Icosahédrica	No	65-80	49	1-49 Subgrupos A-F
Coronavirus	ARNcs	Pleomórfica esférica	Sí	100-150	2	229E, OC43
Ortomixovirus Influenza A,B Influenza C	ARNcs	Pleomórfica esférica	Sí	80-120	Muchos* Varios	Tres subtipos humanos A* (H1N1, N2N2, H3N2)
Paramixovirus Parainfluenza Sarampión Sincicial respiratorio	ARNcs	Pleomórfica esférica	Sí	150-200	4 1 1	1-4 Dos subgrupos (A, B)
Picornavirus Rinovirus Enterovirus	ARNcs	Icosahédrica	No	30	110+ 71	1-100+ Coxsackievirus A 1-23, ecovirus 1-32, coxsackievirus B 1-6, poliomielitis 3

* dc-doble cadena, cs-cadena simple

Los virus de la influenza se denominan por su tipo (A, B, C) localización de la cepa aislada, número de la misma, año de obtención y, para los virus de la influenza A, el subtipo (v. gr., ATexas/36/91[H1N1]).

En general, los virus respiratorios causan una enfermedad aguda que se resuelve en forma espontánea, aunque son comunes la afección de las vías respiratorias inferiores y ciertas complicaciones (v.gr., otitis media, sinusitis o exacerbaciones del asma o de la enfermedad pulmonar crónica).⁴ El diagnóstico se complica por el hecho de que la infección con uno de los virus respiratorios puede causar diversos síndromes clínicos, porque cada síndrome puede deberse a la infección por diversos virus y porque los síndromes con frecuencia se superponen. En consecuencia, el diagnóstico clínico es exacto solo bajo ciertas circunstancias, como durante una epidemia de influenza o en brotes de bronquiolitis por virus sincicial respiratorio (VSR). La correlación limitada entre el virus y el síndrome enfatiza la importancia de contar con técnicas rápidas para hacer un diagnóstico etiológico específico.

EPIDEMIOLOGIA

La prevalencia de las infecciones respiratorias virales se relaciona con el gran número de agentes causales, inmunidad incompleta con las reinfecciones frecuentes y, en el caso de virus de la influenza, cambios frecuentes en la antigenicidad. La frecuencia de la enfermedad respiratoria viral es más alta en los niños hasta los cuatro años de edad, disminuye en forma gradual en la adolescencia, aumenta de nuevo en los padres expuestos a niños y por lo general es baja en los ancianos.⁵ En las familias el adulto promedio contrae alrededor de tres a cinco enfermedades respiratorias agudas por año, y la cuarta

parte de las mismas ocasionan consultas médicas. Este patrón relacionado con la edad refleja la adquisición gradual de inmunidad a algunos agentes, y el importante papel que tienen los niños en la transmisión de la infección. El principal reservorio para la mayoría de los virus respiratorios lo constituyen los niños escolares, que adquieren la infección en el salón de clase y la introducen a sus hogares.

Los virus respiratorios tienen diferencias significativas en el patrón estacional y de transmisión [ver tabla 2]. La presencia o ausencia de una cubierta lípida afecta la supervivencia del virus en el ambiente. En las áreas templadas, los virus con cubierta, como los de la influenza y coronavirus, son característicamente prevalentes durante los periodos medios de invierno de baja humedad relativa en el interior, mientras que los virus sin cubierta son más frecuentes en primavera y otoño, cuando la humedad relativa interior es alta. Aunque los virus respiratorios se diseminan de persona a persona, la importancia relativa de las diferentes rutas depende del virus. La diseminación de grandes gotas en distancias cortas (< 1 m) parece ser común para muchos virus. Algunos, incluyendo rinovirus y VSR, pueden diseminarse por contacto manual con piel y fomites contaminados, con inoculación subsecuente a la mucosa nasal o a la conjuntiva.⁶ La transmisión de estos virus puede reducirse por medio del lavado cuidadoso de las manos y evitando la autoinoculación. Los virus como el de la influenza y los adenovirus se diseminan con eficiencia en partículas de aerosol pequeñas. Varios virus respiratorios causan epidemias de infección en poblaciones cerradas, incluyendo hospitales, guarderías y asilos.

Tabla 2 Características epidemiológicas de los principales virus respiratorios humanos

<i>Virus</i>	<i>Periodo de incubación (días)</i>	<i>Modo principal de diseminación*</i>	<i>Estación de incidencia máxima</i>	<i>Patógeno nosocomial</i>
Adenovirus	4-7	Aerosol	Verano	Sí
Coronavirus	2-5	Gotas	Invierno y primavera	Poco
Influenza A, B	1-4	Aerosol	Invierno	Importante
Parainfluenza	3-6	Gotas	Otoño (primavera y verano para el virus parainfluenza 3)	Sí
Sincicial respiratorio	2-8	Manos, gotas	Otoño tardío, inicio de primavera	Importante
Rinovirus	1-5	Manos, gotas	Inicio de otoño, primavera tardía	Sí

* La mayoría de los virus respiratorios pueden tener multiples vías de transmisión (i.e., directa, fomites, gotas grandes y partículas pequeñas en aerosol).

PATOGENIA DE LA INFECCION

Aunque la magnitud de la replicación viral corresponde a la severidad de la enfermedad en la mayoría de los virus respiratorios, la patogenia de la infección difiere para los diversos grupos. Los rinovirus y los coronavirus típicamente se asocian con síntomas respiratorios altos, mientras que los virus de la influenza, VSR, parainfluenza y adenovirus con frecuencia afectan también las vías respiratorias bajas. Los virus provocan también cantidades diferentes de daño celular.

La traqueobronquitis y el daño al epitelio respiratorio son típicos de la influenza. En la neumonía por influenza los cambios patológicos tempranos incluyen exudado intralveolar inflamatorio y hemorragia, formación de membranas hialinas y neumonitis intersticial. Por el contrario, el daño a la mucosa nasal es modesto durante los catarros por rinovirus o coronavirus. Las manifestaciones de la enfermedad se asocian con daño a las vías respiratorias causado por el virus y con respuestas del huésped ante la infección, incluyendo respuestas inmunológicas específicas, liberación de mediadores de la inflamación y reflejos neurogénicos. Por ejemplo, se encuentra aumento en los niveles de histamina, leucotrieno C₄, proteína eosinofílica catiónica e IgE viral específica en las secreciones respiratorias de niños con bronquiolitis por VSR. En los catarros por rinovirus, las concentraciones de bradicinina, interleucina-1 (IL-1), IL-6 e IL-8 aumentan en las secreciones nasales.

Además, las infecciones por virus respiratorios pueden alterar los patrones de colonización bacteriana, aumentar la adherencia bacteriana al epitelio respiratorio, reducir la depuración mucociliar y alterar la fagocitosis bacteriana por las células del huésped. El daño a las defensas del huésped puede facilitar la infección bacteriana en áreas normalmente estériles, como los senos paranasales, el oído medio y las vías respiratorias inferiores.

Para muchos virus respiratorios, la presencia de anticuerpos neutralizantes en el suero y en las secreciones respiratorias correlaciona con protección contra la infección. En general, la inmunidad es duradera y la reinfección es menos común en grupos de virus con muchos serotipos (v.gr., rinovirus y adenovirus) que en los que solo tienen algunos. Aunque la reinfección es frecuente con los virus parainfluenza y sincicial respiratorio, la severidad suele disminuir con cada episodio. Además de las respuestas humorales, la inmunidad mediada por células parece ser importante para recuperarse de la infección por ciertos virus respiratorios. En los pacientes trasplantados y en otros huéspedes muy inmunosuprimidos, se ha reconocido infección prolongada y enfermedad pulmonar severa con virus parainfluenza, VSR, sarampión, adenovirus y, con menos frecuencia, virus de la influenza.⁷

DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

La mayoría de los virus respiratorios pueden aislarse del frotis, material de lavado, aspirado, expectoración u otras muestras nasales, faríngeas y de las vías respiratorias inferiores. Sin embargo, algunos virus respiratorios crecen con lentitud [ver tabla 3], y la mayoría están presentes en títulos más bajos en adultos que en niños. Por lo tanto, puede requerirse más tiempo en las muestras en los adultos para aislar el virus. Debido a que las fluctuaciones en la temperatura y el congelamiento pueden ocasionar pérdida de la infectividad, las muestras deben transportarse a temperatura del refrigerador (4°C) o en hielo húmedo. El cultivo celular por inoculación seguido de detección antigénica tiene una sensibilidad del 80 por ciento o mayor al primer o segundo días para adenovirus, virus de la influenza, parainfluenza y VSR.⁸

Tabla 3 Métodos de laboratorio para diagnosticar infecciones respiratorias virales

Virus	Origen de la muestra	Tiempo de aislamiento en el cultivo celular (días)	Métodos de detección rápida	Ensayos serológicos comunes
Adenovirus	Vías respiratorias, faringe, conjuntiva, orina, heces, sangre	2-10	IEE, IF, RCP	FC
Coronavirus	Nariz	No de rutina	No de rutina (TI y RCP) IEE, IF, TI y RCP	No de rutina (ELISA), FC, IHA, ELISA, NT
Influenza A, B	Nariz, faringe, vías respiratorias bajas	2-5	IF, TI y RCP	FC, IHA, ELISA
Parainfluenza	Nariz, vías respiratorias bajas	3-14	IEE, IF, TI y RCP	FC, ELISA, NT
Sincicial respiratorio	Nariz, vías respiratorias bajas	3-14	No de rutina	No de rutina (NT)
Rinovirus	Nariz	2-7	(TI y RCP)	

FC-fijación del complemento EIE-ensayo inmunoenzimático ELISA-ensayo inmunosorbente ligado a enzima IHA-inhibición de la hemaglutinación IF- inmunofluorescencia NT- neutralización RCP-reacción en cadena de la polimerasa TI-transcriptasa inversa

Las pruebas de inmunofluorescencia de células respiratorias exfoliadas y de inmunoensayo enzimático para antígenos virales son sensibles y específicas para detectar algunos virus, pero no suelen usarse de rutina. Excepto para los virus que son más difíciles de aislar, como VSR, estas técnicas suelen tener menos sensibilidad que el cultivo celular. Las pruebas comerciales de inmunoensayo son eficaces para detectar al virus de la influenza A y al VSR en muestras pediátricas. El inmunoensayo enzimático tiene una especificación del 60 a 90 por ciento para detectar el antígeno de la influenza A en las secreciones de las vías respiratorias superiores, dependiendo del tipo de muestra, y puede realizarse en 20 minutos.⁹ Sin embargo, en los adultos las muestras nasofaríngeas no son un medio sensible para detectar al antígeno del VSR y la serología es un medio más sensible que el cultivo celular.¹⁰ Las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos se emplean cada vez más y suelen ser más sensibles que el aislamiento del virus, aunque aún no están disponibles en el comercio.¹¹

El diagnóstico serológico requiere de muestras pareadas y es intrínsecamente más lento que los métodos directos. La serología no está disponible de rutina para las infecciones por coronavirus y rinovirus. Varias técnicas serológicas, como la neutralización, la inhibición de la hemaglutinación, la fijación del complemento y el ensayo inmunosorbente ligado a enzimas (ELISA), son útiles para medir anticuerpos. La medición de anticuerpos fijadores del complemento suele ser menos sensible que otros métodos y no proporciona un diagnóstico específico del serotipo. Por ejemplo, la prueba de fijación del complemento que utiliza proteínas internas tipo-específicas detecta un aumento en alrededor del 70 por ciento de las infecciones por virus de la influenza, mientras que los aumentos en los anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación son específicos del subtipo y ocurren en el 80 por ciento o más de los casos. Por lo general el ELISA (ensayo inmunosorbente ligado a enzimas) es más sensible tanto para virus de la influenza como para VSR. El uso

combinado de cultivos, detección antigénica y serología proporciona la mayor exactitud para los patógenos respiratorios importantes en los adultos hospitalizados.

Síndromes clínicos

CATARRO COMUN

El catarro común suele ser una enfermedad leve de las vías respiratorias superiores que afecta la rinofaringe y los senos paranasales. Los rinovirus causan más del 40 por ciento de estos cuadros, los coronavirus, que ocasionan el 10 a 20 por ciento, son los patógenos más importantes. También contribuyen los VSR, parainfluenza, influenza, adenovirus y algunos enterovirus. Los adultos con catarro por rinovirus típicamente tienen síntomas importantes de las vías respiratorias superiores (i.e., estornudos, rinorrea, obstrucción nasal, ardor faríngeo y tos) y con frecuencia sufren cefalea, pero pocas molestias generales excepto cierto malestar. La rinorrea suele ser clara al inicio, pero puede volverse purulenta después. Los síntomas suelen ser más importantes por la mañana. Los datos físicos son inespecíficos e incluyen rinorrea y eritema de la mucosa. La afección de las vías respiratorias inferiores y la fiebre son más frecuentes en niños pequeños. El diagnóstico en la práctica suele basarse en los datos clínicos. El diagnóstico diferencial incluye rinitis alérgica, nasofaringitis bacteriana en los niños y, en casos raros, difteria nasal o infección nasal bacteriana en adultos.

Debido a que cerca del 50 por ciento de los catarros duran más de una semana y el 25 por ciento hasta dos, con frecuencia no es claro si ha ocurrido una sinusitis bacteriana agregada. Hasta el 80 por ciento de los catarros no complicados tienen alteraciones sinusales reversibles demostrables por tomografía computada, pero solo el 0.5 a 2.0 por ciento de los catarros se complican por infección sinusal bacteriana evidente.¹² La presencia de fiebre, rinorrea purulenta, tos productiva o expectoración purulenta, aumento de los síntomas o malestar después de una semana, o dolor localizado, sugieren la posibilidad de una infección agregada. La transiluminación de los senos paranasales, en especial cuando se realiza en forma adecuada en pacientes sin sinusitis previa, es un procedimiento útil. La otitis media complica alrededor del dos por ciento de los catarros en los adultos y el cinco por ciento de los catarros en los niños. Las infecciones respiratorias virales, en especial los catarros por rinovirus, se asocian con hasta un 85 por ciento de exacerbaciones del asma en adolescentes y 40 a 60 por ciento en adultos.⁴

El tratamiento es sintomático y se basa en el uso de remedios individuales para tratar síntomas específicos. Las gotas nasales de solución salina pueden ser útiles para las secreciones obstructivas, en especial en niños pequeños, y las gárgaras con solución salina tibia disminuyen el ardor faríngeo. Los descongestivos tópicos como la fenilefrina y la oximetazolina (de acción más prolongada) provocan alivio rápido de la obstrucción nasal, pero pueden asociarse con congestión de rebote y posible irritación faríngea. Los descongestivos orales como la pseudoefedrina proporcionan alivio parcial de la obstrucción nasal, pero pueden provocar ansiedad e insomnio en algunos pacientes. No es claro si los vasoconstrictores tópicos u orales alteran los riesgos de complicaciones bacterianas. Los antihistamínicos orales de primera generación, como la clorfeniramina y el clemastine, disminuyen los estornudos y, en menor grado, la rinorrea, quizá por sus efectos anticolinérgicos, pero causan sedación excesiva. Los antihistamínicos no sedantes, como la terfenadina y el astemizol, no son eficaces para los síntomas del catarro en personas no alérgicas. El ipratropio intranasal, un anticolinérgico cuaternario, disminuye la rinorrea asociada con el frío en alrededor del 30 por ciento y puede disminuir también los estornudos. La sequedad nasal excesiva puede asociarse con moco con estrías sanguinolentas.¹³ Los supresores de la tos, como la codeína o el dextrometorfán, pueden usarse si la tos es severa y dificulta el sueño. La supresión de la tos debe ser cautelosa en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica subyacente.

FARINGITIS, LARINGITIS Y BRONQUITIS

La faringitis suele asociarse con los mismos virus que provocan el catarro común y ocurre con frecuencia. La faringitis es una molestia importante en personas con infecciones por adenovirus y virus de la influenza. Los enterovirus también son

causa importante de fiebre y faringitis durante el verano y el inicio del otoño. Algunas infecciones se asocian con un enantema característico, como las vesículas y úlceras en el paladar causadas por la herpangina debida a coxsackievirus, la estomatitis o faringitis ulcerativa aguda provocada por VHS o la faringitis exudativa relacionada con mononucleosis por VEB. Existe faringitis en la infección primaria por VIH. Sin la coriza, es más probable que ocurra faringitis causada por estreptococos del grupo A y otros estreptococos, *Chlamydia* o *Mycoplasma*, y se requieren estudios microbiológicos para su diferenciación. Otras causas de faringitis exudativa incluyen bacterias anaeróbicas mixtas (angina de Vincent) y *Corynebacterium diphtheriae*. En la mayoría de los casos de faringitis viral el tratamiento es sintomático, aunque la estomatitis por VHS responde a aciclovir. Con frecuencia se presenta disfonía por laringitis durante las infecciones virales agudas, y es más común en las causadas por virus que afectan las vías respiratorias inferiores. El tratamiento principal consiste en reposo de la voz. La papilomatosis laríngea en adultos de edad avanzada puede manifestarse por disfonía.

La bronquitis aguda se manifiesta por ser como tos severa o prolongada que suele ser no productiva o se asocia con expectoración mucosa escasa. La bronquitis puede ser secundaria a infección por cualquiera de los virus respiratorios, en especial los que afectan las vías respiratorias inferiores, y cada infección puede provocar exacerbación de la vía respiratoria previa, incluyendo bronquitis crónica, enfisema, asma y fibrosis quística. El virus herpes simple puede causar broncoespasmo y traqueobronquitis ulcerativa en personas inmunocompetentes¹⁴ y, con más frecuencia, en inmunosuprimidos. Los mecanismos de producción de tos incluyen daño viral directo a la mucosa respiratoria, liberación de mediadores de la inflamación, mayor producción o menor eliminación de secreciones respiratorias o ambos, y estimulación de los receptores irritativos de las vías respiratorias. La infección puede aumentar también la hiperreactividad de las vías respiratorias, con mayor sensibilidad al aire frío y contaminantes como el humo. El diagnóstico diferencial de bronquitis viral aguda incluye infecciones bacterianas, por micoplasmas, clamidias y tosferina. El tratamiento de la bronquitis aguda en personas por lo demás sanas se dirige a suprimir la tos.

INFLUENZA

El síndrome de influenza se caracteriza por síntomas generales de aparición rápida, incluyendo fiebre, calosfríos, postración, mialgias y cefalea, que se asocian con síntomas de las vías respiratorias. Los síntomas sistémicos tienden a dominar durante los primeros días de la enfermedad, mientras que las molestias respiratorias (ardor faríngeo temprano y después tos) predominan después. Son comunes la tos persistente no productiva, la fatiga fácil y la astenia durante la segunda semana de la enfermedad.

Los virus epidémicos de la influenza A y B son las causas principales del síndrome de influenza, pero otros virus respiratorios pueden causar manifestaciones clínicas semejantes. El tratamiento habitual es sintomático, incluyendo reposo en cama, hidratación oral, antipiréticos y antitusígenos. El tratamiento antiviral específico con amantadina o rimantadina oral es eficaz para tratar la infección por virus de la influenza A si se administra pronto durante el curso de la enfermedad.¹⁵ La fiebre debe tratarse en los pacientes en los que pueda contribuir a la enfermedad, como los niños con convulsiones febriles previas o en pacientes con cardiopatía. Debe evitarse la aspirina en los pacientes pediátricos por la posible asociación con el síndrome de Reye.

CROUP

El croup, o laringotraqueobronquitis, es un síndrome pediátrico característico en el que existe tos metálica, estridor inspiratorio, disnea y disfonía. Los síntomas con frecuencia son precedidos por varios días de enfermedad de las vías respiratorias inferiores y, típicamente, empeoran durante la noche. El croup se observa principalmente en niños menores de cinco años y se asocia con infecciones por virus parainfluenza y, menos frecuente, VSR, virus de la influenza, adenovirus o rinovirus.¹⁶ El sarampión es una causa importante de croup severo. El croup espasmódico agudo es un síndrome semejante en niños que presentan ataques recurrentes precipitados por infecciones virales, alergias o quizá otros factores. El diagnóstico diferencial incluye aspiración por cuerpo extraño o traumatismo, epiglotitis o traqueítis bacteriana, absceso

localizado y angioedema.

La inflamación de la laringe y la traquea con angostamiento subglótico causa obstrucción localizada, que aumenta con la inspiración relacionada a la localización extratorácica de la obstrucción y a la complianza de las paredes de las vías respiratorias en los niños. Además, ocurren cambios inflamatorios en toda la vía respiratoria baja. Los síntomas suelen abatirse en tres a cuatro días y pueden tratarse en casa. La corrección de la hipoxemia es esencial para pacientes hospitalizados. La epinefrina racémica en aerosol proporciona un beneficio temporal para la personas con estridor persistente. Los esteroides sistémicos parecen ser eficaces en la enfermedad moderada a severa y acortan la hospitalización. Los esteroides inhalados son benéficos en casos menos serios.

BRONQUIOLITIS

La bronquiolitis es un padecimiento inflamatorio agudo de las vías respiratorias pequeñas que ocurre típicamente en niños menores de dos años y se caracteriza por obstrucción de las vías respiratorias con sibilancias, hiperinflación y atelectasias. Se asocia en forma estrecha con la infección por VSR, que se detecta en alrededor del 75 por ciento de los niños hospitalizados por bronquiolitis, y menos con virus parainfluenza, de la influenza, rinovirus y adenovirus. La incidencia máxima se encuentra entre dos y seis meses de edad, y más del 80 por ciento de los casos ocurren durante el primer año de vida. Después de varios días de coriza y fiebre los pacientes presentan insuficiencia respiratoria aguda, sibilancias, tos y, con frecuencia, estertores inspiratorios. En los casos leves los síntomas se resuelven en varios días, aunque puede ocurrir enfermedad prolongada en infantes prematuros o pacientes con trastornos cardiopulmonares subyacentes. El principal diagnóstico diferencial es el asma, que es poco común en menores de un año.

El síndrome se relaciona con destrucción viral del epitelio respiratorio y se asocia con inflamación mononuclear peribronquial, quizá en parte mediada inmunológicamente, en presencia de vías respiratorias muy angostas. La obstrucción bronquiolar causa colapso distal o atrapamiento aéreo y alteración en el intercambio de gases. La corrección de la hipoxemia es el aspecto más importante en el tratamiento de la bronquiolitis por VSR.¹⁷ Los broncodilatadores, los esteroides y los antibióticos de rutina no han demostrado tener valor. Está disponible la ribavirina en aerosol para los niños hospitalizados con bronquiolitis o neumonía por VSR, pero es un tratamiento costoso cuya utilidad no se ha demostrado.¹⁸

NEUMONIA

Las infecciones virales se asocian con por lo menos el 10 a 15 por ciento de los casos de neumonía adquirida en la comunidad en los adultos hospitalizados y con hasta la mitad de los casos de niños hospitalizados.¹⁹ La importancia relativa de los diferentes virus depende mucho de la estación, edad y estado inmunológico. Los virus de la influenza A, y menos de la influenza B, son la causa más común de neumonía viral adquirida en la comunidad en adultos, y provocan alrededor de la mitad de los casos demostrados de neumonía viral. En los niños menores de tres años el VSR provoca alrededor del 50 por ciento de todos los casos de neumonía, aunque el virus parainfluenza 3 también es frecuente. Los virus de parainfluenza, los adenovirus, los rinovirus y los coronavirus han sido implicados como causa de neumonía en niños y adultos. Los virus respiratorios llegan al pulmón por diseminación contigua desde las vías superiores o por inhalación de aerosol en partículas pequeñas. Dependiendo del agente, los virus no respiratorios infectan el parénquima pulmonar por diseminación hematógena o, con menos frecuencia, por diseminación desde la vía traqueobronquial.

Los datos clínicos y radiográficos de los casos de neumonía viral no son característicos. A menos que exista un exantema típico de sarampión o varicela, el diagnóstico del agente etiológico requiere de estudios virológicos apropiados. Aunque se considere que los virus pueden ser una posibilidad en las neumonías atípicas en pacientes con cuentas de leucocitos normales e infiltrados difusos en parches, la apariencia clínica y radiológica no es distinguible de la infección bacteriana, y son comunes las infecciones mixtas. Por lo general no es posible distinguir desde el punto de vista clínico a las neumonías virales puras de las neumonías mixtas viral-bacteriana y a las infecciones virales de las vías traqueobronquiales con una

neumonía bacteriana agregada. El tratamiento es principalmente de apoyo, el apoyo ventilatorio y el uso de presión positiva en las vías aéreas han mejorado el pronóstico para los pacientes con neumonía viral extensa. La amantadina o la rimantadina para la influenza A y la ribavirina para el VSR y quizá para el virus de la parainfluenza o de la influenza son los únicos tratamientos antivirales específicos disponibles en la actualidad.

Huéspedes inmunosuprimidos

El patrón de los patógenos virales es considerablemente diferente en los huéspedes inmunosuprimidos por el riesgo en éstos de reactivación de un virus latente (v.gr., VHS, CMV o adenovirus) o la exposición a virus exógenos durante el trasplante de órganos u otras actividades. Además, el aislamiento de ciertos virus (v.gr., herpesvirus o adenovirus) de las secreciones respiratorias no es necesariamente diagnóstico porque la presencia de estos virus puede reflejar liberación asintomática. En los pacientes inmunosuprimidos los lavados broncoalveolares demuestran virus en la mitad de los casos de neumonía aguda.²⁰ El CMV es el que se detecta con más frecuencia, siendo responsable de más del 80 por ciento de los casos, y menos del 10 por ciento corresponden a VHS o a otros virus respiratorios. En los pacientes inmunosuprimidos los virus de la influenza, parainfluenza, VSR y adenovirus pueden causar neumonía severa de adquisición nosocomial y casi siempre asociada con enfermedad de las vías respiratorias altas.⁷ La presencia de virus en la comunidad y de cuadro clínico de otitis, sinusitis u otros síntomas de las vías respiratorias superiores sugiere la posibilidad de infección por estos agentes.

Se recomienda el uso de aciclovir para pacientes con neumonía por VHS o virus varicela-zoster. El ganciclovir, combinado con inmunoglobulina, parece ser eficaz para reducir la mortalidad asociada con neumonía por citomegalovirus en pacientes con trasplante de médula. La ribavirina en aerosol y la inmunoglobulina pueden ser eficaces para neumonías por VSR en estos pacientes, y se ha empleado ribavirina en aerosol e intravenosa en casos graves de sarampión.

Síndrome pulmonar por hantavirus

En mayo de 1993 se detectó una epidemia de enfermedad respiratoria aguda y fatal en adultos previamente sanos que residían en el suroeste de los Estados Unidos. El agente causal es un hantavirus recién detectado, denominado en la actualidad virus "sin nombre". El principal reservorio animal del virus sin nombre es el ratón del venado, *Peromyscus maniculatus*. Las infecciones humanas ocurren por inhalación de aerosoles de las excretas infectadas. Por lo menos otros dos agentes del síndrome pulmonar por hantavirus (SPH) se han aislado en otras partes de Norteamérica (el virus del canal Black Creek del ratón del algodón [*Sigmodon hispidus*] y el virus Bayou de la rata del arroz). El hallazgo de varios virus sugiere que aún pueden encontrarse otros agentes y síndromes clínicos. La mayoría de los casos de SPH han ocurrido en adultos jóvenes o de edad media sin una enfermedad subyacente. El mayor número de casos se ha presentado en Nuevo México, Arizona y California, pero también se han identificado casos en la región occidental de Norteamérica y esporádicamente en los estados del este. El periodo de incubación varía de 12 a 16 días (con rango de cuatro a 42). La historia de exposición a un ambiente rural, a roedores a sus madrigueras o el trabajo agrícola puede sugerir el diagnóstico.

La enfermedad es causada principalmente por aumento en la permeabilidad de los vasos del endotelio pulmonar, que parece de origen inmunológico. Por lo general se encuentran anticuerpos séricos en el momento del inicio, lo que apoya la suposición de un proceso inmunopatológico responsable. La microscopía muestra edema intralveolar, escasos signos de inflamación aguda o membranas hialinas y ausencia de necrosis. Se ha identificado el antígeno viral en las células endoteliales de los capilares de muchos órganos, pero las células están intactas.

El SPH comienza con una fase prodrómica que dura tres a seis días antes de la hospitalización del paciente. Casi siempre existen fiebre y mialgias, y los síntomas gastrointestinales pueden ser importantes (i.e., náusea, vómito y dolor). A diferencia de la influenza, la tos o los síntomas respiratorios son poco frecuentes. La fase cardiopulmonar se caracteriza por tos progresiva, disnea, fiebre e hipotensión que progresa con rapidez. Estas manifestaciones son causadas por fuga de los capilares pulmonares y desarrollo de edema pulmonar no cardiogénico. Son comunes la hemoconcentración, la

trombocitopenia, la prolongación del tiempo parcial de tromboplastina con fibrinógeno normal, la elevación de la deshidrogenasa láctica y de la aspartato aminotransferasa. Puede existir leucocitosis importante ($> 25,000/\text{mm}^3$), pudiendo presentarse tanto precursores mieloides inmaduros como linfocitosis atípica. Suelen desarrollarse infiltrados difusos bilaterales de rápida evolución en un paciente con corazón de tamaño normal en 48 horas. Los infiltrados lobares focales sugieren neumonía bacteriana. El diagnóstico específico se realiza por serología, tinción inmunohistoquímica de los tejidos o reacción en cadena de polimerasa de la transcriptasa inversa para ARN de hantavirus en sangre o tejidos.

Ocurren edema pulmonar progresivo e insuficiencia respiratoria en el 80 a 90 por ciento de los pacientes en el primero a segundo día de hospitalización. El gasto cardíaco bajo y la resistencia vascular sistémica normal a elevada contrastan con los datos de los pacientes con sepsis bacteriana. El tratamiento se basa en la corrección de la hipoxemia y la hipotensión. Es preferible el uso temprano de agentes inotrópicos y vasopresores a la administración de líquidos para mantener la perfusión tisular. Se ha intentado el tratamiento antiviral específico con ribavirina intravenosa, pero su valor en los pacientes con SPH es incierto, y en la actualidad se realiza un estudio controlado al respecto. La mortalidad es cercana al 50 por ciento y la mayoría de las muertes se deben a hipotensión intratable y arritmias asociadas. En los sobrevivientes la recuperación suele ser muy rápida y aparentemente completa.

Adenovirus

Los adenovirus causan diversos síndromes de las vías respiratorias, que varían de fiebre faringoconjuntival (una enfermedad del verano que suele contraerse al nadar en agua contaminada) hasta neumonía severa en niños, pacientes inmunosuprimidos y, con poca frecuencia, adultos sanos. La epidemia de la enfermedad respiratoria aguda y de las neumonías causadas por adenovirus se conoce bien desde hace décadas por estudios en reclutas militares.

CLASIFICACION

Los adenovirus son virus ADN de tamaño mediano y sin cubierta, de los cuales 49 tipos antigénicos (divididos en seis subgrupos) se asocian con infecciones humanas. La cubierta proteica del virus está compuesta de subunidades hexagonales y pentagonales (capsómeros) con fibras largas en cada vértex, que son los sitios de unión a la célula huésped. Los antígenos tipo específicos, que originan los anticuerpos neutralizantes, se localizan en los hexones y las fibras de la cápside. Los hexones también contienen un antígeno específico de grupo con reactividad cruzada entre la mayoría de los adenovirus. Solo alrededor de la mitad de los serotipos causan enfermedad. La inmunidad es causada por la presencia de anticuerpos neutralizantes tipo específicos.

EPIDEMIOLOGIA

Las infecciones por adenovirus pueden ser endémicas o epidémicas. Los serotipos con número más pequeño suelen infectar lactantes y niños pequeños. Otros tipos (v.gr., 3, 4 y 7) se adquieren en fases más tardías de la vida y se asocian de modo típico con enfermedad respiratoria epidémica. Además de la transmisión por contacto directo con secreciones respiratorias o aerosoles infectados, ocurre transmisión fecal-oral. La infección puede adquirirse por inoculación faríngea, conjuntival, o ambas, a partir de agua contaminada. La infección por adenovirus ocurre durante todo el año, pero con frecuencia se reconoce durante el verano en asociación con epidemias de faringitis o bronquitis. La transmisión nosocomial está bien demostrada, incluyendo grandes brotes de queratoconjuntivitis epidémica.²¹ Es probable que los adenovirus sean responsables de alrededor del cinco por ciento de todas las infecciones respiratorias agudas en adultos civiles. Ocurren infecciones persistentes en las amígdalas y el tubo digestivo, es común la eliminación viral prolongada en los huéspedes inmunosuprimidos (en especial por serotipos con numeración alta) y del tubo digestivo de los niños.

ENFERMEDAD CLINICA

El periodo de incubación de la infección por adenovirus de las vías respiratorias suele ser de cuatro a siete días, aunque puede ser mayor. La enfermedad respiratoria por adenovirus típicamente causa faringitis y traqueobronquitis moderada a severa, en ocasiones exudativa. La fiebre y los síntomas sistémicos suelen ser prominentes, y son comunes la rinitis, adenitis cervical y conjuntivitis folicular. La fiebre faringoconjuntival suele asociarse con los serotipos 3, 4 y 7, y tiende a manifestarse con menos frecuencia por síntomas de vías respiratorias bajas que la enfermedad respiratoria aguda por adenovirus. En los lactantes y niños pequeños las infecciones causan también un síndrome semejante al de la tosferina, croup y bronquiolitis.

La neumonía por adenovirus es semejante a otras neumonías virales y suele comenzar con faringitis, fiebre y adenopatía cervical (puede o no existir conjuntivitis), diseminándose después para afectar a las vías respiratorias y los pulmones. Son comunes la faringitis, rinitis y los infiltrados intersticiales bilaterales o alveolares, aunque también ocurren consolidación focal o derrames. Las complicaciones agudas incluyen leucopenia, linfocitopenia, trombocitopenia, rabdomiolisis, coagulación intravascular diseminada, insuficiencia renal e infección bacteriana agregada. Los supervivientes pueden adquirir enfermedad pulmonar restrictiva, bronquiectasias y, en especial en niños, bronquiolitis obliterante. La mortalidad en los pacientes con trasplante de médula ósea y neumonía por adenovirus es hasta de 60 por ciento.²² La presencia de células con grandes inclusiones basofílicas intranucleares (células manchadas) puede proporcionar un diagnóstico histopatológico temprano. Diversos serotipos se han recuperado de las heces, orina y muestras de secreciones respiratorias de pacientes inmunosuprimidos.²³

Los adenovirus se asocian también con infecciones extrarrespiratorias, incluyendo queratoconjuntivitis epidémica, hepatitis e infecciones genitourinarias en huéspedes inmunosuprimidos, miocarditis, artritis, meningoencefalitis y, en especial en niños, cistitis hemorrágica, adenitis mesentérica, intususcepción y gastroenteritis.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

No se dispone de un tratamiento antiviral con valor comprobado, pero se ha usado la ribavirina, ganciclovir o inmunoglobulina por vía intravenosa para tratar las infecciones severas. El nucléotido de cidofovir es activo in vitro. Por lo demás, el tratamiento es de sostén. Las vacunas de virus vivos atenuados para los adenovirus tipos 4 y 7 se usan en la población militar, pero no están autorizadas para civiles. Estas vacunas, que se administran en cápsulas con capa entérica, han controlado la enfermedad respiratoria aguda en poblaciones militares. Otras medidas de control incluyen la clorinación del agua de las albercas, el lavado cuidadoso de manos y, en el caso de queratoconjuntivitis nosocomial, el uso de guantes y equipo de esterilización adecuado.

Coronavirus

Los coronavirus son la segunda causa demostrada más frecuente de catarro común. Estos virus son ARN virus con cubierta y de tamaño moderado, llamados así por sus proyecciones en la superficie en forma de clavas, que recuerdan una corona.³⁴ Se han detectado dos tipos antigénicos de coronavirus humanos [ver tabla 1]. La obtención de cultivos en traquea embrionaria humana es el método más sensible para recuperar los coronavirus, pero este método no siempre está disponible. Los coronavirus causan el cuatro a 15 por ciento de los casos de enfermedad respiratoria aguda al año, y hasta el 35 por ciento durante los periodos pico. La mayoría de la actividad de los coronavirus ocurre en invierno e inicios de la primavera, pero se han detectado infecciones durante todo el año. La inmunidad contra la infección es breve y las reinfecciones son comunes.

El periodo de incubación de los catarros por coronavirus varía de dos a cinco días, mayor que el de los catarros por rinovirus. La infección produce una enfermedad de tipo coriza típica que es indistinguible de la causada por otros virus, y los síntomas generales no son raros. Las manifestaciones de las vías respiratorias bajas incluyen neumonía en niños y reclutas militares y exacerbación del asma en niños y enfermedad crónica de las vías respiratorias en adultos. Las

asociaciones reportadas con enfermedad gastrointestinal, incluyendo enterocolitis en los lactantes y esclerosis múltiple no se han comprobado.

No se dispone de antivirales o vacunas eficaces. El interferón alfa intranasal es protector en los catarros por coronavirus inducidos de modo experimental. El tratamiento es sintomático.

Virus de la influenza

Los virus de la influenza A o B causan epidemias de severidad variable casi cada invierno, durante los cuales las tasas de enfermedad son de 10 a 15 porciento en adultos y mayores en niños. En los Estados Unidos la influenza causa un promedio de más de 20,000 fallecimientos y más de 200,000 defunciones durante cada epidemia. La aparición de una nueva cepa para la que la población no tiene inmunidad puede ocasionar epidemias mundiales o pandemias. Las cepas pandémicas provocan diseminación global en varios meses, con tasas mayores de infección en los grupos de población más susceptibles por la edad. En los últimos 100 años han ocurrido cinco pandemias, la más severa fue la española o porcina que ocurrió en 1918 y 1919 y que causó más de 20 millones de fallecimientos en todo el mundo. Es muy probable que en el futuro ocurran más pandemias.

CLASIFICACION

Los virus de la influenza pertenecen a la familia Orthomyxoviridae y consisten en los tipos A, B y C.²⁵ Estos virus, de tamaño mediano, con cubierta y con una sola cadena de ARN contienen ocho segmentos génicos. El genoma natural segmentado es el responsable de los rearrreglos de los segmentos de ARN entre dos virus de la influenza durante la infección dual y facilita la variación antigénica. Las puntas glucoproteicas de la superficie procesan la actividad de la hemaglutinina o de la neuraminidasa. La hemaglutinina media los eventos tempranos en la replicación, en forma específica la fijación celular y la fusión de los virus y las membranas celulares. Al romper los residuos terminales de ácido siálico, la neuraminidasa promueve la liberación del virus de las células infectadas y quizá la penetración por medio de las secreciones respiratorias. Los anticuerpos contra la neuraminidasa inhiben la liberación de los virus de las células y correlacionan con menor severidad de la enfermedad, más que con prevención de la infección. Los virus de la influenza A humana se clasifican a su vez en tres subtipos (H1N1, H2N2 y H3N2) con base en sus proteínas de superficie. Los virus de la influenza C tienen siete segmentos génicos y no tienen neuraminidasa.

Las glucoproteínas de superficie inducen respuestas inmunes tanto humorales como celulares y son responsables de los cambios en la antigenicidad de los virus de la influenza. Los cambios o desplazamientos antigénicos se refieren a cambios relativamente menores que ocurren con frecuencia (por lo general cada dos años) y en forma secuencial debido a la presión inmunológica selectiva de la población. Estos se deben a mutaciones puntiformes en el segmento correspondiente de ARN. Los cambios antigénicos mayores se presentan cuando aparece un virus de la influenza en una población que no tiene inmunidad para el mismo. Estos cambios antigénicos ocurren solo en los virus de la influenza A y se explican por la adquisición de nuevos segmentos génicos. Pueden ocurrir por reordenamiento génico durante las infecciones duales tanto en humanos como en animales o por la reintroducción de un virus que no había circulado en forma reciente en la población humana. A diferencia de los virus de la influenza B y C, muchos virus de la influenza A, que representan 15 subtipos de hemaglutinina y nueve de neuraminidasa, infectan a los animales, en especial a los pájaros acuáticos.

EPIDEMIOLOGIA

La influenza epidémica ocurre cada año en las regiones templadas, típicamente entre los meses de diciembre y marzo en el hemisferio norte, después de la reintroducción de virus cada año.²⁶ La actividad de la influenza puede ser de todo el año en los trópicos. Las epidemias regionales causadas por una cepa en particular casi siempre son breves (seis a ocho semanas), aunque las infecciones sucesivas por virus de la influenza diferentes pueden provocar actividad duradera. La actividad de la

influenza en la comunidad se caracteriza por un mayor contacto médico para las enfermedades respiratorias febriles, mayor ausentismo escolar y laboral, incremento subsecuente en las hospitalizaciones por neumonía y otros trastornos cardiopulmonares, y con frecuencia incremento en la mortalidad. Las hospitalizaciones por neumonía aumentan en dos a cinco veces en los pacientes de alto riesgo. Más del 50 por ciento de las hospitalizaciones extra y del 80 por ciento de los fallecimientos ocurren en personas de 65 o más años de edad, en los que la mortalidad es 30 a 50 veces más alta que en los adultos jóvenes.

Las infecciones se transmiten de persona a persona por medio de las secreciones respiratorias, la influenza A se transmite en raros casos por puercos. Las partículas pequeñas en aerosol parecen ser especialmente importantes, pero también son posibles otras vías. La influenza causa epidemias explosivas de enfermedad respiratoria febril y es un patógeno nosocomial importante en hospitales e instituciones de cuidados crónicos. La tasa de infección en adultos que viven en instituciones es hasta del 50 por ciento.

CARACTERISTICAS CLINICAS

El periodo de incubación para los virus de la influenza es en promedio de dos días. La influenza clásica se distingue por el inicio súbito de síntomas sistémicos prominentes, incluyendo fiebre, calosfríos, cefalea, mialgias, malestar y anorexia. La fiebre suele durar un promedio de tres días en los adultos. La fotofobia y el dolor con los movimientos oculares son frecuentes al inicio de la enfermedad. También son comunes la conjuntivitis leve, la rinorrea hialina, la hiperemia faríngea y la presencia de ganglios linfáticos cervicales dolorosos. Al disminuir la afección sistémica los síntomas respiratorios se vuelven más aparentes. La tos persistente es el síntoma respiratorio más molesto, y la hiperactividad de las vías respiratorias y las alteraciones en la función pulmonar pueden durar de semanas a varios meses. Las exacerbaciones del asma y otros tipos de enfermedad respiratoria previa pueden ser graves. Las infecciones pueden ser subclínicas o causar enfermedad más leve, incluyendo catarros.

La neumonía primaria por virus de la influenza es un trastorno heterogéneo que varía desde enfermedad leve con infiltrados en parches hasta una infección rápidamente fatal. La neumonía severa es responsable del dos al 20 por ciento de los casos de neumonía asociada a influenza, y los virus de la influenza de tipo A causan más del 90 por ciento de los casos. El cuadro suele comenzar como una influenza típica, seguida en uno a tres días por disnea rápidamente progresiva, cianosis, estertores difusos y sibilancias. Ocurre en algunos pacientes dolor torácico pleurítico y esputo hemoptoico o hemoptitis franca. Hasta el 40 por ciento de los pacientes no tienen una enfermedad subyacente. La tinción de Gram de la expectoración muestra de pocos a muchos leucocitos polimorfonucleares, pero rara vez bacterias. La radiografía de tórax muestra infiltrados bilaterales que pueden ser de tipo intersticial difuso, edema pulmonar de localización parahiliar u opacidades densas. Es variable la leucocitosis con desplazamiento a la izquierda. La mortalidad es alta.

Debe sospecharse neumonía bacteriana secundaria cuando se desarrolle fiebre, mayor tos y producción de expectoración después de varios días de mejoría. *Streptococcus pneumoniae* es el patógeno bacteriano más común, pero *Staphylococcus aureus* se asocia con un 25 por ciento de los casos y alta mortalidad. *S. aureus* y algunas otras bacterias producen enzimas proteolíticas que activan la hemaglutinina de la influenza y aumentan la replicación. También se han descrito como causa *Hemophilus influenzae* y *S. pyogenes*. Las infecciones bacterianas de los senos paranasales y los oídos son frecuentes. También se han asociado después de un episodio de influenza síndrome de choque tóxico y enfermedad meningocócica invasora.

Son complicaciones poco comunes la miositis con rabdomiolisis, la insuficiencia renal, la coagulopatía intravascular diseminada, la miocarditis y pericarditis, la encefalopatía, la mielitis, el síndrome de Guillain-Barré y otros síndromes neurológicos y el síndrome de Reye.

TRATAMIENTO

La amantadina y la rimantadina por vía oral reducen la duración de la fiebre y los síntomas de la infección por virus de la influenza A no complicada a uno a dos días, y permiten una recuperación global más rápida.¹⁵ Su eficacia para prevenir las complicaciones o tratar la enfermedad severa en pacientes hospitalizados aún no es muy clara. Pueden surgir virus resistentes durante el tratamiento, que pueden transmitirse por contacto estrecho.²⁷ El tratamiento de la neumonía por influenza es básicamente de apoyo. Con las mejores técnicas de ventilación asistida la tasa de supervivencia es mayor al 50 por ciento, aunque se desarrolla fibrosis pulmonar en algunos pacientes. La amantadina, la rimantadina y la ribavirina en aerosol o intravenosa, que son activas para los virus de la influenza A y B. Se han usado con cierto beneficio. Los esteroides pueden ser benéficos para las complicaciones tardías de la lesión pulmonar aguda, incluyendo la fase proliferativa del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda o la neumonía organizada con bronquiolitis obliterante.

PREVENCIÓN

Las vacunas de la influenza están elaboradas con virus que crecen en huevo inactivados con formalina y se producen con virus completos, fragmentados o preparaciones de antígenos de superficie purificados. Su composición se revisa cada año para adaptarse a los cambios de antigenicidad, y las vacunas actuales contienen un antígeno de la influenza B y dos de la influenza A (subtipos H1 y H3).²⁸ La eficacia de estas vacunas es de 70 a 90 por ciento en los adultos jóvenes, en especial cuando el antígeno de la vacuna y la cepa circulante son muy parecidos. La inmunización reduce las hospitalizaciones por influenza y la mortalidad en los ancianos ambulatorios en 40 a 60 por ciento.^{29, 30} La vacuna es menos eficaz en los ancianos desvalidos y pacientes inmunosuprimidos, pero proporciona protección parcial contra la neumonía y la muerte. Su administración se asocia con ardor en el sitio de inyección en hasta una tercera parte de los receptores, pero la fiebre o las reacciones sistémicas son poco frecuentes en los adultos.

Los grupos adecuados para recibir la inmunización consisten en los que tienen mayor riesgo de complicaciones por la influenza. Entre estos se incluyen las personas de 65 o más años de edad, los residentes de asilos y otros sitios de atención crónica, adultos y niños con trastornos cardiopulmonares crónicos, incluyendo a los niños con asma, adultos y niños que requirieron atención médica regular durante el año previo por enfermedades metabólicas crónicas (incluyendo diabetes), disfunción renal, hemoglobinopatías o inmunosupresión, y niños y adolescentes (seis meses a 18 años de edad) que han recibido aspirina durante tiempo prolongado y que pueden tener riesgo de síndrome de Reye. Las personas que pueden transmitir la influenza a los pacientes de alto riesgo (i.e., médicos, enfermeras, otros trabajadores de la salud, personas que atienden asilos y familiares del paciente) también deben ser inmunizados.²⁸ La vacuna puede administrarse a cualquiera que desee disminuir el riesgo de adquirir influenza. Las personas que proporcionan servicios esenciales a la comunidad (v.gr., policía y bomberos) y los estudiantes y otras personas que viven en instituciones cerradas (como escuelas y prisiones) pueden ser candidatos a la inmunización para evitar la suspensión de las actividades habituales.

La quimioprofilaxis antiviral con amantadina o rimantadina tiene una eficacia de alrededor del 70 a 90 por ciento para prevenir la enfermedad causada por infección por el virus de la influenza A.¹⁵ Esta puede usarse durante varias semanas en personas inmunizadas después de que ha comenzado la actividad de la influenza o durante la estación en los individuos que no pueden ser inmunizados (como los que tienen alergia al huevo) o que es poco probable que respondan a la vacuna. También puede emplearse cuando la cepa epidémica sea muy diferente de los antígenos de la vacuna. La amantadina causa molestias gastrointestinales y efectos leves y reversibles al sistema nervioso central (v.gr., insomnio, mareo, dificultad para concentrarse). La rimantadina parece tener igual eficacia y se asocia con un menor riesgo de efectos adversos al sistema nervioso central.

Virus parainfluenza

Los virus parainfluenza son la causa más reconocida de croup, siendo responsables de hasta el 75 por ciento de los casos con una causa viral demostrada, y son la segunda causa de enfermedad de las vías respiratorias bajas que produce

hospitalización de niños. Con frecuencia reinfectan a niños mayores y adultos causando enfermedad respiratoria más leve y catarros.

CLASIFICACION

Los virus de la parainfluenza humana son de tamaño mediano, de tipo ARN, con cubierta y se clasifican en cuatro tipos antigénicamente estables (1, 2, 3 y 4), el tipo 4 se divide a su vez en los subtipos A y B. Una glucoproteína (HN) en la superficie tiene actividad de hemaglutinina y neuraminidasa, y se requiere para la absorción del virus a las células del huésped. Otra glucoproteína de superficie, la proteína F, que tiene actividad de hemólisis y fusión de membranas, es responsable de la penetración del virus a la célula y de la formación de células sinciciales multinucleadas.

EPIDEMIOLOGIA

Las infecciones de los virus parainfluenza ocurren al inicio durante la niñez, aunque las infecciones por los virus tipo 3 se presentan durante la infancia.¹⁶ La incidencia de croup y de enfermedad respiratoria causada por los virus tipo 1 ó 2 es mayor entre la edad de seis meses y cinco años, mientras que el virus tipo 3 es una causa importante de enfermedad en infantes menores de seis meses. Los virus tipo 1 típicamente causan epidemias que tardan varios meses, con pico en octubre o noviembre de años alternos. La actividad de los virus tipo 2 es más esporádica, y se han descrito diversos patrones para los tipos 1 y 2. Los virus tipo 3 provocan infecciones durante todo el año, con epidemias episódicas durante la primavera y el verano.

Los virus de la parainfluenza se transmiten de persona a persona por contacto directo con secreciones respiratorias o por grandes gotas de aerosol. La transmisión ocurre con facilidad en familias y son comunes las reinfecciones en niños mayores y adultos. Se presentan epidemias en las guarderías, centros de atención diurna y hospitales, y las tasas de ataque pueden ser de 40 por ciento o mayores en pacientes con resultados seronegativos.

CARACTERISTICAS CLINICAS

El periodo de incubación de los virus parainfluenza es de alrededor de tres a seis días. La replicación del virus suele limitarse a las vías respiratorias, aunque se han demostrado viremia e infecciones del sistema nervioso central.³¹ Las infecciones iniciales causan fiebre, rinitis, faringitis, laringitis y bronquitis en niños. Hasta una tercera parte de los niños infectados tiene evidencia de afección de las vías respiratorias inferiores, manifestada típicamente como croup en las infecciones por virus tipo 1 y 2 y como bronquiolitis, neumonía o croup en las infecciones por virus tipo 3. Las infecciones por virus tipo 4 causan rinitis y, con menos frecuencia, síndromes de vías respiratorias bajas.

En los adultos y niños mayores las reinfecciones con frecuencia son asintomáticas, pero pueden presentarse como un catarro común o, con menos frecuencia, faringitis, traqueobronquitis o enfermedad semejante a la influenza. Los virus parainfluenza provocan enfermedad seria de las vías respiratorias bajas, incluyendo exacerbaciones de la enfermedad crónica de las vías respiratorias y neumonía en los adultos. Ocurre neumonía severa, en ocasiones en ausencia de enfermedad de las vías respiratorias superiores, en los adultos y niños inmunosuprimidos, en especial después del trasplante de médula ósea.^{7, 32} Con frecuencia se requiere lavado broncoalveolar para el diagnóstico. En los pacientes inmunosuprimidos ocurre eliminación viral muy prolongada; en estos pacientes puede desarrollarse neumonía de células gigantes fatal, aunque también se ha presentado en personas aparentemente sanas.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

No se ha demostrado que algún tratamiento antiviral específico sea útil. El tratamiento temprano con ribavirina en aerosol puede ser benéfico en algunos pacientes inmunosuprimidos con infecciones serias. No se dispone de una vacuna eficaz para

el virus de la parainfluenza. En la actualidad se está probando una vacuna de virus parainfluenza tipo 3 vivos atenuados que es inmunogénica.

Virus sincicial respiratorio

El VSR es la causa principal de enfermedad de las vías respiratorias bajas en infantes y niños pequeños, siendo responsable del 45 al 90 por ciento de los casos de bronquiolitis y hasta del 40 por ciento de los casos de neumonía. Alrededor de 90,000 a 100,000 hospitalizaciones y 4,000 a 5,000 muertes de infantes y niños se atribuyen al VSR cada año. Además, cada vez se le reconoce más como una causa de enfermedad de vías respiratorias bajas en adultos de edad avanzada y pacientes inmunosuprimidos.

CLASIFICACION

El VSR es un paramixovirus con glucoproteínas de superficie que no tienen actividad ni de hemaglutinina ni de neuraminidasa. La proteína F es la responsable de la fusión de la cubierta viral con las membranas de la célula huésped. Los anticuerpos contra esta proteína neutralizan la infectividad del VSR y bloquean la formación del sincicio celular. La proteína G causa la fijación. Los dos subgrupos principales (A y B) se distinguen principalmente por las diferencias antigénicas en la glucoproteína G, y se reconocen múltiples cepas dentro de cada subgrupo.

EPIDEMIOLOGIA

El VSR causa epidemias prolongadas de infección cada año, desde finales del otoño hasta la primavera, en las zonas con clima templado. La mayoría de las epidemias alcanzan su pico entre enero y marzo en el Hemisferio Norte. Las epidemias se asocian con aumento en las hospitalizaciones pediátricas y muertes causadas por enfermedad de las vías respiratorias bajas. Después de varios años de nacidos prácticamente todos los niños se han infectado. La inmunidad es incompleta y son comunes las reinfecciones en niños y adultos. Se encuentran títulos de anticuerpo circulante y en mucosas más altos con las infecciones sucesivas, que parecen asociarse con enfermedad más leve.

El VSR parece diseminarse por aerosoles en partículas grandes durante el contacto personal cercano y por contaminación de las manos con autoinoculación en los ojos o nariz. Es un patógeno nosocomial importante, y ocurren tasas altas de ataque durante las epidemias en hospitales, unidades de trasplante, guarderías y asilos.³³ Las tasas de enfermedad suelen variar de 20 a 50 por ciento entre el personal del hospital y los pacientes durante las epidemias. En los domicilios ocurre infección secundaria en alrededor de una tercera parte de los adultos.

CARACTERISTICAS CLINICAS

El periodo de incubación promedio del VSR es de cuatro a cinco días, pero los rangos varían hasta una semana. En infantes y niños pequeños casi todas las infecciones primarias son sintomáticas, y el 40 por ciento se asocian con bronquiolitis o neumonía. Son comunes la enfermedad febril de las vías respiratorias superiores y la otitis media. Alrededor de uno a dos por ciento de las infecciones requieren hospitalización, y cerca del 10 por ciento de los infantes hospitalizados ameritarán apoyo ventilatorio. La mortalidad suele ser menor del uno por ciento entre los infantes antes sanos, pero es mucho mayor en los que tienen inmunodeficiencias primarias, los que sufren quimioterapia para el cáncer o los que tienen enfermedad pulmonar y cardíaca previa.

La mayoría de las infecciones recurrentes en adultos se asocian con enfermedad de las vías respiratorias altas. Los adultos típicamente presentan coriza, faringitis y tos, con frecuencia con fiebre de bajo grado. También ocurren bronquitis, enfermedad tipo influenza, neumonía y exacerbaciones del asma y la bronquitis crónica. La influenza y las infecciones por VSR se asocian con cuadros clínicos y evolución semejantes en los ancianos.^{10, 33} Los ancianos hospitalizados por infección

por VSR suelen presentar disnea, sibilancias y producción de esputo. Las bronconeumonías virales o bacterianas secundarias complican un alto porcentaje de las infecciones por VSR en estos pacientes.

El VSR causa infección severa de las vías respiratorias bajas en los pacientes inmunosuprimidos, en especial en los sometidos a trasplante de médula ósea.^{7, 34} La mayoría de los casos son de origen nosocomial y la mortalidad es mayor del 60 por ciento cuando se desarrolla neumonía. La rinitis con sinusitis u otitis suele preceder al desarrollo de neumonía por varios días y puede proporcionar una clave para el diagnóstico. El lavado broncoalveolar con detección del antígeno del virus sincicial respiratorio permite un diagnóstico rápido en los casos de neumonía.

TRATAMIENTO

El valor de la ribavirina en aerosol en el tratamiento de la enfermedad por VSR en niños hospitalizados sigue siendo tema de controversia, y los estudios sobre su valor en los niños con ventilación mecánica han dado resultados poco constantes.³⁵ Debe considerarse la ribavirina en aerosol para infantes hospitalizados con infecciones por VSR que tengan riesgo alto de enfermedad severa o complicada (v.gr., cardiopatía congénita, displasia broncopulmonar, fibrosis quística o inmunodeficiencia), para los que están muy enfermos o para los menores de seis semanas de edad. Aunque no es eficaz como monoterapia, el uso combinado y temprano de ribavirina en aerosol e inmunoglobulina intravenosa parece ser benéfico en pacientes trasplantados con neumonía por VSR.³⁶

PREVENCIÓN

La inmunoprofilaxis pasiva por medio de la administración intravenosa mensual de inmunoglobulina que contenga títulos altos de anticuerpos anti-VSR³⁷ reduce el riesgo de enfermedad severa en niños de alto riesgo, y se ha autorizado una preparación polivalente para profilaxis. En la actualidad se realizan estudios con anticuerpos monoclonales potentes contra la proteína F. No se dispone de una vacuna contra el VSR, pero continúa desarrollándose una con virus vivos atenuados y con la subunidad glucoproteica.

La interrupción de la transmisión nosocomial puede facilitarse por medio del lavado cuidadoso de manos, la descontaminación de fomites, el aislamiento de infantes infectados y la distribución del personal para infantes infectados.³³ El uso regular de batas, guantes, lentes desechables y quizá cubrebocas por el personal del hospital que atiende a los niños infectados puede disminuir la diseminación nosocomial del VSR.

Rinovirus

Los rinovirus son virus pequeños, sin cubierta y están compuestos de cuatro proteínas estructurales y un genoma con una sola cadena de ARN. Tres de las proteínas inducen anticuerpos neutralizantes y forman la base para la serotipificación. El gran número de serotipos hace poco probable el desarrollo de una vacuna eficaz. Casi el 90 por ciento de los serotipos de rinovirus tienen una molécula de adhesión intercelular-1 como receptor común. Se piensa que la sensibilidad al ácido y el crecimiento óptimo a 32 a 34°C son los responsables de la replicación restringida de esta molécula en la mucosa nasal y quizá en las vías aéreas de gran calibre.

EPIDEMIOLOGÍA

Los rinovirus causan alrededor de una infección por persona por año en adultos, y tasas aún mayores en niños. Producen cerca del 40 por ciento de los catarros en adultos cada año, y hasta el 80 por ciento durante la estación de incidencia máxima. La inmunidad a los rinovirus es de tipo específica y relativamente duradera después de la infección, aunque pueden ocurrir reinfecciones. Los rinovirus causan infecciones durante todo el año, pero son más prevalentes al inicio del otoño y final de la primavera. Aún no se conoce en circunstancias naturales la importancia relativa de la diseminación por

fomites y aerosol en la transmisión de los rinovirus.

CARACTERISTICAS CLINICAS

El periodo de incubación de los rinovirus es en promedio de dos días. Los catarros por rinovirus varían en severidad desde episodios leves caracterizados por uno a dos días de coriza o picazón faríngea hasta un cuadro con rinorrea profusa, faringitis y bronquitis. Los síntomas suelen ser máximo en el segundo y tercer día de la enfermedad, y su duración media es de una semana. Las epidemias de infección por rinovirus se asocian con mayor frecuencia de afección en vías respiratorias bajas en los adultos hospitalizados, y con broncoespasmo y tos persistente en los que sufren enfermedades respiratorias previas.³⁹ Las infecciones por rinovirus se asocian con sinusitis aguda, otitis media, exacerbaciones de bronquitis crónica y asma y enfermedad de las vías respiratorias bajas en lactantes y niños pequeños.

TRATAMIENTO

No se dispone en la actualidad de tratamiento antiviral con valor clínico comprobado, pero los interferones, los compuestos antirrinovirales unidos a la cápside, los bloqueadores de los receptores y otros antivirales, son motivo de investigación. Los tratamientos no selectivos, como la vitamina C en dosis altas, la inhalación de aire caliente y las tabletas de zinc, no han demostrado su utilidad. El tratamiento sintomático de las molestias ya se describió [*ver adelante*, Síndromes clínicos, Catarro común]. Al parecer el enfoque más promisorio es la combinación de un agente antiviral con compuestos que bloqueen la inflamación.⁴⁰

PREVENCION

El interferón alfa intranasal es eficaz para la prevención, pero se asocia con irritación nasal cuando se usa por más de una semana. En los contactos domiciliarios, el uso de interferón durante una semana previene el 30 a 40 por ciento de los catarros y casi el 90 por ciento de los catarros por rinovirus en las personas expuestas a familiares enfermos.⁴¹

Las medidas de control de barrera pueden ser benéficas, aunque los tejidos impregnados con virucidas no han demostrado ser útiles. Si los rinovirus se transmiten con frecuencia por medio de las manos, el lavado de las mismas y el evitar el contacto de los dedos con la nariz y los ojos debe reducir el riesgo de infección. Un enfoque para el control ambiental puede ser el desarrollo de lociones para las manos que contengan compuestos virucidas con actividad prolongada.

Bibliografía

1. Hayden FG, Gwaltney JM Jr: Viral Infections. Textbook of Respiratory Medicine, 2nd ed. Murray JF, Nadel JA, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1994, p 997
2. Levy H, Simpson SQ: Hantavirus pulmonary syndrome. Am J Respir Crit Care Med 149:1710, 1994
3. Butler JC, Peters CJ: Hantaviruses and hantavirus pulmonary syndrome. Clin Infect Dis 19:1, 1994
4. Nicholson KG, Kent J, Ireland DC: Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. BMJ 307:982, 1993 [PMID 8241910]
5. Monto AS: Studies of the community and family: acute respiratory illness and infection. Epidemiol Rev 16:351, 1994

6. Hendley JO, Gwaltney JM Jr: Mechanisms of transmission of rhinovirus infections. *Epidemiol Rev* 10:242, 1988
7. Sable CA, Hayden FG: Orthomyxoviral and paramyxoviral infections in transplant patients. *Infect Dis Clin North Am* 9:987, 1995 [PMID 8747776]
8. Olsen MA, Shuck KM, Sambol AR, et al: Isolation of seven respiratory viruses in shell vials: a practical and highly sensitive method. *J Clin Microbiol* 31:422, 1993 [PMID 8381816]
9. Leonardi GP, Leib H, Birkhead GS, et al: Comparison of rapid detection methods for influenza A virus and their value in health-care management of institutionalized geriatric patients. *J Clin Microbiol* 32:70, 1994 [PMID 8126207]
10. Falsey AR, Cunningham CK, Barker WH, et al: Respiratory syncytial virus and influenza A infections in the hospitalized elderly. *J Infect Dis* 172:389, 1995 [PMID 7622882]
11. Gilbert LL, Dakham A, Bone BM, et al: Diagnosis of viral respiratory tract infections in children by using a reverse transcription-PCR panel. *J Clin Microbiol* 34:140, 1996
12. Gwaltney JM Jr, Phillips CD, Miller RD, et al: Computed tomographic study of the common cold. *N Engl J Med* 330:25, 1994 [PMID 8259141]
13. Hayden FG, Diamond L, Wood PB, et al: Effectiveness and safety of intranasal ipratropium bromide in common colds: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 125:89, 1996 [PMID 8678385]
14. Sherry MK, Klainer AS, Wolff M, et al: Herpetic tracheobronchitis. *Ann Intern Med* 109:229, 1988
15. Douglas RG Jr: Prophylaxis and treatment of influenza. *N Engl J Med* 332:450, 1990
16. Knott AM, Long CE, Hall CB: Parainfluenza viral infections in pediatric outpatients: seasonal patterns and clinical characteristics. *Pediatr Infect Dis J* 13:269, 1994
17. Rakshi K, Couriel JM: Management of acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 71:463, 1996
18. Reassessment of the indications for ribavirin therapy in respiratory syncytial virus infections. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics.
19. Greenberg SB: Viral pneumonia. *Infect Dis Clin North Am* 5:603, 1991
20. Connolly MG Jr, Baughman RP, Dohn MN, et al: Recovery of viruses other than cytomegalovirus from bronchoalveolar lavage fluid. *Chest* 105:1775, 1994 [PMID 8205876]
21. Jernigan JA, Lowry BS, Hayden FG, et al: Adenovirus type 8 epidemic keratoconjunctivitis in an eye clinic: risk factors and control. *J Infect Dis* 167:1307, 1993 [PMID 8501319]
22. Shields AF, Hackman RC, Fife KH, et al: Adenovirus infections in patients undergoing bone-marrow transplantation. *N Engl J Med* 312:529, 1985 [PMID 2982098]
23. Hierholzer JC: Adenoviruses in the immunocompromised host. *Clin Microbiol Rev* 5:262, 1992

24. Myint SH: Human coronavirus: a brief review. *Rev Med Virology* 4:35, 1994
25. Kilbourne ED: *Influenza*. Plenum Medical Book Co, New York, 1987
26. Glezen WP, Couch RB: Influenza viruses. *Viral Infections of Humans: Epidemiology and Control*. Evans AS, Ed. Plenum Publishing Corp, New York, 1989, p 419
27. Hayden FG, Belshe RB, Clover RD, et al: Emergence and apparent transmission of rimantadine-resistant influenza A virus in families. *N Engl J Med* 321:1696, 1989 [PMID 2687687]
28. Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Prevention and control of influenza. *MMWR* 45:1, 1996
29. Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, et al: The efficacy of influenza vaccine in elderly persons: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 123:518, 1995 [PMID 7661497]
30. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, et al: The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 331:778, 1994
31. Arisoy ES, Demmler GJ, Thakar S, et al: Meningitis due to parainfluenza virus type 3: report of two cases and review. *Clin Infect Dis* 17:995, 1993 [PMID 8110958]
32. Wendt CH, Weisdorf DJ, Jordan MC, et al: Parainfluenza virus respiratory infection after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 326:921, 1992 [PMID 1311800]
33. Falsey AR, McCann RM, Hall WJ, et al: Acute respiratory tract infection in daycare centers for older persons. *J Am Geriatr Soc* 43:30, 1995 [PMID 7806736]
34. Englund JA, Sullivan CJ, Jordan MC, et al: Respiratory syncytial virus infection in immunocompromised adults. *Ann Intern Med* 109:203, 1988 [PMID 3389604]
35. Reassessment of the indications for ribavirin therapy in respiratory syncytial virus infections. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. *Pediatrics* 97:137, 1996
36. Whimbey E, Champlin RE, Englund JA, et al: Combination therapy with aerosolized ribavirin and intravenous immunoglobulin for respiratory syncytial virus disease in adult bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 16:393, 1995 [PMID 8535312]
37. Groothuis JR, Simoes EA, Levin MJ, et al: Prophylactic administration of respiratory syncytial virus immune globulin to high-risk infants and young children. The Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Study Group. *N Engl J Med* 329:1524, 1993
38. Madge P, Paton JY, McColl JH, et al: Prospective controlled study of four infection-control procedures to prevent nosocomial infection with respiratory syncytial virus. *Lancet* 340:1079, 1992 [PMID 1357462]
39. Wald TG, Shult P, Krause P, et al: A rhinovirus outbreak among residents of a long-term care facility. *Ann Intern Med* 123:588, 1995 [PMID 7677299]
40. Gwaltney JM Jr: Combined antiviral and antimediation treatment of rhinovirus colds. *J Infect Dis* 166:776, 1992

41. Hayden FG, Albright JK, Kaisder DL, et al: Prevention of natural colds by contact prophylaxis with intranasal alpha 2-interferon. N Engl J Med 314:71, 1986 [PMID 3001519]

XXVI INFECCIONES POR HERPESVIRUS

DR. MARTIN S. HIRSCH

Herpesvirus humanos y animales

El grupo de los herpesvirus está compuesto de por lo menos ocho virus humanos y múltiples virus animales. Los herpesvirus humanos incluyen el herpes simple tipo 1 y 2 (VHS-1 y VHS-2), varicela-zoster (VVZ), citomegalovirus (CMV), Epstein-Barr (VHB) y herpesvirus humanos tipo 6 (HVH-6) y 7 (HVH-7). El herpesvirus asociado a sarcoma de Kaposi (HVSK) o herpesvirus humano tipo 8 (HVH-8) se encuentra en el sarcoma de Kaposi (SK) y en las cavidades formadas por tejido de linfoma de los pacientes con SIDA.

Todos los herpesvirus humanos tienen un tamaño y una morfología similares y se caracterizan por un núcleo con ADN de doble cadena que mide de 30 a 60 nm de diámetro, una nucleocápside que mide de 95 a 100 nm con simetría icosaédrica, y una envoltura lipoproteica con proyecciones glucoproteicas que tienen un diámetro de 120 a 250 nm. Todos los herpesvirus humanos se replican principalmente en el núcleo celular y adquieren la envoltura al atravesar la membrana nuclear.

Los herpesvirus humanos comparten las propiedades de latencia y reactivación. Todos los miembros del grupo pueden producir infecciones líticas productivas en las que la célula parasitada muere, o infecciones no productivas, en las que el ADN viral persiste sin que ocurra replicación completa, y la célula parasitada subsiste. Después de una infección lítica aguda, los herpesvirus permanecen en el huésped en forma latente por muchos años; las reactivaciones periódicas van seguidas de infecciones líticas productivas. Los sitios de latencia varían: el virus herpes simple (VHS) y el VVZ persisten en las células ganglionares neurales, el VEB en las células B y el CMV parece permanecer latente en muchos tipos de células. Los sitios de latencia para los HVH-6 y HVH-7 no se han identificado, aunque ambos se han detectado en las glándulas salivales.

Todos los herpesvirus humanos tienen distribución mundial [*ver el cuadro* Información sobre Herpesvirus en Internet]. En la actualidad se realizan esfuerzos considerables en busca de vacunas y agentes antivirales activos contra los herpesvirus.

Virus del herpes simple

El VHS-1 y el VHS-2 pueden distinguirse entre sí por varias características, incluyendo sus comportamientos clínico y epidemiológico, su antigenicidad, la composición basal del ADN, las características biológicas y la sensibilidad a diferentes agentes físicos y químicos.¹ Los recientes avances en biología molecular han demostrado que el VHS-1 y el VHS-2 comparten algunos antígenos (v.gr., glucoproteína B) pero difieren en otros (v.gr., glucoproteína G). El análisis con restricción enzimática del ADN del VHS, o huella digital, se usa para identificar cepas individuales.

Información sobre herpesvirus en Internet

General

- <http://www.newsfile.com/xlp.htm>
- Seminario sobre herpesvirus
- <http://www.cdc.gov/nchstp/dstd/STD98TG.HTM>
- Guías para el tratamiento de las enfermedades de transmisión sexual 1998
 - <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00033534.htm>
- Prácticas de control de infecciones recomendadas para dentistas
 - <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001053.htm>
- Perspectivas en la prevención de enfermedades y promoción de salud: preservativos para prevenir enfermedades de transmisión sexual
 - <http://www.cdc.gov/od/owh/whstd.htm>
- Oficina de salud en la mujer: enfermedades de transmisión sexual
 - <http://www.cdc.gov/ncidod/focus/v016nol/dvrd.htm>
- NCID: DVRD inicia la vigilancia de las infecciones por herpesvirus resistentes a aciclovir
 - <http://www.nci.nih.gov/intra/dcs/HAMB/cidofovir.htm>
- Cidofovir

VHS

- http://www.cdc.gov/nchstp/dstd/Genital_Herpes_facts.htm
- Información para el paciente con herpes genital
- http://www.cdc.gov/epo/mmwr/other/case_def/gen_h97.html
- Definición de casos: herpes genital

VVZ

- <http://www.cdc.gov/niv/manual/varicell.htm>
- Varicela
- <http://www.cdc.gov/epo/mmwr/preview/mmwrhtml/000022690.htm>
- Recomendaciones del ACIP: inmunoglobulina varicela-zoster para la varicela
 - <http://www.cdc.gov/od/oc/media/fact/chickenp.htm>
- Datos sobre la varicela de la Oficina de Comunicaciones de los CDC, División de Relaciones con los medios
 - <http://www.cdc.gov/nip/clinqa/var.htm>
- Preguntas frecuentes sobre varicela y vacuna contra varicela
 - <http://www.cdc.gov/nip/genqa/varicqa.htm>
- Información sobre varicela para pacientes
 - <http://www.cdc.gov/epo/mmwr/preview/rr4511.html>
- Recomendaciones y reportes - junio 27, 1996/vol.45/No.RR
- 11. Vista preliminar (Primer reporte del Comité de Orientación sobre Prácticas de Inmunización [ACIP] para uso de la vacuna de virus vivos atenuados contra la varicela)

CMV

- http://www.cdc.gov/nchstp/hiv_aids/pubs/brochure/oi_cmv.htm
- División de folletos sobre VIH/SIDA (DHAP): Citomegalovirus (CMV) y tú
 - http://www.cdc.gov/nchstp/hiv_aids/hivinfo/vfax/362302.htm
- Información sobre SIDA: infección por citomegalovirus (CMV) y grupos de alto riesgo

Herpesvirus simianos

- <http://www.cdc.gov/epo/mmwr/preview/mmwrhtml/00015936.htm>
- Lineamientos para la prevención de la infección por herpesvirus simianos (virus B)

EPIDEMIOLOGIA

Los seres humanos somos el único reservorio natural conocido del VHS, aunque algunos animales de experimentación pueden infectarse con facilidad. La infección primaria por VHS-1 ocurre sobre todo en la infancia, mientras que la infección por VHS-2 se presenta en adolescentes y adultos jóvenes activos sexualmente. En los Estados Unidos la prevalencia de anticuerpos específicos para VHS-2 se incrementa de menos del 6 por ciento en jóvenes menores de 19 años a más del 25 por ciento en las personas mayores de 30 años.² Los cambios en la prevalencia en grupos de mayor edad son insignificantes. La tasa de infección se relaciona con la raza (la incidencia de infecciones es mayor en los afroamericanos que en los blancos) y con el género (se infectan más mujeres que hombres).² La frecuencia de contacto sexual con diferentes parejas se correlaciona muy bien con la posibilidad de infección por VHS-2. En los Estados Unidos los cambios en las costumbres sexuales han causado un aumento en la seroprevalencia de infección por VHS-2 ajustada por edad que es 30 por ciento mayor a la de los años 70; en la actualidad se detecta VHS-2 en uno de cada cinco individuos mayores de 12 años de edad.² La prevalencia de anticuerpos contra VHS-1 en diferentes poblaciones varía de 30 a 100 por ciento.

El principal mecanismo de transmisión es el contacto directo con las secreciones infectadas. El VHS-1 se transmite por vía oral, mientras que el VHS-2 por vía genital. Aunque los títulos virales son más altos cuando existen lesiones activas, también es frecuente la excreción viral en pacientes infectados asintomáticos. Por lo tanto, la transmisión viral ocurre con frecuencia aún en ausencia de lesiones. La deseminación de la infección por contacto con secreciones orales constituye un riesgo profesional para dentistas y personal de inhaloterapia, por lo que se recomienda que utilicen guantes al tocar la boca de los enfermos. También ocurre autoinoculación hacia otros sitios de la piel no infectada, fenómeno que es más frecuente con el VHS-2 que con el VHS-1. Los fomites, incluyendo los inodoros y las toallas, no son formas importantes de transmisión. El VHS-2 se transmite con más facilidad de hombres a mujeres que de mujeres a hombres.

La recurrencia es un fenómeno común tanto para el VHS-1 como para el VHS-2 y por lo común se produce por reactivación endógena. En los Estados Unidos, las recurrencias labiales o periorales se presentan en el 20 a 40 por ciento de la población. Los factores que las precipitan van desde la luz solar, el viento, traumatismos locales, fiebre, menstruaciones, hasta tensiones emotivas. El herpes ocular representa alrededor del 5 por ciento del total de consulta de pacientes que acuden a las clínicas oftalmológicas; del 25 al 50 por ciento de las infecciones oculares por VHS recurren en los primeros 2 años. De todos los casos primarios de herpes genital que se observan anualmente en los Estados Unidos, el 60 a 80 por ciento tendrá recurrencias. Aunque la mayoría de las recurrencias genitales son producto de reactivación, también es posible la reinfección exógena.

PATOGENIA

Después de la replicación inicial del virus en las células epiteliales, se desarrolla una reacción inflamatoria local con citólisis, produciéndose la lesión característica, una vesícula superficial sobre una base inflamatoria. Están presentes células multinucleadas y cuerpos de inclusión de Cowdry tipo A. Después hay diseminación a los linfáticos locales y viremia, que dependen del estado inmunitario del huésped. La viremia ha podido demostrarse en niños desnutridos, en adultos con deficiencia de inmunidad mediada por células T y, ocasionalmente, en individuos inmunocompetentes.

Después de la infección inicial los virus alcanzan las células ganglionares nerviosas a través de sus ramas sensitivas y allí se desarrolla la infección latente. El ADN viral persiste en una forma que no ha podido determinarse con precisión, y se reactiva bajo ciertos estímulos. Después de una reactivación el virus recorre el camino inverso hacia la periferia, siguiendo los nervios sensitivos. Una vez que alcanza los sitios cutáneos el virus se disemina de célula a célula, hasta que el sistema inmunológico del huésped limita la diseminación. En la respuesta del huésped al VHS intervienen varios mecanismos, incluyendo citotoxicidad por células T y células asesinas naturales, activación de macrófagos, producción de anticuerpos y

producción de interferón.

SINDROMES CLINICOS

Herpes oral-labial

En pacientes menores de 5 años la infección primaria por VHS-1 cursa a menudo asintomática; cuando se manifiesta, lo hace en forma de gingivoestomatitis o faringitis. Después de un periodo de incubación de 2 a 12 días se presenta fiebre y ardor faríngeo. Sobre la mucosa oral y faríngea se observan pequeñas vesículas. Hay intenso dolor en la boca, el aliento es fétido y aparecen adenopatías cervicales. En adolescentes y adultos jóvenes el principal problema suele ser una faringitis posterior o amigdalitis. En el diagnóstico diferencial deben incluirse la faringitis estreptocócica, la estomatitis aftosa, el síndrome de Stevens-Johnson, la herpangina y la mononucleosis infecciosa. Los signos y síntomas persisten de 10 a 21 días, y es frecuente la inoculación a otros sitios, como los dedos y los ojos. La diseminación oral puede persistir hasta durante 23 días (promedio 7 a 10 días).¹

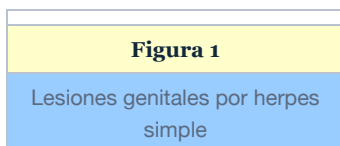
El herpes labial recurrente es un padecimiento de corta duración y muy limitado, a menudo va precedido por dolor o ardor local por unas horas. Las lesiones bucolabiales por VHS-1 reaparecen con más frecuencia que las lesiones por VHS-2.³ Las vesículas aparecen principalmente en el borde interno y se asocian con dolor. El área de lesión es muy pequeña ($< 1 \text{ cm}^2$) y la evolución de vesícula a úlcera y a costra es rápida (< 96 horas). La cicatrización se completa en lapsos de 8 a 10 días. Son poco frecuentes los síntomas sistémicos en el herpes labial recurrente.

Herpes ocular

La gran mayoría de las infecciones oculares herpéticas son causadas por VHS-1. Las infecciones primarias se presentan como conjuntivitis folicular unilateral, blefaritis o como opacidades del epitelio corneal. La cicatrización completa ocurre en 2 o 3 semanas. Las recurrencias se presentan en forma de queratitis (más del 90 por ciento son unilaterales), blefaritis o queratoconjuntivitis. Las úlceras ramificadas, dendríticas, detectadas mediante tinción con fluoresceína, son prácticamente diagnósticas y se acompañan a menudo de disminución en la agudeza visual. Cuando se afecta el estroma profundo pueden producirse cicatrices, adelgazamiento o revascularización, con la consecuente ceguera o ruptura del globo ocular.

Herpes genital

Del 70 al 95 por ciento de las infecciones primarias genitales son producidas por VHS-2. Después de un periodo de incubación de 2 a 7 días se presenta fiebre, malestar general y adenopatía inguinal; todos estos síntomas coinciden con la aparición de vesículas. En el hombre las lesiones afectan preferentemente el glande o la base del pene [ver figura 1]; en las mujeres las lesiones afectan la vulva, el periné, los glúteos, el cérvix o la vagina. El diagnóstico diferencial incluye la sífilis, el chancroide, el síndrome de Behcet, el eritema multiforme y la candidiasis. En las mujeres las lesiones se ulceran con rapidez y se cubren de exudado, produciendo secreción vaginal. Si se afecta la uretra a menudo hay disuria o retención urinaria. Entre 10 y 18 por ciento de los pacientes con infección primaria desarrollan lesiones extragenitales. No es tan rara la meningitis aséptica durante el herpes genital primario; más raro es que se presente una radiculomielitis herpética del sacro. Los signos del herpes genital primario persisten varias semanas hasta desaparecer. La infección previa con VHS-1 reduce la duración y la gravedad del primer episodio de herpes genital por VHS-2.



Los episodios recurrentes de herpes genital son generalmente más cortos y menos graves que el primer episodio, aunque siguen afectando con mayor gravedad a las mujeres que a los hombres. Las lesiones por VHS-2 recurren con mayor frecuencia que las producidas por VHS-1, y en raras ocasiones pueden encontrarse ambos virus en las lesiones.⁴ Después de un periodo prodrómico variable manifestado por dolor, ardor o prurito, aparecen las lesiones en el pene, labios menores y mayores, perineo, monte de Venus o glúteos. La resolución ocurre en 6 a 10 días, y usualmente no hay complicaciones. Sin embargo, ocurre liberación asintomática del virus, en especial en las mujeres.³ El VHS-2 puede causar también meningitis linfocítica recurrente que puede asociarse con lesiones genitales recurrentes.⁵

Herpes anal y perianal

La infección anal y perianal por VHS-2 es un problema muy importante entre los hombres homosexuales. Puede presentarse con dolor, prurito, tenesmo, secreción anal, fiebre, calosfríos, cefalea, parestesias en la región sacra y dificultad para la micción. Las vesículas y ulceraciones pueden evolucionar a criptitis eritematosa, con adenopatía inguinal. En presencia de SIDA la proctitis herpética puede tener una evolución prolongada y grave [ver figura 2].

Figura 2
Herpes perianal

Otros síndromes herpéticos

Paroniquia herpética Las infecciones primarias en los dedos afectan principalmente un dedo y se caracterizan por dolor o prurito intensos, seguidos por la formación de vesículas profundas que pueden coalescer [ver figura 3]. En la población general el VHS-2 es el que produce las paroniquias, mientras que entre los dentistas y médicos el agente es VHS-1. Las lesiones desaparecen en forma espontánea entre 2 y 3 semanas, a menos que se hayan drenado equivocadamente, en cuyo caso la curación se retrasa por sobreinfección bacteriana. Es frecuente la recurrencia local, y a veces causa neuralgias graves en el área afectada.

Figura 3
Paroniquia herpética

Encefalitis La encefalitis es una forma grave de infección herpética que se analiza en otro capítulo. El VHS-1 se ha implicado también en casos raros de meningitis recurrente autolimitada (meningitis de Mollaret).⁷

Infección en el huésped inmunosuprimido Las deficiencias de la inmunidad mediada por células T se asocian con infecciones más graves. En los receptores de trasplantes, en las neoplasias linforreticulares o en el SIDA, la evolución del herpes se alarga y puede diseminarse cutánea o visceralmente. Otras dermatosis, como quemaduras y eczemas pueden favorecer la diseminación cutánea, aunque no visceral. En contadas ocasiones, durante la vejez o el embarazo, el herpes puede diseminarse a órganos profundos, en particular el hígado. En los pacientes debilitados la intubación o el cateterismo pueden facilitar la diseminación de la infección; por ejemplo, la esofágitis herpética es una complicación frecuente del uso prolongado de sondas nasogástricas.

Infección neonatal Uno de cada 2,500 a 10,000 nacimientos se ve complicado con infección herpética, sobre todo por VHS-2. La infección puede ser localizada o diseminada y se produce por la contaminación del recién nacido durante el

parto, por vía ascendente al romperse prematuramente las membranas o por el paso del niño a través del canal pelvigénital. Aumenta el riesgo de transmisión en los recién nacidos prematuros, en caso de ruptura prematura de membranas o por la colocación de electrodos en el cuero cabelludo. Cerca del 40 al 50 por ciento de los recién nacidos de madres con infecciones primarias tienen riesgo de desarrollar enfermedades graves, mientras menos del 8 por ciento de los niños nacidos de mujeres con herpes recurrente tienen riesgo de presentar enfermedades graves.^{8,9} Es frecuente que la infección materna sea asintomática en el momento del parto y puede ocurrir liberación asintomática en mujeres sin historia de herpes genital.¹⁰

La infección se hace aparente varios días a semanas después del nacimiento. Los niños desarrollan vesículas o conjuntivitis, o bien presentan un síndrome que se parece a la sepsis neonatal. Es común que predominen los signos neurológicos, como parálisis de nervios craneales, crisis convulsivas, o letargo, acompañados de pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo. La infección diseminada puede afectar el hígado, los pulmones y las glándulas suprarrenales. Si no se inicia tratamiento la infección diseminada o del sistema nervioso central es mortal en el 70 por ciento de los casos, mientras que la enfermedad localizada por lo general se autolimita.¹¹ El tratamiento ha reducido notablemente la mortalidad de las infecciones graves.

DIAGNOSTICO

El método diagnóstico de elección consiste en la identificación del virus en muestras tisulares tomadas en etapas tempranas de la infección, y existen diversos sistemas de cultivo tisular que permiten la replicación viral. Los cambios citopáticos del virus se presentan en las primeras 24-48 horas. La tipificación de los virus puede hacerse por inmunofluorescencia, utilizando anticuerpos monoclonales dirigidos contra los antígenos específicos de los diferentes tipos. En algunas ocasiones pueden buscarse antígenos virales en muestras tisulares o en frotis de las lesiones por inmunofluorescencia o inmunohistoquímica, otra alternativa consiste en teñir los frotis con Wright o Giemsa y buscar células multinucleadas que indican infección por VHS o VVZ. Las técnicas serológicas pueden ser útiles para identificar las infecciones primarias por VHS y para diferenciar entre las infecciones por VHS-1 y VHS-2, pero pocas veces son de ayuda diagnóstica en los casos recurrentes. La diferenciación entre la seropositividad a VHS-1 o VHS-2 puede identificar a las mujeres con riesgo no sospechado de presentar una infección primaria por VHS-2 durante el embarazo o con riesgo de una reactivación. La detección de ADN del VHS por reacción en cadena de la polimerasa (RCP) en el LCR se ha convertido en el método estándar para diagnosticar la encefalitis por VHS, y se usa cada vez más para diagnosticar otras infecciones por herpesvirus.

PREVENCION Y TRATAMIENTO

No es posible prevenir las infecciones por VHS por medio de la administración de inmunoglobulinas o vacunas; sin embargo, el uso de algunas medidas profilácticas puede prevenir el contacto con el virus y ayudar así a evitar la infección primaria. La mejor estrategia para evitar el herpes neonatal consiste en un examen físico detallado en el momento del trabajo de parto.¹² Si se observan lesiones compatibles con herpes genital, está indicado realizar una cesárea para prevenir la infección neonatal. Si se detecta herpes genital primario durante el tercer trimestre del embarazo, deberá considerarse el tratamiento profiláctico con aciclovir para la madre y el recién nacido. El personal médico y dental debe utilizar guantes para evitar la transmisión sexual cuando cualquiera de los miembros de la pareja sexual tenga antecedente de infección genital por VHS. La aplicación de pantallas solares en las áreas susceptibles de la piel, antes de exponerse a la luz ultravioleta, puede prevenir la reactivación del VHS.

Varios derivados de nucleósidos son activos contra las infecciones primarias o recurrentes por VHS; de estos compuestos, el aciclovir es el fármaco de elección, aunque el profármaco valaciclovir (que se convierte en aciclovir) y el famciclovir (que se convierte a penciclovir) constituyen nuevas alternativas. En el huésped inmunocomprometido puede utilizarse aciclovir oral 200 mg cinco veces al día, o aciclovir por vía intravenosa 5 mg/kg tres veces por día, para el tratamiento de herpes genital primario y el herpes mucocutáneo (VHS-1 o VHS-2). Para la profilaxis del herpes genital recurrente, grave y frecuente, también puede utilizarse aciclovir oral. Recientemente la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos autorizó el uso de famciclovir para el tratamiento de las infecciones recurrentes por VHS en personas infectadas por VIH.

El tratamiento de elección para encefalitis herpética consiste en aciclovir endovenoso 10 mg/kg en tres dosis.

En los pacientes inmunosuprimidos y, en raros casos en personas inmunocompetentes, el VHS-2 resistente a aciclovir puede causar infecciones crónicas progresivas.^{13,14} Se ha reportado que el foscarnet es útil contra la infección por VHS-2 resistente a aciclovir.^{14,15}

Virus de la varicela-zoster

El VVZ es el agente causal de la varicela y del herpes zoster. Debido a que es un herpesvirus humano con asociación celular muy fuerte, es difícil detectarlo o identificarlo en muestras acelulares. Se encuentra solo en células humanas y, como en el caso de otros herpesvirus, posee propiedades de latencia y reactivación.

EPIDEMIOLOGÍA

La varicela es una enfermedad infantil muy contagiosa. Más del 90 por ciento de los casos ocurren en niños menores de 9 años, y la mayoría de los adultos poseen anticuerpos contra el virus. La infección se disemina a través de gotitas de secreciones respiratorias o por contacto directo con las lesiones activas. Los fomites no son mecanismo importante de transmisión. La varicela predomina en invierno y primavera y se disemina con rapidez entre los miembros susceptibles de la familia. El periodo de incubación varía de 11 a 20 días.

El herpes zoster se produce por reactivación del VVZ. La varicela de un paciente no puede producir herpes zoster en otro; sin embargo, un paciente con herpes zoster sí puede contagiar varicela a otro. No hay variación estacional para el herpes zoster. La infección está en relación con la edad y el estado inmunológico. La incidencia de la enfermedad es 2 a 3 veces mayor en personas mayores de 60 años, en comparación con la población más joven. La incidencia en pacientes inmunocomprometidos, sobre todo de la función celular T (v.gr., pacientes con linfomas, leucemia, con trasplante orgánico o SIDA), es hasta 100 veces mayor que en los inmunocompetentes.¹⁶

SINDROMES CLINICOS

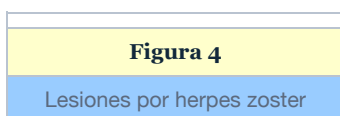
Varicela

Después de la replicación local del VVZ en el sitio de entrada, los virus son llevados por el torrente sanguíneo mediante los leucocitos a los focos cutáneos y viscerales. La multiplicación en los focos cutáneos produce las vesículas, acompañadas de degeneración de las células epiteliales, acúmulo de líquido de edema e infiltración por células inflamatorias; hay células gigantes multinucleadas con cuerpos de inclusión. Las infecciones subclínicas son raras (menos del 4 por ciento). La enfermedad se presenta con una erupción vesicular generalizada que sigue a un periodo prodrómico de duración variable y caracterizado por fiebre, malestar general y cefalea. Las vesículas inician su aparición en la cabeza y tronco. En los siguientes 4 a 7 días aparecen brotes sucesivos de lesiones. La gran mayoría de los casos infantiles no se complican y se alivian en 7 a 10 días sin dejar cicatrices. Los adolescentes y adultos pueden desarrollar neumonía, que se presenta con tos, taquipnea y aparición de infiltrados difusos reticulonodulares, que pueden calcificarse con el tiempo. Los problemas de difusión pulmonar pueden persistir por semanas o meses. Las encefalopatías por varicela, aunque raras, pueden adoptar ciertos patrones; por ejemplo, puede presentarse con hiperexcitabilidad que más tarde progresa al coma, o bien con ataxia cerebelosa. Otras complicaciones más raras incluyen síndrome de Reye (encefalopatía fulminante con hígado graso), trombocitopenia, afección ocular, artritis, carditis, hemorragia gastrointestinal, nefritis, orquitis y sobreinfección bacteriana. Una mujer embarazada que contrae varicela durante las primeras 20 semanas de embarazo tiene un riesgo pequeño (< 2 por ciento) de dar a luz un niño con síndrome de varicela congénita, que incluye hipoplasia de extremidades, cicatrización cutánea y defectos oculares.¹⁷

Los niños con leucemia, linfoma o enfermedad de Hodgkin están más propensos a desarrollar enfermedad diseminada. Hay afección visceral en 20-35 por ciento de los niños con cáncer que están recibiendo quimioterapia en el momento de la infección; la mortalidad en tales casos varía del 7 al 30 por ciento. En el huésped gravemente inmunocomprometido puede haber reinfección clínica que se manifiesta como una varicela atípica; esta reinfección tiende a ser ligera y autolimitada.

Herpes zoster

Se cree que después del episodio inicial de varicela el virus permanece en los ganglios sensitivos en un estado latente que aún no se comprende del todo. Ocurren reactivaciones tanto clínicas como subclínicas. La reactivación clínica del VVZ es iniciada por varios factores, entre los cuales se incluyen la edad avanzada, el estado de inmunocompromiso, así como lesiones cutáneas locales. Los cuadros de herpes zoster van a menudo precedidos por dolor, que puede durar varios días. En este caso la erupción vesicular es unilateral, siendo más frecuente en el tórax [ver figura 4]. Por lo general se limita a uno a tres dermatomas, aunque algunas lesiones aisladas y distantes no son raras. Las vesículas, rodeadas de un halo eritematoso, aparecen durante varios días y después se secan y forman costras. Es frecuente que se sobreinfecten, y pueden dejar cicatrices.



La complicación más frecuente es la neuralgia posherpética, que puede ser grave y es más frecuente en los ancianos. La neuralgia posherpética puede ser refractaria al tratamiento y persistir por meses o años.¹⁶ Otros síndromes neurológicos asociados con el herpes zoster son la mielitis segmentaria, el síndrome de Guillain-Barré y el síndrome de Ramsay Hunt. El síndrome de Ramsay Hunt es la infección del ganglio geniculado que produce parálisis facial; también produce vesículas en el oído y márgenes de la lengua.

La encefalitis es una complicación del herpes zoster que ocurre en el huésped inmunocomprometido. Son características de la encefalitis herpética las anomalías del EEG y hallazgos clínicos inespecíficos, como confusión y alucinaciones. Es común observar pleocitosis en LCR. Es muy raro que pueda identificarse el virus en el LCR, pero la producción local de anticuerpos contra VVZ puede detectarse midiendo la relación entre el título de anticuerpos en el suero y el LCR, y puede detectarse ADN de VVZ por medio de RCP.¹⁸ La mayoría de los casos de encefalitis por herpes zoster son autolimitados y se resuelven sin dejar secuelas, aunque también pueden causar la muerte.

Tanto el herpes zoster localizado como diseminado ocurren con mayor frecuencia en pacientes con neoplasias. El riesgo de desarrollar herpes zoster es de 13 a 15 por ciento en los pacientes con enfermedad de Hodgkin, de 7 a 9 por ciento en los enfermos con otros linfomas y de 1 a 3 por ciento en los enfermos con tumores sólidos. Alrededor del 15 a 30 por ciento de los pacientes con linfoma de Hodgkin y herpes zoster tienen diseminación del segundo, aunque la mortalidad es baja. Tanto la forma localizada como diseminada son más frecuentes en enfermos con neoplasias avanzadas que reciben quimio o radioterapia intensiva. También es mayor la incidencia de herpes zoster en receptores de órganos o médula ósea y en enfermos con SIDA. En los pacientes con infección avanzada por VIH pueden presentarse úlceras causadas por VVZ, crónicas, no cicatrizantes y que persisten por varios meses.

DIAGNOSTICO

Tanto la varicela como el herpes zoster pueden diagnosticarse con base exclusivamente en las manifestaciones clínicas. La varicela puede confundirse algunas veces con el herpes simple diseminado, impétigo, picaduras de insecto o sarna; las infecciones por herpes simple pueden ocasionalmente presentarse con un cuadro similar al zoster.

El diagnóstico de infección por VVZ puede confirmarse por la identificación viral, inmunofluorescencia directa de las lesiones, detección de ADN viral por RCP o demostración de elevación del título de anticuerpos cuatro veces por arriba de los basales. El herpes zoster produce una elevación mayor y más rápida en los anticuerpos que la varicela.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Se ha descrito la transmisión nosocomial de VVZ. Por lo tanto, los pacientes hospitalizados con varicela o herpes zoster deben aislarse para evitar el contagio de otros pacientes susceptibles. Los pacientes inmunosuprimidos que han tenido contacto con individuos infectados deben recibir tratamiento profiláctico con inmunoglobulina contra varicela-zoster en las primeras 72 horas para evitar o modificar la enfermedad. Se cuenta ya con una vacuna de VVZ atenuado que parece ser tanto segura como eficaz. Se recomienda para los mayores de 1 año en buen estado de salud y sin historia clínica de infección por VVZ.¹⁹ Se recomienda una dosis única subcutánea para los niños de 1 a 12 años de edad, y dos dosis separadas por 4 a 8 semanas para los adolescentes y adultos susceptibles.

Se han logrado resultados importantes en el tratamiento de las infecciones por VVZ en pacientes inmunosuprimidos con la administración de aciclovir o famciclovir parenteral. Los estudios comparativos indican que el aciclovir intravenoso es superior a la vidarabina en el tratamiento del herpes zoster en individuos inmunosuprimidos.²⁰ La administración oral de dosis altas de aciclovir puede también acortar el tiempo de evolución de la infección por herpesvirus y reducir su gravedad en individuos sin otras enfermedades. El uso de esteroides en combinación con aciclovir para el tratamiento del herpes zoster agudo sigue siendo motivo de controversia.^{21,22} Sin embargo, se ha observado resistencia al aciclovir en VVZ aislados de pacientes con infección por VIH y que recibieron tratamiento crónico con aciclovir. El foscarnet es el medicamento de elección para las infecciones por VVZ resistente a aciclovir en pacientes inmunosuprimidos.²³ El aciclovir también es eficaz para disminuir la gravedad y acortar la evolución de la enfermedad de la varicela tanto en niños como en adultos inmunocompetentes. Aún es motivo de controversia si los niños y adultos con varicela deben recibir aciclovir. El famciclovir, aciclovir y valaciclovir tienen efectos semejantes sobre el herpes zoster; el famciclovir y el valaciclovir pueden administrarse con menos frecuencia.^{24,25}

El tratamiento de la neuralgia posherpética resulta difícil, sobre todo en ancianos. Se recomiendan los anestésicos tópicos, analgésicos orales y antidepresivos tricíclicos.¹⁶

Citomegalovirus

Aunque la enfermedad infantil por inclusión citomegálica se reconoció desde principios de siglo, la identificación del agente causal, el citomegalovirus (CMV), se pudo lograr hasta mediados de los años 50. Actualmente se sabe que el CMV es un virus ubicuo y que participa en muchas enfermedades, incluyendo una forma de mononucleosis y una enfermedad diseminada en el huésped inmunocomprometido.

EPIDEMIOLOGÍA

La transmisión ocurre por contacto estrecho con los individuos infectados, ya sea por contacto con secreciones o por compartir productos sanguíneos que contengan leucocitos. El CMV se excreta en el semen, las secreciones cervicales, la saliva, la leche y la orina. En la adolescencia y la edad adulta la transmisión venérea es común. La infección primaria en la mujer embarazada puede producir diseminación al feto a través de la placenta, a veces con consecuencias devastadoras. Aproximadamente el 1 por ciento de los recién nacidos en naciones desarrolladas están infectados por el virus, y la incidencia es mayor en países en desarrollo. La infección perinatal también es frecuente debido a la excreción viral en la leche y otras secreciones. La vida en comunas y la deficiente higiene personal facilitan la transmisión; cada vez se reconocen con más frecuencia los casos de diseminación en guarderías, y los niños infectados sirven como fuente de transmisión a otros

miembros de la familia. Las transfusiones sanguíneas y la donación de órganos también pueden transmitir la infección por CMV del donador asintomático al receptor.

Es probable que una vez infectado el individuo, el virus permanezca en él toda su vida. En general, tales infecciones permanecen latentes, pero pueden reactivarse durante periodos de inmunocompromiso. Las reactivaciones son particularmente comunes en personas con alteraciones en la función de linfocitos T (v.gr., en receptores de trasplantes, con neoplasias linfoides o con SIDA). En pacientes inmunosuprimidos también pueden ocurrir reinfecciones por cepas nuevas de CMV.

En el feto la infección primaria puede causar enfermedad diseminada por inclusión citomegálica con numerosas alteraciones congénitas, enfermedad localizada que afecta el sistema auditivo o el SNC o afección subclínica. La infección perinatal suele ser asintomática, aunque puede ocurrir neumonitis intersticial, hepatitis o detención del desarrollo y crecimiento.

CUADRO CLINICO

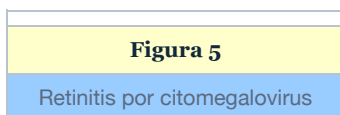
La infección primaria por CMV es más probable que produzca enfermedad sintomática que sus reactivaciones. La mononucleosis por CMV puede afectar a pacientes de cualquier edad, aunque predomina en adultos jóvenes sexualmente activos. Una respuesta vigorosa de los linfocitos T del huésped puede contribuir al síndrome, que se caracteriza por fiebre, malestar general, fatiga y mialgias. También es frecuente la cefalea y esplenomegalia. En el laboratorio es frecuente encontrar leves alteraciones de las enzimas hepáticas y hay linfocitos atípicos en sangre periférica. No hay formación de anticuerpos heterófilos en respuesta a la infección por CMV, aunque sí pueden encontrarse discretas alteraciones inmunológicas, como la presencia de factor reumatoide o anticuerpos antinucleares. Algunas veces puede encontrarse anemia hemolítica, trombocitopenia o alteraciones neurológicas (v.gr., síndrome de Guillain-Barré) o de otros órganos (hígado, pulmón), que son graves.²⁶ Las infecciones agudas se resuelven en 2 a 4 semanas, aunque la excreción viral y la astenia posinfecciosa se prolongan por meses.

Los sitios de infección latente son poco conocidos, aunque es probable que el CMV permanezca en varios tipos celulares de diferentes órganos. Si el aparato inmunológico del huésped se ve comprometido, el virus se reactiva, aumenta su replicación y puede producir varios síndromes. La replicación del CMV puede deprimir aún más las defensas del huésped, ocasionando una grave disminución linfocitaria, que puede favorecer la infección por protozoarios oportunistas (v.gr., *Pneumocystis carinii* y *Toxoplasma gondii*), hongos o bacterias. El mecanismo por el que la replicación del CMV inhibe las respuestas del huésped es complejo y se relaciona con interacciones del virus con linfocitos y monocitos-macrófagos.

El CMV parece ser el virus patógeno más importante en los receptores de trasplantes de órganos. En estos pacientes se presenta fiebre y leucopenia, que puede progresar hacia la neumonitis y, con menor frecuencia, a la enfermedad diseminada. El periodo de mayor riesgo comprende de 1 a 4 meses después del trasplante y parece estar asociado con el grado de inmunosupresión del huésped. El CMV puede también aumentar el riesgo de pérdida del injerto después del trasplante de órganos.²⁷ La neumonía por CMV se observa en alrededor del 20 por ciento de los trasplantes de médula ósea, y la mortalidad de estos casos es cercana al 90 por ciento.²⁸

El CMV se considera un patógeno importante en los pacientes con SIDA. Este virus contribuye también a la inmunosupresión que se presenta en estos pacientes, y además puede causar enfermedad diseminada que afecta pulmones, tubo digestivo, sistema nervioso central y ojos. Por lo menos el 50 por ciento o más de los pacientes presentan datos de infección por CMV en el estudio de necropsia.²⁹ Pueden existir úlceras en el esófago, estómago, intestino delgado o colon, con hemorragia o perforación subsecuente.³⁰ Es indispensable diagnosticar la polineuropatía por CMV en estos casos, porque este padecimiento es potencialmente reversible con el tratamiento.^{31,32} En forma semejante, la retinitis por CMV es una causa importante de ceguera en los pacientes con SIDA.³³ Las lesiones iniciales de esta complicación consisten en

pequeñas zonas blanquecinas de necrosis de la retina que se extienden de manera centrífuga; estas lesiones se acompañan después de hemorragia, envainamiento de los vasos y edema retiniano [ver figura 5]. Se ha observado que el CMV potencia la replicación in vitro del VIH y viceversa. Es posible que estas interacciones ocurran en órganos infectados por los dos virus (v.gr., la retina y cerebro de un paciente con SIDA infectado por CMV). Dos formas de encefalitis por CMV son clínica y patológicamente distinguibles en los pacientes con SIDA: la encefalitis micronodular multifocal, que recuerda a la encefalitis por VIH y se presenta con demencia progresiva, y la ventriculoencefalitis, que se caracteriza por deficiencias agudas de los nervios craneales, ventriculomegalia, nistagmus, letargo y desorientación.^{32,34}



DIAGNOSTICO

La infección por CMV no puede diagnosticarse con seguridad basándose únicamente en los hallazgos clínicos. El virus puede detectarse en diversas secreciones y tejidos infectados, pero la identificación definitiva puede tardar varias semanas. El uso de análisis por centrifugación e inmunohistoquímico para la detección temprana de los antígenos del CMV puede facilitar el diagnóstico rápido, lo mismo que la aplicación de ensayos de inmunofluorescencia o RCP en plasma o leucocitos de sangre periférica.³⁵⁻³⁷ La demostración de la viremia es un mejor indicador de infección aguda que la detección del virus en orina o saliva. El uso de RCP para detectar ADN de CMV en el LCR es útil en el diagnóstico de encefalitis y polirradiculopatía por este virus.^{32,34}

PREVENCION Y TRATAMIENTO

Varias medidas profilácticas, específicas e inespecíficas, para prevenir la infección por CMV se encuentran en estudio. La inmunoglobulina anti-CMV es útil en algunos receptores de médula ósea y riñón seronegativos.³⁸ El hecho de que los donadores de tejidos (órganos y sangre) y sus respectivos receptores sean seronegativos también puede reducir el riesgo de transmisión. El uso de sangre que ha sido congelada y descongelada, lavada con solución salina o filtrada a través de una fibra de algodón puede prevenir la infección por CMV relacionada a la transfusión.

El ganciclovir, que es un análogo de la desoxiguanosina, es un tratamiento eficaz para la retinitis por CMV³³ y se encuentra en estudio para el tratamiento de otras infecciones graves en pacientes inmunosuprimidos. Cuando se administra por vía intravenosa (5 mg/kg dos veces al día), se observa estabilización o mejoría de la infección en más del 80 por ciento de los pacientes con retinitis por CMV. Sin embargo, es necesario el tratamiento prolongado para mantener la mejoría, aunque es frecuente la neutropenia producida por el medicamento. El tratamiento profiláctico o supresor con ganciclovir puede ser útil en los pacientes de alto riesgo, como en los receptores de trasplante cardíaco o de médula ósea que son seropositivos para CMV. Puede ocurrir resistencia al medicamento durante el tratamiento.³⁹ También se ha demostrado que el foscarnet es útil como agente terapéutico para la retinitis por CMV. En un estudio comparativo de foscarnet y ganciclovir en pacientes con SIDA, el foscarnet se asoció con una mayor supervivencia que el ganciclovir.⁴⁰ El foscarnet es útil también en cepas de CMV resistentes a ganciclovir, lo mismo que el cidofovir, que ha sido autorizado para el tratamiento del CMV.

El ganciclovir oral fue autorizado para usarse en los Estados Unidos en 1995. Aunque los niveles sanguíneos de aciclovir oral son inadecuados para el tratamiento agudo de la retinitis por CMV, el fármaco puede ser útil tanto para profilaxis como para mantenimiento supresor.

Virus de Epstein-Barr

El virus de Epstein-Barr (VEB) tiene un tropismo celular muy estrecho; por lo general se encuentra limitado a los linfocitos B humanos y a las células epiteliales de la nasofaringe y el cérvix uterino. Es la causa de la mononucleosis infecciosa con anticuerpos heterófilos positivos, aunque también se le han atribuido otros trastornos, incluyendo el linfoma de Burkitt, el carcinoma nasofaríngeo y diversos padecimientos linfoproliferativos de linfocitos B y tal vez de linfocitos T.

ETIOLOGIA Y EPIDEMIOLOGIA

El VEB se excreta en algún momento de la orofaringe de cerca del 15 por ciento de la población adulta seropositiva. La excreción es más frecuente en pacientes con mononucleosis infecciosa y en pacientes inmunocomprometidos, tales como receptores de riñón y pacientes con SIDA. La transmisión requiere contacto estrecho, habitualmente oral-oral, con el individuo excretor de VEB. En raras ocasiones el virus se transmite por otras vías, como la transfusión de sangre. En un estudio realizado se demostró la presencia de infección por VEB en 5 de 28 mujeres con sospecha de mononucleosis infecciosa o que asistían a una clínica para enfermedades venéreas; este hallazgo sugiere la posibilidad de transmisión genital del VEB a la pareja sexual y al recién nacido.⁴¹

La prevalencia de anticuerpos está en relación con el nivel socioeconómico. En los países subdesarrollados la mayoría de la población ha sido expuesta a edad temprana. En los Estados Unidos, aproximadamente el 50 por ciento de la población se seroconvierte a la edad de 5 años; hay también un alto índice de seroconversión en la adolescencia y en los adultos jóvenes. La mononucleosis infecciosa clínica se observa en individuos que se infectan durante la segunda década de la vida; en personas menores la infección primaria suele ser asintomática. Por lo tanto, la mayoría de los casos de mononucleosis infecciosa ocurren en el estrato socioeconómico alto de las naciones desarrolladas, donde la transmisión por lo común se retrasa hasta después de los 10 años. Alrededor del 12 por ciento de los estudiantes adultos jóvenes susceptibles se seroconvierten cada año, y cerca del 50 por ciento de ellos desarrollan mononucleosis infecciosa.⁴² Por lo tanto, la infección por VEB tiene importantes implicaciones en salud pública para la población de adultos jóvenes, incluyendo a estudiantes y a personal militar.

PATOGENIA

Después de la replicación inicial en las células epiteliales de la nasofaringe el virus infecta los linfocitos B, que llevan la infección a otras partes del cuerpo. En la nasofaringe el virus se replica activamente; en cambio, en los linfocitos B existe el genoma viral, pero las partículas virales maduras e infectantes no se producen. El linfocito B puede mantener en su interior al virus por periodos de tiempo prolongados. En las células en las que el VEB permanece latente su ADN existe como un episoma circular, en las que se produce el virus infectante el ADN se encuentra en forma lineal. Las células B infectadas se conocen como immortalizadas (i.e., capaces de proliferación continua) y pueden producir diversos anticuerpos como consecuencia de la activación policlonal de las células B. Uno de los anticuerpos que producen, el anticuerpo heterófilo, es un marcador diagnóstico útil de infección. Una vez que se inicia la infección el huésped monta una respuesta de células T contra nuevos antígenos en las células infectadas y una respuesta de anticuerpos de células B contra varios antígenos asociados al VEB, incluyendo el antígeno de la cápside viral, el antígeno temprano y el antígeno nuclear del Epstein-Barr.⁴³ Los patrones de anticuerpos varían de acuerdo con el estadio de la infección y el síndrome expresado (ver adelante).

DATOS CLINICOS

La edad y la inmunocompetencia influyen mucho en la expresión de la infección por VEB. Los niños pequeños suelen tener infecciones asintomáticas o triviales y con frecuencia no producen anticuerpos heterófilos. En los ancianos la infección por VEB puede presentarse como un síndrome febril persistente que es negativo para los anticuerpos heterófilos. La manifestación clínica más importante de la infección primaria por VEB es el síndrome de mononucleosis infecciosa. Los pacientes sufren fiebre, faringitis y linfadenopatía. Otras manifestaciones menos frecuentes son hepatoesplenomegalia, enantema en el paladar, edema periorbitario e ictericia. En el 10 por ciento de los pacientes se observa una erupción

máculopapular, especialmente en aquellos a los que se administra ampicilina. Los hallazgos hematológicos incluyen linfocitosis, más del 10 por ciento de los leucocitos de sangre periférica son linfocitos atípicos. El recuento leucocitario total puede ser bajo, normal o alto; del 60 al 90 por ciento de los pacientes cursan con neutropenia total o relativa. La trombocitopenia también es común y las enzimas hepatocelulares están elevadas en cerca del 90 por ciento de los pacientes. Es frecuente que existan crioproteínas y anticuerpos antigranulocitos, aunque suelen ser de poca importancia.

La mayoría de los casos de mononucleosis infecciosa se resuelven en 1 a 3 semanas, aunque el malestar general y la fatiga pueden persistir varias semanas o meses. Las complicaciones del síndrome pueden verse prácticamente en cualquier órgano. El crecimiento de las amígdalas puede ser tan grande que dificulte la respiración. La ruptura del bazo es rara, pero debe tenerse en mente cuando se presenta dolor abdominal, sobre todo en la segunda y tercera semanas. Estos pacientes sufren dolor en el cuadrante superior izquierdo del abdomen, con signos de irritación peritoneal y caída del hematocrito. Si el diagnóstico se confirma, debe realizarse esplenectomía lo más pronto posible.

COMPLICACIONES

Se observan complicaciones neurológicas en menos del 1 por ciento de los pacientes, e incluyen encefalitis, meningitis aséptica, mielitis transversa, síndrome de Guillain-Barré, neuritis óptica y neuropatías periféricas. La encefalitis del VEB se presenta con frecuencia como cerebelitis, pero puede también manifestarse en forma parecida a la lesión del lóbulo temporal característica de la encefalitis herpética. A pesar de la gravedad de las complicaciones neurológicas la mayoría de los pacientes que sufren éstas se recuperan por completo.

Por lo general, durante la segunda o tercera semana de la enfermedad puede haber anemia hemolítica autoinmune mediada por aglutininas al frío dirigidas contra los antígenos i. Es más rara la aparición de anemia aplásica, trombocitopenia asociada con hemorragias y granulocitopenia grave con infecciones agregadas, aunque pueden ser mortales. El VEB se ha detectado en muestras de médula ósea por hibridación in vitro. Las complicaciones cardíacas y pulmonares son raras. También se han descrito úlceras genitales dolorosas de las que se ha identificado el VEB.⁴⁴ Algunas enfermedades anteriormente inexplicables, caracterizadas por fiebre recurrente o persistente, fatiga, mialgias, linfadenopatía, artralgia, faringitis y depresión, han sido relacionadas con la infección activa por VEB y la incapacidad de producir anticuerpos contra el polipéptido K del antígeno nuclear viral.⁴⁵

Los huéspedes inmunocomprometidos son susceptibles a los devastadores síndromes linfoproliferativos por VEB. Una enfermedad familiar ligada al cromosoma X denominada síndrome de Duncan se asocia con mononucleosis infecciosa mortal, con agammaglobulinemia y linfoma; todas estas enfermedades están en relación con una infección por VEB en individuos genéticamente predispuestos. Los receptores de trasplantes a quienes se está administrando ciclosporina y los pacientes con SIDA pueden en ocasiones desarrollar infecciones graves por VEB que culminan en síndromes linfoproliferativos de células B.

La naturaleza de la asociación entre VEB, el linfoma de Burkitt y el carcinoma nasofaríngeo aún no se resuelve. Casi todos los pacientes africanos con linfoma de Burkitt y todos los pacientes asiáticos con carcinoma de nasofaringe, tienen elevación de los títulos de anticuerpos contra VEB, y se encuentra ADN del virus en el tumor. Sin embargo, no está muy claro si el virus interviene en la etiología de estas neoplasias.⁴⁶ El VEB también se ha relacionado con linfomas primarios de células B del sistema nervioso central y con algunos linfomas de células T, con tumores del músculo liso y con enfermedad de Hodgkin.⁴⁷⁻⁴⁹

DIAGNOSTICO

En la mayoría de los casos de mononucleosis infecciosa el diagnóstico se hace con la detección de anticuerpos heterófilos y la presencia en un frotis de sangre periférica de más del 10 por ciento de linfocitos atípicos. Los anticuerpos heterófilos, que

se detectan mediante Monospot o pruebas en placa, no están dirigidos contra antígenos virales, sino contra antígenos eritrocitarios de diversas especies, como ovejas, caballos y cabras. Estos reactantes de fase aguda, que se presentan en el 90 por ciento de los casos en algún momento de la enfermedad, deben distinguirse de los anticuerpos Forssman que ocurren naturalmente y de los anticuerpos presentes en pacientes con enfermedad del suero; la diferenciación se logra con pruebas apropiadas de absorción. Los anticuerpos heterófilos pueden estar presentes desde el inicio del cuadro clínico, o aparecer en etapas tardías del padecimiento; es habitual que desaparezcan de tres a cuatro meses después de haberse iniciado la enfermedad, aunque pueden persistir por periodos de tiempo más largo. Son raras las pruebas falsas positivas.

La medición de anticuerpos específicos contra VEB es útil en los casos negativos a anticuerpos heterófilos y en otros síndromes por VEB. Los anticuerpos contra la cápside viral se desarrollan en el 85 por ciento de los pacientes desde su visita inicial al médico. La presencia de anticuerpos IGM contra la cápside viral sugiere infección aguda, mientras que los anticuerpos IgG sugieren infección antigua. Los anticuerpos contra el antígeno temprano pueden aparecer transitoriamente en la infección aguda, y también se encuentran en pacientes con la variedad africana del linfoma de Burkitt y en los pacientes con carcinoma nasofaríngeo. Los anticuerpos contra el antígeno nuclear aparecen en forma tardía y persisten durante la recuperación. El patrón de anticuerpos específicos contra VEB sugiere la etapa de la infección.

Los cultivos por lo común no son útiles en el diagnóstico. Aunque es posible aislar el VEB de la nasofaringe, las técnicas de cultivo son complicadas y tardadas.

TRATAMIENTO

El tratamiento actual es de sostén. La administración de esteroides puede ser útil en ciertas situaciones, como por ejemplo cuando hay obstrucción de la vía aérea, trombocitopenia grave o anemia hemolítica. Son adecuados los tratamientos cortos (1 a 2 semanas). Los fármacos antivirales específicos como el aciclovir no se recomiendan para el tratamiento de la mayoría de los trastornos relacionados con el VEB. Aunque el aciclovir intravenoso puede reducir la excreción del virus en los pacientes con mononucleosis infecciosa, la utilidad clínica parece ser mínima. La infusión de leucocitos donadores ha sido útil en algunas enfermedades linfoproliferativas relacionadas con VEB después del trasplante de médula ósea.⁵⁰

Herpesvirus humano tipo 6

En 1986 el herpesvirus humano tipo 6 fue aislado de leucocitos de la sangre periférica de seis personas con diversos trastornos proliferativos.⁵¹ Al principio se le denominó virus linfotrópico B humano, sin embargo fue reclasificado después de que algunos estudios demostraron que el virus se replicaba en células derivadas de linfocitos T.⁵² Varios tipos de virus se han obtenido de pacientes en diferentes partes del mundo; todos son similares en la estructura del ADN y muestran reactividad inmunológica cruzada entre sí, que se observa con otros herpesvirus. Se conocen dos variantes genéticamente distintas de HVH-6, el HVH-6A y el HVH-6B, aunque la enfermedad se asocia principalmente con la infección por HVH-6B.⁵³ El HVH-6A puede tener un mayor neurotropismo.⁵⁴

La infección por HVH-6 típicamente ocurre durante la infancia al disminuir el nivel de anticuerpos maternos. La infección puede manifestarse como exantema súbito (roséola infantil), una enfermedad frecuente en la niñez que se caracteriza por fiebre seguida de erupción cutánea, o una enfermedad febril sin erupción pero con frecuencia seguida de convulsiones febriles.⁵⁵ El HVH-6 puede transmitirse por la saliva⁵⁶ y quizá por secreciones genitales,⁵⁷ y puede causar un síndrome semejante a mononucleosis.⁵⁸ Hasta el 80 por ciento de los adultos son seropositivos para el HVH-6. En pacientes inmunosuprimidos el HVH-6 puede asociarse con neumonitis o enfermedad diseminada.⁵⁹⁻⁶¹

Herpesvirus humano tipo 7

En 1990 se aisló otro herpesvirus humano linfotrópico, llamado en primera instancia HVH-7, de las células T obtenidas de

un hombre sano de 26 años.⁶² Sin embargo, no se ha determinado la función que desempeña en el desarrollo de enfermedades en humanos, aunque aparece con frecuencia en la saliva de adultos sanos.⁶³ El genoma del HVH-7 puede detectarse también en leucocitos de sangre periférica y secreciones del cérvix. Es posible que el HVH-7 cause algunos casos de roseola o convulsiones por fiebre.^{64,65}

Herpesvirus humano tipo 8

Varios reportes a finales de 1994 y 1995 proporcionan evidencias convincentes de secuencias únicas semejantes a las de los herpesvirus en el SK y en el tejido de linfoma de pacientes con SIDA.⁶⁶⁻⁶⁹ Usando análisis de diferencia representacional, los investigadores encontraron que más del 90 por ciento del tejido de SK estudiado contenía estas secuencias, y el tejido control apropiado fue negativo, excepto por el 15 por ciento del tejido no-SK de pacientes con SIDA.⁶⁶ Las mismas secuencias de ADN semejantes a herpesvirus se han reportado después en tejido de SK de pacientes que no tienen SIDA⁶⁷⁻⁶⁹ y en la biopsia de ganglios linfáticos de pacientes con enfermedad de Castleman multicéntrica.⁷⁰

El HVH-8 se ha propagado en cultivos celulares⁷¹⁻⁷³ y se parece mucho a herpesvirus gama recién identificados de monos rhesus.⁷⁴ Se han desarrollado varios estudios serológicos.⁷⁵⁻⁷⁷ Uno, que detecta anticuerpos contra un antígeno nuclear asociado a latencia, encuentra seropositividad en el 1 a 2 por ciento de los donadores de sangre VIH negativos, en 30 por ciento de los hemofílicos VIH positivos, receptores de transfusión y mujeres, y en más del 80 por ciento de los pacientes con infección por VIH y SK.

El papel etiológico del HVH-8 en el SK u otras condiciones no se ha establecido, aunque es clara la evidencia de una asociación. Los estudios de susceptibilidad del HVH-8 a los medicamentos antivirales sugieren resistencia relativa al aciclovir y penciclovir pero susceptibilidad al ganciclovir, foscarnet y cidofovir.^{78,79}

Bibliografía

1. Whitley RJ, Kimberlin DW, Roizman B: Herpes simplex viruses. Clin Infect Dis 26:541, 1998 [PMID 9524821]
2. Fleming DT, McQuillan GM, Johnson RE, et al: Herpes simplex virus type 2 in the United States, 1976 to 1994. N Engl J Med 337:1105, 1997 [PMID 9329932]
3. Wald A, Corey L, Cone R, et al: Frequent genital herpes simplex virus 2 shedding in immunocompetent women-effect of acyclovir treatment. J Clin Invest 99:1092, 1997 [PMID 9062368]
4. Sucato G, Wald A, Wakabayashi E, et al: Evidence of latency and reactivation of both herpes simplex virus (HSV)-1 and HSV-2 in the genital region. J Infect Dis 177:1069, 1998
5. Tedder DG, Ashley R, Tyler KL, et al: Herpes simplex virus infection as a cause of benign recurrent lymphocytic meningitis. Ann Intern Med 121:334, 1994 [PMID 8042822]
6. Murakami S, Mizobuchi M, Nakashiro Y, et al: Bell palsy and herpes simplex virus: identification of viral DNA in endoneurial fluid and muscle. Ann Intern Med 124:27, 1996

7. Yamamoto LJ, Tedder DG, Ashley R, et al: Herpes simplex virus type 1 DNA in cerebrospinal fluid of a patient with Mollaret's meningitis. *N Engl J Med* 325:1082, 1991 [PMID 1653900]
8. Brown ZA, Vontver LA, Benedetti J, et al: Effects on infants of a first episode of genital herpes during pregnancy. *N Engl J Med* 317:1246, 1987 [PMID 2823137]
9. Prober CG, Corey L, Brown ZA, et al: The management of pregnancies complicated by genital infections with herpes simplex virus. *Clin Infect Dis* 15:1031, 1992 [PMID 1457634]
10. Frenkel LM, Garratty EM, Shen JP, et al: Clinical reactivation of herpes simplex virus type 2 infection in seropositive women with no history of genital herpes. *Ann Intern Med* 118:414, 1993 [PMID 8439114]
11. Whitley R, Arvin A, Prober C, et al: Predictors of morbidity and mortality in neonates with herpes simplex virus infections. *N Engl J Med* 324:450, 1991 [PMID 1988830]
12. Libman MD, Dascal A, Kramer MS, et al: Strategies for the prevention of neonatal infection with herpes simplex virus: a decision analysis. *Rev Infect Dis* 13:1093, 1991 [PMID 1663650]
13. Erlich KS, Mills J, Chatis P, et al: Acyclovir-resistant herpes simplex virus infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 320:293, 1989 [PMID 2536136]
14. Swetter SM, Hill EL, Kern ER, et al: Chronic vulvar ulceration in an immunocompetent woman due to acyclovir-resistant, thymidine kinase deficient herpes simplex virus. *J Infect Dis* 177:543, 1998 [PMID 9498430]
15. Safrin S, Crumpacker C, Chatis P, et al: A controlled trial comparing foscarnet with vidarabine for acyclovir-resistant mucocutaneous herpes simplex in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 325:551, 1991 [PMID 1649971]
16. Kust RG, Straus SE: Postherpetic neuralgia-pathogenesis, treatment and prevention. *N Engl J Med* 335:32, 1996
17. Enders G, Miller E, Craddock-Watson J, et al: Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet* 334:1548, 1994
18. Burke DG, Kalayjian RC, Vann VR, et al: Polymerase chain reaction detection and clinical significance of varicella zoster virus in cerebrospinal fluid from human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis* 176:1080, 1997 [PMID 9333172]
19. Varicella vaccine. *Med Lett Drugs Ther* 37:55, 1995
20. Shepp DH, Dandliker PS, Meyers JD: Treatment of varicella-zoster virus infection in severely immunocompromised patients: a randomized comparison of acyclovir and vidarabine. *N Engl J Med* 314:208, 1986 [PMID 3001523]
21. Wood MJ, Johnson RW, McKendrick MW, 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]
22. Whitley RJ, Weiss H, Gnann JW Jr, et al: Acyclovir with and without prednisone for the treatment of herpes zoster-a randomized placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 125:376, 1996
23. Safrin S, Berger TG, Gilson I, et al: Foscarnet therapy in five patients with AIDS and acyclovir-resistant varicella-zoster virus infection. *Ann Intern Med* 115:19, 1991 [PMID 1646585]

24. Tyring S, Barbarash RA, Nahlik JE, 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]
25. Beutner KL, Friedman DJ, Forszpaniak C, et al: Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob Agents Chemother* 39:1546, 1995
26. Eddleston M, Peacock S, Juniper M, et al: Severe cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. *Clin Infect Dis* 24:52, 1997 [PMID 8994755]
27. de Otoro J, Gavalda J, Murio E, et al: Cytomegalovirus disease as a risk factor for graft loss and death after orthotopic liver transplantation. *Clin Infect Dis* 26:865, 1998
28. Meyers JD, Flournoy N, Thomas ED: Nonbacterial pneumonia after allogeneic marrow transplantation: a review of ten years' experience. *Rev Infect Dis* 4:1119, 1982 [PMID 6296961]
29. Jacobson MA, Mills J: Serious cytomegalovirus disease in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): clinical findings, diagnosis, and treatment. *Ann Intern Med* 108:585, 1988
30. Goodgame RW: Gastrointestinal cytomegalovirus disease. *Ann Intern Med* 119:924, 1993
31. Kim YS, Hollander H: Polyradiculopathy due to cytomegalovirus: report of two cases in which improvement occurred after prolonged therapy and review of the literature. *Clin Infect Dis* 17:32, 1993 [PMID 8394748]
32. Arribas JR, Storch GA, Clifford DB, et al: Cytomegalovirus encephalitis. *Ann Intern Med* 125:577, 1996
33. Jacobson M: Treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 337:105, 1997
34. McCutchan JA: Cytomegalovirus infections of the nervous system in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 20:747, 1995
35. Humar A, Wood S, Lipton J, et al: Effect of cytomegalovirus infection on 1-year mortality rates among recipients of allogeneic bone marrow transplants. *Clin Infect Dis* 26:606, 1998
36. Spector SA, Wong R, Hsia K, et al: Plasma cytomegalovirus (CMV) DNA load predicts CMV disease and survival in AIDS patients. *J Clin Invest* 101:497, 1998 [PMID 9435323]
37. Bowen EF, Emery VC, Wilson P, et al: Cytomegalovirus polymerase chain reaction viraemia in patients receiving ganciclovir maintenance therapy for retinitis. *AIDS* 12:605, 1998 [PMID 9583600]
38. Bowden RA, Sayers M, Flournoy N, et al: Cytomegalovirus immune globulin and seronegative blood products to prevent primary cytomegalovirus infection after marrow transplantation. *N Engl J Med* 314:1006, 1998
39. Jabs DA, Enger C, Dunn JP, et al: Cytomegalovirus retinitis and viral resistance: ganciclovir resistance. *J Infect Dis* 177:770, 1998 [PMID 9498461]
40. Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group in Collaboration with the 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

41. Sixbey JW, Lemon SM, Pagano JS: A second site for Epstein-Barr virus shedding: the uterine cervix. *Lancet* 2:1122, 1986 [PMID 2877273]
42. Sawyer RN, Evans AS, Niederman JC, et al: Prospective studies of a group of Yale University freshmen: I. Occurrence of infectious mononucleosis. *J Infect Dis* 123: 263, 1971
43. Cohen JL: Epstein-Barr virus and the immune system. *JAMA* 278:510, 1997
44. Portnoy J, Ahronheim GA, Ghibu F, et al: Recovery of Epstein-Barr virus from genital ulcers. *N Engl J Med* 311:966, 1984 [PMID 6088983]
45. Schooley RT, Carey RW, Miller G, et al: Chronic Epstein-Barr virus infection associated with fever and interstitial pneumonitis: clinical and serologic features and response to antiviral chemotherapy. *Ann Intern Med* 104:636, 1986 [PMID 3008616]
46. Razzouk BI, Srinivas S, Sample CE, et al: Epstein-Barr virus DNA recombination and loss in sporadic Burkitt's lymphoma. *J Infect Dis* 173:529, 1996 [PMID 8627013]
47. McClair KL, Leach CT, Jenson HB, et al: Association of Epstein-Barr virus with leiomyosarcomas in young people with AIDS. *N Engl J Med* 332:12, 1995
48. Lee ES, Locker J, Nalesnik M, et al: The association of Epstein-Barr virus with smooth-muscle tumors occurring after organ transplantation. *N Engl J Med* 332:19, 1995 [PMID 7990861]
49. Dockrell DH, Strickler JG, Paya CV: Epstein-Barr virus-induced T cell lymphoma in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 26:180, 1998 [PMID 9455529]
50. Papadopoulos EB, Ladanyi M, Emanuel D, 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]
51. Salahuddin SZ, Ablashi DV, Markham PD, et al: Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science* 234:596, 1986 [PMID 2876520]
52. Lopez C, Pellett P, Stewart J, et al: Characteristics of human herpesvirus-6. *J Infect Dis* 157:1271, 1988 [PMID 3259614]
53. Inoue N, Dambaugh TR, Pellett PE: Molecular biology of human herpesviruses 6A and 6B. *Infect Agents Dis* 2:343, 1994
54. Hall CB, Caserta MT, Schnabel KC, et al: Persistence of human herpesvirus 6 according to site and variant: possible greater neurotropism of variant A. *Clin Infect Dis* 26:132, 1998
55. Hall CB, Long CE, Schnabel KC, et al: Human herpesvirus-6 infection in children: a prospective study of complications and reactivation. *N Engl J Med* 331:432, 1994 [PMID 8035839]
56. Levy J, Ferro F, Greenspan D, et al: Frequent isolation of HHV6 from saliva and high prevalence of the virus in the population. *Lancet* 335:1047, 1990 [PMID 1970369]

57. Leach CT, Newton ER, McParlin S, et al: Human herpesvirus 6 infection of the female genital tract. *J Infect Dis* 169:1281, 1994 [PMID 8195604]
58. Akashi K, Eizuru Y, Sumiyoshi Y, 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]
59. Cone RW, Hackman RC, Huang MLW, et al: Human herpesvirus 6 in lung tissue from patients with pneumonitis after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 329:156, 1993 [PMID 8390614]
60. Knox KK, Carrigan DR: Disseminated active HHV-6 infections in patients with AIDS. *Lancet* 343:577, 1994 [PMID 7906332]
61. Singh N, Carrigan DR: Human herpesvirus-6 in transplantation: an emerging pathogen. *Ann Intern Med* 124:1065, 1996 [PMID 8633821]
62. Frenkel N, Schirmer EC, Wyatt LS, et al: Isolation of a new herpesvirus from human CD4⁺ T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:748, 1990 [PMID 2153965]
63. Wyatt LS, Frenkel N: Human herpesvirus 7 is a constitutive inhabitant of adult human saliva. *J Virol* 66:3206, 1992 [PMID 1348548]
64. Levy JA: Three new human herpes viruses (HHV 6, 7, and 8). *Lancet* 349:558, 1997
65. Hall CB: Human herpesviruses at sixes, sevens, and more. *Ann Intern Med* 127:481, 1997
66. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, et al: Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 266:1865, 1994 [PMID 7997879]
67. Moore PS, Chang Y: Detection of herpesvirus-like DNA sequences in Kaposi's sarcoma in patients with and those without HIV infection. *N Engl J Med* 332:1181, 1995 [PMID 7700310]
68. Cesarman E, Chang Y, Moore PS, et al: Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity-based lymphomas. *N Engl J Med* 332:1186, 1995
69. Huang YQ, Li JJ, Kaplan MH, et al: Human herpesvirus-like nucleic acid in various forms of Kaposi's sarcoma. *Lancet* 345:759, 1995 [PMID 7891487]
70. Soulier J, Grollet L, Oksenhendler E, et al: Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castleman's disease. *Blood* 86:1276, 1995 [PMID 7632932]
71. Renne R, Zhong W, Herndier B, et al: Lytic growth of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8) in culture. *Nat Med* 2:342, 1996 [PMID 8612236]
72. Foreman KE, Friborg J Jr, Kong WP, et al: Propagation of a human herpesvirus from AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med* 336:163, 1997 [PMID 8988896]
73. Vierra J, Huang ML, Koelle DM, et al: Transmissible Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8) in saliva of men with a history of Kaposi's sarcoma. *J Virol* 71:7083, 1997

74. Desrosiers RC, Sasseville VG, Czajak SC, et al: A herpesvirus of rhesus monkeys related to the human Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *J Virol* 71:9764, 1997 [PMID 9371642]
75. Kedes DH, Ganem D, Ameli N, et al: The prevalence of serum antibody to human herpesvirus 8 (Kaposi sarcoma-associated herpesvirus) among HIV-seropositive and high-risk HIV-seronegative women. *JAMA* 277:478, 1997 [PMID 9020272]
76. Lennett E, Blackbourn DJ, Levy JA: Antibodies to human herpesvirus type 8 in the general population and in Kaposi's sarcoma patients. *Lancet* 348:858, 1996
77. Gao SJ, Kingsley L, Hoover DR, et al: Seroconversion to antibodies against Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-related latent nuclear antigens before the development of Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med* 335:233, 1996 [PMID 8657239]
78. Kedes DH, Ganem D: Sensitivity of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus replication to antiviral drugs: implications for potential therapy. *J Clin Invest* 99:2082, 1997 [PMID 9151779]
79. Neyts J, De Clercq E: Antiviral drug susceptibility of human herpesvirus 8. *Antimicrob Agents Chemother* 41:2754, 1997 [PMID 9420052]

Figuras



Figura 1 Lesiones genitales por herpes simple Las lesiones genitales por herpes simple en los hombres se presentan a menudo como vesículas agrupadas en la base del pene.



Figura 2 Herpes perianal Las infecciones perianales por herpes simple en pacientes inmunocomprometidos pueden ser graves y prolongadas.

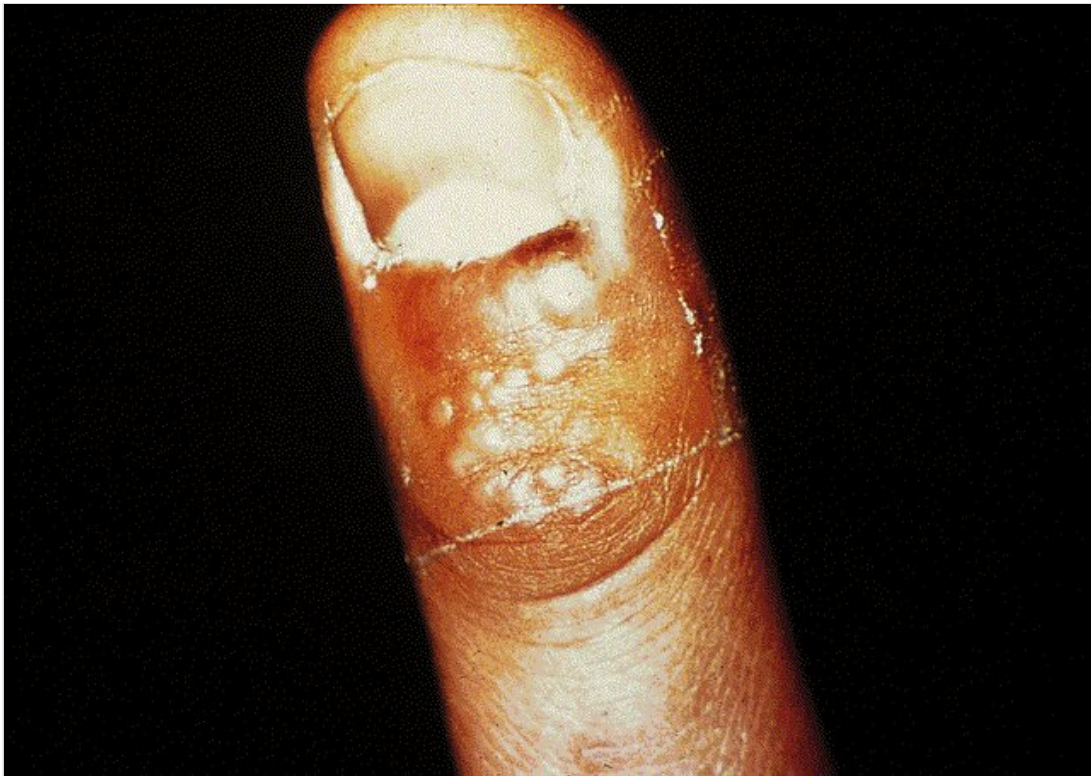


Figura 3 Paroniquia herpética Las paroniquias herpéticas en los dedos de las manos con frecuencia se diagnostican erróneamente como infecciones estafilocócicas.



Figura 4 Lesiones por herpes zoster El herpes zoster tiene sobre todo localización torácica y distribución en dermatomas. Puede ocurrir diseminación cutánea, como se observa en este paciente, así como visceral, cuando la inmunidad está gravemente alterada.



Figura 5 Retinitis por citomegalovirus La retinitis por citomegalovirus puede producir hemorragias, exudados y eventualmente ceguera.

XXVIII INFECCIONES POR VIRUS ENTERALES

DRA. CHRISTINE A. WANKE

DRA. MARY A. ALBRECHT

Las infecciones por virus enterales ocurren en todo el mundo, afectan a todos los grupos de edad y son causadas por un grupo diverso de virus que se replican de preferencia en el tubo digestivo de los humanos. La infección con estos virus enterales causa muy diversos síndromes clínicos, incluyendo cuadros diarreicos e infecciones con manifestaciones extraintestinales.

Rotavirus

Fue en Australia, en 1973, donde se identificaron por primera vez partículas semejantes al reovirus por medio del estudio bajo microscopía electrónica de muestras de biopsia intestinal tomada de niños con enteritis aguda no bacteriana.¹ La microscopía electrónica reveló que el rotavirus tiene una apariencia en forma de rueda porque su cápside tiene una doble capa. Tiene 70 nm de diámetro y contiene ARN segmentado de doble cadena. Desde el punto de vista serológico y estructural se relaciona con un grupo de virus que infecta a crías de pájaros y mamíferos, incluyendo vacas, cerdos, ovejas, caballos, venados, ratones, conejos y primates no humanos. Los rotavirus se dividen en grupos A a E. El grupo A, que es el más común, se divide en dos subgrupos y en por lo menos 11 serotipos.

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGIA

La infección humana por rotavirus causa diarrea severa en niños pequeños de todo el mundo. En los Estados Unidos se han identificado anticuerpos contra rotavirus en el 90 por ciento de los niños menores de 3 años. Aunque por lo general la infección en adultos es más leve que en los niños, puede ocurrir enfermedad grave por rotavirus entre los adultos. El rotavirus es una causa frecuente de diarrea del viajero y puede presentarse enfermedad severa en pacientes inmunosuprimidos previamente expuestos. El rotavirus también causa diarrea en adultos infectados con VIH.

Al parecer el rotavirus se transmite sobre todo por la vía fecal-oral entre contactos domésticos, guarderías y salas de hospitalización. Sin embargo, se han reportado epidemias originadas en agua contaminada, y las manos, alimentos y fomites pueden servir también como medios de transmisión.² La infección por rotavirus ocurre con más frecuencia durante los meses de invierno en climas templados y tropicales.

PATOGENIA Y MANIFESTACIONES CLINICAS

Los síntomas de la infección por rotavirus (i.e., diarrea líquida y vómito) suelen comenzar 2 a 3 días después de la exposición por la vía fecal-oral. Hasta 10^{13} partículas virales por gramo de heces son excretadas por los individuos infectados 3 a 4 días después de que comienzan los síntomas. La deshidratación puede ser una complicación significativa y la infección por rotavirus se ha asociado con desarrollo de enterocolitis necrosante en neonatos. En niños por lo demás sanos la duración típica del síndrome diarreico por rotavirus es de 2 a 12 días. Sin embargo, los niños inmunosuprimidos tienen riesgo de complicaciones agregadas, y se han notificado infección diseminada con afección hepática y renal, encefalitis y crisis convulsivas, y neumatosis cistoide intestinal.^{3,4}

El examen histológico de las muestras de biopsia de intestino delgado revela alteraciones estructurales que incluyen infiltración mononuclear de la lámina propia y de las microvellosidades, que son escasas e irregulares. Se ha observado alteración funcional del intestino delgado, que incluye menor absorción de la glucosa asociada a sodio, reducción en la actividad de lactasa y sucrasa, y alteración en la permeabilidad intestinal, que se exagera en niños desnutridos.

DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

El diagnóstico de la infección por rotavirus se ha facilitado por el uso de varias pruebas de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) sensibles, específicas y que están disponibles en el comercio. Las nuevas técnicas, que emplean sondas de ADN y reacción en cadena de la polimerasa de la transcriptasa inversa (RCP-TI) constituyen métodos muy sensibles para detectar el rotavirus, pero requieren de la purificación del ARN viral de las heces.⁵⁻⁷

El tratamiento de la diarrea por rotavirus es sobre todo de apoyo. La rehidratación adecuada se logra con soluciones de glucosa y electrolitos si la náusea y el vómito no son severos. En caso contrario se requieren líquidos intravenosos. Los datos preliminares sugieren que el preparado en polvo de *Lactobacillus* humano (*Lactobacillus casei* cepa GC) puede facilitar la recuperación y que el subsalicilato de bismuto puede acortar la evolución del padecimiento (pero no el periodo de eliminación viral).^{8,9} Se ha usado el calostro hiperinmune como tratamiento y para prevención, sin mucho éxito.¹⁰ Los datos in vitro sugieren que la prostaglandina A₁ puede ser un tratamiento alternativo.¹¹

PREVENCION

Con frecuencia la infección por rotavirus estimula coproanticuerpos específicos, que correlacionan con protección a enfermedad sintomática. Sin embargo, el desarrollo de una vacuna contra el rotavirus se ha complicado porque las respuestas protectoras de anticuerpos en los receptores son inconstantes, y varían según la zona geográfica, la edad de los niños con riesgo y las cepas de los rotavirus. La vacuna tetravalente rhesus rotavirus ha sido eficaz en estudios realizados en países desarrollados y recientemente se ha demostrado que protege contra los rotavirus en niños que viven en países en vías de desarrollo.^{12,13} Ha sido principalmente útil contra enfermedad severa, pero se asocia con efectos adversos semejantes a los síntomas de la infección natural.^{14,15} En el 11 por ciento de los niños vacunados ocurre fiebre, irritabilidad y pérdida del apetito después de las primeras tres dosis de la vacuna. En casos raros los niños vacunados deben hospitalizarse para controlar los síntomas. La inmunización pasiva con calostro bovino o huevos que contienen inmunoglobulina específica contra rotavirus ha sido útil en modelos animales y en algunos estudios en humanos y puede constituir una alternativa para proteger a los niños con riesgo alto.¹⁶

Virus Norwalk y agentes relacionados

El agente Norwalk se identificó en forma inicial en 1972 por el estudio bajo microscopio electrónico de muestras de excremento de pacientes con gastroenteritis aguda.¹⁷ Desde entonces, muchos virus con estructura redonda y pequeña (VERP) se han asociado con casos esporádicos o epidemias de diarrea aguda en todo el mundo. Debido a que estos agentes crecen con dificultad en los cultivos de tejido, la microscopía electrónica ha dado la mayoría de la información con la que se cuenta al respecto. Los virus Norwalk y semejantes al Norwalk, incluyendo los agentes Hawaii, Marin County, Taunton y Snow Mountain (llamados así por los sitios de las epidemias), constituyen un grupo característico de patógenos que, por su organización genómica, parecen pertenecer a la familia Caliciviridae.^{18,19} El virus Norwalk ha sido clonado y se ha confirmado que es un ARN virus. Aunque los astrovirus y los calicivirus también se asocian con enfermedad diarreica, son genómicamente diferentes entre sí y los agentes semejantes al Norwalk. Otros VERP, los coronavirus enterales, quizá un parvovirus y los picobirnavirus pueden causar también gastroenteritis no bacteriana aguda.^{20,21}

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGIA

Las evidencias serológicas han implicado a los agentes Norwalk con hasta el 35 por ciento de las epidemias de diarrea aguda en todo el mundo y el 42 por ciento de las enfermedades diarreicas no bacterianas. Típicamente, la exposición al virus Norwalk ocurre por primera vez a los 3 a 4 años de edad y a los 40 años más del 50 por ciento de los adultos han estado expuestos al virus. La transmisión del virus Norwalk y de los agentes relacionados, como el rotavirus, parece ocurrir por vía fecal-oral y por alimentos y agua contaminados. Los agentes semejantes al Norwalk se han asociado con brotes en niños mayores, adolescentes y adultos que parecen haberse infectado a través de alimentos contaminados (v.gr., mariscos, congelados), agua (incluyendo natación en lagos y ríos en los que ha nadado una persona infectada) y hielo comercial.²¹ También es frecuente la transmisión de persona a persona y se han notificado epidemias en escuelas y casas de asistencia.

Los astrovirus, calicivirus y todos los otros VERP se han identificado en epidemias de diarrea aguda en la comunidad y dentro de instituciones de asistencia.^{22,23} Se demostró que la infección por virus Norwalk fue la causa de vómito y diarrea en las tropas que participaron en la Operación Tormenta del Desierto durante la Guerra del Golfo.²⁴ Como en el caso de los rotavirus, los VERP parecen ser más prevalentes durante los meses de invierno.

PATOGENIA Y MANIFESTACIONES CLINICAS

El periodo de incubación del virus Norwalk es de 24 a 48 horas y es rara la eliminación viral después de 72 horas. Los síntomas de la infección parecen ser un poco menos severos que los asociados con rotavirus y duran de 1 a 3 días. El vómito es el síntoma principal de infección con el agente Norwalk y los astrovirus, y es menos importante en la infección por calicivirus. Estos virus provocan también diarrea, dolor abdominal cólico, náusea, malestar y fiebre de poca intensidad. Los cambios histológicos y fisiológicos asociados parecen ser semejantes a los encontrados en infección por rotavirus.²⁵ La duración de la enfermedad puede prolongarse en los pacientes inmunosuprimidos.

DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

Hasta hace poco el diagnóstico de infección por VERP se basaba en los resultados de microscopía inmunoelectrónica y en la detección serológica de la respuesta de anticuerpos.²⁶ En la actualidad la detección y serotipificación de los VERP y todos los virus enterales se ha facilitado por los estudios inmunoenzimáticos, el radioinmunoensayo, las sondas de ácidos nucleicos, las sondas de oligonucleótidos y la RCP-TI.²⁶⁻²⁹

Es poco probable que pueda contarse con una vacuna contra estos agentes por su diversidad y la breve duración de la inmunidad natural. El tratamiento de estas infecciones es de apoyo: se administra rehidratación oral si la náusea y vómito no son severos y líquidos intravenosos en caso contrario. El subsalicilato de bismuto puede aliviar los síntomas, pero no existen evidencias de que modifique la evolución de la enfermedad. El tratamiento antiviral puede tener alguna función en el manejo de estas infecciones en el futuro.³⁰

Enterovirus

Los enterovirus humanos son virus ARN pequeños (28 a 30 nm de diámetro), de una sola cadena y sin cubierta, y junto con los rinovirus pertenecen a la familia Picornaviridae. En la actualidad incluyen 70 serotipos, incluyendo los poliovirus tipo 1 a 3, coxsackievirus tipos A1 a A22 y A24, coxsackievirus tipos B1 a B6, ecovirus tipos 1 a 9, 11 a 27 y 29 a 33 y enterovirus tipos 68 a 71. Los serotipos enterovirales se distinguen por su neutralización con antisueros tipo específico. Las proteínas de la cápside externa de los enterovirus determinan la especie y confieren la antigenicidad y, en parte, el tropismo particular de una cepa individual.

Los enterovirus mejor conocidos son los poliovirus. Los poliovirus causan poliomyelitis, una enfermedad parálitica potencialmente fatal. El gran progreso hacia la erradicación global de la poliomyelitis se ha logrado por medio de programas de vacunación intensivos y a gran escala realizados por la Organización Mundial de la Salud, aunque permanecen

reservorios limitados de poliovirus de tipo nativo en áreas seleccionadas de África que contribuyen a nuevos casos de transmisión de la enfermedad.³¹ En contraste con la marcada reducción en las epidemias de poliomielitis, los enterovirus no polio han aparecido como patógenos potenciales serios. Estos virus se han asociado con epidemias esporádicas de la enfermedad caracterizadas por un espectro diverso de síndromes clínicos.

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGIA

Las infecciones por enterovirus ocurren en todo el mundo, y los humanos son el único reservorio conocido. En forma típica, tienen una incidencia máxima al final del verano y principios del otoño en los climas templados, en el trópico los enterovirus son endémicos todo el año. Se calcula que se presentan alrededor de 30 millones de infecciones por enterovirus no polio cada año en los Estados Unidos. Aunque los adultos demuestran seroprevalencia muy alta, la mayor incidencia de infecciones se presenta en niños pequeños, que pueden ser los vectores primarios de diseminación dentro de la familia. Los enterovirus suelen transmitirse por vía fecal-oral, pero también a través de fomites y aerosoles respiratorios. El hacinamiento, la mala higiene y el clima cálido facilitan las epidemias de enterovirus.

Los enterovirus, que son siempre resistentes a los tratamientos con cloro y ácido, se detectan con facilidad en el agua de drenaje, en donde sus concentraciones varían con la estación, el nivel general de higiene en la población y la prevalencia de los serotipos circulantes en un momento determinado.

Los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades (CDC) en los Estados Unidos ayudan en la identificación de epidemias y definen los síndromes clínicos observados con las cepas enterovirales particulares. Los CDC han reunido un total de 3,209 cepas aisladas reportadas por los laboratorios regionales de salud pública de enero de 1993 a diciembre de 1996. El número de estados que reportó aislamiento de enterovirus disminuyó en forma notable de 25 en 1993 a 14 en 1996, lo que puede limitar la evaluación precisa de las tendencias temporales recientes de las infecciones por enterovirus.³²

PATOGENIA

El periodo de incubación de las infecciones enterovirales suele ser de 2 a 5 días, pero puede prolongarse hasta 10 a 14 días. Los enterovirus pueden aislarse de secreciones faríngeas y de las heces de pacientes con infección clínica o asintomática reciente.

Al inicio los enterovirus se localizan en el tejido linfóide de la faringe y tubo gastrointestinal, en donde ocurren la replicación y eliminación viral subsecuente. La replicación intracelular del virus, con activación de los genes de la célula huésped (v.gr., *c-fos* y *junB*), es crucial para la patogenia de la infección enteroviral.³³ En 2 a 5 días ocurre la viremia, que disemina la infección en forma amplia para afectar el sistema nervioso central, el sistema reticuloendotelial u otros órganos como la piel y el miocardio. Como los poliovirus, ciertos enterovirus no polio, como los enterovirus 71 (EV71) pueden diseminarse por vías neurales para establecer una infección lítica de las células del asta anterior, causando parálisis. En huéspedes por lo demás sanos, el desarrollo de anticuerpos neutralizantes elimina la viremia en 4 a 5 días después de la infección, pero la eliminación fecal puede persistir por semanas. Debido a que los enterovirus dependen de una fase extracelular para diseminarse, son vulnerables durante ese periodo a ser inactivados por anticuerpos neutralizantes. La función importante de los anticuerpos neutralizantes para limitar las infecciones por enterovirus es apoyada por la frecuencia, persistencia y severidad de infecciones en pacientes con agamaglobulinemia ligada al X, que no tienen respuestas de anticuerpos protectores específicos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque la mayoría de las infecciones por enterovirus se manifiestan como enfermedades febriles leves y son clínicamente no aparentes, pueden desarrollarse pródromos agudos y en ocasiones enfermedades graves con secuelas variables. Las

manifestaciones clínicas de la infección por una cepa específica [*ver tabla 1*] puede variar incluso entre los miembros de una familia por factores del huésped y por la tasa de mutación uniformemente alta que tienen los enterovirus durante la replicación dentro del tubo digestivo humano.

Tabla 1 Síndromes clínicos asociados con infecciones por enterovirus

Síndrome	Agente viral más frecuente	Manifestaciones clínicas y de laboratorio	Evolución
Meningitis aséptica	Coxsackievirus A (tipos 2, 4, 7, 9 y 10), coxsackievirus B (tipos 1-6), ecovirus (tipos 4,6,11,16,30 y 33) y EV70 y EV71 y poliovirus (tipos 1-3)	Fiebre, malestar y cefalea Perfil de LCR: 10-500 leucocitos/mm ³ , los polimorfonucleares pueden ser más numerosos que los linfocitos en las primeras 24 hr, después predominan los linfocitos. La concentración de proteínas totales es normal o está poco aumentada, el nivel de glucosa es normal. El diagnóstico se confirma por cultivo del virus en LCR o por RCP	Benigna Deficiencias neurológicas en infantes <1 año
Encefalitis	Coxsackievirus A (tipo 9), coxsackievirus B (tipos 2-5), ecovirus (tipos 4, 9, 11 y 30) y EV71	Suele complicar a la meningitis aséptica Confusión, coma, deficiencias neurológicas focales y hemiparesia Parálisis de nervios craneales Ataxia cerebelosa Convulsiones Perfil de LCR semejante al de la meningitis aséptica	La recuperación suele ser completa Deficiencias neurológicas ocasionales o defunción en niños con encefalitis por EV71
Enfermedad paralítica	Coxsackievirus A (tipos 4, 7 y 9), coxsackievirus B (tipos 2-5), ecovirus (tipos 2, 4, 6, 9, 11 y 30) y EV70 y EV71 y poliovirus (1-3)	La debilidad muscular es común, pero suele ser menos severa que con los poliovirus Parálisis ocasional de nervios craneales y afección bulbar La parálisis completa es poco frecuente	La recuperación suele ser completa En ocasiones se observa parálisis flácida residual en las infecciones por EV70 o EV71
Enfermedad neonatal	Coxsackievirus A (tipos 3, 9 y 16) en forma ocasional con enfermedad esporádica; el coxsackievirus B (tipos 2-5) es común; el ecovirus 11 se aísla sobre todo en epidemias en cunas desde 1968	Fiebre, letargo, dificultad en la alimentación y malestar Síndrome séptico con coagulación intravascular diseminada y hepatitis fulminante Miocarditis y pericarditis	La mortalidad puede ser mayor a 75% Vías de adquisición vertical y nosocomial Los niños infectados de modo vertical por una infección prenatal tardía de la madre suelen tener síndromes enterovirales más severos porque no tienen anticuerpos protectores provenientes del cordón

Miopericarditis	Coxsackievirus A (tipos 4, 9 y 16); coxsackievirus B (tipos 1-6) es el agente más frecuente y ecovirus (tipos 6, 9, 11, 22 y 25)	<i>Neonatos:</i> insuficiencia respiratoria, taquicardia, cardiomegalia e insuficiencia cardíaca congestiva. La infección puede ocurrir al nacimiento o tener un inicio tardío durante los primeros tres meses. Los datos del ECG son anormales <i>Niños mayores y adultos:</i> la presentación más frecuente consiste en pericarditis, más de dos terceras partes de los pacientes son varones. Un pródromo catarral con fiebre, mialgias o infección de las vías respiratorias superiores puede preceder por 7 a 10 días a la miopericarditis. Con frecuencia existen dolor torácico, disnea, fiebre con taquicardia, un frote de fricción pericárdico y alteraciones en el ECG	Mortalidad ~50% La mortalidad aguda es baja (0-5%) y suele ser causada por arritmias El 20% de los pacientes sufren miopericarditis recurrente en 1 año Se desarrolla cardiopatía crónica en el 10% de los pacientes
Pleurodinia	Coxsackievirus B (tipos 1-5) es el más común; coxsackievirus A (tipos 1, 2, 4, 9, 10 y 16); y ecovirus (tipos 6, 9, 11, 22 y 25)	Inicio súbito de fiebre Dolor paroxístico intenso en la caja torácica (más frecuente en adultos) o en la porción superior del abdomen (más en los niños) Aumento ocasional en la creatinina sérica	La enfermedad aguda dura 2-6 días, con recuperación completa Son comunes los episodios recurrentes durante varias semanas
Herpangina	Coxsackievirus B (tipos 1-5) es el agente más común, Coxsackievirus A (tipos 1-2, 4, 9, 10 y 16) y ecovirus (tipo 1 y 6)	Afecta sobre todo a niños entre los 3 y 10 años de edad Inicio súbito con fiebre, ardor faríngeo y odinofagia Lesiones vesiculares (~10-12) en los pilares amigdalinos anteriores y en el paladar blando	Enfermedad autolimitada En ocasiones se asocia con meningitis aséptica
Enfermedad mano-pie y boca	Coxsackievirus A (tipo 1-6), coxsackievirus B (tipos 2 y 5), y EV71	Con más frecuencia en niños < 5 años Fiebre, malestar y ardor bucal Lesiones vesiculares en las superficies dorsales de las manos y pies de la mayoría de los niños y en el 10% de los adultos con enfermedad	Benigna En ocasiones se asocia con meningitis aséptica, miocarditis y encefalitis La enfermedad mano-pie y boca por EV71 puede asociarse con meningoencefalitis severa y parálisis

		Las lesiones de las extremidades suelen ser vesiculares	
		En ocasiones las lesiones intraorales son ulcerativas	
Conjuntivitis hemorrágica aguda	Coxsackievirus (tipo 24), EV70	Inicio súbito del dolor, edema de párpados, fotofobia y conjuntivitis La conjuntivitis hemorrágica aguda asociada a EV70 se manifiesta por hemorragias subconjuntivales prominentes Trasmisión por inoculación a través de los dedos o fomites	Suele haber recuperación completa En las epidemias asociadas de conjuntivitis hemorrágica aguda asociada a EV-70 ocurren en ocasiones complicaciones neurológicas graves (v.gr., parálisis proximal de las extremidades inferiores y de los nervios craneales, en especial del VII par) Las deficiencias neurológicas suelen presentarse 2 semanas después de la conjuntivitis hemorrágica, pero pueden ocurrir antes o durante la enfermedad

La edad, el sexo, el grado de inmunocompetencia, la intensidad del ejercicio y otros varios factores de la célula huésped pueden influir en la severidad de la enfermedad en una persona susceptible. Los niños tienen más riesgo de sufrir infecciones por enterovirus, y los varones son más susceptibles que las mujeres hasta la pubertad. Durante la pubertad y después las mujeres tienen más riesgo que los hombres por una mayor probabilidad de exponerse a niños que eliminan el virus. Las infecciones por enterovirus también parecen más severas en pacientes inmunosuprimidos y en personas que han realizado ejercicio vigoroso antes del inicio de los síntomas. En especial, los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea pueden desarrollar enfermedad diseminada severa.

SINDROMES ENTEROVIRALES

Meningitis

Los enterovirus no polio son responsables del 90 por ciento de todos los casos de meningitis aséptica en el que se identifica el patógeno causal.³⁴ Tanto los coxsackievirus como los echovirus se aíslan con frecuencia en epidemias de meningitis aséptica, demostrándose la mayor incidencia en niños menores de 1 año.

Los síntomas reportados con más frecuencia en las epidemias de meningitis aséptica son cefalea (100 por ciento), rigidez de cuello (75 por ciento), fiebre (75 por ciento), náusea o vómito (75 por ciento), mialgias (60 por ciento) y fotofobia (40 por ciento). La enfermedad puede ser bifásica, con ausencia de síntomas 2 a 10 días después del inicio de la fiebre y antes de una recurrencia súbita de fiebre y cefalea. Las manifestaciones clínicas de meningitis aséptica varían según la edad del huésped. Los neonatos y los pacientes inmunosuprimidos después del trasplante,^{35,36} tienen especial riesgo de enfermedad grave.

En la meningitis aséptica el líquido cefalorraquídeo característicamente revela un nivel normal de glucosa (80 por ciento de las veces mayor de 50 mg/dl), proteínas totales normales o ligeramente elevadas (90 por ciento de las veces menores de 35 mg/dl) y una cuenta de leucocitos de 10 a 500/mm³.³⁷ Temprano durante la infección, en especial en los niños, puede haber evidencia de leucocitos polimorfonucleares, con un predominio posterior de linfocitos.³⁷

El curso de la enfermedad suele ser benigno y autolimitado. La fiebre y los signos de irritación meníngea suelen ceder en 1 semana, pero la pleocitosis del LCR puede continuar después de que se han resuelto los síntomas. En ocasiones los pacientes presentan laxitud y se cansan con facilidad durante meses después de la enfermedad aguda. Además, algunos pacientes pueden sufrir disfunción motora durante la convalecencia, que se manifiesta por limitación a los movimientos pasivos, espasmo muscular o falta de coordinación. También pueden ocurrir complicaciones neurológicas severas, incluyendo crisis convulsivas, deficiencias focales y coma.

La meningitis aséptica es el modo de presentación más común de las infecciones del SNC por enterovirus y el diagnóstico suele hacerse por la epidemiología, las manifestaciones clínicas y los cultivos del LCR. Los métodos de RCP son más sensibles y específicos, y cada vez también más disponibles (ver adelante). Los reportes seleccionados de casos de encefalitis tanto generalizada como focal han sido confirmados por procedimientos de biopsia cerebral o ensayos de RCP en LCR.³⁸

Encefalitis

En ocasiones la encefalitis puede complicar la evolución de la meningitis aséptica. Aunque poco común, la encefalitis puede ser consecuencia de la infección del SNC con coxsackievirus o echovirus. Ocurre afección cerebral generalizada en la mayoría de los casos de encefalitis, pero también puede ocurrir encefalitis focal. Los pacientes con encefalitis focal presentan crisis motoras parciales, hemiparesia y ataxia cerebelosa aguda. Con excepción de los neonatos, la mayoría de los pacientes con encefalitis causada por coxsackievirus o echovirus se recuperan por completo.

Enfermedad paralítica

Varios serotipos de coxsackievirus tipos A y B, echovirus y enterovirus causan daño de neurona motora inferior, con parálisis flácida. La enfermedad es más leve que la poliomiелitis, y la debilidad muscular, que no es permanente, es más común que la parálisis. El grado máximo de afección muscular suele ocurrir unos días después de que inicia la parálisis. La recuperación puede tardar 6 meses o más. En ocasiones la afección de los pares craneales provoca parálisis oculomotora unilateral. La afección bulbar fatal es rara. Puede ocurrir síndrome de Guillain-Barré en pacientes infectados con coxsackievirus A serotipos 2, 5 y 9 y echovirus serotipos 6 y 22.

Enfermedad neonatal

Los neonatos tienen una susceptibilidad única a los coxsackievirus y echovirus. Los serotipos 2 a 5 de coxsackievirus B y echovirus 11 se asocian con más frecuencia a infección neonatal sistémica. La infección con coxsackievirus A serotipos 3, 9 y 16 son raras. La mayoría de las infecciones enterovirales neonatales se adquieren en forma directa de la madre infectada, aunque también ocurre transmisión nosocomial. Los lactantes varones y prematuros parecen tener especial riesgo a la

enfermedad. Los niños en los que el inicio de los síntomas comienza entre los primeros 3 a 7 días de vida representan los casos más serios. Los síntomas iniciales son leves e inespecíficos: indiferencia, anorexia e insuficiencia respiratoria transitoria. Puede o no existir fiebre.

La miocarditis y la hepatitis fulminantes son los dos síndromes característicos de la infección neonatal por enterovirus. La miocarditis neonatal suele asociarse con encefalitis. Existen insuficiencia respiratoria, taquicardia, cardiomegalia, soplos sistólicos y evidencia electrocardiográfica de lesión miocárdica.

Los síntomas iniciales de hepatitis neonatal son el letargo y el incremento en la ictericia. La hepatitis fulminante se presenta como hipotensión, hemorragia profusa y falla de múltiples órganos. La mayoría de los infantes con síndrome de hemorragia-hepatitis mueren 2 a 6 días después del inicio de los síntomas.

La mayoría de las mujeres que tienen hijos infectados han padecido una enfermedad febril durante la última semana del embarazo. La evolución de la infección enteroviral neonatal está determinada en parte por la presencia o ausencia de anticuerpos maternos específicos contra el serotipo viral infectante adquiridos en forma pasiva.

Pericarditis y miocarditis

La lesión del pericardio por coxsackievirus casi siempre causa afección del miocardio subepicárdico. La miocarditis y pericarditis enterovirales ocurren con más frecuencia en neonatos, adolescentes y adultos. La incidencia en varones es por lo menos del doble que en las mujeres. En niños mayores y adultos la severidad de la mio-pericarditis puede variar desde la afección cardíaca asintomática hasta la enfermedad fulminante con insuficiencia cardíaca intratable y muerte.

En muchos casos una enfermedad de las vías respiratorias superiores precede el inicio de las manifestaciones cardíacas en 1 a 2 semanas. Los síntomas son disnea, dolor torácico, fiebre y malestar. Pueden ocurrir arritmias. Suele existir un frote pericárdico y alteraciones electrocardiográficas. La mayoría de los niños y adultos se recuperan por completo, pero los neonatos con frecuencia tienen enfermedad grave. Las secuelas pueden incluir cardiomiopatía dilatada crónica o pericarditis constrictiva crónica. La mortalidad durante la enfermedad aguda es de 0 a 5 por ciento y generalmente ocurre en pacientes en los que predomina la miocarditis severa sobre la pericarditis. El reposo en cama es apropiado durante la fase aguda de la enfermedad.

Herpangina

La herpangina es causada por el coxsackievirus A. Los niños entre los 3 y los 10 años son los más afectados, la enfermedad comienza en forma súbita con fiebre, vómito, mialgias y cefalea. El ardor faríngeo y el dolor al deglutir preceden la aparición de lesiones papulovesiculares gris-blanco sobre una base eritematosa en el paladar blando, los pilares anteriores, la faringe posterior, el paladar, la úvula, las amígdalas o la lengua. Las lesiones se ulceran y pueden persistir hasta por 1 semana. Los pacientes suelen requerir solo tratamiento sintomático para el ardor faríngeo.

Enfermedad mano-pie-boca

La enfermedad mano-pie-boca (MPB) ocurre principalmente en niños menores de 5 años. Coxsackievirus A16 es el agente causal más común. La enfermedad es muy infecciosa, entre los niños pequeños la tasa de ataque es cercana al 100 por ciento y es común que se afecten varios miembros de la familia. El ardor faríngeo, el rechazo a comer y la fiebre que dura 1 a 2 días suelen indicar la enfermedad. Se encuentran vesículas en la cavidad oral, principalmente en la mucosa y la lengua. Varias pueden coalescer para formar bulas que se ulceran. Ocurren lesiones cutáneas en la mayoría de los pacientes. Las lesiones son más comunes en las manos y los pies y se afectan las superficies extensoras de palmas y plantas. Las lesiones pueden ser también proximales, en las extremidades o los glúteos. Las lesiones cutáneas de la enfermedad MPB son

dolorosas y consisten en pápulas mixtas y vesículas claras rodeadas de una región eritematosa. Las lesiones suelen resolverse en una semana.

La enfermedad MPB causada por EV71 en ocasiones se asocia con afección del SNC.

Conjuntivitis hemorrágica aguda

Coxsackievirus A24, EV70 y EV71 son agentes causales de la conjuntivitis hemorrágica aguda (CHA). La infección con EV71 puede causar enfermedad paralítica después de la CHA. A diferencia de la mayoría de los otros enterovirus, la CHA se transmite principalmente por los dedos o fomites directamente al ojo en lugar de por secreciones respiratorias o por la vía fecal-oral. La CHA comienza en forma súbita y alcanza su máximo el primer día. En general se afecta un ojo primero y el otro varias horas después. Los síntomas y signos predominantes son ardor, sensación de cuerpo extraño en el ojo, dolor ocular, fotofobia, visión borrosa, edema de párpados y secreción acuosa del ojo. Sin embargo, el signo más característico es la hemorragia subconjuntival, que ocurre principalmente con la infección con EV70. También puede existir edema conjuntival. En la mayoría de los pacientes aparecen pequeños folículos en la conjuntiva tarsal en 3 a 5 días, así como erosiones corneales o queratitis puntiforme. En algunos casos se presenta fiebre, malestar y cefalea. Los pacientes suelen recuperarse de la enfermedad en 10 días.

Pueden ocurrir complicaciones neurológicas serias (radiculomielopatía lumbar aguda y afección de nervios craneales) 2 a 5 semanas después de la recuperación de la CHA, incluyendo una parálisis motora que es indistinguible de la poliomielitis, excepto porque afecta casi exclusivamente a pacientes mayores de 20 años. Ocurre enfermedad leve con fiebre y síntomas generales 1 a 3 días antes del inicio de las manifestaciones neurológicas. También puede presentarse parálisis hipotónica aguda, arrefléxica, asimétrica y proximal de las extremidades inferiores y dolor en las raíces nerviosas. A continuación ocurre parálisis del nervio facial. En algunos casos la enfermedad afecta también las extremidades superiores.

Posibles asociaciones con otros síndromes

Se han implicado a los coxsackievirus serotipo B como factores precipitantes en el desarrollo de diabetes mellitus tipo 1 (insulinodependiente) en algunos pacientes en los que el inicio de la enfermedad coincidió con una infección enteroviral.³⁹ De 1983 a 1986 se realizó un estudio serológico sobre el desarrollo de anticuerpos IgM dirigidos contra 14 serotipos de enterovirus (coxsackievirus B1 a B6 y A9, echovirus 4, 6, 9, 11, 30 y 34 y EV71) en 128 niños con diabetes tipo 1 de reciente diagnóstico y en 120 casos controles.⁴⁰ Los niños de 13 a 18 años con la enfermedad tuvieron más probabilidad que los controles de tener un resultado IgM positivo para nueve de 14 serotipos ($P < 0.05$). Los pacientes de mayor edad demostraron la mayor asociación entre la positividad a enterovirus IgM y la diabetes tipo 1 de reciente inicio, y esta asociación se observó antes en niñas que en niños.⁴⁰

Aunque este estudio de investigación serológica sugiere que la infección enteroviral reciente en niños mayores es permisiva para el desarrollo subsecuente de diabetes tipo 1, los estudios de casos y controles no han establecido que la infección enteroviral per se sea un factor precipitante en el inicio de la diabetes tipo 1. Además, aunque algunas cepas de coxsackievirus B obtenidas de pacientes seleccionados con diabetes tipo 1 han inducido diabetes en ratones, los estudios de casos y controles no han definido una asociación consistente entre la exposición al virus coxsackie B y el desarrollo subsecuente de diabetes mellitus.³⁹

DIAGNOSTICO

El cultivo celular es el método estándar para diagnosticar infecciones por enterovirus. Debido a que no existe un sistema de cultivo celular único adecuado para obtener todos los enterovirus, por lo general se emplea una combinación de por lo menos tres líneas celulares.⁴¹ Sin embargo, las técnicas específicas para aislar el virus para diagnóstico enteroviral siguen

siendo complejas para el personal de laboratorio y el retraso en el tiempo de entrega de las muestras, el manejo inadecuado de las muestras de cultivo (por lo general heces, frotis rectal o exudado faríngeo) o la elección subóptima de la muestra (i.e., heces o LCR) puede evitar la confirmación rápida de una posible infección enteroviral. Hasta el momento, el método más confiable para identificar coxsackievirus A consiste en inoculación en ratones. El aumento de cuatro veces en el título de anticuerpos neutralizantes ayuda también al diagnóstico.

Las nuevas técnicas diagnósticas incluyen sondas complementarias de ADN y RCP. Por ejemplo, las sondas para coxsackievirus B3 derivan de una secuencia de 4,300 pares de bases que representa el extremo 3' del ARN viral y que se conserva en todas las cepas de enterovirus.⁴² Estas sondas identifican el ARN viral en los cultivos celulares infectados por hibridación en manchas y pueden ser útiles para identificar las secuencias enterovirales en muestras de tejidos humanos, como biopsia endomiocárdica obtenida de pacientes con miocarditis aguda o cardiomiopatía dilatada.^{42,43}

En pacientes con meningitis, los estudios de RCP son consistentemente más sensibles que los cultivos.^{44,45} La prueba de RCP para enterovirus disponible en el comercio, Amplicor, ha sido comparada con la técnica de cultivo estándar.⁴⁶ El estudio Amplicor incluye la incorporación de uracilo N-glicosilasa, una transcripción inversa de un paso y RCP, con un sistema colorimétrico adaptado. En un estudio, la prueba de RCP Amplicor fue positiva para ARN de enterovirus en 13 (52 por ciento) de 25 muestras de cultivo de LCR negativo. La prueba Amplicor, que tarda alrededor de 5 horas, fue más sensible (66 por ciento) para detectar la meningitis por enterovirus en niños que la técnica estándar de cultivo (34 por ciento) y representa un adelanto diagnóstico importante para la identificación exacta del enterovirus en los casos de meningitis aséptica.⁴⁶

En un estudio prospectivo, se evaluó la utilidad de las pruebas de RCP para ARN de enterovirus derivado de muestras de orina, que casi siempre puede obtenerse de lactantes graves, como una forma de diagnosticar infección por enterovirus en lactantes y niños pequeños con meningitis aséptica.⁴⁷ La sensibilidad de la prueba de RCP fue de 35 a 65 por ciento, dependiendo de la edad del niño y el tiempo de almacenamiento de la orina, la especificidad fue de 70 a 90 por ciento.⁴⁷

Las técnicas de RCP anidadas, que emplean cebadores específicos derivados de regiones 5' no traducidas y de consenso del genoma del enterovirus han demostrado ser muy sensibles y permitir un diagnóstico rápido de infección por enterovirus.⁴⁸ El método de RCP anidado es específico para la detección del enterovirus y genera una banda de 297 pares de bases que permite un mayor análisis de restricción para la identificación de los diferentes serotipos.

Las pruebas de RCP competitivas, con cebadores derivados de las regiones que codifican la proteína de la cápside VP2 seguidas por análisis de secuencia, proporcionan detección exacta y permiten la cuantificación del ARN enteroviral en muestras clínicas.⁴⁹ Esta técnica de RCP competitiva puede producir una secuencia de información más precisa y detallada, que se requiere para las investigaciones epidemiológicas de los brotes de enterovirus y puede proporcionar un medio de vigilar la respuesta en forma exacta a un tratamiento específico al demostrar reducción de la carga enteroviral en muestras clínicas seleccionadas.

TRATAMIENTO

Por lo general no se requiere tratamiento específico para la mayoría de las infecciones enterovirales porque son benignas y autolimitadas. En ciertas poblaciones inmunosuprimidas de alto riesgo, que son susceptibles a manifestaciones más severas, el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (Ig IV) ha dado resultados variables.⁵⁰ Los pacientes con agamaglobulinemia ligada al X presentan remisión clínica de los síndromes enterovirales, como meningoencefalitis, cuando se tratan con un esquema de Ig IV. En algunos pacientes con meningitis enteroviral refractaria a Ig IV, la administración intraventricular de inmunoglobulina ha causado mejoría clínica y esterilización de los cultivos en LCR.⁵¹ Sin embargo, la RCP demostró que a pesar de cultivos negativos seriados en LCR, la infección enteroviral persistió en un paciente con agamaglobulinemia ligada al X que recibía tratamiento de mantenimiento con inmunoglobulina intravenosa e

intraventricular.⁵² Tres pacientes con agamaglobulinemia primaria y enfermedad cerebral crónica, manifestada por disfunción cognitiva progresiva, pérdida de la memoria reciente, ataxia y crisis convulsivas, que fueron tratados con Ig IV por tiempo prolongado, demostraron ARN enteroviral positivo por prueba de RCP en las muestras de LCR. Los tres pacientes tenían cultivos virales repetidamente negativos en el LCR.⁵³

PREVENCIÓN

Inmunoglobulina intravenosa

El papel de la inmunoglobulina (Ig) IV en neonatos con sospecha de infección enteroviral no se ha estudiado por completo. Se realizó un estudio prospectivo en neonatos con síndromes clínicos de meningitis aséptica, hepatitis, miocarditis o datos sugestivos de infección enteroviral.⁵⁴ Se incluyeron 20 neonatos, 16 tuvieron infección enteroviral confirmada (nueve del grupo tratado con Ig IV y siete del grupo control) y cuatro pacientes no tuvieron infección por enterovirus. Los cultivos neonatales seriados demostraron que 8 (50 por ciento) de los 16 neonatos tenían viremia y 7 (44 por ciento) viruria durante algún momento del periodo de estudio. La viremia neonatal se asoció con inicio de la enfermedad en los primeros 5 días de vida, títulos bajos iniciales de neutralización en suero y la presencia de serotipos ecovirus. La administración aleatoria de Ig IV (750 mg/kg) a nueve neonatos aumentó ligeramente los títulos de neutralización en suero, pero no redujo la incidencia de viremia al comparar con los controles. Sin embargo, quienes recibieron Ig IV que tuviera neutralización de $>- 1:800$ para las cepas virales del paciente tuvieron títulos de neutralización en suero más altos y eliminación más rápida de la viremia. Se justifica realizar estudios controlados extensos que evalúen el tratamiento con Ig IV para la infección neonatal enteroviral, realizados con lotes de Ig seleccionados por sus títulos altos contra los serotipos enterovirales circulantes o especialmente virulentos.⁵⁴

A la fecha no se han realizado estudios sobre el valor profiláctico de la Ig IV en receptores de trasplante con riesgo de complicaciones, poco frecuentes pero potencialmente severas, de infección enteroviral. Los pacientes que se preparan para recibir un trasplante y que se sospecha que tienen infección enteroviral o que tienen cultivos con enterovirus probablemente no deban someterse al procedimiento hasta que el microorganismo se haya eliminado.

Agentes antivirales

No se ha estudiado aún al agente antiviral ribavirina, que ha demostrado tener actividad in vitro contra enterovirus, durante las epidemias de la enfermedad enteroviral para determinar su potencial terapéutico.⁵⁵

El agente WIN 54954, un miembro de una clase de amplio espectro de compuestos antipicornavirus, que se ha demostrado inhibe el proceso viral temprano asociado a la fijación y pérdida de la cubierta, actúa en forma indirecta al inhibir la fijación del enterovirus a su receptor celular al inducir un cambio en la conformación de la proteína de la cápside VP1.^{56,57} Además de poseer una biodisponibilidad oral adecuada, el compuesto WIN tuvo un espectro de actividad amplio contra enterovirus seleccionados en un modelo murino. Después de la agresión intranasal con coxsackievirus A21 en varones adultos sanos voluntarios (un modelo experimental de infección de las vías respiratorias con enterovirus), la administración de WIN 54954 redujo la tasa de ataque clínico y el desprendimiento viral, al comparar con placebo.⁵⁸

El SCH 38057, una molécula hidrosoluble que se fija a la cápside de los picornavirus, es activo contra algunos enterovirus.⁵⁹ La administración de SCH 38057 a ratones inoculados con coxsackievirus B3 o echovirus 9 protegió a estos animales de una infección letal. A diferencia del compuesto WIN, que interfiere con la fijación y unión viral temprana a los receptores celulares, se piensa que SCH 38057 inhibe la infección enteroviral al interferir con una fase tardía de la replicación del ciclo celular.⁵⁹

Se ha logrado la inhibición in vitro de varios enterovirus asociados a conjuntivitis hemorrágica aguda por medio de

compuestos de benzimidazol.⁶⁰ El envirodine y el viroxime, dos agentes derivados de la clase benzimidazol, demostraron actividad in vitro contra la infección por EV70 y coxsackievirus A24 de células conjuntivales y laríngeas en cultivo. El mecanismo de la actividad antiviral no se ha definido aún. Los resultados preliminares indican que los benzimidazoles inhiben a los virus de la CHA, especialmente EV70 y coxsackievirus A24, in vitro, en concentraciones que no son citotóxicas y sugieren que estos agentes merecen mayor estudio como posibles agentes terapéuticos potenciales para los síndromes clínicos de CHA.⁶⁰

Bibliografía

1. Kapikian AZ, Kim HW, Wyatt RG, et al: Human reovirus-like agent as the major pathogen associated with winter gastroenteritis in hospitalized infants and children. N Engl J Med 294:965, 1976 [PMID 176586]
2. Ansari SA, Springthorpe VS, Sattar AS: Survival and vehicular spread of human rotaviruses: possible relation to seasonality of outbreaks. Rev Infect Dis 13:448, 1991 [PMID 1866549]
3. Gilger MA, Matson DO, Conner ME, et al: Extraintestinal rotavirus infections in children with immunodeficiency. J Pediatr 120:912, 1992 [PMID 1317419]
4. Capitano MA, Greenberg SB: Pneumatosis intestinalis in two infants with rotavirus gastroenteritis. Pediatr Radiol 21:361, 1991 [PMID 1891264]
5. Dennehy PH, Gauntlett DR, Spangenberg SE: Choice of reference assay for the detection of rotavirus in fecal specimens: electron microscopy versus enzyme immunoassay. J Clin Microbiol 28:1280, 1990 [PMID 2166080]
6. Sethabutr O, Hanchalay S, Lexomboon U, et al: Typing of human group A rotavirus with alkaline phosphatase-labeled oligonucleotide probes. J Med Virol 37:192, 1992 [PMID 1331307]
7. Sellwood J, Shore J, Read S, et al: The use of reverse transcriptase-polymerase chain reaction to investigate environmental samples for presence of enteroviruses. Commun Dis Public Health 1:58, 1998 [PMID 9718844]
8. Isolauri E, Juntunen M, Rautanen T, et al: A human *Lactobacillus* strain (*Lactobacillus casei* sp strain GG) promotes recovery from acute diarrhea in children. Pediatrics 88:90, 1991
9. Soriano-Brucher H, Avendano P, O'Ryan M, et al: Bismuth subsalicylate in the treatment of acute diarrhea in children: a clinical study. Pediatrics 87:18, 1991
10. Ylitalo S, Uhari M, Rasi S, et al: Rotaviral antibodies in the treatment of acute rotaviral gastroenteritis. Acta Pediatr 87:264, 1998
11. Supeerti F, Amic C, Tinari A, et al: Inhibition of rotavirus replication by prostaglandin A: evidence for a block of virus maturation. J Infect Dis 178:564, 1998
12. Perez-Schael I, Guntinas MJ, Perez M, et al: Efficacy of the rhesus rotavirus-based quadrivalent vaccine in infants and young children in Venezuela. N Engl J Med 337:1181, 1997 [PMID 9337376]

13. Santosham M, Moulton LH, Reid R, et al: Efficacy and safety of high-dose rhesus-human reassortant rotavirus vaccine in Native American populations. *J Pediatr* 131:632, 1997 [PMID 9386673]
14. Joensuu J, Koskenniemi E, Pang XL, et al: Randomised placebo-controlled trial of rhesus-human reassortant rotavirus vaccine for prevention of severe rotavirus gastroenteritis. *Lancet* 350:1205, 1997 [PMID 9652561]
15. Joensuu J, Koskenniemi E, Vesikari T: Symptoms associated with rhesus-human reassortant rotavirus vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis* 17:334, 1998
16. Ebina T, Ohta M, Kanamaru Y, et al: Passive immunizations of suckling mice and infants with bovine colostrum containing antibodies to human rotavirus. *J Med Virol* 38: 117, 1992 [PMID 1334126]
17. Dolin R, Blacklow NR, DuPont H, et al: Biological properties of Norwalk agent of acute infectious nonbacterial gastroenteritis (36508). *Proc Soc Exp Biol Med* 140:578, 1972 [PMID 4624851]
18. Lambden PR, Caul EO, Ashley CR, et al: Sequence and genome organization of a human small round-structured (Norwalk-like) virus. *Science* 259:516, 1993 [PMID 8380940]
19. Kapikian A: Viral gastroenteritis. *JAMA* 269:627, 1993
20. Grohmann GS, Glass RI, Pereira HG, et al: Enteric viruses and diarrhea in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 329:14, 1993 [PMID 8099429]
21. Wanke CA, Guerrant RL: Viral hepatitis and gastroenteritis transmitted by shellfish and water. *Infect Dis Clin North Am* 1:649, 1987 [PMID 2848882]
22. Herrmann JE, Taylor DN, Echeverria P, et al: Astroviruses as a cause of gastroenteritis in children. *N Engl J Med* 324:1757, 1991 [PMID 1645459]
23. Cubitt WD: Human, small round structured viruses, caliciviruses and astroviruses. *Baillieres Clin Gastroenterol* 4:643, 1990
24. Hyams KC, Malone JD, Kapikian AZ, et al: Norwalk virus infection among Desert Storm troops (letter). *J Infect Dis* 167:986, 1993 [PMID 8383727]
25. Dolin R, Treanor JJ, Madore HP: Novel agents of viral enteritis in humans. *J Infect Dis* 155:365, 1987 [PMID 3027199]
26. Moe CL, Allen JR, Monroe SS, et al: Detection of astrovirus in pediatric stool samples by immunoassay and RNA probe. *J Clin Microbiol* 29:2390, 1991 [PMID 1774241]
27. DeLeon R, Matsui SM, Baric RS, et al: Detection of Norwalk virus in stool specimens by reverse transcriptase-polymerase chain reaction and nonradioactive oligoprobes. *J Clin Microbiol* 30:3151, 1992
28. Traore O, Arnal C, Mignotte B: Reverse transcriptase PCR detection of astrovirus, hepatitis A virus, and poliovirus in experimentally contaminated mussels: comparison of several extraction and concentration methods. *Appl Environ Microbiol* 64:3118, 1998 [PMID 9687488]
29. Brinker JP, Blacklow NR, Estes MK, et al: Detection of Norwalk virus and other genogroup 1 human caliciviruses by a monoclonal antibody, recombinant-antigen-based immunoglobulin M capture enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol* 36:1964, 1998

30. Superti F, Seganti L, Orsi N, et al: In vitro effect of synthetic flavanoids on astrovirus infection. *Antiviral Res* 13:201, 1990 [PMID 2116755]
31. Progress toward poliomyelitis eradication—African region, 1997. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 47:235, 1998
32. Nonpolio enterovirus surveillance—United States, 1993–1996. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 46:748, 1997
33. Huttunen P, Heino J, Hyypia T: Echovirus 1 replication, not only virus binding to its receptor, VLA-2, is required for the induction of cellular immediate-early genes. *J Virol* 71:4176, 1997 [PMID 9094704]
34. Hammer SM, Connolly KJ: Viral aseptic meningitis in the United States: clinical features, viral etiologies, and differential diagnosis. *Curr Clin Top Infect Dis* 12:1, 1992 [PMID 1642795]
35. Galama JMD, deLeeuw N, Wittebol S, et al: Prolonged enteroviral infection in a patient who developed pericarditis and heart failure after bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 22:1004, 1996
36. Biggs DD, Toorkey BC, Carrigan DR, et al: Disseminated echovirus infection complicating bone marrow transplantation. *Am J Med* 88:421, 1990 [PMID 2183602]
37. Rice SK, Heintz RE, Thornton LL, et al: Clinical characteristics, management strategies, and cost implications of a statewide outbreak of enteroviral meningitis. *Clin Infect Dis* 20:931, 1995 [PMID 7795097]
38. Rotbart HA: Enteroviral infections of the central nervous system. *Clin Infect Dis* 20:971, 1995
39. Barrett-Connor E: Is insulin dependent diabetes mellitus caused by coxsackievirus B infection? A review of the epidemiologic evidence. *Rev Infect Dis* 7:207, 1985
40. Helfand RF, Gary HE, Freeman CY, et al: Serologic evidence of an association between enterovirus and the onset of type 1 diabetes mellitus. *J Infect Dis* 172:1206, 1995 [PMID 7594655]
41. Chonmaitree T, Ford C, Sanders C, et al: Comparison of cell cultures for rapid isolation of enteroviruses. *J Clin Microbiol* 26:2576, 1988 [PMID 2852672]
42. Hyypia T, Stalhandske P, Vainionpää R, et al: Detection of enteroviruses by spot hybridization. *J Clin Microbiol* 19:436, 1984 [PMID 6325492]
43. Andreoletti L, Wattré P, Decoene C, et al: Detection of enterovirus-specific RNA sequences in explanted myocardium biopsy specimens from patients with dilated or ischemic cardiomyopathy. *Clin Infect Dis* 21:1315, 1995 [PMID 8589166]
44. Rotbart HA: Diagnosis of enteroviral meningitis with the polymerase chain reaction. *J Pediatr* 117:85, 1990
45. Ahmed A, Brito F, Goto C, et al: Clinical utility of the polymerase chain reaction diagnosis of enteroviral meningitis in infancy. *J Pediatr* 131:393, 1997 [PMID 9329415]

46. Yerly S, Gervais A, Simonet V, et al: Rapid and sensitive detection of enteroviruses in specimens from patients with aseptic meningitis. *J Clin Microbiol* 34:199, 1996 [PMID 8748304]
47. Neilsen LP, Modlin JF, Rotbart HA: Detection of enteroviruses by polymerase chain reaction in urine samples of patients with aseptic meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 15:625, 1996
48. Kuan MK: Detection and rapid differentiation of human enteroviruses following genomic amplification. *J Clin Microbiol* 35:2598, 1997
49. Arola A, Santti J, Ruuskanen O, et al: Identification of enteroviruses in clinical specimens by competitive PCR followed by genetic typing using sequence analysis. *J Clin Microbiol* 34:313, 1996 [PMID 8789006]
50. McKinney RE Jr, Katz SL, Wilfert CM: CHronic enteroviral meningoencephalitis in agammaglobulinemic patients. *Rev Infect Dis* 9:334, 1987 [PMID 3296100]
51. Dwyer JM, Erendsson K: Intraventricular gamma-globulin for the management of enterovirus encephalitis. *Pediatr Infect Dis J* 7(suppl):S30, 1988 [PMID 2456508]
52. Rotbart HA, Kinsella JP, Wasserman RL: Persistent enterovirus infection in culture-negative meningoencephalitis: demonstration by enzymatic RNA amplification. *J Infect Dis* 161:787, 1990 [PMID 2319170]
53. Webster ADB, Rotbart HA, Warner T, et al: Diagnosis of enterovirus brain disease in hypogammaglobulinemic patients by polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis* 17:657, 1993
54. Abzug MJ, Keyserling HL, Lee ML, et al: Neonatal enterovirus infection: virology, serology, and effects of intravenous immune globulin. *Clin Infect Dis* 20:1201, 1995 [PMID 7620000]
55. Gilbert BE, Knight V: Biochemistry and clinical applications of ribavirin. *Antimicrob Agents CHemother* 33:2069, 1989
56. Woods MG, Diana GD, Rogge MC, et al: In vitro and in vivo activities of WIN 54954, a new broad spectrum antipicornavirus drug. *Antimicrob Agents CHemother* 33:2069, 1989 [PMID 2559655]
57. See DM, Tilles JG: WIN 54954 treatment of mice infected with a diabetogenic strain of group B coxsackievirus. *Antimicrob Agents CHemother* 37:1593, 1993 [PMID 8215268]
58. Shiff GM, Sherwood JR, Young ED, et al: Prophylactic efficiency of WIN 54954 in prevention of experimental human coxsackievirus A21 infection and illness (abstr). 5th International Conference on Antiviral Research. Vancouver, Canada, 1992
59. Rozhon E, Cox S, Buontempo P, et al: SCH 38057: a picornavirus capsid-binding molecule with antiviral activity after the initial stage of viral uncoating. *Antiviral Res* 21:15, 1993 [PMID 8391247]
60. Langford MP, Ball WA, Ganley JP: Inhibition of the enteroviruses that cause acute hemorrhagic conjunctivitis (AHC) by benzimidazoles: enviroxime (LY 122772) and enviradone (LY 127123). *Antiviral Res* 27:377, 1995

XXIX SARAMPION, PAROTIDITIS, RUBEOLA, INFECCIONES POR PARVOVIRUS Y POXVIRUS

DR. MARTIN S. HIRSCH

Sarampión

El sarampión es una enfermedad altamente infecciosa, que es causada por una paramixovirus de distribución mundial. Alguna vez el sarampión fue uno de los agentes patógenos más comunes, pero ahora esta infección es rara en los países desarrollados, donde la vacunación es una práctica común.

EPIDEMIOLOGIA

Los seres humanos son los principales reservorios del virus del sarampión, que se disemina a través de aerosoles que contienen gotitas de secreciones respiratorias, y que se producen al toser o estornudar. Las personas infectadas pueden transmitir el virus desde algunos días antes de la aparición del exantema hasta 5 días después de que éste aparece. La tasa de enfermedad en los contactos susceptibles expuestos puede ser superior al 90 por ciento; las infecciones asintomáticas son raras.

Entre los niños desnutridos de los países subdesarrollados el sarampión puede ser una enfermedad grave, y la mortalidad puede alcanzar, o sobrepasar incluso, el 25 por ciento.¹ En los países desarrollados, antes de que se utilizara la vacunación masiva, ocurrían epidemias cada 2 a 3 años, y afectaban al 95 por ciento de la población urbana de menos de 15 años. Estos brotes ocurrían principalmente a finales del invierno y principios de la primavera. En 1989 la Asamblea de Salud Mundial inició importantes esfuerzos para reducir la morbilidad por medio de la aplicación de estrategias de control. Para 1996 la incidencia calculada y la frecuencia de muertes por esta enfermedad se redujeron en 78 y 88 por ciento, respectivamente.^{2,2} En América el número de casos nuevos de sarampión entre 1990 y 1996 disminuyó de 246,607 a 2,109 (una disminución del 99 por ciento) y la cobertura con vacuna aumentó de 77 a 85 por ciento. En 1996 se reportaron solo 488 casos de sarampión, el menor número registrado alguna vez. En el resto del mundo el éxito difiere mucho según la región [*ver tabla 1*]. Los estudios de epidemiología molecular sugieren que la mayoría de los casos actuales en los Estados Unidos son importados.⁴

Tabla 1 Numero reportado de casos de sarampión y vacuna en cada la región del mundo de 1990 a 1996*

Región	Casos			Cobertura de vacunación (%)		
	1990	1996	cambio (%)	1990	1996	cambio(%)
Africa	481,294	445,949	-7	53	56	+3
America	246,607	2,109	-99	77	85	+8
Europa	188,306	162,967	-13	80	86	+6
Países del Medio Oriente	59,502	30,361	-66	76	85	+9
Sureste de Asia	225,144	81,477	-64	71	82	+11
Pacífico occidental	156,139	84,459	-46	93	96	+3
Total	1,356,992	797,322	-41	76	81	+5

* Según lo reportado por la Organización Mundial de la Salud en agosto 29, 1997.²

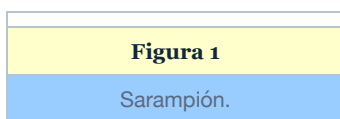
PATOGENIA

La puerta de entrada del virus consiste en las células de las vías respiratorias, y posiblemente de las conjuntivas. Después de una reproducción local y diseminación a los ganglios linfáticos regionales, ocurre una viremia relacionada con los leucocitos, que siembra el virus a distancia, particularmente en la piel y las membranas mucosas. En las mucosas las lesiones aparecen como placas blanco-azulosas que se asientan en una base eritematosa (manchas de Koplik). Histológicamente, las manchas de Koplik contienen células epitelioides gigantes, con inclusiones nucleares y citoplasmáticas formadas por agregados de microtúbulos, así como células inflamatorias y edema intercelular. En las lesiones cutáneas también se observan las inclusiones, lo que sugiere que en este sitio, al igual que en las mucosas, ocurre multiplicación viral. Se han podido identificar partículas virales infectadas en los leucocitos, la orina, las conjuntivas y las secreciones respiratorias. Los anticuerpos aparecen en el suero conforme la viremia decrece. En los pacientes que padecen la enfermedad suelen observarse leucopenia y pobre respuesta linfocitaria.

CUADRO CLINICO

Los primeros síntomas aparecen entre 9 y 11 días después del contagio y consisten en malestar general, fiebre, conjuntivitis, fotofobia, edema palpebral, rinorrea y tos. La tos puede ser intensa, aunque generalmente seca, y la fiebre puede alcanzar los 40.6°C. Dos o tres días más tarde aparecen las manchas de Koplik en la mucosa bucal, y en ocasiones también pueden verse en las conjuntivas. La erupción cutánea se inicia 2 o 3 días más tarde; se observa primero en la línea de implantación del cabello, diseminándose hacia abajo en los siguientes 3 días, conforme los síntomas generales desaparecen [ver figura 1]. La densidad de las lesiones es mayor en las regiones situadas por arriba de los hombros, sitio en el que pueden coalescer. Esta erupción dura 4 a 6 días y luego empieza a desaparecer, también de la cabeza hacia abajo. Puede haber descamación, que usualmente no es grave; la recuperación completa, que no deja cicatrices, se alcanza 7 a 10 días después del inicio de la

erupción.



Una presentación atípica de la enfermedad puede observarse en individuos que fueron vacunados entre 1963 y 1967 con vacunas de virus muertos, y que más tarde se exponen al virus nativo. En estos casos el periodo prodrómico se caracteriza por fiebre, cefalea, dolor abdominal y mialgias, después del cual la erupción aparece en manos y pies, y se disemina hacia la cabeza. Esta erupción puede ser vesicular, urticariana, maculopapular o hemorrágica, y es más prominente en los pliegues. La neumonía, los derrames pleurales y la linfadenopatía hiliar son frecuentes en el sarampión atípico. Las personas que fueron vacunadas después de 1967 recibieron una vacuna de virus atenuados, que no se asocia con el síndrome de sarampión atípico.

COMPLICACIONES

El sarampión es habitualmente una enfermedad benigna y autolimitada, pero pueden observarse complicaciones, sobre todo en adultos y en niños desnutridos o inmunosuprimidos. El sarampión se asocia con complicaciones pulmonares y neurológicas severas en hasta el 80 por ciento de los niños inmunosuprimidos y adultos con cáncer o infección por VIH, con tasas de mortalidad del 40 al 70 por ciento; la erupción está ausente en hasta el 30 por ciento.^{6,7} El virus del sarampión puede suprimir aún más la respuesta inmune, causando reactivación de una tuberculosis latente o adición de una neumonía bacteriana, en especial en niños desnutridos.

El virus del sarampión también afecta al sistema nervioso central, pero la encefalitis clínica es una entidad rara (aproximadamente uno de cada 1,000 a 2,000 casos de sarampión). La afección del SNC puede preceder a la erupción, pero lo más común es que ocurra 4 a 7 días después de que ésta aparece. El principio de la encefalomiелitis es súbito, y se caracteriza por un aumento en la fiebre, deterioro mental y convulsiones; también son comunes las alteraciones motoras y la ataxia cerebelosa. Es posible que un proceso de desmielinización autoinmune participe en la patogenia de la encefalomiелitis por sarampión, que es fatal en alrededor del 10 por ciento de los pacientes.

La encefalitis subaguda por sarampión puede complicar el padecimiento en los pacientes inmunosuprimidos 1 a 7 meses después de la exposición; el paciente tiene crisis convulsivas y alteración del estado mental, pero los resultados del análisis del líquido cefalorraquídeo son normales.⁹ El diagnóstico puede requerir biopsia cerebral para histología, análisis inmunohistoquímico o detección del ARN viral por medio de reacción en cadena de la polimerasa.⁷ En casos raros ocurre una panencefalitis esclerosante subaguda como complicación del sarampión en niños que se infectaron cuando tenían menos de 2 años de edad, pero el proceso neurológico ocurre solo después de un periodo de latencia de varios años. Otras complicaciones del sarampión incluyen trombocitopenia con púrpura o hemorragia asociadas, miocarditis, pericarditis, hepatitis y queratitis severa que progresa a ceguera.

DIAGNOSTICO

En los casos que aparecen durante una epidemia basta con observar la erupción característica, acompañada de fiebre, rinorrea y conjuntivitis. Sin embargo, al disminuir la prevalencia del sarampión se reduce también la exactitud diagnóstica con base en la clínica. Es posible observar fácilmente las células gigantes en los frotis de secreción nasal, y los antígenos virales pueden detectarse en estos mismos mediante inmunofluorescencia. El virus puede identificarse en la secreción nasal o en la orina y cultivarse en líneas celulares de primates. Dos a tres semanas después del inicio del exantema se elevan los títulos de anticuerpos, medidos por inhibición de hemaglutinación, confirmando el diagnóstico. También se dispone de

confirmación por medio de un inmunoensayo enzimático para IgM específica contra virus del sarampión.

Los casos esporádicos de sarampión deben distinguirse de otros exantemas virales, de la sífilis secundaria, la escarlatina y las reacciones adversas a medicamentos. El sarampión atípico puede semejar una fiebre manchada de las Montañas Rocosas, meningococemia o varicela.

TRATAMIENTO

El tratamiento es principalmente de apoyo. Se ha propuesto el uso de ribavirina, intravenosa o en aerosol, para ciertas complicaciones (i.e., encefalitis o neumonitis),⁶⁷ pero no existen estudios controlados al respecto. Puede aplicarse profilaxis posexposición en los pacientes con riesgo alto (v.gr., mujeres embarazadas y niños inmunosuprimidos) administrando inmunoglobulina intramuscular en una dosis de 0.25 a 0.5 ml/kg de peso corporal en los primeros 6 días de exposición.

Existen vacunas para controlar el sarampión, pero con frecuencia se subutilizan, en especial en poblaciones rurales. Los lineamientos de vacunación sugieren que se apliquen dos vacunas para disminuir la posibilidad de fracaso de la primera. La obligación de vacunar contra el sarampión antes de la inscripción al colegio puede disminuir el riesgo de epidemias en estudiantes. Los esfuerzos por erradicar el sarampión de los Estados Unidos se basan en identificar e inmunizar a los niños, adolescentes y adultos susceptibles, reforzar la obligación de vacunar a los escolares, así como mejorar la vigilancia y medidas de control en caso de brotes del padecimiento.

Parotiditis

El virus de la parotiditis es un paramixovirus pleomórfico, con cubierta y una sola cadena de ARN, capaz de causar parotitis, epidídimo-orquitis y afección del SNC. Debido a los extensos esfuerzos de vacunación, su papel como causa de morbilidad en la infancia ha disminuido mucho.

EPIDEMIOLOGIA

La parotiditis se observa en todo el mundo, y la infección es más frecuente en el invierno y primavera. Los humanos son el único huésped natural. La infección es poco común en individuos menores de 1 año, y la infección congénita también es rara, pero puede causar pérdida fetal durante el primer trimestre.

En 1967 se autorizó en Estados Unidos una vacuna de virus vivos, y su uso se facilitó por la incorporación con la vacuna de sarampión y rubeola (SRP) en 1997. Desde su uso disseminado, los casos de parotiditis han disminuido en un 99% de 152,209 en 1968 a 1,962 en 1993.¹⁰ Alrededor del 11 por ciento de los casos se observan en niños entre 1 y 4 años de edad, 52 por ciento entre los 5 y 14 años de edad y 11 por ciento en niños mayores de 15 años.

PATOGENIA

La parotiditis se disemina de persona a persona a través del contacto nasofaríngeo u orofaríngeo directo con secreciones de individuos infectados. El virus se disemina en la saliva desde 6 días antes a 5 días después del inicio de la enfermedad clínica. El periodo de incubación varía de 2 a 4 semanas (en promedio 18 días). Al principio existe replicación viral en la faringe, seguida de viremia. Se induce una respuesta inmunológica tanto humoral como celular, que correlaciona con el cese de la viremia y de la excreción del virus en la saliva.

CUADRO CLINICO

Dos tercios de los casos de parotiditis son sintomáticos, y las manifestaciones iniciales son fiebre y malestar general. Es

característico el edema doloroso de las glándulas parótidas, que puede ser unilateral y puede afectar otras glándulas salivales.

La epidídimo-orquitis ocurre en alrededor del 20 por ciento de los varones pospúberes con parotiditis y suele ser unilateral. Aunque por lo general existe cierta atrofia testicular, la frecuencia de esterilidad es baja.

Ocurre pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo en por lo menos el 50 por ciento de los pacientes con parotiditis,¹¹ aunque la meningitis sintomática es menos frecuente. El perfil del LCR se caracteriza por pleocitosis linfocítica, con elevación proteica y glucosa normal o baja (10 por ciento). La encefalitis sintomática es una complicación poco frecuente de la parotiditis (un caso en 6,000) que se manifiesta por depresión del estado de conciencia y trastornos neurológicos focales. La mayoría de los pacientes con encefalitis se recuperan por completo, aunque el 0.5 a 2.3 por ciento de los enfermos con encefalitis por parotiditis fallecen. Otras complicaciones neurológicas incluyen hidrocefalia, sordera y casos raros de trastornos desmielinizantes, mielitis transversa, síndrome de Guillain-Barré y ataxia cerebelosa.¹²

Se han observado pancreatitis, mastitis y ooforitis en pacientes con parotiditis. Puede ocurrir miocarditis, que en raros casos puede ser fatal.¹³ La fibroelastosis endocárdica, una secuela poco frecuente de la miocarditis, se ha asociado con infección por parotiditis.¹⁴ La parotiditis puede causar artritis poli o monoarticular, que generalmente afecta a varones adultos y es autolimitada (por lo general de menos de 8 semanas).¹⁵

DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

El diagnóstico es claro cuando un niño no vacunado presenta parotitis dolorosa, y no se requieren mayores pruebas. En los grupos de mayor edad deben considerarse otras entidades (sarcoidosis, tumores, abuso de alcohol, efectos colaterales de medicamentos y otras infecciones virales y bacterianas). En las personas sin parotitis que tienen orquitis, meningitis aséptica, encefalitis u otros síndromes no claros (v.gr., miocarditis o pancreatitis) debe pensarse también en parotiditis.

El diagnóstico definitivo se realiza por aislamiento del virus de la orofaringe, LCR u orina, o por serología viral. En la actualidad, la detección rápida por técnicas de RCP es posible en algunos laboratorios.

El tratamiento es de sostén en la mayoría de los casos, aunque los antiinflamatorios pueden ser útiles en casos de orquitis y artritis severas. La prevención puede lograrse en más del 90 por ciento de las personas por medio del uso de vacuna de virus vivos atenuados, que se administra después de los 15 meses de edad¹⁷.

Rubeola

La rubeola, o sarampión alemán, es un exantema febril usualmente benigno, pero que es capaz de producir graves malformaciones congénitas cuando afecta a mujeres embarazadas. El agente infectante es un virus ARN de cadena simple que pertenece a la familia Togaviridae.

EPIDEMIOLOGIA

Los seres humanos son los únicos huéspedes naturales conocidos del virus de la rubeola, el cual se disemina a través de las secreciones respiratorias. El virus es moderadamente contagioso, en mucho menor grado que el virus del sarampión. Antes de la introducción de la vacuna en 1969, ocurrían epidemias en los Estados Unidos cada 6 a 9 años, afectando principalmente a los menores de 15 años. Aunque ya no ocurren estas epidemias en dicho país, siguen observándose brotes en los hospitales, escuelas, prisiones y clínicas prenatales. No han ocurrido epidemias importantes en los Estados Unidos desde 1964.

PATOGENIA

La reproducción inicial del virus ocurre en la nasofaringe y en los ganglios linfáticos regionales. Posteriormente ocurre una viremia que permite la diseminación del virus a la piel y órganos distantes, así como al feto en desarrollo a través de la placenta. Se pueden obtener virus viables de la faringe y la sangre desde algunos días antes de la aparición del exantema, y hasta 2 semanas después de su inicio. En los raros casos de artritis por rubeola el virus puede persistir en los leucocitos de sangre periférica y en las células sinoviales durante varios meses e incluso años.

Si la madre se infecta durante los 2 primeros meses de gestación es muy probable que ocurra daño fetal (en tales casos, hay malformaciones congénitas en el 40 a 80 por ciento de los casos).^{19, 20} Cuando la infección ocurre en el tercer mes, la posibilidad de malformaciones en el producto es del 20 al 40 por ciento, y durante el cuarto mes se reduce al 10 por ciento. Los mecanismos del daño fetal se desconocen, aunque se han propuesto algunos como citólisis viral, ruptura cromosómica, inhibición de la reproducción celular y alteraciones del aporte sanguíneo a los tejidos. Como consecuencia de ellos se produce retraso en el crecimiento y desarrollo y malformaciones en múltiples aparatos y sistemas del organismo. Aunque se forman anticuerpos fetales contra el virus, éste permanece viable, y su excreción persiste por meses o años después del nacimiento.

CUADRO CLINICO

Después de un periodo de incubación de 14 a 21 días inicia un periodo prodrómico caracterizado por malestar general, cefalea, fiebre y conjuntivitis. Frecuentemente, antes de que aparezca el exantema se detectan adenomegalias retrauriculares, suboccipitales y cervicales posteriores. El exantema se inicia en cabeza y cara, y en 1 a 5 días se extiende al tronco y las extremidades; es de apariencia maculopapular y puede confluir. Este exantema desaparece habitualmente en 2 días.

Las complicaciones más comunes de la rubeola son las artropatías, que afectan las articulaciones interfalángicas, los carpos y las rodillas, observándose con mayor frecuencia en mujeres jóvenes. Pueden manifestarse únicamente como artralgias, o ser artritis francas; pueden presentarse recurrencias en el lapso de un año o más. La encefalitis es una complicación rara de la rubeola aguda, y la panencefalitis esclerosante subaguda una complicación rara de la rubeola congénita.²¹ La trombocitopenia, asociada en ocasiones con púrpura o hemorragia, es otra complicación poco frecuente de la rubeola aguda.

El síndrome de rubéola congénita se manifiesta en uno o más sistemas orgánicos. Son comunes las malformaciones cardiovasculares (persistencia del conducto arterioso, defectos del tabique interventricular y estenosis pulmonar), las oculares (cataratas, microftalmia y coriorretinitis), así como las anomalías del sistema nervioso central (retraso mental, microcefalia y sordera). También pueden encontrarse malformaciones en las metáfisis óseas, junto con hepatoesplenomegalia, trombocitopenia, neumonitis intersticial, miocarditis y púrpura trombocitopénica. Los niños con infección congénita son hipotróficos al nacer y continúan excretando el virus por largos periodos de tiempo. Algunas complicaciones tardías pueden observarse como resultado de alteraciones de la inmunidad humoral y celular, por depósito de complejos inmunes, o bien, por una reproducción viral prolongada. Se han informado diabetes mellitus y otras endocrinopatías como complicaciones tardías del síndrome de rubeola congénita.

Las mujeres embarazadas infectadas por el virus de la rubeola y asintomáticas pueden transmitir el virus al feto. Por lo tanto, es recomendable conocer el estado de inmunidad contra el virus de la rubeola en todas las mujeres en edad reproductiva, así como en trabajadoras de hospitales que no han sido inmunizadas contra la enfermedad. Del 10 al 15 por ciento son seronegativas y deben vacunarse si no están embarazadas. Después de la vacunación el embarazo debe retrasarse por un mínimo de 3 meses, a pesar de que un estudio no informó de casos de síndrome de rubeola congénita en 55 mujeres que fueron vacunadas durante el primer mes del embarazo, ya que desconocían que estaban embarazadas en ese momento.²²

DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

La rubeola puede confundirse con otros exantemas virales (como los causados por enterovirus), la escarlatina o las erupciones por drogas. La presencia de la enfermedad puede confirmarse únicamente por identificación del virus, o cuando ocurre seroconversión en respuesta a los antígenos virales. La identificación es difícil, porque el virus no produce efectos citopáticos sobre las líneas celulares que se emplean rutinariamente en los laboratorios de diagnóstico. Con frecuencia existen anticuerpos poco después de la aparición de la erupción, que aumentan en título durante las siguientes 2 a 3 semanas. La medición de anticuerpos IgM específicos contra el virus de la rubeola es especialmente útil en recién nacidos: los niveles elevados de IgM denotan infección reciente y son específicos para la infección fetal porque los anticuerpos IgM no cruzan la placenta.

Fuera del periodo fetal la rubeola es una enfermedad benigna y autolimitada. El tratamiento del síndrome de rubeola congénita es sólo de sostén. Las vacunas contra la rubeola se describen en la Sección 15, Subsección IV.

Parvovirus

Aunque se reconoció solo recientemente como patógeno en humanos, el parvovirus B19 es causa de varios síndromes tanto en niños como en adultos. Este virus es un virus ADN de una sola cadena, pequeño (20 a 26 nm) y causa eritema infeccioso (o quinta enfermedad) en personas normales, crisis aplásticas en personas con trastornos hemolíticos subyacentes, anemia crónica en huéspedes inmunosuprimidos y pérdida fetal en mujeres embarazadas.²³⁻²⁷

EPIDEMIOLOGIA

La infección por parvovirus B19 ocurre principalmente en niños en edad escolar y las epidemias se presentan a final del invierno y en primavera. Solo el 5 a 10 por ciento de los prescolares tienen anticuerpos, pero la seroprevalencia aumenta a 50 o 65 por ciento en personas de 35 a 44 años de edad.²⁸ Es posible la transmisión respiratoria, que se facilita por el contacto cercano. También se han descrito brotes hospitalarios, iniciados por pacientes con crisis aplásticas que portan grandes cantidades de virus en sangre y secreciones respiratorias.^{29,30} La infección materna puede causar anemia, insuficiencia cardíaca y muerte en el feto, provocando abortos espontáneos, principalmente 4 a 6 semanas después de la infección. Cuando las mujeres se infectan durante las primeras 20 semanas de gestación el riesgo de muerte fetal asociada al parvovirus parece ser de 3 a 9 por ciento. No se recomienda el escrutinio prenatal de rutina.^{25,31}

PATOGENIA

Se ha demostrado replicación del parvovirus B19 en células progenitoras eritroides humanas, y el receptor parece ser el antígeno globósido del grupo sanguíneo P, un glucoesfingolípido neutro, que ocurre en eritrocitos, eritroblastos, megacariocitos, células endoteliales, de la placenta, hepáticas y cardíacas fetales.³² La expresión de este glucoesfingolípido en los tejidos ayuda a determinar el tropismo del parvovirus B19.³³ Las personas que no tienen antígeno eritrocitario P (fenotipo p) son naturalmente resistentes a la infección,^{24,34} y la distribución del parvovirus en individuos infectados se asocia con la presencia del antígeno P. Aunque se sabe poco acerca de la patogenia del parvovirus, los anticuerpos antivirales (especialmente los dirigidos contra la proteína VP1 de la cápside) parecen ser los responsables de la eliminación del virus.

CUADRO CLINICO

La erupción del eritema infeccioso suele aparecer sin síntomas prodrómicos después de un periodo de incubación de 4 a 14 días. El exantema pasa por tres fases. Al inicio se desarrolla una erupción rojo brillante en ambas mejillas (dando la

apariencia de que fueron golpeadas), acompañado de palidez alrededor de la boca. Uno a 4 días después aparece una erupción maculopapular eritematosa en la porción proximal de las extremidades que se disemina al tronco con un patrón reticular como de encaje. La tercera fase, durante la cual la erupción aumenta y disminuye, puede persistir por varias semanas y ser precipitada por el trauma cutáneo, la exposición a la luz del sol o la temperatura extrema. Se observan artralgias y artritis en hasta el 80 por ciento de los adultos infectados, especialmente en mujeres, y pueden ocurrir sin la erupción y durar semanas. La afección articular suele ser simétrica en las manos, muñecas, rodillas y tobillos. La anemia hemolítica y la encefalopatía son complicaciones poco frecuentes.

Las crisis aplásticas asociadas con parvovirus B19 ocurren en pacientes con anemia de células falciformes, esferocitosis hereditaria, talasemia y varias otras anemias hemolíticas.²⁴ Estas crisis comienzan en forma brusca y se asocian con presencia de pronormoblastos gigantes en la médula ósea. Generalmente duran 1 a 2 semanas y remiten en forma espontánea. En los huéspedes inmunosuprimidos (v.gr., pacientes con infección por VIH), la infección aguda puede causar persistencia del virus y supresión crónica de la médula ósea.²⁷ Una proporción significativa de pacientes con SIDA que desarrollan anemia severa mientras reciben zidovudina (también conocida como AZT) tienen infección persistente por parvovirus.³⁵ También se ha reportado neumonía severa después del trasplante de órganos.³⁶

DIAGNOSTICO

Los anticuerpos IgM específicos contra parvovirus suelen aparecer en 3 días después del desarrollo de los síntomas, y persisten varias semanas, para disminuir después con rapidez.²⁸ Sin embargo, los anticuerpos IgG persisten por años. El ADN viral puede detectarse también en sangre, tejidos y secreciones, aunque las técnicas de cultivo para aislamiento del virus no son del todo satisfactorias.

TRATAMIENTO

La inmunoglobulina humana almacenada contiene anticuerpos anti-parvovirus B19 y se ha usado para tratar infecciones persistentes, así como exposiciones agudas.²⁷ La prevención de infecciones nosocomiales es muy importante: las trabajadoras embarazadas no deben cuidar pacientes con crisis aplásticas. Se recomienda aislamiento para estos pacientes, incluyendo el uso de batas, guantes y cubrebocas durante el contacto cercano. Debido a que ciertos derivados de la sangre (v.gr., factores de coagulación) contienen ADN de B19, se ha sugerido el escrutinio en productos, donadores y receptores.³⁷

Infecciones por poxvirus

Los poxvirus son los virus humanos más grandes (200 a 300 nm) y complejos. Se replican en el citoplasma de las células huéspedes y pueden producir cuerpos de inclusión eosinofílicos; tienen predilección por las células epiteliales, y ocasionan varias enfermedades en el ser humano. Una de ellas, la viruela, que alguna vez fue la más devastadora y temible enfermedad del mundo, se encuentra virtualmente erradicada en nuestros días. Otras enfermedades causadas por poxvirus incluyen la vacuna, el molusco contagioso, la dermatitis pustular y la paravacuna (nódulo del lechero).

VIRUELA

Una revisión detallada de esta enfermedad ya no es necesaria, puesto que desde 1977 no se han informado casos adquiridos en forma natural como resultado de un esfuerzo global de erradicación iniciada por la Organización Mundial de la Salud en la década iniciada en 1960.³⁸ La erradicación de la enfermedad se vió favorecida por algunas de las características biológicas del virus: sólo existe un serotipo, se contaba con una vacuna estable y eficaz, y por otro lado, no existen reservorios no humanos del virus ni portadores humanos. La vacunación a gran escala, la vigilancia estrecha en áreas previamente endémicas y la destrucción de las cepas existentes en la mayoría de los laboratorios, contribuyen a nuestro actual optimismo para considerar a la viruela como una enfermedad cuyo interés es meramente histórico. La Asamblea

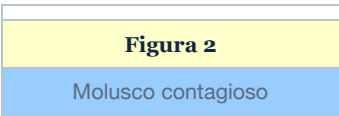
Mundial de la Salud recomendó en mayo de 1996 que para junio de 1999 debían destruirse todos los virus almacenados.

VACUNA

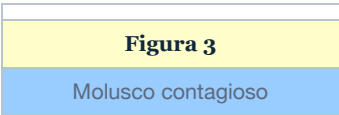
Se desconoce el origen exacto del virus de la vacuna, pero por mucho tiempo se ha utilizado como fuente de inmunización para la viruela. En las personas inmunizadas, la inyección de virus de la vacuna induce una erupción papular localizada en el sitio de la inyección. Sin embargo, en las personas con inmunidad comprometida, o con enfermedades cutáneas tales como el eccema, la vacunación provoca una enfermedad más grave, como la vacuna generalizada progresiva, la vacuna gangrenosa y el eccema vaccinatum. Afortunadamente, ya no se recomienda la vacunación contra la viruela, ni siquiera para los viajeros internacionales. No hay evidencia de que la vacuna contra la viruela produzca algún beneficio en el tratamiento del herpes simple recurrente, las verrugas, o alguna otra infección viral, y actualmente tales infecciones se consideran una contraindicación para aplicarla. De todas formas, las infecciones por virus de la vacuna continúan observándose en humanos, porque la vacunación contra la viruela sigue aplicándose entre el personal militar. Se han sugerido como posible terapéutica para las complicaciones de la vacuna a la globulina humana anti-vacuna y a diversos agentes antivirales (v. gr., tiosemicarbazonas, idoxuridina e interferones), aunque no se ha probado su eficacia.

MOLUSCO CONTAGIOSO

El molusco contagioso se caracteriza por la aparición de múltiples nódulos umbilicados, blanco-perlados, indoloros, de 2 a 5 mm de diámetro, que pueden localizarse en cualquier parte del cuerpo, excepto en las palmas y las plantas [ver figura 2]. Los nódulos aparecen con mayor frecuencia en la región anogenital, se rompen fácilmente, y pueden diseminarse por contacto sexual o por autoinoculación. También pueden diseminarse por contacto familiar íntimo bajo condiciones higiénicas deficientes. La enfermedad tiene distribución mundial y las tasas de incidencia de la infección clínicamente evidente varían entre 0.1 y 4.5 por ciento. El periodo de incubación es variable, reportándose desde algunos días hasta varias semanas; las lesiones pueden desaparecer rápidamente o permanecer hasta por 18 meses. Las lesiones son sobre todo comunes en pacientes con SIDA y, además, pueden ser graves.³⁹ Las lesiones que aparecen cerca de los ojos pueden complicarse con conjuntivitis crónica o queratitis superficial.



Aunque el virus causante del molusco contagioso (VMC) ha podido observarse mediante microscopia electrónica, aún no se ha logrado cultivarlo in vitro. El diagnóstico clínico puede confirmarse mediante la observación de grandes inclusiones citoplasmáticas llamadas cuerpos del molusco contagioso [ver figura 3], en frotis apropiadamente teñidos, obtenidos del contenido de las lesiones, o en cortes histológicos. Los patrones de fragmentación del ADN producidos por la endonucleasa de restricción de los virus purificados obtenidos de lesiones cutáneas indican que existen dos genotipos distintos del VMC.⁴⁰

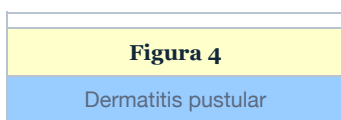


Los nódulos desaparecen espontáneamente sin dejar cicatriz. Cuando las lesiones son pocas, pueden eliminarse mediante un curetaje cuidadoso o aplicando sobre ellas cáusticos químicos. No se dispone de tratamiento antiviral o vacuna.

La infección humana por paravacuna, ectima contagioso o viruela del simio ocurre como resultado del contacto directo con los reservorios animales, ya que el ser humano es solamente un huésped accidental.

La paravacuna es una infección que produce lesiones en las tetas y mucosa oral de los becerros y vacas lecheras. Cuando una persona se infecta por contacto directo con las lesiones desarrolla nódulos (nódulos de lechero) en los dedos y en las manos, que ocasionalmente se acompañan de linfadenitis. Las lesiones aparecen en 1 o 2 semanas, y desaparecen completamente en un periodo de 3 a 8 semanas.

El virus del ectima contagioso causa lesiones papilomatosas en las membranas mucosas y las córneas de las ovejas. Las lesiones en los humanos [*ver figura 4*] son causadas por contacto directo con animales infectados y recuerdan las causadas por paravacuna, aunque la paravacuna y el virus del ectima contagioso son diferentes.



La viruela del simio es una enfermedad que ataca esporádicamente a los primates que habitan los bosques tropicales del Africa y, en algunas ocasiones, a los animales cautivos en los laboratorios de Europa y Norteamérica. Se han observado enfermedades parecidas a sarampión causadas por virus de la viruela del simio en humanos del centro de Africa que viven en gran proximidad con monos.⁴¹ Aunque no se ha determinado cuál es el principal reservorio para el virus de la viruela del simio, los humanos parecen ser huéspedes incidentales para el virus. Se ha descrito transmisión de persona a persona.⁴²

Reconocimientos

Figura 1, y 4 Fotografías cortesía del Dr. Howard Baden, Departamento de Dermatología, Massachusetts General Hospital y Escuela de Medicina de Harvard, Boston.

Figura 2 Fotografía cortesía de la Academia Americana de Dermatología.

Figura 3 Microfotografía cortesía del Dr. George W. Hambrick, Departamento de Dermatología, The New York Hospital, New York.

Bibliografía

1. Dollimore N, Cutts F, Binka FN: Measles incidence, case fatality, and delayed mortality in children with or without vitamin A supplementation in rural Ghana. Am J Epidemiol 146:646, 1997 [PMID 9345118]
2. Progress toward global measles control and elimination, 1990-1996. MMWR 46:893, 1997

3. de Quadros CA, Olive JM, Hersh BS, et al: Measles elimination in the Americas: evolving strategies. *JAMA* 275:224, 1996 [PMID 8604176]
4. Rota JS, Heath JL, Rota PA, et al: Molecular epidemiology of measles virus: identification of pathways of transmission and implications for measles elimination. *J Infect Dis* 173:32, 1996 [PMID 8537679]
5. Griffin DE, Ward BJ, Esolen LM: pathogenesis of measles virus infection: an hypothesis for altered immune response. *J Infect Dis* 170(suppl 1):524, 1994
6. Kaplan LJ, Daum RS, Smaron M, et al: Severe measles in immunocompromised patients. *JAMA* 267:1237, 1992 [PMID 1538561]
7. Mustafa MM, Weitman SD, Winick NJ, et al: Subacute measles encephalitis in the young immunocompromised host: report of two cases diagnosed by polymerase chain reaction and treated with ribavirin and review of the literature. *Clin Infect Dis* 16:654, 1993 [PMID 8323578]
8. Norrby E, Kristensson K: measles virus in the brain. *Brain Res Bull* 44:213, 1997 [PMID 9323433]
9. Budka H, Urbanits S, Liberski PP, et al: Subacute measles virus encephalitis: a new and fatal opportunistic infection in a patient with AIDS. *Neurology* 46:586, 1996 [PMID 8614546]
10. Mumps surveillance-United States, 1988-1993. *CDC Surveillance Summaries* 44 (SS3): 1, 1995
11. Hammer SM, Connolly KJ: Viral aseptic meningitis in the United States: clinical features, viral etiologies, and differential diagnosis. *Curr Clin Top Infect Dis* 12:1, 1992 [PMID 1642795]
12. Nussinovitch M, Volovitz B, Varsano I: Complications of mumps requiring hospitalization in children. *Eur J Pediatr* 154:732, 1995 [PMID 8582424]
13. Baandrup U, Mortensen SA: Fatal mumps myocarditis. *Acta Med Scand* 216:331, 1984 [PMID 6496191]
14. Ni J, Bowles NE, Kim YH, et al: Viral infection of the myocardium in endocardial fibroelastosis: molecular evidence for the role of mumps virus as an etiologic agent. *Circulation* 95:133, 1997 [PMID 8994428]
15. Gordon SC, Lauter CB: Mumps arthritis: a review of the literature. *Rev Infect Dis* 6:338, 1984
16. Boriskin YS, Booth JC, Yamada A: Rapid detection of mumps virus by the polymerase chain reaction. *J Virol Methods* 42:23, 1994
17. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 43:1, 1994
18. Rubella and congenital rubella syndrome-United States, 1994-1997. *MMWR* 46:350, 1997
19. Miller E, Cradock-Watson JE, Pollock TM: Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet* 2:781, 1982 [PMID 6126663]
20. Munro ND, Sheppard S, Smithells RW, et al: Temporal relations between maternal rubella and congenital defects. *Lancet* 2:201, 1987 [PMID 2885649]

21. Townsend JJ, Baringer JR, Wolinsky JS, et al: Progressive rubella panencephalitis: late onset after congenital rubella. *N Engl J Med* 292:990, 1975 [PMID 1117960]
22. Immunuzation during pregnancy: ACOG technical bulletin number 160-October 1991. *Int J Gynaecol Obstet* 40:69, 1993
23. Torok TJ: Parvovirus B19 and human disease. *Adv Intern Med* 37:431, 1992
24. Carper E, Kurtzman GJ: Human parvovirus B19 infection. *Curr Opin Hematol* 3:111, 1996 [PMID 9372060]
25. Parvovirus, erythema infectiosum, and pregnancy. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics* 85:131, 1990
26. Torok TJ: Human parvovirus B19 infection in pregnancy. *Pediatr Infect Dis J* 9: 772, 1990
27. Frickhofen N, Abkowitz JL, Safford M, et al: Persistent B19 parvovirus infection in patients infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1): a treatable cause of anemia in AIDS. *Ann Intern Med* 113:926, 1990 [PMID 2173460]
28. Jones MF, Wold AD, Espy MJ, et al: Serologic diagnosis of parvovirus B19 infections. *Mayo Clin Proc* 68:1107, 1993 [PMID 8231275]
29. Bell LM, Naides SJ, Stoffman P, et al: Human parvovirus B19 infection among hospital staff members after contact with infected patients. *N Engl J Med* 321:485, 1989 [PMID 2548096]
30. Pillay D, Patou G, Hurt S, et al: Parvovirus B19 outbreak in a children's ward. *Lancet* 339:107, 1992 [PMID 1345828]
31. Guidozzi F, Ballot D, Rothberg AD: Human B19 parvovirus infection in an obstetric population: a prospective study determining fetal outcome. *J Reprod Med* 39:36, 1994 [PMID 8169914]
32. Brown KE, Anderson SM, Young NS: Erythrocyte P antigen: cellular receptor for B19 parvovirus. *Science* 262:114, 1993 [PMID 8211117]
33. Coding LLW, Koerner TAW, Naides SJ: Multiple glycosphingolipids determine the tissue tropism of parvovirus B19. *J Infect Dis* 172:1198, 1995
34. Brown KE, Hibbs JR, Gallinella G, et al: Resistance to parvovirus B19 infection due to lack of virus receptor (erythrocyte P antigen). *N Engl J Med* 330:1192, 1994 [PMID 8139629]
35. Naides SJ, Howard EJ, Swack NS, et al: Parvovirus B19 infection in human immuno deficiency virus type 1-infected persons failing or intolerant to zidovudine therapy. *J Infect Dis* 168:101, 1993 [PMID 8515096]
36. Janner D, Bork J, Baum M, et al: Severe pneumonia after heart transplantation as a result of human parvovirus B19. *J Heart Lung Transplant* 13:336, 1994 [PMID 8031818]
37. Lefrere J-J, Mariotti M, Thauvin M: B19 parvovirus DNA in solvent/detergent-treated anti-haemophilia concentrates. *Lancet* 343:211, 1994
38. Barquet N, Domingo P: Smallpox: the triumph over the most terrible of the ministers of death. *Ann Intern Med* 127:635, 1997 [PMID 9341063]

39. Schwartz MJ, Myskowski PL: Molluscum contagiosum in patients with human immunodeficiency virus infection: a review of twenty-seven patients. *J Am Acad Dermatol* 27:583, 1992
40. Scholz J, Rosen-Wolff A, Bugert J, et al: Molecular epidemiology of molluscum contagiosum. *J Infect Dis* 158:898, 1988 [PMID 3171236]
41. Jeziek Z, Szczeniowski M, Paluku KM, et al: Human monkeypox: clinical features of 282 patients. *J Infect Dis* 156:293, 1987
42. Human monkeypox: Kasai Oriental, Zaire, 1996-1997. *MMWR* 46:304, 1997

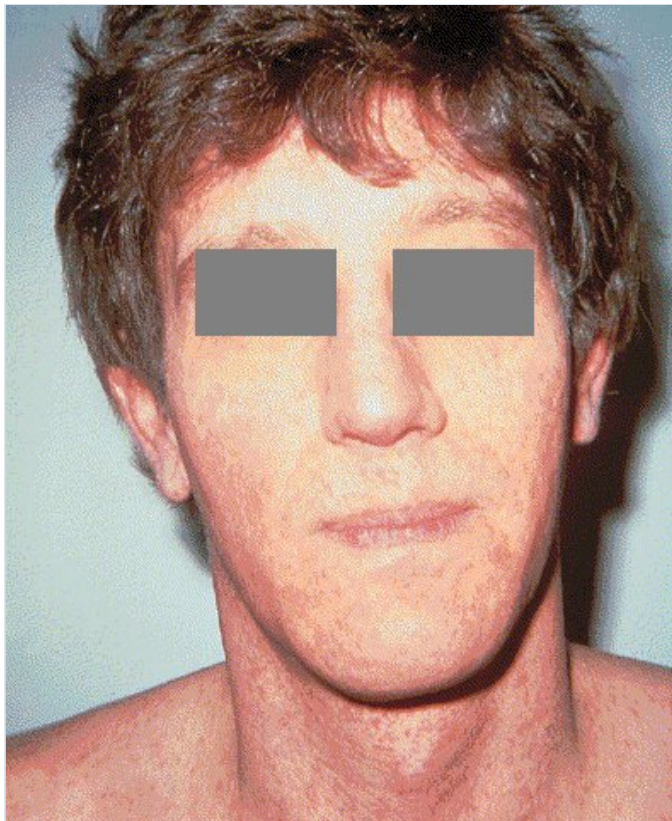


Figura 1 Sarampión. Un caso característico de sarampión en un paciente joven, que muestra el exantema maculopapular y la conjuntivitis.



Figura 2 Molusco contagioso Se observan las lesiones papulares blanco perlado del molusco contagioso, de 2 a 5 mm de diámetro y con una zona umbilicada central.



Figura 3 Molusco contagioso En esta microfotografía de un frotis de células epidérmicas, las flechas están señalando los cuerpos basófilos del molusco contagioso.



Figura 4 Dermatitis pustular Aquí se muestran las lesiones del ectima contagioso (dermatitis pustular) en el dedo de un cardador de ovejas.

XXX SEPSIS

DR. STEVEN M. OPAL

La sepsis, junto con la falla orgánica múltiple que con frecuencia acompaña al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), es la principal causa de mortalidad en las unidades de cuidados intensivos.^{1,2} Hasta 400,000 pacientes desarrollan sepsis cada año en los Estados Unidos. Casi la mitad de estos pacientes sufren sepsis severa y choque séptico. La mortalidad del choque séptico sigue siendo alrededor de 35 a 45 por ciento, a pesar de un gran esfuerzo por mejorar el tratamiento y la evolución.¹⁻³

El choque séptico se ha convertido en un aspecto crucial de investigación en el área de los cuidados intensivos. Aunque se han logrado modestas mejoras en el pronóstico en la última década, aún se requieren innovaciones en el tratamiento del choque séptico. Este capítulo revisa algunos de los adelantos importantes logrados en el conocimiento de la fisiopatología molecular de la sepsis. Esto permite contar con una base para desarrollar estrategias de investigación que mejoren el diagnóstico y agentes terapéuticos para el manejo del choque séptico. Se analiza el tratamiento actual de la sepsis y se destacan las prioridades de investigación para el manejo futuro de los pacientes con este padecimiento.

Epidemiología

La incidencia de la sepsis ha aumentado en las últimas dos décadas.⁴ Es probable que esta tendencia continúe en el futuro porque la sepsis se ha convertido en una enfermedad del progreso médico. El tratamiento exitoso de diversos padecimientos médicos y quirúrgicos ha creado una gran población de pacientes con enfermedad grave y deterioro de las defensas, y estos pacientes tienen un riesgo muy alto de desarrollar sepsis. Las innovaciones en trasplante de órganos, implante de prótesis y equipos de acceso vascular de uso prolongado continúan aumentando esta población de pacientes. El envejecimiento gradual de la población en muchos países desarrollados y la mayor prevalencia de agentes microbianos resistentes a antibióticos contribuye también a la mayor incidencia del choque séptico.

Definición de sepsis

La sepsis, el choque séptico, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y el síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM) fueron definidos en una conferencia de consenso del *American College of Chest Physicians/Society for Critical Care Medicine* (ACCP/SCCM) de los EUA [ver tabla 1].⁵ Las definiciones toman en cuenta el dato de que la sepsis puede ser causada por múltiples agentes infecciosos y mediadores microbianos y puede o no asociarse con infección en el torrente sanguíneo. A pesar de la lógica clínica, la simplicidad intrínseca y la aceptación amplia de estas definiciones, su aplicación clínica ha sido criticada por buenos motivos.^{6,7} La definición de SRIS es tan amplia e inespecífica que pierde su poder de discriminación, muchos pacientes ingresados a servicios de medicina general y la mayoría de los pacientes de la UCI satisfacen la definición de SRIS. La definición actual de sepsis incluye virtualmente a cualquier persona que esté en las primeras 24 horas de un episodio de influenza porque se satisfacen los criterios de SRIS y el síndrome es causado por un agente infeccioso (un ortomixovirus). Sin embargo, los clínicos no suelen considerar la gripe como una sepsis.

Tabla 1 Terminología de la sepsis

<i>Término</i>	<i>Definición</i>	<i>Comentarios</i>
Bacteremia	Detección de bacterias viables en el torrente sanguíneo	Es común la bacteremia transitoria sin síntomas clínicos y puede o no encontrarse en la sepsis
SRIS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica)	Fiebre (>38.5°C) Taquipnea (> 20 latidos/minuto) Taquicardia (> 90 latidos/minuto) Leucocitosis (>12,000 células/mm ³ o > 10% de formas inmaduras)	Se requieren dos o más criterios, puede ser causada por etiologías infecciosas y no infecciosas, las características clínicas se deben a la liberación de mediadores inflamatorios en la circulación
Sepsis	SRIS causada por una infección invasora	Puede ser causada por patógenos virales, bacterianos, micóticos o parásitos, pueden existir infección del torrente sanguíneo
SDOM (síndrome de disfunción orgánica múltiple)	Disfunción de órganos importantes por sepsis	Determinante importante en la evolución en la sepsis
Sepsis severa	Sepsis asociada con disfunción de órganos importantes (SNC, renal, pulmonar, hepatobiliar, hematológico o metabólico)	Denominada en ocasiones como síndrome séptico
Choque séptico	Sepsis severa con hipotensión que no responde a la administración de líquidos	Presión arterial sistólica < 90 mm Hg a pesar de la reposición adecuada de líquido

Uno de los principios en los que se basan estas definiciones es que la respuesta inflamatoria en sí, y no el organismo infeccioso, es la causante del proceso séptico. La hipótesis puede ser correcta en principio, pero la naturaleza del patógeno microbiano responsable de la sepsis claramente contribuye a la evolución del paciente. Las variaciones en la susceptibilidad a las defensas del huésped, el potencial de resistencia antimicrobiana y la capacidad para generar toxinas afectan la patogenicidad del microorganismo.⁸ El no tomar en cuenta las diferencias intrínsecas en la virulencia microbiana limita la utilidad de las definiciones actuales de sepsis.

Existe desacuerdo sobre el nivel de reanimación con líquido necesario para asegurar que el paciente está séptico en lugar de hipovolémico. La cantidad de agente vasopresor necesario para concluir con confianza que el paciente tiene un verdadero choque séptico continúa en duda. También existe controversia por la dificultad para distinguir los padecimientos y disfunción orgánica previos de la morbilidad y disfunción orgánica inducidos por el proceso séptico en sí. Muchos pacientes con sepsis tienen disfunción orgánica severa subyacente por diversas enfermedades. El grado en el que la sepsis contribuye a una mayor alteración puede ser difícil de determinar con exactitud. Lo mismo puede decirse para el grado en que la sepsis contribuye a la mortalidad de un paciente determinado que sufre otros padecimientos graves. Todos estos factores limitan el valor discriminatorio de las definiciones de la sepsis y ponen en duda la validez de comparaciones en diferentes poblaciones de estudio, comprometiendo la capacidad para acumular datos y generalizar resultados.

Podrá ser posible definir mejor la terminología relacionada a la sepsis cuando se disponga de técnicas de diagnóstico rápido para evaluar el estado inmunológico de los pacientes sépticos. Mientras tanto, deben usarse las definiciones de consenso actuales a pesar de sus limitaciones.

Patogenia: factores microbianos

MICROORGANISMOS CAUSALES

La microbiología de la sepsis ha sufrido una transición muy importante en los últimos 25 años. Los patógenos principalmente responsables de la sepsis en los años 60 y 70 eran bacilos gram negativos y *Pseudomonas aeruginosa*, pero ha existido un incremento progresivo en la incidencia de sepsis causada por bacterias gram positivas^{9,10} y hongos oportunistas. La rápida evolución de genes resistentes a antibióticos en las bacterias gram positivas y la frecuencia de sepsis bacteriana asociada a catéteres vasculares puede ser responsable de la mayor prevalencia de patógenos gram positivos como causa de sepsis.

PAPEL DE LA ENDOTOXINA BACTERIANA

La endotoxina bacteriana, que se compone de lipopolisacáridos (LPS), es un componente intrínseco de la membrana exterior de las bacterias gram negativas y es indispensable para la viabilidad de las mismas.¹¹ Los humanos son una de las especies más susceptibles a las potentes propiedades inmunoestimulantes de la endotoxina, que puede ser letal en dosis diminutas. Sea que la endotoxina se libere al sistema circulatorio humano en su forma libre (a partir de organismos muertos o liberada de la membrana de organismos viables) o unida a la pared celular de la bacteria intacta, se presenta una intensa respuesta inflamatoria sistémica. Parece ser que la endotoxina funciona como una molécula de alarma que alerta al huésped sobre la presencia de una bacteria gram negativa invasora.¹² Es la respuesta del huésped a la endotoxina, más que ella misma, la responsable de las propiedades letales de la endotoxina.

El LPS es una macromolécula polar fosforilada que contiene elementos hidrofóbicos en los ácidos grasos de su estructura central de lípido A u elementos hidrofílicos en sus componentes polisacáridos de repetición de superficie. El LPS forma microagregados en los líquidos biológicos e interactúa en forma rápida con una variedad de proteínas lipofílicas en el suero o unidas a la membrana. En los humanos existen tres receptores conocidos para el LPS: (1) moléculas CD14 solubles o unidas a membranas, (2) moléculas CD11/CD18 (integrinas β_2) y (3) receptores depuradores de moléculas lípidas. Las moléculas CD14 solubles y unidas a la membrana representan el sistema más sensible para la activación de las células inmunes con la exposición a pequeñas cantidades de LPS.¹³

El mecanismo de señal más importante del LPS está mediado por interacciones con una proteína plasmática de fase aguda derivada del hígado conocida como proteína de unión al LPS (PUL).¹⁴ Esta actúa principalmente como una molécula transportadora que se une a los agregados de LPS polimérico y transfiere monómeros de LPS a la molécula CD14. CD14 es una proteína unida a glucosil fosfatidilinositol que se encuentra en las superficies celulares de células efectoras inmunológicas como los monocitos-macrófagos y los neutrófilos. Las evidencias actuales sugieren que el CD14 unido a la membrana no funciona en forma directa iniciando el mensaje intracelular de la presencia del LPS.¹⁵ En lugar de ello, después de unirse al CD14 unido a la membrana, el LPS es entregado a una molécula adyacente receptora del LPS (que debe aún identificarse y caracterizarse), y que origina una señal al espacio intracelular, activando los genes que responden al LPS.

Las vías de señal intracelular del LPS son un área de gran interés y no se han caracterizado del todo.¹⁶ La trasducción de señales se realiza por la activación de varios activadores intracelulares de transcripción, incluyendo el NF κ B, la proteína cinasa, las proteínas G, RAS, RAF-1, MEK-1, ERK-1, tirosina cinasas y una serie de proteínas cinasas activadas por mitógenos. El LPS tiene semejanzas estructurales con otra molécula lípida de señales intracelulares, la ceramida. La

ceramida actúa a través de la cinasa activada de ceramida. El LPS semeja a la ceramida en que también activa a esta cinasa intracelular, lo que puede contribuir a la transducción de señales del mensaje del LPS.¹⁷

El resultado final de la acción del LPS consiste en estimular la síntesis de una serie grande de genes inducibles por LPS en las células inflamatorias. Estos genes incluyen las citocinas proinflamatorias y la sintetasa de óxido nítrico. La salida de citocinas proinflamatorias y de otros mediadores inflamatorios después de la exposición a LPS contribuye al SRIS y es crucial en la patogenia del choque séptico inducido por bacterias gram negativas.¹²

La actividad del LPS es modulada por diversos componentes derivados del huésped. Los niveles de PUL en la circulación varían entre las personas y en diferentes estados de inflamación. La PUL es una proteína de fase aguda y sus niveles pueden aumentar siete veces durante la inflamación aguda.¹⁸ La importancia de la PUL en la fisiopatología del choque inducido por endotoxina se demuestra con claridad en ratones sin PUL que son resistentes a los efectos letales de la endotoxina bacteriana.¹⁹ Los ratones que tienen deficiencia genética de CD14 también son resistentes a la endotoxina.²⁰ Existen ciertas evidencias de que los pacientes con niveles más altos de PUL tienen mayor riesgo de morir por choque inducido por endotoxina, comparado con los que tienen niveles bajos de PUL.^{20a}

Otra proteína fijadora de endotoxina importante que se encuentra en el plasma humano es la proteína bactericida/aumentadora de permeabilidad (PBAP). Esta proteína tiene 456 aminoácidos, es producida por los neutrófilos humanos y se encuentra en mayor cantidad en los gránulos azurófilos (primarios).¹⁸ Tiene un 45 porciento de homología en sus aminoácidos con la PUL, pero su función con respecto al LPS es opuesta. La PUL facilita la unión del LPS al CD14, activando a las células mientras que la PBAP tiene el efecto fisiológico opuesto, inhibe la llegada del LPS a CD14. la PBAP funciona como un antagonista molecular y compite con la PUL por la unión al LPS en los líquidos biológicos.^{18,21} Las concentraciones relativas de estas dos proteínas fijadoras de endotoxina determinan el efecto neto de la liberación del LPS.

En el plasma humano la concentración de PUL es de dos o tres órdenes de magnitud mayor que la de PBAP. Lo opuesto parece suceder en los abscesos, en donde existe PBAP en mucho mayor cantidad que PUL.¹⁸ Esto favorece la función activadora de LPS en el plasma y la inhibitoria en los abscesos. Por lo tanto, la PBAP funciona como una molécula antiendotoxina endógena y puede ser un componente del tratamiento de la lesión inducida por endotoxina.²²

Otra proteína endógena del plasma que funciona para regular la actividad del LPS en la circulación es la lipoproteína de alta densidad (LAD). El LPS se une con gran afinidad a las regiones hidrofóbicas de la LAD, y este complejo es eliminado en forma eficaz de la circulación por mecanismos de depuración hepática.²³ Los ratones transgénicos que expresan grandes cantidades de apolipoproteína A-1 (la principal proteína que constituye la LAD) son menos susceptibles a la toxicidad por endotoxina que los ratones normales.²⁴ La administración de LAD reconstituyente es un tratamiento potencial para los trastornos relacionados con la endotoxina en la sepsis.²⁵

El fenómeno de tolerancia a endotoxina ha sido bien caracterizado en modelos animales de sepsis y es probable que también ocurra en humanos.²⁶ La tolerancia a la endotoxina se describe como una desensibilización a la letalidad inducida por ésta sustancia al administrar primero una dosis pequeña de endotoxina y después una dosis letal. Este fenómeno parece estar mediado principalmente a nivel de transcripción, por regulación inhibitoria de los genes de las citocinas proinflamatorias, pero los mecanismos precisos se desconocen. La dosis de desensibilización de la endotoxina puede inducir esteroides endógenos o citocinas antiinflamatorias (v.gr., interleucina-10 [IL-10]), disminuir la expresión de receptores de citocinas en la superficie celular, alterar la traslocación nuclear de moléculas de transducción de señales o disminuir la estabilidad del ARN mensajero de citocinas.

El significado de la tolerancia a la endotoxina en humanos no es claro pero se ha observado cierto grado de tolerancia en pacientes tratados con lípido A monofosforilado.²⁶ Sin duda, la endotoxina es un mediador importante en la patogenia del choque séptico. Por lo tanto, los esfuerzos para limitar la síntesis del LPS, prevenir la activación de los elementos de

respuesta inmunológica del huésped y aumentar la depuración del LPS son estrategias terapéuticas importantes para el manejo futuro del choque séptico.

SUPERANTIGENOS BACTERIANOS

Otros mediadores microbianos importantes en la patoenia del choque séptico son los superantígenos bacterianos. Los superantígenos son un grupo diverso de exotoxinas proteicas derivadas de microorganismos estreptococos, estafilococos y otros patógenos que comparten una propiedad inmunológica poco habitual, los superantígenos pueden activar gran número de células T CD4⁺ en un periodo breve saltándose el mecanismo habitual de procesamiento y presentación del antígeno.²⁷

Los antígenos bacterianos convencionales son internalizados por células presentadoras de antígeno (CPA), en donde sufren proteólisis limitada y procesamiento dentro del componente endosómico del macrófago. Las secuencias peptídicas apropiadas de los antígenos microbianos (epítopes) se insertan en el surco central de las moléculas de clase II del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) y después son expresadas en la superficie celular de las CPA. Entonces se activan células T CD4⁺ específicas que reconocen el epítope. La expansión clonal de este subgrupo pequeño de células T causa una respuesta inmune fisiológica al nuevo antígeno introducido. Por el contrario, los superantígenos no requieren del procesamiento intracelular por la CPA. Se unen en forma directa a los antígenos de clase II en un sitio adyacente al surco específico para el epítope, y también se unen a un número limitado de regiones Bβ del receptor de la célula T en las células T CD4⁺. Esta unión aproxima las células T CD4⁺ y los macrófagos, lo que activa a ambas poblaciones celulares. Mientras que un péptido antigénico convencional estimula solo alrededor de uno en 10⁵ linfocitos circulantes que pueden reconocer este epítope estructural único, un superantígeno (v.gr., toxina-1 del síndrome de choque tóxico de *Staphylococcus aureus*, que se une a la región Vβ2 de las células T) puede reconocer hasta una de cada 10 linfocitos humanos circulantes. Por lo tanto, un solo superantígeno bacteriano puede activar hasta al 10 porciento de toda la población linfocitaria.²⁸ Esto causa activación excesiva tanto de linfocitos como de macrófagos, y ocurre síntesis y liberación de citocinas proinflamatorias en forma incontrolable. La activación inmune inducida por superantígenos puede terminar en choque séptico si el proceso no se limita. Las infecciones polimicrobianas que liberan tanto superantígenos bacterianos como endotoxina pueden ser especialmente dañinos para el huésped, la toxicidad de la endotoxina bacteriana puede aumentar mucho por los superantígenos que activan al sistema inmune para que reaccione a la endotoxina con mayor sensibilidad [ver figura 1].

Figura 1
Papel de la endotoxina y los superantígenos en la sepsis

OTROS MEDIADORES MICROBIANOS

El peptidoglucano de la pared celular de la bacteria, los antígenos capsulares, las toxinas microbianas y las sustancias procoagulantes producidas por patógenos microbianos pueden contribuir a la patogenia de la sepsis. Se ha observado que los peptidoglucanos, como el ácido teicoico y otros componentes de las bacterias gram positivas, pueden interactuar con moléculas CD14 y activar células inflamatorias en una forma semejante a la de la endotoxina bacteriana.²⁹ Puede ocurrir activación dependiente de CD14 de las células mononucleares con componentes de bacterias gram positivas, aunque el nivel de activación es cuantitativamente menor que el observado con los componentes de bacterias gram negativas.³⁰

Las bacterias gram positivas y los hongos pueden inducir hipotensión sistémica, con redistribución del flujo sanguíneo y vasoconstricción esplácnica. La isquemia y la reperusión de los vasos sanguíneos que irrigan el tubo digestivo puede alterar la barrera mucosa intestinal contra los productos bacterianos. Ocurre entonces traslocación de patógenos

microbianos intactos y de endotoxina bacteriana durante los periodos de estrés severo y de hipoperfusión de la mucosa gastrointestinal.³¹ La endotoxina bacteriana puede tener un papel patogénico en el proceso inflamatorio después de la hipotensión sistémica producida por lesiones infecciosas y no infecciosas. Por lo tanto, los estados de choque pueden ser potencializados y mantenidos por la liberación continua de endotoxina y otros mediadores microbianos de la luz del tubo digestivo. Estos hallazgos han iniciado el interés por fortalecer la mucosa intestinal a través de inmunonutrición, factores de crecimiento epitelial y descontaminación selectiva del tubo digestivo en enfermedades graves. Estas opciones de tratamiento pueden ser potencialmente viables y son motivo de intensa investigación dentro del manejo de la sepsis.

Patogenia: Mediadores derivados del huésped

RED DE CITOCINAS

Las citocinas proinflamatorias juegan un papel crucial en la patogenia de la sepsis. En estudios en animales, la administración de factor de necrosis tumoral-alfa (FNT-alfa), una proteína endógena derivada de monocitos-macrófagos, ha demostrado tener consecuencias letales, y se observaron dramáticos cambios hemodinámicos, metabólicos y hematológicos después de la administración de FNT-alfa a voluntarios humanos.³²⁻³³ También se han demostrado los efectos dañinos de los niveles sistémicos de la IL-1 β .³⁴

Las principales citocinas proinflamatorias, FNT-alfa e IL-1 β , inducen sus efectos hemodinámicos y metabólicos en conjunto con un grupo amplio de mediadores proinflamatorios derivados del huésped que actúan en forma coordinada para producir la respuesta inflamatoria sistémica [*ver figura 1 y tabla 2*].³⁵ El sistema de citocinas funciona como una red de comunicación de señales entre neutrófilos, monocitos, macrófagos y células endoteliales. La activación autócrina y parácrina causa potencialización sinérgica de la respuesta inflamatoria una vez que ésta es activada por un insulto microbiano sistémico (v. gr., endotoxemia). Mucha de la respuesta proinflamatoria es localizada y compartimentalizada en la región de la inflamación inicial (v.gr., tejido pulmonar o tubo digestivo). Si no se limita, la respuesta inflamatoria se disemina a la circulación sistémica, causando una reacción generalizada y culminando en lesión endotelial difusa y choque séptico. El efecto pseudoendócrino de la liberación sistémica de citocinas y quimocinas difunde el proceso inflamatorio en todo el organismo.¹⁻³

Tabla 2 Mediadores inflamatorios derivados del huésped en el choque séptico

<i>Mediadores proinflamatorios</i>	<i>Mediadores antiinflamatorios</i>
Factor de necrosis tumoral- α	Antagonista del receptor de interleucina-1
Interleucina-1 β	Receptor soluble del factor de necrosis tumoral
Interferón gama	Receptor soluble de interleucina-1
Linfotoxina- α	Factor transformador de crecimiento- β
Interleucina-2	Interleucina-4
Interleucina-8	Interleucina-6
Interleucina-12	Interleucina-10
Interleucina-18	Interleucina-11
Complemento	Interleucina-13
Leucotrieno B ₄	Prostaglandina E ₂
Factor activador de plaquetas	Factor estimulante de colonias de granulocitos
Bradicinina	Antioxidantes
Oxido nítrico	Interferón alfa
Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos	Interferón beta
Quimocinas	
Factor inhibidor de macrófagos	

La gran cantidad de citocinas y quimocinas inflamatorias que se encuentran en cantidades excesivas en el torrente sanguíneo en el choque séptico es impresionante, y se equipara con un grupo igualmente enorme de mediadores antiinflamatorios [ver tabla 2]. Los mediadores proinflamatorios tienden a predominar en la fase temprana de la sepsis (las primeras 12 a 24 horas), mientras que los componentes endógenos antiinflamatorios suelen prevalecer en las fases tardías.³⁶ Se ha observado que los ratones deficientes en células T y B responden al reto con endotoxina de la misma forma que los ratones normales.³⁷ Por lo tanto, las citocinas generadas por monocitos y macrófagos son suficientes para desencadenar el proceso séptico inicial. Sin embargo, las citocinas derivadas de linfocitos e interferones son importantes en la regulación de las fases tardías de la sepsis y pueden determinar la evolución final en el choque séptico.

Papel de las células T CD4⁺

Existen importantes diferencias funcionales entre las células T CD4⁺. Las células T CD4⁺ activadas, pero no comprometidas (células T_{HO}) siguen dos vías principales de diferenciación funcional. Las células T expuestas a IL-12, en presencia de IL-2, desarrollan un tipo funcional T_{H1}. Estas células producen grandes cantidades de interferón gama, FNT-alfa e IL-2 y promueven una respuesta inmune proinflamatoria mediada por células. Las células T CD4⁺ aún no comprometidas

expuestas a IL-4 se desarrollan hacia un fenotipo T_{H2} , que secreta IL-4, IL-10 e IL-13. Estas citocinas promueven respuestas inmunes humorales y atenúan la actividad de macrófagos y neutrófilos.

Es interesante que las citocinas elaboradas por las T_{H1} suprimen la expresión de las citocinas de tipo T_{H2} ; por ejemplo, el interferón gama inhibe la síntesis de IL-10. Por el contrario, la IL-10 de las T_{H2} es un inhibidor potente de la síntesis de FNT-alfa y de interferón gama por las células T_{H1} . El tipo de respuesta linfocitaria inicial es crucial porque el sistema tiende a polarizarse con el tiempo hacia un predominio T_{H2} o T_{H1} .³⁸ Este proceso es importante porque la sepsis suele acompañarse de una respuesta tardía tipo $TH2$ después de la lesión séptica inicial. La respuesta de hormonas de estrés en el choque séptico, con expresión de hormona adrenocorticotrópica, esteroides y catecolaminas, promueve una respuesta T_{H2} después de la lesión sistémica. Esto puede causar una fase de refractariedad inmune relativa (parálisis inmune) en la que el paciente puede tener mayor riesgo de infección bacteriana o micótica secundaria.³⁹ Este estado fisiopatológico se asocia con tolerancia a endotoxina, síntesis de citocinas antiinflamatorias y desactivación de monocitos, macrófagos y neutrófilos. Los métodos para detectar este estado de inmunosupresión y restablecer la competencia inmune aún son motivo de investigación. Los pacientes con menor expresión de antígenos de clase II del CPH, como el HLA-DR, en la superficie de los macrófagos, pueden tener un estado de inmunosupresión funcional y beneficiarse con el tratamiento con interferón gama.⁴⁰

PAPEL DEL SISTEMA DE COAGULACION

La activación de la cascada de la coagulación y la generación de una coagulopatía por consumo y de microtrombos difusos es una complicación bien reconocida de la sepsis severa. El reto con endotoxina y con FNT en voluntarios humanos normales indica que la vía extrínseca es el mecanismo principal por el que el sistema de coagulación se activa en la sepsis humana.^{41,42} Los factores de contacto de la vía intrínseca se activan también, y en forma secundaria inician la vasodilatación por generación de bradicinina.⁴² La activación de coagulación intravascular causa microtrombos y puede contribuir a la falla orgánica múltiple que se observa en la sepsis. La depleción de los factores de coagulación y la activación de plasmina, antitrombina III y proteína C activada pueden causar diátesis hemorrágica. La reducción de estos anticoagulantes endógenos provoca en forma secundaria un estado procoagulante que implica mal pronóstico.⁴³ El interés actual en la administración de inhibidor de la vía del factor tisular, proteína C activada y antitrombina III para el tratamiento de la sepsis se basa en el posible valor terapéutico de regular el sistema de la coagulación.⁴⁴

INTERACCIONES ENTRE NEUTROFILOS Y CELULAS ENDOTELIALES

El reclutamiento de neutrófilos en un área de infección local es un componente esencial en la respuesta inflamatoria del huésped. La lcoalización y erradicación de los patógenos invasores en el sitio de la infección inicial es el principal objetivo de la respuesta inmunológica contra los microorganismos patógenos. Este proceso fisiológico puede volverse dañino si ocurren interacciones difusas entre neutrófilos y células endoteliales en toda la circulación en respuesta a la inflamación sistémica.

Los mecanismos responsables de la migración de neutrófilos del espacio intravascular hacia el intersticio, en donde residen los microorganismos invasores, son complejos [ver figura 2]. Los neutrófilos activados degranulan y exponen las superficies endoteliales y estructuras circundantes para reactivar intermediarios del oxígeno, óxido nítrico y diversas proteasas. Este proceso contribuye no solo a la depuración de microorganismos, sino también a la lesión endotelial difusa en el caso de respuestas inflamatorias generalizadas. La regulación de la actividad de los neutrófilos puede representar un área nueva para la intervención terapéutica en la sepsis.⁴⁵

Figura 2
Interacciones neutrófilo-célula endotelial en la sepsis.

PAPEL DEL ÓXIDO NÍTRICO

El óxido nítrico es un radical libre muy reactivo que tiene un papel esencial en la fisiopatología del choque séptico. Su vida media es muy corta (1 a 3 segundos), lo que limita su actividad a tejidos locales, en donde es generado por una de tres isoformas de la sintetasa de óxido nítrico. La regulación de la sintetasa de óxido nítrico es compleja. La expresión completa de la misma requiere de FNT-alfa, IL-1, LPS y quizá de otros elementos de control.

El óxido nítrico es el principal factor de relajación derivado del endotelio, e inicia la vasodilatación y la hipotensión sistémica observada en el choque séptico. El óxido nítrico activa a la guanilato ciclasa, que aumenta los niveles de monofosfato cíclico de guanosina dentro de las células del músculo liso vascular. Esto produce vasodilatación sistémica y reducción de la resistencia vascular. Sin embargo, en minutos después de la administración de un inhibidor de la síntesis de óxido nítrico la presión arterial de los pacientes hipotensos con choque séptico regresa a los niveles normales.⁴⁶

Los otros efectos fisiológicos importantes del óxido nítrico en el choque séptico con la mayor destrucción intracelular y la regulación de la adherencia de plaquetas y neutrófilos. El óxido nítrico es un gas que difunde con facilidad y que no requiere de receptores específicos para entrar a las células eucariotas o procariotas. En presencia del anión superóxido forma peroxinitrito. El peroxinitrito se descompone en moléculas muy citotóxicas, los radicales hidroxilo y cloruro de nitrosil que, a su vez, inician la peroxidación de lípidos y provocan daño celular irreversible. El óxido nítrico inhibe diversas enzimas clave en la vía del ácido tricarboxílico, la vía glucolítica, los sistemas de reparación del ADN, las vías de transporte de electrones y las vías de intercambio de energía. Debido a su potente reactividad, el óxido nítrico altera la función de muchas metaloenzimas, proteínas transportadoras y elementos estructurales.

Ha sido aparente que el óxido nítrico, como muchos otros componentes de la respuesta inflamatoria del huésped, puede tener propiedades tanto útiles como dañinas en la sepsis. Regula la microcirculación a los órganos vitales y contribuye a la destrucción intracelular de microorganismos patógenos. Sin embargo, la liberación excesiva y prolongada de óxido nítrico causa la vasodilatación generalizada e hipotensión sistémica en el choque séptico. El óxido nítrico se ha vuelto un blanco importante en las estrategias terapéuticas de la sepsis, y en la actualidad se realizan estudios clínicos para determinar la eficacia protectora de los inhibidores de esta sustancia.⁴⁶ Por ejemplo, se ha demostrado que los inhibidores no selectivos de la sintetasa de óxido nítrico mejoran la hemodinamia de los pacientes sépticos.⁴⁷

Técnicas diagnósticas en el choque séptico

CARACTERÍSTICAS GENERALES

En su tratado clásico de naturaleza humana (The Prince, cerca de 1505), Maquiavelo establece, "La fiebre ética [i.e., sepsis según las definiciones actuales] es difícil de reconocer en su inicio pero fácil de tratar; si no se atiende se vuelve fácil de reconocer pero difícil de tratar." Esta afirmación es tan cierta ahora como lo era hace 500 años. El choque séptico ya establecido es un síndrome clínico muy aparente que rara vez se confunde con otros estados patológicos. Sin embargo, las fases iniciales pueden ser muy sutiles, incluso en pacientes vigilados con cuidado. Los signos y síntomas tempranos pueden incluir confusión, aprehensión o deterioro del estado de alerta. Aunque la fiebre es característica, puede observarse hipotermia, que implica un mal pronóstico. La reducción inexplicable en la diuresis, el inicio súbito de ictericia colestática, la alcalosis metabólica inexplicable, la hemorragia excesiva en sitios de venopunción o incluso la hipotensión súbita inexplicable pueden ser el dato inicial del choque séptico. Es indispensable que el clínico detecte estos signos y síntomas

tempranos porque el tratamiento exitoso del choque séptico depende de su detección temprana e intervención apropiada.

En el choque séptico se detectan diversas alteraciones clínicas, de laboratorio y hemodinámicas [ver tablas 3 y 4]. Por desgracia, no existe una sola prueba clínica o de laboratorio que sea suficientemente sensible y específica para confirmar con certeza el diagnóstico. Los hemocultivos pueden o no ser positivos, se observa leucocitosis o neutropenia, hiperglucemia o hipoglucemia y alcalosis respiratoria o acidosis metabólica. Es el conjunto de signos y síntomas lo que origina el diagnóstico de choque séptico.

Tabla 3 Valores de laboratorio estándar en la sepsis		
Estudio de laboratorio	Hallazgos típicos	Comentarios
Cuenta de leucocitos	Leucocitosis o leucopenia	Respuesta al estrés, mayor marginación de neutrófilos en la sepsis, pueden observarse granulaciones tóxicas, en ocasiones pueden encontrarse bacterias en el frotis de sangre periférica
Cuenta de plaquetas	Trombocitopenia	Buscar evidencia de hemólisis por fragmentación en el frotis de sangre periférica, la trombocitopenia puede o no acompañarse de coagulación intravascular diseminada
Glucosa	Hiper o hipoglucemia	Respuesta aguda al estrés, inhibición de la gluconeogénesis
Pruebas de coagulación	Tiempo de protrombina prolongado, tiempo parcial de tromboplastina activado prolongado, niveles de fibrinógeno bajos y evidencia fibrinólisis	Con frecuencia se observa coagulopatía con la liberación de endotoxina sistémica
Enzimas hepáticas	Aumento de fosfatasa alcalina, bilirrubinas y transaminasas, albúmina baja	
Hemocultivos	Bacteremia o funguemia	La presencia de un hemocultivo positivo no hace el diagnóstico, ni su ausencia lo excluye
Lactato en plasma	Elevación leve (>2.2 mmol/L)	Hipermetabolismo, metabolismo anaeróbico, inhibición de la piruvato deshidrogenasa
Proteína C reactiva	Aumentada	Reactante de fase aguda, sensible pero no específico de sepsis
Gases en sangre arterial	Alcalosis respiratoria (temprana), acidosis metabólica (tardía)	La medición del contenido de O ₂ y de la saturación mixta venosa de O ₂ puede ser útil en el manejo

Tabla 4 Hallazgos hemodinámicos en la sepsis

<i>Parámetro</i>	<i>Hallazgos típicos</i>	<i>Comentarios</i>
Frecuencia cardiaca	> 100 latidos/min	Mecanismo compensatorio principal para la resistencia vascular sistémica baja
Presión arterial media	< 65 mm Hg	Característica del choque séptico
Índice cardiaco (gasto cardiaco /m ² [superficie corporal])	> 4 L/min/m ²	Índice cardiaco elevado en el choque temprano, puede deprimirse en la fase tardía
Presión en cuña de la arteria pulmonar	4-10 mm H	Debe asegurarse que la hipovolemia no es la causa de la hipotensión; administrar reanimación con líquidos hasta que la presión en cuña de la arteria pulmonar sea normal
Resistencia vascular sistémica (RVS)	< 800 dinas/seg/cm ⁵	RVS suelen ser bajas en el choque séptico temprano, pueden elevarse en fases tardías
Aporte de oxígeno (DO ₂) Índice cardiaco (IC) x contenido arterial de O ₂ (A)	< 550 ml/min/m ²	Tratar de proporcionar suficiente DO ₂ para mantener una adecuada saturación mixta venosa de O ₂
Saturación mixta venosa de O ₂	< 70%	El O ₂ bajo en sangre venosa mixta indica aporte de O ₂ inadecuado a los tejidos
Consumo de oxígeno (VO ₂) (IC) x (A-VO ₂) x 10	> 180 L/min/m ²	Típicamente aumenta en la fase temprana del choque séptico

Los datos hemodinámicos más comunes en el choque séptico temprano son un gasto cardiaco alto con resistencias vasculares sistémicas bajas, con mantenimiento inicial de la presión arterial sistólica al intentar el corazón compensar por la pérdida de tono vascular sistémico. La función miocárdica está disminuida incluso en las fases tempranas del choque séptico.⁴⁸ Sin una intervención adecuada el volumen de sangre circulante se pierde en forma continua hacia el espacio intersticial y los sitios intracelulares. El corazón no puede compensar suficiente y ocurre hipotensión sistólica. El deterioro de la función miocárdica asociada con vasoconstricción difusa marca el estado refractario tardío del choque séptico.

El choque séptico puede asociarse con pérdida de la autorregulación normal entre el aporte de oxígeno y su consumo en los tejidos. La disoxia dependiente del aporte puede contribuir a la lesión tisular en la falla multiorgánica de la sepsis.⁴⁹ Los intentos por aumentar el aporte de oxígeno a niveles supranormales, aunque factibles en teoría, no han aumentado la supervivencia en estudios clínicos.⁵⁰ Quizá el uso más juicioso de aporte de oxígeno a los tejidos podrá beneficiar a los pacientes en choque séptico.

Una de las características del choque séptico es el desarrollo de disfunción orgánica múltiple. El desarrollo de falla orgánica al inicio o durante la evolución de la sepsis es un factor de mal pronóstico y es el principal determinante de la evolución [ver tabla 5].⁵¹ La lesión endotelial difusa que acompaña al choque séptico causa disfunción orgánica distante al sitio original de la lesión. Se supone que la señal que provoca el daño endovascular difuso depende de factores del plasma (v.gr., citocinas proinflamatorias, complemento, cininas y otros mediadores inflamatorios derivados del huésped) o por un elemento celular encontrado en uno o más de las células inmunes efectoras.

Tabla 5 Síndrome de disfunción orgánica múltiple en la sepsis severa		
<i>Sistema u órgano</i>	<i>Alteraciones clínicas-metabólicas</i>	<i>Datos histopatológicos</i>
SNC	Encefalopatía, depresión del estado de conciencia	Edema cerebral, microtrombos
Corazón	Disminución de la función miocárdica	Influjo alterado de calcio, edema intersticial
Pulmón	Síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda	Exudación de líquido a los espacios alveolares, acúmulo de neutrófilos, formación de membranas hialinas
Rinón	Necrosis tubular aguda	Hipoperfusión, isquemia focal, microtrombos
Suprarrenal	Insuficiencia suprarrenal relativa, hemorragia suprarrenal	Hemorragia focal o difusa, necrosis isquémica
Hepatobiliar	Ictericia colestática, menor síntesis hepática de albúmina, presencia de factores de coagulación	Necrosis focal, colecistitis alitiásica
Intestino	Traslocación de endotoxina y microorganismos bacterianos, aumento de la permeabilidad	Edema intersiticial difuso, rupturas en la integridad de la membrana epitelial, necrosis mucosa

El aporte sanguíneo inadecuado a los tejidos vitales produce SDOM. La falla de la microcirculación para mantener a los tejidos puede ser resultado de hipoperfusión de los lechos capilares, redistribución del flujo sanguíneo dentro de los lechos vasculares, derivaciones arteriovenosas funcionales, obstrucción del flujo sanguíneo por microtrombos, agregados de plaquetas o leucocitos o deformación anormal de los eritrocitos. El óxido nítrico, los intermediarios reactivos del oxígeno, las citocinas proinflamatorias y los inductores de apoptosis pueden dañar en forma directa las superficies del endotelio. También el edema endotelial por el movimiento del líquido intravascular hacia los espacios extravascular e intracelulares puede obstruir en forma mecánica la luz de los lechos capilares.

Aunque el origen de la falla orgánica múltiple en la sepsis se relaciona principalmente con los efectos microvasculares, la función miocárdica y pulmonar también disminuyen durante el curso del choque séptico y pueden contribuir en forma significativa al desarrollo de la falla multiorgánica. La contractilidad miocárdica disminuye en respuesta a diversos factores depresores del miocardio encontrados en el plasma de pacientes sépticos. El FNT-alfa es una causa prominente de disfunción miocárdica, la IL-1, el óxido nítrico y otros mediadores inflamatorios derivados del huésped pueden también ser factores que contribuyen.⁵²

La lesión pulmonar aguda ocurre como resultado del daño a la circulación vascular pulmonar y las membranas alveolocapilares. El pulmón es susceptible de lesionarse en varios estados inflamatorios sistémicos. El síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda (SIRPA) sigue siendo una causa importante de morbilidad en el choque séptico. Los esfuerzos por prevenir la lesión pulmonar incluyen innovaciones en el apoyo respiratorio, evitar el barotrauma y volutrauma a las unidades alveolocapilares, evitar la lesión pulmonar inducida por oxidantes, salvar las unidades alveolocapilares funcionales por medio de cambio de posición (posición prona) y manejo juicioso de líquidos.⁵³ Han ocurrido mejoras mesurables en la evolución del SIRPA, pero aún puede protegerse mucho más la función pulmonar en el caso del choque séptico.

La falla orgánica múltiple es potencialmente reversible si se aplican medidas rápidas para corregir las alteraciones hemodinámicas e inflamatorias.

TECNICAS DIAGNOSTICAS EXPERIMENTALES

Los ensayos actuales usados para diagnosticar el choque séptico son incómodos y no útiles para el diagnóstico rápido. En la actualidad se investigan métodos mejores. La medición de niveles de endotoxina en plasma, por ejemplo, puede ser útil para el diagnóstico de sepsis y se ha demostrado que tiene cierto valor predictivo para determinar los pacientes con riesgo de desarrollar estado de choque.⁵⁴ Por desgracia, los niveles de endotoxina no aumentan de modo uniforme en el choque séptico y pueden elevarse en forma falsa en infecciones por gram positivos y otros trastornos que cursan con hipotensión. La respuesta del huésped a la endotoxina es variable y no puede determinarse con base en los niveles de endotoxina circulante.

Se han medido con éxito los niveles circulantes de superantígenos bacterianos en pacientes seleccionados con síndrome de choque tóxico.⁵⁵ Estas mediciones pueden ser útiles en situaciones clínicas específicas.

La IL-6 es una citocina multifuncional que tiene gran cantidad de actividades biológicas, algunas de las cuales son proinflamatorias y otras antiinflamatorias. La IL-6 se ha considerado como un indicador de activación de citocinas porque se presenta en forma constante después de la activación del FNT-alfa y de la IL-1 β .⁵⁶ Los pacientes con niveles elevados de IL-6 pueden responder en forma favorable a los tratamientos anticitocina.⁵⁷ En varios estudios,⁵⁷⁻⁶⁰ la elevación de IL-6, así como la no disminución en el nivel de IL-6 después de iniciar el tratamiento para la sepsis, se asociaron con mala evolución. Por desgracia, los niveles de IL-6 no son específicos de sepsis y pueden aumentar en diversos estados inflamatorios e infecciosos. La falta de especificidad limita la confiabilidad de la medición de IL-6 como método diagnóstico de choque séptico.

La procalcitonina es el péptido de la calcitonina que en condiciones fisiológicas es producido por las células C del tiroides. Una proteasa específica convierte la procalcitonina en calcitonina, kalcina y un péptido amino-terminal.⁶¹ La procalcitonina tiene atributos que le hacen un marcador potencial de sepsis. Tiene una vida media larga (alrededor de 24 horas) y aumenta desde niveles no detectables hasta más de 100 ng/ml durante el choque séptico. El origen preciso de la procalcitonina en la sepsis no es claro, pero es extratiroideo.^{61,62} Los niveles de procalcitonina no aumentan tan pronto como los de la IL-6 o la IL-8, sino que se observan hasta 4 a 6 horas después del reto sistémico con endotoxina u otro estímulo séptico.⁶²

Es interesante que los niveles de procalcitonina se elevan en la sepsis severa, pero no en las infecciones localizadas.⁶² Esto indica que la procalcitonina puede ser un marcador para la respuesta inflamatoria sistémica. También se ha observado que en pacientes que han sido sometidos a trasplante de órganos los niveles de calcitonina pueden permitir la diferenciación entre la fiebre asociada con rechazo y la asociada con sepsis.⁶³ Los niveles de procalcitonina no parecen elevarse en varias infecciones virales o condiciones inflamatorias de origen no infeccioso. Aunque no se ha definido el papel fisiológico preciso

de la procalcitonina en la sepsis, ésta parecer ser el indicador más sensible y razonablemente específico de la sepsis severa hasta el momento.^{62,64}

La proteína C reactiva y el lactato del plasma se han usado como marcadores potenciales de sepsis, pero la falta de especificidad y sensibilidad de ambos indicadores limitan su valor diagnóstico. La IL-8 puede ser útil, con o sin IL-6, como indicador de sepsis.⁶⁵ La fosfolipasa A₂ o su precursor, el propéptido tipo I de fosfolipasa A₂, puede convertirse en un marcador potencial de sepsis, pero el valor diagnóstico de medir esta enzima requiere ser confirmado en estudios clínicos.⁶⁶ La fosfolipasa A₂ es esencial para la generación de factor activador de plaquetas y derivados del ácido araquidónico, incluyendo tromboxano, prostaciclina, prostaglandinas y leucotrienos.

Tratamiento del choque séptico

Existen cuatro metas en el manejo del choque séptico: (1) detección temprana y reanimación, (2) restablecimiento de la perfusión tisular y de la presión arterial, (3) manejo de sostén óptimo y (4) inicio oportuno de tratamiento para erradicar el foco séptico causal. El enfoque de tratamiento estándar no ha cambiado en forma importante en las dos últimas décadas. Sin embargo, se han logrado modestas mejoras en la evolución como resultado de una mejor nutrición y tratamiento de sostén además del uso de agentes vasopresores. El determinante clave para la supervivencia es la detección temprana de la sepsis y el inicio del tratamiento mientras el proceso es aún reversible. Esto requiere de vigilancia constante por el clínico que atiende pacientes con diversas enfermedades médicas y quirúrgicas.

La reanimación con líquidos es un primer paso obligado en el manejo del choque séptico. La fuga vascular difusa que ocurre en el choque séptico requiere de la reposición de un volumen sanguíneo adecuado para mantener la perfusión tisular. Continúa el debate sobre si deben administrarse coloides o cristaloides. La falta de evidencia clara de beneficios con los agentes coloides (v.gr., albúmina, dextrán y expansores del plasma) y su alto costo determinan que se usen más soluciones salinas para expandir el volumen. La cantidad óptima de líquido para pacientes en choque séptico también es motivo de debate. Se requiere un delicado balance entre el mantenimiento de la perfusión tisular y la prevención de sobrecarga, con el riesgo asociado de lesión pulmonar. La menor función miocárdica en la sepsis puede requerir una mayor presión de llenado para lograr un gasto cardíaco adecuado; sin embargo, el exudado de líquidos hacia el espacio alveolar en el tejido pulmonar y hacia el intersticio en otros órganos vitales continúa siendo un problema importante. El mantenimiento de una presión de oclusión de la arteria pulmonar de alrededor de 12 mm Hg se considera como un punto de inicio razonable en pacientes que tienen monitores hemodinámicos.⁶⁷

Cuando el estado hemodinámico de los pacientes no mejora solo con líquidos, suelen usarse agentes vasopresores para restablecer la presión arterial sistémica. La dopamina ha sido el agente vasopresor de elección durante las últimas dos décadas por sus efectos favorables de vasodilatación renal y su modesto inotropismo. Sin embargo, la validez de esta elección ha sido puesta en duda.⁶⁸ Los efectos de la dopamina se complican por el hecho de que esta catecolamina tiene sus propios receptores (D₁ y D₂) así como afinidades variables para los receptores adrenérgicos alfa y beta. Los efectos de la dopamina dependen de la densidad de receptores en los lechos vasculares específicos, el volumen de sangre y la dosis usada. Las dosis mayores de dopamina aumentan la resistencia vascular sistémica por sus efectos sobre los receptores adrenérgicos alfa de la circulación periférica. La dopamina puede tener efectos adversos sobre el flujo sanguíneo esplácnico,^{68,69} y nunca se ha demostrado con claridad en estudios clínicos controlados que sea benéfica en pacientes sépticos.

La norepinefrina es un vasoconstrictor potente que se ha usado con frecuencia para tratar los efectos hemodinámicos del choque séptico. Las preocupaciones iniciales sobre las consecuencias adversas de la norepinefrina sobre el flujo sanguíneo renal han sido superadas, los estudios sugieren que la norepinefrina incluso aumenta la diuresis y la depuración de creatinina en pacientes sépticos.⁷⁰ La norepinefrina puede restablecer la presión de perfusión en el glomérulo y mejorar la filtración glomerular en pacientes con reposición adecuada de líquido.

La dobutamina, un agonista beta, puede mejorar el gasto cardiaco y el aporte de oxígeno en algunos pacientes en choque séptico que tienen bajo gasto cardiaco. Sin embargo, puede causar vasodilatación periférica, lo que es dañino en pacientes con choque séptico. Además, la dobutamina aumenta el consumo miocárdico de oxígeno por sus efectos inotrópicos positivos, lo cual tampoco es conveniente. El uso de cualquier agente vasopresor en el choque séptico se asocia con ciertos riesgos y estos fármacos deben emplearse solamente cuando el tratamiento solo con líquidos sea insuficiente para restablecer la estabilidad hemodinámica.

Se desconoce cual es el indicador más confiable para evaluar lo adecuado de la perfusión tisular en el choque séptico. Parecería lógico proporcionar un aporte adecuado de oxígeno a los tejidos para satisfacer las demandas metabólicas del paciente séptico. Shoemaker y colaboradores han desarrollado el concepto de consumo de oxígeno dependiente del aporte,⁴⁹ y esta idea aún debe probarse como guía clínica en el tratamiento del choque séptico. Se han desarrollado numerosos métodos de medición de oxigenación tisular usando tonometría gátrica, mediciones de oxígeno en venas hepáticas, mediciones directas de oxígeno tisular y otros con objeto de medir mejor y comprender los requerimientos críticos de aporte de oxígeno a los tejidos de los pacientes sépticos. Sin embargo, el valor práctico de estas mediciones en el ámbito clínico de la sepsis aún está en duda.

La necesidad de mejorar la capacidad transportadora de oxígeno de la sangre por medio de transfusiones ha sido motivo de gran debate.⁷¹ Se ha demostrado que los humanos son muy resistentes a los efectos adversos de la reducción isovolumétrica en los valores de hemoglobina.⁷² El límite inferior para indicar una transfusión en el choque séptico no se ha definido, pero parece ser bastante menor que el umbral tradicional de menos de 10 g/dl.⁷¹

El tratamiento experto de la insuficiencia renal aguda, del SIRPA, de la descompensación hepática, la coagulopatía, las alteraciones ácido-base y los trastornos hemodinámicos son de gran importancia en el manejo de la sepsis.

El apoyo nutricional en el choque séptico ha cambiado mucho durante las últimas dos décadas. El uso de la nutrición parenteral total ha cambiado hacia un uso más temprano y frecuente de hiperalimentación enteral. Se ha demostrado que la alimentación enteral en los pacientes con sepsis beneficia la función de los enterocitos, ayuda a mantener la permeabilidad de la barrera intestinal y a evitar la presencia de endotoxina derivada del intestino y la generación de citocinas.⁷³ El suplemento nutricional con glutamina, arginina y ácidos grasos omega-3 tiene bases experimentales y se usa cada vez más en pacientes sépticos.⁷⁴ El valor de las fórmulas enterales enriquecidas en comparación con las estándar no ha sido confirmado en estudios clínicos extensos.

La fiebre es común en la sepsis severa y parece constituir una respuesta positiva.⁷⁵ Las proteínas de calor de choque funcionan como chaperones intracelulares para estabilizar y prevenir la desnaturalización de las proteínas del huésped. La inducción de proteínas de calor de choque puede en realidad disminuir la mortalidad asociada a la administración experimental de endotoxina.⁷⁶ Los esfuerzos por reducir la temperatura corporal con mantas frías han sido ineficaces y no benefician al paciente en choque séptico. Esta estrategia debe evitarse a menos que exista verdadera hipertermia.⁷⁷

El tratamiento antimicrobiano más apropiado en la sepsis depende de la fuente de infección, los patrones de sensibilidad de los microorganismos patógenos en una determinada institución, la exposición previa a antimicrobianos, la presencia o ausencia de embarazo, la función hepática y renal y la historia de alergia a medicamentos [ver tabla 6]. En el choque séptico suelen administrarse combinaciones de antimicrobianos bactericidas en forma empírica. Las combinaciones disminuyen el riesgo de que un patógeno resistente a múltiples fármacos no sea cubierto y aumenta la probabilidad de que todos los patógenos importantes sean inhibidos por lo menos por uno de los agentes antimicrobianos. Aún existe preocupación sobre la liberación de endotoxina inducida por antibióticos en la sepsis, pero la importancia clínica de este efecto no se ha demostrado y no debe afectar la elección de antibióticos en el paciente séptico.⁷⁸

Tabla 6 Elección de antibióticos empíricos en la sepsis severa

Origen de la infección	Antimicrobiano de elección
Neumonía adquirida en la comunidad	Cefalosporina de tercera generación con un macrólido (alternativa: fluoroquinolonas)
Neumonía intrahospitalaria	Cefalosporinas de tercera o cuarta generación, penicilinas de espectro extendido con o sin aminoglucósido (alternativas: fluoroquinolonas, carbapenem, β -lactámico con inhibidor de β -lactamasa)
Infecciones de las vías urinarias	Agente β -lactámico de espectro amplio con o sin un aminoglucósido (agregar ampicilina o vancomicina cuando existan enterococos)
Infecciones intrabdominales	Cefalosporinas de tercera o cuarta generación con o sin metronidazol o clindamicina o penicilinas de espectro extendido o β -lactámico con inhibidor de β -lactamasa con o sin un aminoglucósido (alternativa: carbapenema, trovafloxacin)
Infecciones de las vías biliares	Penicilina de espectro extendido con o sin aminoglucósido
Pacientes con neutropenia	Agente β -lactámico de espectro extendido con un aminoglucósido (agregar vancomicina si existe evidencia de infección por gram positivos)

Tratamientos experimentales en la sepsis

Durante los últimos 10 años han existido más de 20 estudios doble ciego, controlados con placebo, multicéntricos, en fase II o III que han evaluado la eficacia de nuevos agentes experimentales en el tratamiento del choque séptico.^{2,6} Ninguno de estos agentes ha demostrado en forma convincente ser útil en el ámbito clínico. A pesar de ello, continúan los trabajos por mejorar el tratamiento de la sepsis [ver tabla 7]. Es posible que en algunos años contemos con mejores estrategias para inhibir los efectos de la endotoxina, modular la síntesis del óxido nítrico, atenuar la coagulopatía y regular la respuesta inmunológica contra la sepsis. Se espera que las mejoras en el tratamiento de sostén, manejo de vasopresores y líquidos y estrategias de tratamiento para alterar la fisiopatología de la sepsis sean benéficas para los pacientes en un futuro cercano. El choque séptico sigue siendo un gran reto en el manejo actual de los pacientes graves. Mejorar la evolución del síndrome requiere de un esfuerzo concertado de científicos, investigadores clínicos y clínicos dedicados.

Tabla 7 Tratamientos experimentales en el choque séptico

Blanco del tratamiento	Agente experimental	Comentario
Endotoxina	Proteína bactericina/que aumenta la permeabilidad	Proteína humana que neutraliza endotoxina
Endotoxina	Lipoproteína reconstituida de alta densidad	Lipoproteína que fija endotoxina
Endotoxina	E5531	Antagonista del lípido A
Endotoxina	Polimixina B-dextrán	Antibiótico que fija endotoxina
Factor activador de plaquetas (FAP)	FAP-acetilhidrolasa	Metabolismo rápido del FAP
Factor de necrosis tumoral (FNT)	Anticuerpos monoclonal FAB2' anti-FNT	Neutraliza el FNT en la circulación
Oxido nítrico	L-N ^G -metilarginina	Inhibe la síntesis de óxido nítrico
Función suprarrenal	Esteroides en dosis bajas	Trata la hipofunción suprarrenal en la sepsis
Sistema de coagulación	Antitrombina III, inhibidor de la vía del factor tisular, proteína C activada	Inhibidores de la coagulación intravascular diseminada

Reconocimientos

Figuras 1 y 2 Seward Hung.

Bibliografía

1. Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. Crit Care Med 24.163, 1996
2. Dellinger RP, Zimmerman J, Opal SM, et al. From the bench to the bedside: the future of sepsis research-Executive summary of an American College of Chest Physicians. National Institute of Allergy and Infectious Diseases, and National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop, Chest 111744, 1997
3. Opal SM: Lessons learned from clinical trials of sepsis, J Endotoxin Res 2:1.1995

4. Increase in national hospital discharge survey rates for septicemia-United States, 1979-1987. MMWR 39:31, 1990
5. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al: Definitions for sepsis in organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest 101:1644, 1992
6. Zeni F, Freeman B, Natanson C: Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: a reassessment, Crit Care Med 25:1097, 1997
7. Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, et al: Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Crit Care Med 17:339, 1989
8. Cross AS, Opal SM, Sadoff JC, et al: Choice of bacteria in animal models of sepsis, Infect Immun 61:2741, 1993
9. Sands KE, Bates DW, Lanken PN, et al: Epidemiology of sepsis syndrome in eight academic medical centers. JAMA 278:234, 1997
10. Bone RC: Gram-positive organisms in sepsis. Arch Intern Med 154:26, 1994
11. Rietschel ET, Brade H, Holst O, et al: Bacterial endotoxin: chemical composition, biological recognition, host response, and immunological detoxification, Curr Top Microbiol Immunol 216:39, 1996
12. Horn DL, Opal SM, Lomastro E: Antibiotics, cytokines, and endotoxin: a complex and evolving relationship in gram-negative sepsis. Scand J Infect Dis 101:9, 1996
13. Ulevitch RJ, Tobias PS: Receptor-dependent mechanisms of cell stimulation by bacterial endotoxin. Annu Rev Immunol 13:437, 1995
14. Schumann RR, Leong SR, Flagg GW: Structure and function of lipopolysaccharidebinding protein. Science 257:131, 1992
15. Wright SD: CD14 and innate recognition of bacteria, J Immunol 155:6, 1995
16. Ulevitch RJ, Tobias PS. Recognition of endotoxin by cells leading to transmembrane signaling. Curr Opin Immunol 6:125, 1994
17. Barber SA, Perera P-Y, Vogel SN: Defective ceramide response in C3H/HeJ (*Lps^d*) macrophages. J Immunol 155:2303, 1995

18. Opal SM, Palardy JE, Marra MN, et al: Relative concentrations of endotoxin-binding proteins in body fluids during infection. *Lancet* 344:429, 1994
19. Jack RS, Fan X, Bemheiden M, et al: Lipopolysaccharide-binding protein is required to combat a murine gram-negative bacterial infection. *Nature* 389:742, 1997
20. Haziot A, Ferrero E, Kontgen F, et al: Resistance to endotoxin shock and reduced dissemination of gram-negative bacteria in CD14-deficient mice. *Immunity* 4:407, 1996

20a	Scannon P: Personal communication, March 1998

21. Marra MN, Wilde CG, Collins MS, et al: The role of bactericidal / permeability-increasing protein as a natural inhibitor of bacterial endotoxin. *J Immunol* 148:532, 1992
22. von der Mohlen MAM, Kimmings AN, Wedel NI, et al: Inhibition of endotoxin-induced cytokine release and neutrophil activation in humans using recombinant bactericidal / permeability-increasing protein (rBPI₂₃). *J Infect Dis* 172:144, 1995
23. Flegel WA, Baumstark MW, Weinstock C, et al: Prevention of endotoxin induced monokine release by human low- and high-density lipoproteins and by human apolipoprotein A-1. *Infect Immun* 61:514, 1993
24. Levine DM, Parker TS, Donnelly TM, et al: In vivo protection against endotoxin by plasma high density lipoprotein- *Proc Natl Acad Sci USA* 90:12040, 1993
25. Pajkrt D, Doran JE, Coster F, et al: Anti-inflammatory effects of reconstituted highdensity lipoprotein during human endotoxemia. *J Exp Med* 184:1601, 1996
26. Astiz ME, Rackow EC, Still JG, et al: Pretreatment of normal humans with monophosphoryl lipid A induces tolerance to endotoxin: a prospective, double-blind, randomized, controlled trial *Crit Care Med* 23:9, 1995
27. Florquine S, Goldman M: Immunoregulatory mechanisms of T-cell-dependent shock induced by bacterial superantigen in mice. *Infect Immun* 64:3443, 1996
28. Choi Y, Lafferty JA, Clements JRL: Selective expansion of T cells expressing V[beta]2 in toxic shock syndrome. *J Exp Med* 172:981, 1990

29. Kusunoki T, Hailman E, Juan TS-C, et al: Molecules from *Staphylococcus aureus* that bind CD14 and stimulate innate immune responses. J Exp Med 182:1673, 1995
30. Cleveland MG, Gorham JD, Murphy TL, et al: Lipoteichoic acid preparations from gram-positive bacteria induce interleukin-12 through a CD14-dependent pathway. Infect Immun 64:1906, 1996
31. Casey LC, Balk RA, Bone RC: Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with sepsis syndrome. Ann Intern Med 119:771, 1993
32. Dinarello CA: The proinflammatory cytokines interleukin-1 and tumor necrosis factor and treatment of the septic shock syndrome. J Infect Dis 63:1177, 1991
33. Dinarello CA, Gelfand JA, Wolff SM: Anticytokine strategies in the treatment of the systemic inflammatory response syndrome: JAMA 269:1825, 1993
34. Fantuzzi G, Dinarello CA: The inflammatory response in interleukin-1 beta-deficient mice: comparison with other cytokine-related knockout mice- J Leukoc Biol 59:489, 1996
35. Bone RC: Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS and CARS. Crit Care Med 24:1125, 1996
36. Abraham E: Physiologic stress and cellular ischemia: relationship to immunosuppression and susceptibility to infection. Crit Care Med 19:613, 1991
37. Falk LA, McNally R, Perera PY, et al: LPS-inducible responses in severe combined immunodeficiency (SCID) mice. J Endotoxin Res 2:273, 1995
38. Szabo SJ, Dinghe AS, Gubler U, et al: Regulation of the interleukin (IL)-12R[beta]2 subunit expression in developing T helper 1 (Th1) and Th2 cells. J Exp Med 185-817, 1997
39. Williams MA, White SA, Miller JJ, et al: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor induces activation and restores respiratory burst activity in monocytes from septic patients. J Infect Dis 177:107, 1998
40. Kox WJ, Bone RC, Krausch D, et al: Interferon gamma-1b in the treatment of compensatory anti-inflammatory response syndrome: new approach: proof of principle. Arch Intern Med 157:389, 1997

41. van Deventer SJH, Buller HR, ten Cate JW , et al: Experimental endotoxemia in humans: analysis of cytokine release and coagulation, fibrinolytic and complement pathways- Blood 76:2520, 1990
42. Bauer KA, ten Cate H, Barzegar S, et al: Tumor necrosis factor infusions have a procoagulant effect on the hemostatic mechanism of humans. Blood 74:165, 1989
43. Levi M, ten Cate H, van der Poll T, et al: Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in sepsis. JAMA 270:975, 1993
44. Smith OP, White B, Vaughn D, et al: Use of protein-C concentrate, heparin, and haemodiafiltration in meningococcus-induced purpura fulminans. Lancet 350:1590, 1997
45. Luster AD: Chemokines: chemotactic cytokines that mediate inflammation. N Engl J Med 338:436, 1998
46. Shenep JL, Toumanen E: Prospective: targeting nitric oxide in the adjuvant therapy of sepsis in meningitis. J Infect Dis 177:766, 1998
47. Petros A, Bennett D, Vallance P: Effect of nitric oxide synthase inhibitors on hypotension in patients with septic shock. Lancet 338:1557, 1991
48. Parker MN, Suffredini AF, Natanson C, et al: Responses of left ventricular function in survivors and non-survivors of septic shock. J Crit Care 4:19, 1989
49. Shoemaker WC, Montgomery ES, Kaplan E, et al: Physiologic patterns in surviving and non-surviving shock patients. Arch Surg 106:630, 1973
50. Hayes MA, Timmins AC, Yau EHS, et al: Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. N Engl J Med 330:1717, 1994
51. Pittet D, Thiévent B, Wenzel RP , et al: Importance of pre-existing co-morbidities for prognosis of septicemia in critically ill patients. Intensive Care Med 19:265, 1993
52. Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD, et al: Negative inotropic effect of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. Science 257:387, 1992
53. Milberg JA, Davis DR, Steinberg KP, et al: Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): 1983-1993. JAMA 273:306, 1995

54. Opal SM, Palardy JE, Parejo N, et al: Endotoxemia in sepsis: therapeutic and prognostic implications [abstr # G-88]. 31st Interscience Conference in Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1995, San Francisco
55. Sriskandan S, Moyes D, Cohen J: Detection of circulating bacterial superantigen and lymphotoxin alpha in patients with streptococcal toxic-shock syndrome *Lancet* 348: 1315, 1986
56. Damas P, Ledoux D, Nys M, et al: Cytokine serum levels during severe sepsis in humans: IL-6 as a marker of severity. *Ann Surg* 215:356, 1992
57. Reinhart K, Wiegand-Löhnert C, Grimminger F, et al: Assessment of the safety and efficacy of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody-fragment, MAK-I95F, in patients with sepsis and septic shock: a multicenter, randomized, placebo-controlled, dose-ranging study. *Crit Care Med* 24:733, 1996
58. Opal SM, Fisher CJ, Pribble JP, et al: The confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in sepsis: a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Crit Care Med* 25:1115, 1997
59. Fisher CJ, Dhainaut J-F, Opal SM, et al: Recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *JAMA* 271:1836, 1994
60. Fisher CJ, Opal SM, Dhainaut J-F, et al: Influence of a murine anti-TNF monoclonal antibody (CB0006) on cytokine levels in patients with sepsis. *Crit Care Med* 2:318, 1993
61. Gendrel D, Assicot M, Raymond J, et al: Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr* 128:570, 1996
62. deWerra I, Jacchard C, Corradin SB, et al: Cytokines, nitrite / nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentration: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 25:607, 1997
63. Staehler M, Hammer C, Meiser B, et al: Procalcitonin: a new marker for differential diagnosis of acute rejection and bacterial infection in heart transplantation. *Transplant Proc* 29:584, 1997
64. Karzai W, Oberhoffer M, Meier-Helmann A, et al: Procalcitonin a new indicator of systemic response to severe infections. *Infection* 6:629, 1997
65. Hack CA, Hart M, van Schijndel RJ, et al: Interleukin-8 in sepsis: relation to shock and inflammatory mediators. *Infect Immun* 60:2835, 1992

66. Rae D, Porter J, Beechey-Newman N, et al: Type 1-phospholipase A₂ propeptide in acute lung injury. *Lancet* 344:1472, 1994
67. Rackow EC, Kaufman Bs, Falk JL, et al: Hemodynamic response to fluid resuscitation in patients with septic shock: evidence for early depression of cardiac performance. *Circulatory Shock* 22:11, 1987
68. Martin C, Papazian L, Perrin G, et al: Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest* 103:1826, 1993
69. Germann R, Haickackl M, Hasibeder W, et al: Dopamine and mucosal oxygenation in porcine jejunum. *J Appl Physiol* 77:2845, 1994
70. Marin C, Eon B, Saux P, et al: Renal effects of norepinephrine used to treat septic shock patients. *Crit Care Med* 18:282, 1990
71. Hébert PC, Wells G, Marshall J, et al: Transfusion requirements in critical care. *JAMA* 273:1439, 1995
72. Weiskopf RB, Viely MK, Feiner J, et al: Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA* 279:217, 1998
73. Kudsk KA, Croce MA, Fabian TC, et al: Enteral vs parenteral feeding: effects on septic morbidity after blunt and penetrating abdominal trauma. *Ann surg* 215:503, 1992
74. Bower RH, Cerra FB, Bershadshy B, et al: Early enteral administration of a formula (Impact) supplemented with arginine, nucleotides, and fish oil in intensive care unit patients: results of a multicenter prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 23:436, 1995
75. Kluger MJ, Kozak W, Conn C, et al: The adaptive value of fever. *Infect Dis Clin North Am* 10:1, 1996
76. Ribeiro SP, Chu E, Slutsky As: Heat stress after injection of LPS in rats decreases mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 153:A252, 1996
77. O'Donnell J, Axelrod R, Fisher C, et al: Use and effectiveness of hypothermia blankets for febrile patients in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 24:1208, 1997
78. Prins JM, van Deventer SJH, Kuijper EJ, et al: Clinical relevance of antibiotic-induced endotoxin release. *Antimicrob Agents Chemother* 38:1211, 1994

79. Carlos TN, Harlan JM: Leukocyte-endothelial adhesion molecules. Blood 84:2068, 1994

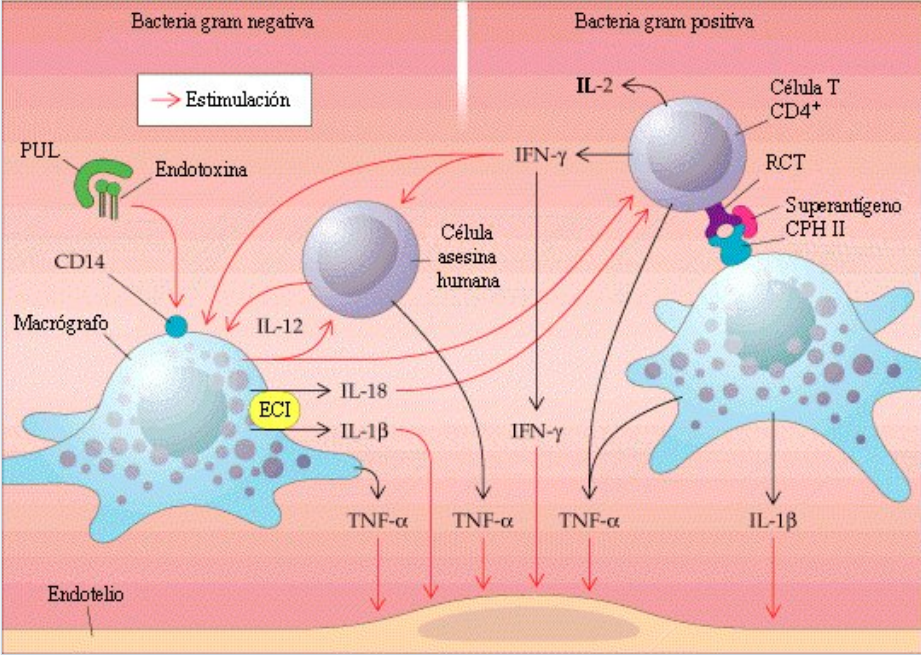


Figura 1 Papel de la endotoxina y los superantígenos en la sepsis Se muestran las interacciones entre la endotoxina bacteriana y los superantígenos bacterianos. (CD4- célula T CD4 + , ECI- enzima convertidora de IL-1 β , IFN-gama - interferón gama, IL- interleucina, PUL- proteína de unión al LPS, FNT-alfa - factor de necrosis tumoral alfa).

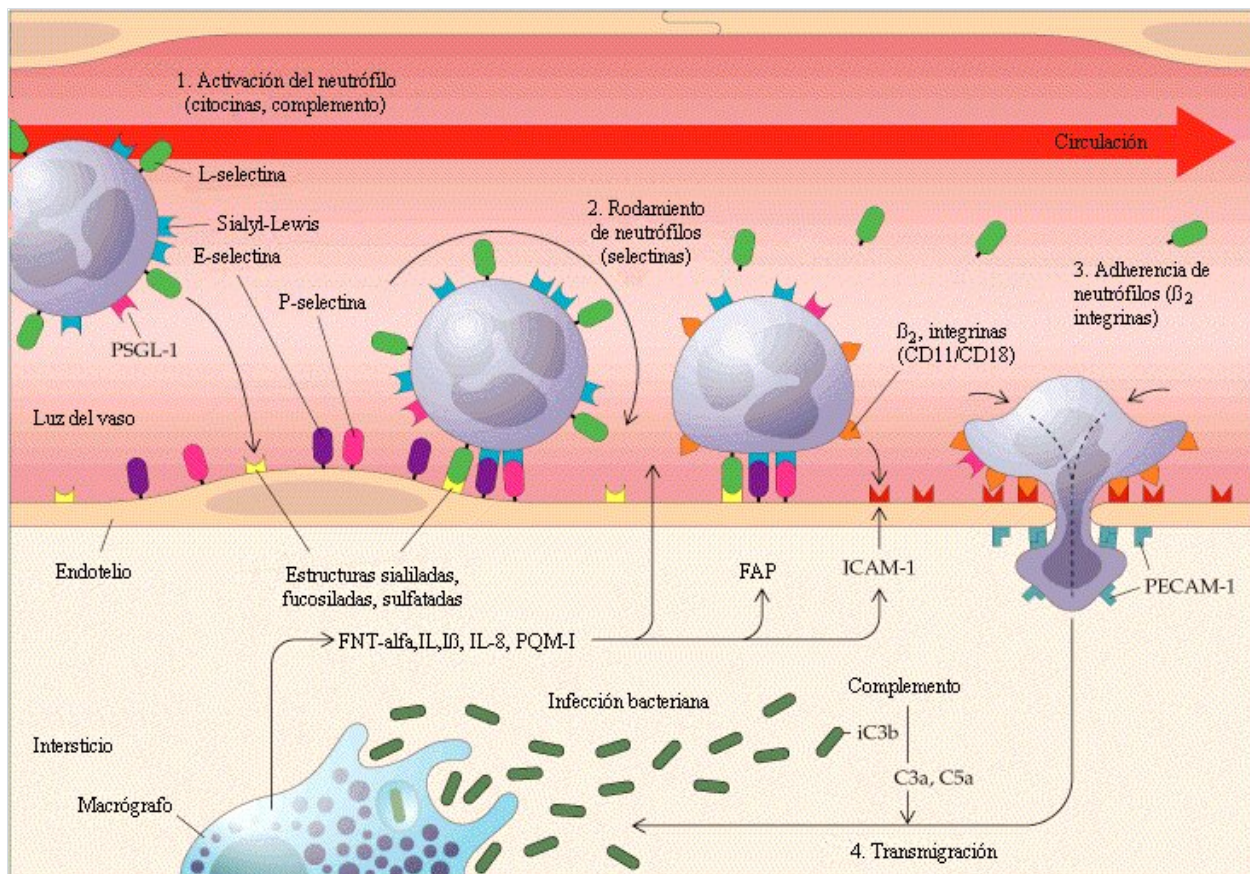


Figura 2 Interacciones neutrófilo-célula endotelial en la sepsis. (1) Los macrófagos locales y las células endoteliales liberan citocinas proinflamatorias y quimocinas que activan a los neutrófilos y dirigen su migración hacia el sitio de la infección. La L-selectina en los neutrófilos reconoce glucoproteínas o glucolípidos sialilados, fucosilados o sulfatados que se expresan en mayor concentración en las superficies endoteliales después de la activación por citocinas. La P-selectina (en plaquetas y células endoteliales) y la E-selectina (en superficies endoteliales) reconoce carbohidratos de superficie (como el sialyl-Lewis x [sLe x]) que se expresan en los neutrófilos. (2) Las interacciones entre selectinas y los carbohidratos lectina superan las fuerzas de cizallamiento de la circulación e inician el rodamiento de los neutrófilos sobre la superficie endotelial. (3) La L-selectina es liberada y las integrinas β_2 del neutrófilo (CD11a,b,c/CD18) entran en contacto estrecho con las superficies del endotelio. Las integrinas β_2 se adhieren con firmeza a ICAM-1 e ICAM-2 (moléculas de adhesión intercelular) de las superficies endoteliales. (4) Los neutrófilos migran entre las células endoteliales hacia los espacios intersticiales, en donde se localizan los patógenos microbianos. 79 (ICAM-1 - molécula de adhesión intercelular-1, IL-1 β - interleucina-1 β , PQM-1 - proteína quimiotáctica de macrófagos-1, FAP - factor activador de plaquetas, PECAM-1 - molécula de adhesión de plaquetas y células endoteliales, LGSP-1 - ligando glucoproteico de selectina P-1, FNT- alfa - factor de necrosis tumoral alfa)

XXXI ZOONOSIS VIRALES

DUANE J. GUBLER, SC.D.

JAMES W. LE DUC, PH.D.

Las zoonosis son enfermedades humanas causadas por patógenos que son parásitos habituales de otros animales. Los huéspedes naturales de los virus zoonóticos no suelen ser afectados por los patógenos. La infección en humanos y otros animales puede ser asintomática o causar una enfermedad que va desde un síndrome viral inespecífico hasta una enfermedad hemorrágica severa potencialmente fatal o una encefalitis.

Existen alrededor de 535 virus zoonóticos conocidos, que pertenecen a ocho familias taxonómicas.¹ Solo alrededor de 120 de estos virus parecen causar enfermedad en humanos [ver *tabla 1*]. Puede obtenerse información sobre estas y otras zoonosis virales en los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades en los EUA (404-639-1075).

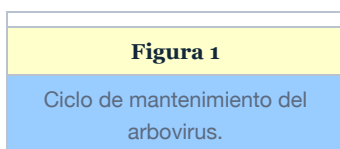
Tabla 1 Zoonosis virales importantes que causan enfermedad humana

Familia/virus	Vector	Huésped vertebrado	Ecología	Enfermedad en humanos	Distribucion geografica	Epidemias
Togaviridae						
Chukungunya*	Mosquitos	Humanos, primates	U ⁺ ,S,R	ESF	Africa,Asia	SI
Ross River*	Mosquitos	Humanos marsupiales	R ⁺ ,S,U	ESF	Australia,Pacífico sur	SI
Mayaro*	Mosquitos	Aves	R ⁺ ,S,U	ESF	Sudamérica	SI
O'nyong-nyong*	Mosquitos	?	R	ESF	Africa	SI
Sindbis	Mosquitos	Aves	R	ESF	Asia,Africa,Australia,Europa, América	SI
Encefalitis equina del este	Mosquitos	Aves	R	ESF,ME	América	SI
Encefalitis equina del oeste	Mosquitos	Aves, conejos	R	ESF,ME	América	SI
Encefalitis equina de Venezuela	Mosquitos	Roedores	R	ESF,ME	América	SI
Bosque de Barmah*	Mosquitos	?		ESF	América	SI
Flaviviridae						
Dengue 1-4*	Mosquitos	Humanos, primates	U ⁺ ,S,R	ESF,FH	En todo el mundo en los trópicos	SI
Fiebre amarilla*	Mosquitos	Humanos, primates	R ⁺ ,S,U	ESF,FH	Africa, Sudamérica	SI
Enfermedad del bosque de Kyasanur*	Garrapatas	Primates, roedores, camellos	R	ESF,FH,ME	India, Arabia Saudita	NO
Fiebre hemorrágica de Omsk	Garrapatas	Roedores	R	ESF,FH	Asia	NO
Encefalitis japonesa	Mosquitos	Aves	R ⁺ ,S	ESF,ME	Asia	SI
Encefalitis del Valle Murray	Mosquitos	Aves	R	ESF,ME	Australia	SI
Rocio	Mosquitos	Aves	R	ESF,ME	Sudamérica	SI
Encefalitis de San Luis	Mosquitos	Aves	R ⁺ ,S,U	ESF,ME	América	SI
Encefalitis del oeste del Nilo	Mosquitos	Aves	R ⁺ ,S,U	ESF,ME	Asia,Africa	SI
Encefalitis por garrapatas	Garrapatas	Roedores	R	ESF,ME	Europa,Asia	NO

Trasmisión de los virus zoonóticos

Las zoonosis virales se transmiten en varias formas, pero el contacto directo y la mordedura de un artrópodo hematófago (chupador de sangre) son las más comunes. La transmisión por contacto directo suele consistir en una mordedura por el animal reservorio infectado o manejo de sus tejidos o de material contaminado por sus líquidos corporales. Los virus suelen replicarse en los tejidos del huésped reservorio y la transmisión ocurre por fomites o contacto directo entre los huéspedes o entre el huésped reservorio y los humanos. Son ejemplos las fiebre hemorrágicas causadas por roedores.²

La mayoría de las zoonosis virales requieren de un artrópodo hematófago para la transmisión entre los huéspedes o a los humanos.³ Los mosquitos son los vectores más importantes, seguido de garrapatas, jejenes y los flebotomos. Los virus transmitidos por vectores se denominan arbovirus y se mantienen en ciclos complejos de vida que incluyen a un huésped vertebrado primario no humano y a un vector artrópodo primario [ver figura 1]. Los virus generalmente permanecen sin detectarse hasta que los humanos entran en el foco enzoótico natural o el virus escapa del ciclo primario a través de un vector secundario o un huésped vertebrado. Los humanos y los animales domésticos suelen afectarse solo después de que el virus es traído hacia el ambiente peridoméstico por un vector puente y por lo general se les considera huéspedes terminales porque aunque se enferman no desarrollan una viremia significativa como para infectar a otros vectores, por lo que no contribuyen al ciclo de transmisión. Sin embargo, existen excepciones y el dengue, la fiebre amarilla, el chikungunya y la infección por virus de Ross River son zoonosis transmitidas por vectores en las que los humanos con viremia pueden contribuir al ciclo de transmisión [ver tabla 1].



El vector artrópodo suele infectarse cuando ingiere el virus mientras se alimenta de la sangre de un animal virémico. El virus se replica en los tejidos del artrópodo e infecta las glándulas salivales. El artrópodo transmite el virus a un nuevo huésped cuando inyecta la saliva infectada al morderlo. El período de incubación extrínseca (tiempo entre la ingestión y la transmisión del virus) suele ser de 8 a 12 días, dependiendo de los factores ambientales, el virus y las especies vectoriales.⁴ Para algunas zoonosis virales se desconocen los ciclos de mantenimiento natural y los modos de transmisión. Por lo tanto, es importante obtener una historia de los pacientes, incluyendo los viajes locales y al extranjero recientes y la posible exposición ocupacional o por recreación.

Fiebres hemorrágicas

Las fiebres hemorrágicas son enfermedades que suelen ser causadas por virus y que con frecuencia producen hemorragia extensa en humanos.

El diagnóstico específico por laboratorio de las fiebres hemorrágicas suele requerir de pruebas serológicas especiales como hemaglutinación-inhibición, fijación de complemento y pruebas de neutralización, en muestras pareadas tomadas durante las fases aguda y de convalecencia de la enfermedad. En general se usan ensayos de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) para detectar anticuerpos de inmunoglobulina M (IgM) o inmunoglobulina G (IgG) específicos contra el virus. Algunos virus [ver tabla 1] producen viremia y pueden aislarse o detectarse por reacción en cadena de la polimerasa en el suero en la fase aguda. Los virus también pueden aislarse y detectarse por RCP o inmunohistoquímica en los tejidos de autopsia.

Dengue

Serología El complejo del virus del dengue (familia Flaviviridae, género *Flavivirus*) consiste en cuatro serotipos antigénicamente relacionados (DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4). Existe gran reacción cruzada en la reactividad a las pruebas serológicas, pero no inmunidad protectora duradera cruzada en los humanos, la protección cruzada entre los serotipos del virus dura solo algunos meses. Por lo tanto, los individuos pueden tener hasta cuatro infecciones por dengue durante su vida, una por cada serotipo.⁵

Epidemiología La epidemiología de los cuatro serotipos de dengue es semejante.⁵ Todos tienen una distribución mundial en los trópicos y se mantienen en la mayoría de los centros urbanos tropicales en un ciclo de transmisión mosquito-humano-mosquito. En muchos centros urbanos cocirculan múltiples serotipos del virus (hiperendemicidad). El principal mosquito vector es *Aedes aegypti*, una especie africana que se diseminó en el mundo durante los siglos XVII a XXIX con el tráfico de esclavos y la industria marítima. *Ae. aegypti* se adaptó a vivir en asociación íntima con los humanos y es un vector epidémico muy eficiente en ambientes urbanos. Los vectores secundarios incluyen otras especies *Aedes* (*Stegomyia*) como *Ae. albopictus*, *Ae. polynesiensis* y *Ae. scutellaris*. Estos vectores secundarios pueden transmitir el virus del dengue durante epidemias, pero son más importantes como vectores de mantenimiento. Los virus del dengue también se mantienen en los ciclos de la selva en Asia y África que incluyen a monos y a especies *Aedes* propios de doseles que rara vez tienen contacto con los humanos. Estos ciclos silvestres no son contribuyentes importantes en las epidemias urbanas.⁸

Manifestaciones clínicas La infección por virus del dengue causa un espectro de enfermedad clínica que varía desde infección no aparente hasta un síndrome viral leve e inespecífico, la fiebre del dengue clásico o una enfermedad hemorrágica severa y fatal. El cuadro clínico de la fiebre del dengue clásico se ha estudiado en voluntarios infectados en forma experimental.^{9,10} La forma clásica suele afectar adultos y niños mayores, en los niños pequeños la enfermedad suele ser leve, aunque puede ser severa. Después de la mordedura de un mosquito infectante existe un periodo de incubación de 4 a 7 días (que varía de 3 a 14 días), seguido de inicio súbito de fiebre (que suele ser bifásica), cefalea severa, calosfríos y dolor generalizado en músculos y articulaciones. Suele aparecer una erupción maculopapular en el tronco entre el tercero y quinto días de la enfermedad, que se disemina a la cara y las extremidades. Son comunes la náusea, vómito, linfadenopatía, anorexia, constipación y alteración en el sentido del gusto. En ocasiones se observan petequias en el dorso de los pies, piernas, manos, axilas y paladar en las fases tardías de la enfermedad. El padecimiento dura 5 a 7 días, después de lo cual la recuperación es completa, aunque el tiempo de convalecencia suele ser prolongado. Existe leucopenia con linfocitosis relativa y puede ocurrir trombocitopenia. Las enzimas hepáticas pueden estar elevadas y ocurren manifestaciones hemorrágicas.

Fiebre hemorrágica por dengue

La fiebre hemorrágica por dengue (FHD) es una forma severa de la infección que se caracteriza por inicio súbito de fiebre, que suele durar 2 a 7 días, y signos y síntomas inespecíficos.¹¹ El estado crítico de la FHD ocurre entre las 24 horas previas y las posteriores después de que cae la temperatura del paciente a lo normal o menos de lo normal. Durante este tiempo suelen ocurrir manifestaciones hemorrágicas y signos de falla circulatoria. El paciente puede estar inquieto o letárgico, sufrir dolor abdominal agudo y tener extremidades frías, congestión de la piel y oliguria, por lo general el tercer día de la enfermedad o después. Las pruebas de laboratorio muestran trombocitopenia (cuenta de plaquetas $< 100,000/\text{mm}^3$) y existe fuga del plasma del compartimiento vascular, lo que puede causar hipovolemia, choque y la muerte si no se corrige. Las manifestaciones hemorrágicas más comunes son en la piel, pero puede existir epistaxis, hemorragia gingival, sangrado gastrointestinal y hematuria.

La FHD se observa con más frecuencia en niños menores de 15 años en el sureste de Asia, pero en epidemias recientes en América se ha observado también en adultos.¹²⁻¹⁴ La patogenia de la FHD no se conoce del todo. La FHD clásica con un síndrome de fuga intravascular puede tener una base inmunopatológica que se asocia con el incremento de la infección viral de los fagocitos mononucleares dependiente de anticuerpos heterólogos contra dengue.¹⁵ La infección de estas células estimula la liberación de mediadores vasoactivos, que causan un aumento aparente en la permeabilidad vascular; si no se detecta y corrige pronto, esta condición puede causar hipovolemia, choque y la muerte.

Aunque el riesgo de FHD es mayor en pacientes que sufren una segunda infección por dengue, también ocurre en pacientes con infecciones primarias, lo que sugiere que los anticuerpos heterólogos (de la infección previa) no son un prerrequisito para la FHD. Además, algunas cepas del virus del dengue no pueden activarse in vitro. Las evidencias tanto de campo como de laboratorio apoyan que el papel principal en la patogenia de la FHD lo tienen los factores virales y sugieren que la cepa y el serotipo del virus son factores de riesgo importantes para sufrir una enfermedad severa.^{5,8,16,17} Otro factor complicante es que las infecciones por dengue con hemorragias severas pero sin evidencia de fuga vascular pueden tener otro mecanismo patogénico.⁵ La falta de buenos modelos animales para la FHD significa que el conocimiento completo de la patogenia del dengue severo tendrá que esperar a los estudios clínicos y epidemiológicos que se realizan en áreas en que el dengue es endémico.

La tasa de casos fatales puede reducirse por medio del diagnóstico temprano y el manejo apropiado con sustitución de líquidos.¹¹ Las pruebas serológicas son confiables para apoyar el diagnóstico clínico, pero no deben ser la base para las decisiones terapéuticas. En lugar de ello, el clínico debe buscar pruebas clínicas o de laboratorio que indiquen fuga vascular.¹¹ No existe vacuna para el dengue o la FHD, aunque se han hecho grandes progresos en el desarrollo de una vacuna de virus vivos atenuados y vacunas recombinantes que usan tecnología de clonación.^{18,19} En la actualidad la prevención de la enfermedad depende exclusivamente del control de los mosquitos y de las medidas de protección para las personas.²⁰

Fiebre amarilla

Epidemiología El virus de la fiebre amarilla (FA) (familia Flaviviridae, género *Flavivirus*) es el prototipo de los flavivirus y se cree que se originó en África; sin embargo, la primera epidemia registrada fue en México en 1648. Las epidemias en regiones más templadas del hemisferio occidental fueron resultado de la introducción por puertos y transportes de los mosquitos vectores y de los virus en las rutas navieras comerciales. El trabajo de la Comisión de la Armada de los Estados Unidos en Cuba permitió establecer que la transmisión urbana de la FA de humano a humano era por medio de mosquitos *Ae. aegypti*.²¹ Sin embargo, la enfermedad persistió de modo esporádico en áreas selváticas tanto de África como de Sudamérica como consecuencia de ciclos selváticos que incluyeron monos y mosquitos.²² En los últimos 20 años *Ae. aegypti* ha reinfestado casi todos los países tropicales de América, volviendo a esta región la de mayor riesgo para epidemias urbanas de FA en más de 50 años.²³

Manifestaciones clínicas En los humanos la FA varía desde una infección asintomática hasta una enfermedad fulminante y mortal. Pueden reconocerse tres estadios: infección, remisión e intoxicación.²² Después de un periodo de incubación de 3 a 10 días existe fiebre, calosfríos, cefalea y lumbalgia de inicio súbito. El paciente suele estar muy mal e inquieto, con rubor facial, edema en los labios, lengua roja y brillante, conjuntivas congestionadas y sangrado. Este estadio de congestión activa va seguido después de 2 a 3 días de una remisión breve y después de recurrencia de la enfermedad febril y las consecuencias hemorrágicas, como hipotensión, albuminuria, oliguria y anuria. La mayoría de los pacientes con enfermedad severa tendrán leucopenia, trombocitopenia, elevación de creatinina y enzimas hepáticas y defectos de la coagulación. La ictericia, que da su nombre a la enfermedad, suele ser aparente solo en los pacientes convalescentes. La muerte ocurre en un lapso de 7 días, y en una epidemia reciente en Nigeria la mortalidad fue mayor al 50 por ciento.²⁴ En el momento de la autopsia los órganos más afectados son el hígado, bazo, riñones y corazón. Típicamente el hígado muestra necrosis hialina de la región media y cuerpos de inclusión de Councilman.

Tratamiento y prevención El tratamiento es de apoyo. Una dosis de vacuna 17D de virus vivos, atenuados, proporciona protección completa por 10 años o más y no causa reacciones secundarias.²² La vacuna francesa confiere buena protección y es más barata que la vacuna 17D, pero su uso es limitado por sus reacciones adversas. La FA es una enfermedad que debe notificarse en todo el mundo y se requiere la inmunización para los viajeros de muchos países del sub-Sahara de África y de la región tropical de América. También puede lograrse una prevención eficaz de las epidemias urbanas por medio del control de *Ae. aegypti*, como se ha demostrado en América.²⁵

Enfermedad del bosque de Kyasanur

El flavivirus que causa la enfermedad del bosque de Kyasanur (EBK) se detectó por primera vez en 1957 durante una epidemia epizootica fatal de monos salvajes en el estado de Mysore (Karnataka) en la India. El virus es transmitido a monos y humanos por la garrapata *Haemaphysalis spinignera*. La infección humana con virus de la EBK varía desde la infección asintomática hasta la hemorragia severa; las manifestaciones hemorrágicas afectan la piel, encías y tubo digestivo.

En Jeddah, Arabia Saudita, se ha aislado un aparente subtipo de virus de la EBK en casos humanos de enfermedad hemorrágica fatal.²⁶ Todas las infecciones humanas conocidas por EBK en Arabia Saudita se asociaron con manejo de carne o ingesta de leche no pasteurizada de camello.

Fiebre hemorrágica de Omsk

La fiebre hemorrágica de Omsk es causada por un flavivirus transmitido por garrapatas que se aisló por primera vez asociado a enfermedad humana en Siberia en 1945. La enfermedad se caracteriza por fiebre bifásica con linfadenopatía y hemorragias en las mucosas. El virus de la fiebre hemorrágica de Omsk es antigénicamente distinto de los subtipos orientales y occidentales de los virus de la encefalitis transmitidos por garrapatas.³ La infección puede adquirirse por garrapatas, por lo general *Dermacentor pictus* o *D. marginatus*, o por la exposición a ratones de campo o ratas almizcleras infectados.

VIRUS DE LA FAMILIA BUNYAVIRIDAE

Fiebre del Valle Rift

El virus de la fiebre del Valle rift (FVR) se describió en el Valle Rift de Kenya durante una epidemia en ovejas.²⁷ Actualmente se sabe que pertenece a la familia Bunyaviridae, género *Phlebovirus*. La infección de los animales domésticos con virus de la FVR causa la muerte en el 10 a 30 por ciento de los casos y abortos en prácticamente todas las hembras embarazadas infectadas. Los humanos se infectan por la mordedura de un mosquito infectado, por aerosoles infecciosos cuando se matan animales infectados o por exposición laboral (v.gr., veterinarios que atienden animales infectados).

Manifestaciones clínicas El periodo de incubación en humanos es de 2 a 6 días, seguido de fiebre de inicio súbito, cefalea, calosfríos y malestar. La enfermedad no complicada se resuelve en 2 días. En raros casos ocurre retinitis, fiebre hemorrágica y encefalitis.

Tratamiento y prevención El tratamiento es de apoyo, aunque el medicamento antiviral ribavirina ha sido eficaz en el manejo de virus relacionados de la familia Bunyaviridae y merece mayor investigación. Se han producido vacunas de virus inactivados y vivos atenuados para uso de animales domésticos, que parecen ser eficaces. No existe una vacuna en el comercio para uso en humanos, aunque se ha usado una vacuna de virus inactivados para proteger a poblaciones con riesgo especial por exposición de laboratorio u ocupacional.

Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo

Epidemiología Un miembro de la familia Bunyaviridae, género Nairovirus, el virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo (FHCC), es transmitido por garrapatas, principalmente del género Hyalomma, en una gran región geográfica que incluye el sub-Sahara de África, el este de Europa y Rusia, el Medio Oriente y el oeste de China. Los humanos se infectan después de una mordedura por garrapata, por exposición parenteral, por contacto con sangre de pacientes con enfermedad aguda,²⁸ o en ocasiones después de matar animales domésticos enfermos. La enfermedad puede ser estacional en los humanos, lo que refleja la abundancia de garrapatas.

Manifestaciones clínicas

El periodo de incubación de la FHCC es de 3 a 7 días para las infecciones nosocomiales y hasta de 12 días para los infectados por una mordedura de garrapata, y va seguido por el inicio súbito de fiebre, cefalea, mialgias, debilidad, náusea y vómito. Esta fase inicial puede durar 2 a 3 días, seguida por remisión de varias horas en uno a dos tercios de los pacientes. La segunda fase se asocia con manifestaciones hemorrágicas, que pueden durar de 3 a 4 días o hasta 10 días e incluyen principalmente petequias en el tórax y abdomen, epistaxis, equimosis, hemorragia en los sitios de punción, melena y hematuria. Los pacientes que sobreviven a la fase hemorrágica entran en una fase de convalecencia caracterizada por desaparición de la fiebre, cese de las hemorragias y en ocasiones pérdida temporal del cabello, fatiga y mareo. La mortalidad va del 9 al 40 por ciento.

Tratamiento y prevención El tratamiento es de apoyo y se enfoca en las manifestaciones hemorrágicas. Se ha demostrado que el antiviral ribavirina es promisorio en estudios preclínicos y se ha administrado a un número limitado de pacientes en Sudáfrica con aparente éxito. Existe una vacuna inactivada consistente en inmunoglobulina de donadores hiperinmunizados y que puede ser útil.²⁹ La medida preventiva más eficaz consiste en evitar la exposición a garrapatas infectadas.

Fiebre hemorrágica con síndrome renal

Fiebre hemorrágica con síndrome renal (FHSR) es el nombre que se da a enfermedades clínicamente semejantes causadas por virus relacionados de la familia Bunyaviridae, género *Hantavirus*.^{30,31} Los hantavirus se mantienen en la naturaleza por infección crónica de los roedores huéspedes. Los humanos se infectan después de la exposición a aerosol de excretas infectadas o alguna mordedura ocasional. En la actualidad se conocen muchos hantavirus diferentes y cada uno se asocia con un huésped roedor específico [ver tabla 2]. El prototipo de los hantavirus es el virus Hantaan, agente causal de la fiebre hemorrágica epidémica en China y Corea. El virus Hantaan se mantiene por el ratón de campo rallado *Apodemus agrarius*. Los humanos suelen infectarse en los meses de finales de otoño y principios de invierno, cuando los adultos en las áreas rurales se exponen durante las actividades de la cosecha. Se infectan con frecuencia personal militar en maniobras de campo, pastores, cortadores de madera, campistas y otras personas que realizan labores al aire libre. Entre otros hantavirus que causan FHSR se encuentran el virus Seúl, asociado con ratas domésticas, el virus Puumala, mantenido por el ratón de banco y el virus Dobrava/Belgrado cuyo huésped vector es *A. flavicollis*.

Tabla 2 Hantavirus que causan enfermedad significativa en humanos

Virus	Enfermedad	Distribución geográfica	Principal huésped en la naturaleza
Virus Haantan	Fiebre hemorrágica epidémica, fiebre hemorrágica coreana, otras fiebres hemorrágicas, fiebre hemorrágica con síndrome renal (severo)	Asia, en especial China y la península de Corea	<i>Apodemus agrarius</i> (roedor)
Virus Seúl	Fiebre hemorrágica con síndrome renal (leve)		
Virus Dobrava/Belgrado	Fiebre hemorrágica con síndrome renal	Reconocido en Asia, quizá mundial	<i>Rattus norvegicus</i> , <i>R. rattus</i> (roedor)
Virus Puumala	Nefropatía epidémica, fiebre hemorrágica con síndrome renal (leve)	Región balcánica de Europa Europa, en especial	<i>Apodemus flavicollis</i> (roedor) <i>Clethionomys glareolus</i> (roedor)
Virus Sin Nombre	Síndrome pulmonar por hantavirus	Escandinavia y la Rusia europea Norteamérica	<i>Peromyscus maniculatus</i> (roedor)
Virus Andes	Síndrome pulmonar por hantavirus, síndrome renal (forma severa)	Sudamérica	Desconocido

Manifestaciones clínicas La FHSR clásica tiene un periodo de incubación variable y se caracteriza por cinco fases: (1) una fase febril de 3 a 7 días con fiebre, malestar, cefalea, dolor abdominal, náusea, vómito, rubor facial, petequias y hemorragia conjuntival, (2) una fase de hipotensión de algunas horas a 3 días, en la que ocurren hipotensión, choque, visión borrosa, signos hemorrágicos y caída de la presión arterial, (3) una fase oligúrica de 3 a 7 días en la que predomina la oliguria y la anuria y pueden empeorar las manifestaciones hemorrágicas, (4) una fase diurética de días a semanas en la que predomina la poliuria, y (5) una fase de convalecencia que se prolonga de semanas a meses.³² La mortalidad de la FHSR causada por virus Hantaan varía de 1 a 10 por ciento, dependiendo de la calidad de la atención.

El diagnóstico de la FHSR se dificulta por la falta de pruebas diagnósticas y porque con frecuencia los clínicos no piensan en esta posibilidad en países que no son endémicos.

Tratamiento y prevención El tratamiento temprano con ribavirina puede disminuir la mortalidad, insuficiencia renal y hemorragia.³³ Existe en Corea una vacuna inactivada disponible en el comercio contra el virus Hantaan, aunque no se ha demostrado su eficacia, y otras están en desarrollo. El control de la FHSR se basa en la reducción del contacto entre humanos y roedores a través de un buen manejo sanitario y de desperdicios, control de los roedores y edificios a prueba de los mismos.

Síndrome pulmonar por hantavirus

El síndrome pulmonar por hantavirus (SPH) fue descubierto en 1993 en el suroeste de los Estados Unidos.³⁴ Consiste en un

padecimiento sistémico severo caracterizado por fiebre, mialgias, tos, cefalea y síntomas gastrointestinales, seguidos por el inicio súbito de edema pulmonar no cardiogénico y choque, que suele causar la muerte.³⁵ La enfermedad es causada por un nuevo hantavirus, el virus Sin Nombre, mantenido en la naturaleza por el ratón del ciervo, *Peromyscus maniculatus*.³⁶ Se han demostrado a la fecha más de 150 casos de SPH en los Estados Unidos, con una mortalidad cercana al 50 por ciento. Es claro que varios otros virus genética y antigénicamente relacionados se mantienen en la naturaleza por diferentes especies de roedores y que algunos de estos son capaces de provocar SPH [ver tabla 2], con aparente transmisión de persona a persona según algunos reportes en Argentina.³⁷

VIRUS DE LA FAMILIA ARENAVIRIDAE

Los virus arenaviridae se trasmiten en forma directa a los humanos después del contacto cercano roedor-humano [ver tabla 3]. Ha ocurrido transmisión de la fiebre de Lassa entre humanos.

Tabla 3 Arenavirus que causan enfermedad significativa en humanos			
Virus	Enfermedad	Distribución geográfica	Principal huésped en la naturaleza
Virus de la coriomeningitis linfocítica	Coriomeningitis linfocítica	América, Europa, parte de Asia	<i>Mus musculus</i> (ratón de casa)
Virus Lassa	Fiebre de Lassa	Africa occidental	Especies <i>Mastomys</i> (roedor)
Virus Junin	Fiebre hemorrágica de Argentina	Argentina	<i>Calomys musculinus</i> (roedor)
Virus Machupo	Fiebre hemorrágica de Bolivia	Bolivia	<i>Calomys callosus</i> (roedor)
Virus Guanarito	Fiebre hemorrágica de Venezuela	Venezuela	<i>Zygodontomys brevicauda</i> (roedor)
Virus Sabia	Fiebre hemorrágica	Brasil	<i>Sigmodon alstoni</i> (?) (roedor) Desconocido

Manifestaciones clínicas

Las infecciones por arenavirus típicamente comienzan con fiebre, malestar, cefalea y molestias gastrointestinales. Los casos más severos pueden afectar el corazón, los pulmones, el hígado y los riñones. Ocurre choque fulminante y con frecuencia fatal en una minoría de los casos (v.gr., en alrededor del 20 por ciento de los pacientes con fiebre de Lassa hospitalizados). La fiebre de Lassa es especialmente severa en mujeres embarazadas y suele causar la muerte a la madre y al feto.

Tratamiento y prevención

El medicamento antiviral ribavirina ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la fiebre de Lassa si se administra en la fase temprana dela enfermedad. Es posible que también sea útil en el manejo de otras infecciones por arenavirus, aunque

no existe experiencia clínica significativa para validar su eficacia.³⁸ Se ha desarrollado una vacuna de virus vivos atenuados que ha demostrado ser eficaz contra el virus Junin (Candid #1).

VIRUS DE LA FAMILIA FILOVIRIDAE

Los virus de Marburg y Ebola son de los más severos y misteriosos patógenos virales que han surgido en el siglo XX.³⁹ Los filovirus comparten su morfología de bastones largos y pleomórficos, pero son antigénica y genéticamente distintos. El conocimiento actual de estos agentes está limitado a las investigaciones de epidemias humanas y a algunos estudios experimentales realizados en pocos laboratorios en todo el mundo capaces de manejar con seguridad los filovirus. Los murciélagos pueden servir como reservorio de la enfermedad.⁴⁰ Las epidemias y los casos aislados son semejantes y casi siempre muy severos, con una mortalidad mayor del 50 por ciento. Se han diagnosticado más de 1,000 casos hasta 1998. Típicamente, después de un periodo de incubación de 7 días, aparecen síntomas generales que duran 4 a 7 días y son seguidos de una diátesis hemorrágica fatal, casi siempre acompañada por una erupción maculopapular, coagulación intravascular diseminada y falla orgánica múltiple. No existe vacuna o quimioterapia eficaz para algún filovirus conocido. Se ha producido suero inmune en algunas especies animales, pero su eficacia en el tratamiento o prevención de la infección humana no se ha demostrado.

Virus Marburg

Los monos verdes africanos *Cercopithecus aethiops*, importados de Uganda para la producción de células de riñón para usarse en la preparación de vacunas contra el virus de la polio, fueron la fuente inicial de la epidemia que originó el descubrimiento del virus Marburg, muy frecuentemente fatal. La ecología del virus Marburg sigue siendo prácticamente desconocida.⁴¹

Virus Ebola

Dos cepas diferentes de virus Ebola se descubrieron durante epidemias casi simultáneas en 1976 en el sureste de Sudán y el norte de Zaire.^{39,41} La cepa Zaire causó un total de 280 fallecimientos en varias epidemias. En 1990 otro virus semejante al Ebola, el Ebola-Reston, fue descubierto entre primates no humanos importados para investigación médica.⁴² No se ha demostrado enfermedad sintomática entre los humanos infectados por el virus Ebola-Reston.

El mantenimiento del ciclo natural del virus Ebola sigue siendo un misterio. Infecciones experimentales de varios murciélagos de la fruta y murciélagos insectívoros en Africa muestran que estos murciélagos permiten el crecimiento del virus sin enfermarse.⁴⁰

Encefalitis

La encefalitis viral es causada por diversos arbovirus que pertenecen a las familias Flaviviridae, Togaviridae y Bunyaviridae, así como otros virus zoonóticos.

VIRUS DE LA FAMILIA FLAVIVIRIDAE

Encefalitis japonesa

Epidemiología La encefalitis japonesa (EJ) es la causa global más importante de encefalitis por arbovirus: más de 45,000 casos se reportan cada año.^{43,44} El virus EJ (familia Flaviviridae, género *Flavivirus*) existe diseminado en Asia. Ocurren epidemias a finales del verano en las regiones templadas, pero el virus es enzoótico y se presenta todo el año en muchas áreas tropicales de Asia. El virus EJ se mantiene en un ciclo enzoótico natural que incluye a mosquitos y aves acuáticas. El

virus es transmitido a los humanos por los mosquitos *Culex*, principalmente *Cx. tritaeniorhynchus* y especies relacionadas, que se alimentan en campos de arroz. Los cerdos son los principales huéspedes amplificadores en el ambiente peridoméstico.

Manifestaciones clínicas

El periodo de incubación de la EJ es de 5 a 14 días. La mayoría de las infecciones humanas son asintomáticas u ocurren como un síndrome viral inespecífico. En los casos severos el inicio de los síntomas suele ser súbito, con fiebre, cefalea y vómito. La enfermedad se resuelve en 5 a 7 días si no existe afección del sistema nervioso central. En los pacientes con lesión del SNC es común el letargo, la cara no tiene expresión y existen alteraciones sensoriales y motoras que afectan el lenguaje, los ojos y las extremidades. Puede haber confusión y delirio que progresa al estado de coma, con crisis convulsivas en niños como signo de presentación. La debilidad y la parálisis pueden afectar cualquier parte del organismo. Las lesiones se localizan principalmente en las neuronas motoras superiores. Se encuentra rigidez de cuello, signo de Kernig positivo y los reflejos son anormales. La leucocitosis inicial es seguida de leucopenia. La mortalidad en la mayoría de las epidemias de EJ es menor del 10 por ciento, pero es mayor en niños y ha excedido el 30 por ciento en algunas epidemias en India y Corea.⁴³ Existen secuelas neurológicas hasta en el 75 por ciento de los pacientes que se recuperan.

Prevención En Japón, Corea, Taiwan y Tailandia se usa mucho una vacuna inactivada con formalina preparada en ratones infectados con la cepa Nakayama del virus de la EJ; esta vacuna ha sido ya autorizada en Estados Unidos y está disponible como JE-VAX de Connaught Laboratories.⁴⁵ También se requiere de control de los mosquitos y de mejores técnicas de agricultura y cultivo del arroz para disminuir el riesgo de transmisión.

Encefalitis del Valle Murray

Epidemiología El virus de la encefalitis del Valle Murray (EVM) (familia Flaviviridae, género *Flavivirus*), se aisló por vez primera en 1951 y existe solo en Australia y Nueva Guinea.⁴⁶ El virus está muy relacionado al de la EJ, del Nilo Oeste (NO), de la encefalitis de San Luis (ESL) y varios otros flavivirus, todos los cuales son zoonóticos y causan encefalitis en humanos. Como otros flavivirus, el virus de la EVM se mantiene en un ciclo natural que incluye aves acuáticas y mosquitos *Culex*. No se ha demostrado viremia en humanos, que parecen ser huéspedes terminales.

Manifestaciones clínicas La enfermedad severa se caracteriza por inicio súbito de fiebre, cefalea, náusea, vómito, anorexia y mialgias, seguido de mareo, malestar, irritabilidad, confusión mental y meningismo. Existen tanto pleocitosis como leucocitosis. En los casos severos puede haber reflejos exaltados, paresia espástica, convulsiones, coma y muerte. La tasa de casos fatales es de alrededor de 20 por ciento y ocurren secuelas neurológicas en un número significativo de los pacientes que sobreviven. Se afectan todos los grupos de edad. La relación entre infección asintomática a aparente es de 500:1.

Prevención No existe vacuna para el virus de la EVM. La prevención se basa en el control de los mosquitos y en la responsabilidad de las personas para protegerse contra sus picaduras.

Virus del oeste del Nilo

El virus del oeste del Nilo (familia Flaviviridae, género *Flavivirus*) está muy relacionado a los virus de la EJ, EVM y ESL pero produce una enfermedad más leve y rara vez causa encefalitis evidente. Se piensa que tiene un ciclo de mantenimiento natural que incluye aves salvajes y mosquitos *Culex*. Este virus tiene una amplia distribución geográfica en África, Asia, el Medio Oriente y Europa. La tasa de mortalidad en casos graves es de alrededor del 10 por ciento y puede ser mucho mayor en personas de más de 50 años. No existe vacuna para el virus del ON. La prevención depende del control de los mosquitos y la protección contra sus picaduras.

Encefalitis por garrapatas

El virus de la encefalitis por garrapatas (EG) (familia Flaviviridae, género *Flavivirus*) es causada por dos virus muy relacionados. El subtipo del este causa la encefalitis rusa de primavera-verano y es transmitido por *Ixodes persulcatus*, que existe en el este de Europa y China. El subtipo del oeste es transmitido por *I. ricinus* y causa la encefalitis de Europa Central, que ocurre desde Escandinavia en el norte hasta Grecia y Yugoslavia en el sur.

De los dos subtipos, la encefalitis rusa de primavera-verano es la infección más severa, con una mortalidad hasta del 25 por ciento. Ambos virus se mantienen en ciclos naturales que afectan diversos mamíferos y garrapatas. La exposición humana ocurre por trabajo o actividades recreativas en los meses de primavera y verano en las zonas templadas y en otoño e invierno en el área del Mediterráneo, cuando las garrapatas son más activas. La infección puede ocurrir por la ingestión de leche de vaca o cabra cruda. El periodo de incubación es de 7 a 14 días. La infección suele presentarse como un cuadro parecido a influenza leve o una meningitis aséptica benigna, pero puede ocasionar también una meningoencefalitis fatal. La fiebre suele ser bifásica y existe cefalea severa y rigidez de cuello, con paresia temporal o en raros casos persistente de las extremidades o de la cintura escapular y, con menos frecuencia, de los músculos respiratorios.⁴⁷ Existen vacunas inactivadas contra los subtipos del este y oeste de los virus de EG. La vacuna contra el subtipo del oeste es muy eficaz.⁴⁸

VIRUS DE LA FAMILIA TOGAVIRIDAE

Encefalitis equina de Venezuela

El virus de la encefalitis equina de Venezuela (EEV) (familia Togaviridae, género *Alphavirus*) se aisló por primera vez en Venezuela en 1938 del cerebro de un caballo. Causa encefalitis en equinos y humanos.³ La EEV tiene distribución geográfica amplia, desde Florida hasta Sudamérica, en donde constituye un problema importante tanto veterinario como de salud pública. Periódicamente ocurren brotes locales, pero en ocasiones se presentan epidemias grandes, con miles de casos y muertes de equinos. Los humanos suelen sufrir solo una enfermedad parecida a la influenza y la encefalitis se limita a los niños, siendo raros los casos fatales.

El complejo del virus de la EEV consiste en virus que pertenecen a seis grupos antigénicos. Solo los subtipos I y II se asocian con encefalitis en humanos, el virus Mucambo (subtipo III) se ha reconocido como causa de enfermedad febril en humanos, pero no como causa de encefalitis.

Han surgido varias hipótesis para explicar porqué el virus de la EEV ha surgido como un virus epidémico importante después de un periodo de quietud de 25 años: se ha sugerido que las cepas epidémicas fueron seleccionadas genéticamente de cepas del subtipo ID enzoótico que circula en la naturaleza, que algunos brotes de subtipos IA/B fueron causados por virus inactivados en forma incompleta de la vacuna TC-83, y que el subtipo de virus IC circula en forma continua en Venezuela.⁴⁹

La prevención eficaz de la enfermedad tanto humana como equina puede lograrse inmunizando equinos, que sirven como principal huésped de amplificación del virus y sin los que existiría muy poca enfermedad en los humanos. Por desgracia, la vacuna de la EVV no se usa en forma diseminada en muchas áreas enzoóticas. Durante las epidemias los mosquitos vectores pueden controlarse por medio de insecticidas.

VIRUS DE LA FAMILIA RABDOVIRIDAE

Rabia

La rabia (familia Rhabdoviridae, género *Lyssavirus*) es una enfermedad que se encuentra en muchas especies de carnívoros y murciélagos. Cuando el virus de la rabia se transmite a los humanos, la enfermedad resultante es uniformemente fatal si ocurren síntomas. Sin embargo, el inicio de la enfermedad puede prevenirse por la institución inmediata de tratamiento profiláctico después de la exposición o por vacunación preexposición. No existe utilidad terapéutica de administrar tratamiento profiláctico una vez que las manifestaciones clínicas de la rabia son evidentes porque invariablemente ocurrirá la muerte.

Epidemiología La rabia ocurre en todo el mundo. En las áreas urbanas en donde no existen programas de inmunización para animales el perro doméstico es la principal fuente. En otros sitios, los animales salvajes pueden ser los responsables de la infección humana. Por lo general, la epidemiología de la rabia humana se relaciona en forma estrecha con la de la rabia canina.

Debido a que la rabia canina se ha eliminado casi en su totalidad en los Estados Unidos, la rabia enzoótica (de animales salvajes) ha aumentado en importancia, y alrededor del 90 por ciento de todos los casos reportados de rabia animal ocurren actualmente en animales salvajes. Los animales responsables del mayor número de casos indígenas son los carnívoros salvajes (mofetas, mapaches, zorras, coyotes y jaguares) y los murciélagos.⁵⁰ Los roedores (ardillas, hamsters, cobayos, gerbos, ratas y ratones) y los lagomorfos (conejos y liebres) rara vez se infectan, y no han sido identificados como fuentes de rabia humana en los Estados Unidos.⁴⁹ El principal reservorio de vida salvaje para rabia en los Estados Unidos es el mapache, que es responsable de alrededor del 50 por ciento de todos los casos de rabia reportados en animales.⁵¹ La rabia en los mapaches es más prevalente en los estados del este de los Estados Unidos, y la de las mofetas en el centro y oeste.⁵¹ Se ha demostrado rabia en murciélagos insectívoros en todos los Estados Unidos. En Alaska el foco principal de rabia endémica es la zorra del ártico, y los perros, lobos y otros carnívoros que se alimentan de zorras pueden infectarse. Es importante mencionar que el 78 por ciento de los casos de rabia humana en los Estados Unidos reportados desde 1980 no han tenido historia de exposición.⁵²

Manifestaciones clínicas La infectividad del virus de la rabia puede determinarse por el sitio y modo de transmisión. Una mordedura en la cara representa una posibilidad de 60 por ciento de enfermedad, en la mano o el brazo se asocia con riesgo de entre 15 y 40 por ciento, y en la pierna de solo 3 a 10 por ciento. El riesgo de enfermedad por una mordedura es de casi 50 veces mayor que el riesgo por rasguños del animal rabioso. Sin embargo, el virus puede ser inhalado, lo que causa rabia entre trabajadores de laboratorio expuestos a aerosoles con el virus y en exploradores de cuevas infestadas de murciélagos.

En la mayoría de los casos un animal infectado inocula saliva que contiene el virus de la rabia en el paciente y el virus se replica en las células musculares cerca de la mordedura. El periodo de incubación varía desde 12 días a muchos años, con un promedio de 30 a 90 días o menos.⁵² Después de la replicación el virus se disemina por flujo axoplásmico retrógrado en los nervios no mielinizados motores o sensitivos hacia el SNC. Después se replica en el cerebro antes de moverse a través de los nervios hacia otros tejidos, incluyendo las glándulas salivales, desde donde se liberan los virus.

El curso clínico es muy variable. La manifestación clínica inicial es una fase prodrómica que típicamente dura un día o dos. Se caracteriza por dolor y parestesias en el área de la mordedura, síntomas gastrointestinales y respiratorios superiores, inquietud y sensación de muerte inminente. En algunos pacientes ocurren hidrofobia y aerofobia que, al igual que el antecedente de la mordedura, orientan a la posibilidad de esta enfermedad. A continuación el paciente entra en un estado de excitación marcado por hiperventilación, hiperactividad, desorientación e incluso crisis convulsivas. Durante los siguientes días el paciente sufre letargo y comienza con parálisis, en especial en las áreas innervadas por los nervios craneales y los músculos somáticos, vejiga e intestinos. La afección gradual de los músculos cardíacos y la parálisis de los músculos respiratorios causa la muerte.

Diagnóstico El diagnóstico de rabia requiere de un alto índice de sospecha. Debe pensarse en rabia si existen los signos clásicos de hidrofobia, aerofobia y comportamiento excitado o en cualquier caso de encefalitis o mielitis de etiología

desconocida, incluso en ausencia de historia de exposición. Las pruebas de laboratorio de rutina no ayudan a hacer el diagnóstico. El líquido cefalorraquídeo muestra elevación inespecífica de leucocitos y proteínas, como ocurre en otras encefalitis virales. Aparecen anticuerpos neutralizantes durante la fase sintomática. En el pasado el diagnóstico definitivo dependía de encontrar cuerpos de Negri en las astas de Ammon, una característica de la infección por rabia. Sin embargo, el uso diseminado de pruebas de anticuerpos por fluorescencia, aislamiento del virus y transcriptasa inversa/RCP, ha establecido que estas técnicas permiten un método diagnóstico más exacto para diagnosticar la infección por virus de la rabia. Pueden detectarse anticuerpos circulantes en personas no vacunadas desde el sexto día de la enfermedad pero más en las primeras 2 semanas. El virus de la rabia puede aislarse desde el segundo día hasta la segunda semana de la enfermedad en frotis de saliva o faríngeos,⁵² así como de lágrimas, sedimento urinario y líquido cefalorraquídeo.

Tratamiento El tratamiento inmediato es importante. Las mordeduras y rasguños deben lavarse con cuidado con agua y jabón. Mientras más se retrase la profilaxis posexposición, es menos probable que sea eficaz. La vacuna de la rabia de células diploides humanas (VRCDH) que se usa en forma habitual en los Estados Unidos causa títulos de anticuerpos específicos detectables. La inmunoglobulina antirrábica humana es la preparación preferida para la inmunización pasiva y suele administrarse junto con la VRCDH durante la profilaxis posexposición. La vacuna de la rabia adsorbida (VRA), preparada por SmithKline Beecham, fue autorizada en marzo de 1988 para profilaxis tanto pre como posexposición. Se administra por vía intramuscular en un esquema de dosis idéntico al de la VRCDH. Puede ser benéfica para personas alérgicas a la albúmina sérica humana presente en la VRCDH.⁵³ Deben consultarse a las oficinas locales de salud pública sobre la necesidad de profilaxis para la rabia.

En la actualidad el tratamiento para la rabia clínica es solo de sostén y se supone que ha salvado la vida a pocas personas que recibieron la vacuna de la rabia antes del inicio de la enfermedad.⁵² En los pacientes no vacunados la enfermedad siempre es fatal.

Un paciente con rabia o sospecha de rabia debe mantenerse aislado, aunque no se ha demostrado la transmisión de persona a persona. Se seguirán los lineamientos de profilaxis.⁵⁴ La prevención de la rabia en animales domésticos por inmunización es el método más eficaz de control. Los animales importados deben ser vacunados y mantenidos en cuarentena el tiempo adecuado.

Artralgias y erupción

VIRUS DE LA FAMILIA TOGAVIRIDAE

Varios alfavirus pertenecientes a la familia Togaviridae pueden causar un síndrome viral asociado con erupción, artralgias o artritis. El diagnóstico requiere de pruebas serológicas de suero en muestras pareadas de fase aguda y convalescente. El virus puede aislarse o detectarse en las muestras de suero de fase aguda.

No existen vacunas disponibles para uso general contra los alfavirus. La prevención depende del control de los mosquitos y de la menor exposición a éstos, incluyendo el uso de repelentes como DDT en la piel y ropa expuesta, mantenerse en cuartos con mosquiteros o aire acondicionado o usar mallas que cubran la cama.

Chikungunya

El virus Chikungunya (familia Togaviridae, género *Alphavirus*) se aisló por primera vez de pacientes y mosquitos durante una epidemia en el distrito de Newala de Tanzania en 1952 y 1953.⁵⁵ El nombre nativo para la enfermedad significa 'doblarse' por el dolor intenso en las articulaciones. El virus CHIK es transmitido a los humanos por *Ae. africanus* y *Ae. aegypti* en el sub-Sahara de Africa y por *Ae. aegypti* en India y el sureste de Asia.

Después de un periodo de incubación de 2 a 4 días existe inicio súbito de fiebre y dolor intenso articular, acompañado de calosfríos, rubor facial, cefalea, mialgias, lumbalgia, fotofobia y erupción en alrededor del 80 por ciento de los pacientes. El cuadro clínico recuerda al del dengue, con el que se confunde el chikungunya.⁵⁶

En Asia, pero no en Africa, se han reportado manifestaciones hemorrágicas leves; el virus CHIK no es una causa de enfermedad hemorrágica severa.

O'nyong-nyong

El virus O'nyong-nyong (familia Togaviridae, género *Alphavirus*) se aisló por vez primera durante una epidemia en Uganda en 1959 y se diseminó a alrededor de dos millones de personas en los países vecinos para 1962.³ Otro virus ONN epidémico comenzó en la zona sur y centro de Uganda en 1996. El ONN se transmite a los humanos por mosquitos *Anopheles* y de otro tipo. Desde el punto de vista clínico, la fiebre ONN es indistinguible del CHIK y de otras infecciones por alfavirus.

Fiebre de Ross River

Se han detectado epidemias de poliartritis benigna en Australia desde 1927, pero el agente causal, el virus de Ross River (familia Togaviridae, género *Alphavirus*), no se aisló sino hasta 1963.⁵⁷ Las epidemias pueden ocurrir en la mayoría de las regiones de la costa, así como en el interior de la isla, en especial a lo largo de riachuelos y ríos. En los 20 años previos la distribución del virus RR se expandió al Pacífico, incluyendo Nueva Guinea, Fiji, Samoa Americana, Rarotona (Islas Cook), Tonga y Nueva Caledonia.

El ciclo de mantenimiento natural del virus RR no se conoce del todo. Los animales salvajes y domésticos pueden ser reservorios.⁴⁶ Los humanos sufren viremia significativa y el virus puede seguir un ciclo de transmisión humano-mosquito-humano.⁵⁸ Varias especies de *Aedes* y *Culex* son vectores importantes.⁴⁶

El periodo de incubación del virus RR es de 2 a 21 días y la enfermedad suele ser leve. Los pacientes con poliartritis tienen fiebre, artralgias de pequeñas articulaciones de manos y pies, erupción maculopapular, parestesias de las palmas y plantas de los pies, mialgias, letargo y cefalea. La artritis dolorosa con frecuencia persiste durante semanas o más, pero la recuperación es completa. Parece existir asociación entre la enfermedad clínica y el antígeno de clase II del CPH HLA-DR7.⁵⁹

Virus del bosque Barmah

El virus del bosque Barmah (BB) (familia Togaviridae, género *Alphavirus*) se aisló por primera vez en el norte de Victoria, Australia en 1974, a partir de mosquitos *Cx. annulirostris*.⁴⁶ Desde el punto de vista clínico el virus BB causa una enfermedad semejante al RR, pero que suele ser más leve, con mayor frecuencia de erupción y menor de artralgias.

Virus Mayaro

El virus Mayaro (MAY) (familia Togaviridae, género *Alphavirus*) se aisló por primera vez en Trinidad en 1954, está muy relacionado a los virus CHIK y ONN y causa una enfermedad semejante. Las investigaciones de epidemias y serológicas sugieren que ocurre también en Guyana, Colombia, Perú, Panamá y Costa Rica.⁶⁰ Se sabe poco sobre la historia natural de la enfermedad. Las evidencias actuales sugieren un ciclo mono-especie *Haemagogus*-mono, así como humano-*Ae. aegypti*-humano, semejante al dengue.

El MAY puede causar enfermedad febril con cefalea, lumbalgia, mialgias, dolor epigástrico, calosfríos, náusea, fotofobia, artralgias y erupción maculopapular. Ocurre poliartritis que puede persistir por varias semanas.

OTROS VIRUS QUE CAUSAN ERUPCION Y ARTRALGIAS

Existen otras zoonosis virales que causan enfermedad febril semejante inespecífica en humanos, pero que son muy poco frecuentes.³ Estas incluyen el Igbo-Ora (familia Togaviridae, género *Alphavirus*) en Africa, los virus Sindbis y semejante a Sindbis (familia Togaviridae, género *Alphavirus*) en Africa, Asia, Australia y Europa, el virus Mucambo (familia Togaviridae, género *Alphavirus*) en Sudamérica, los arbovirus del grupo C (familia Bunyaviridae, género *Bunyavirus*) en Sudamérica, el Oropouche (familia Bunyaviridae, género *Bunyavirus*) en Centro y Sudamérica, la fiebre de la mosca de arena (familia Bunyaviridae, género *Phlebovirus*) en el Mediterráneo, Medio Oriente, Asia occidental y Sudamérica, el virus Zika (familia Flaviviridae, género *Flavivirus*) en Africa y Asia, y el virus de la estomatitis vesicular (familia Rhabdoviridae, género *Vesiculovirus*) en America.

Zoonosis virales diversas

ENFERMEDAD DEL VIRUS DEL MONO B

El virus del mono B (herpesvirus simiae) suele causar infecciones en el personal de laboratorio que trabaja en monos rhesus, cinomolgos o monos verdes africanos aparentemente sanos o en sus tejidos, incluyendo los cultivos de células renales. El virus tiene morfología, biología y antigenicidad semejante al virus del herpes simple. Produce enfermedad leve en monos, por lo general en la forma de úlceras pequeñas en la boca. Se han observado anticuerpos que reaccionan contra el virus en la mayoría de los monos que fueron enjaulados en colonias, pero son mucho menos comunes entre animales de vida salvaje. En los humanos causa mielitis ascendente aguda que provoca la muerte por parálisis respiratoria.

La infección puede diagnosticarse en humanos al demostrar un aumento en el título de anticuerpos y aislando el virus del SNC. El apoyo cardiopulmonar es el aspecto más importante del tratamiento. Solo se han detectado cuatro sobrevivientes de 20 casos identificados y los cuatro con lesiones neurológicas importantes. Se ha recomendado la administración de inmunoglobulinas de trabajadores de laboratorio vacunados o de sobrevivientes de la infección, así como aciclovir o ganciclovir en dosis altas. Las personas que trabajan con monos deben usar ropa y mascarilla protectoras.⁶¹

ENFERMEDAD POR POXVIRUS EN RUMIANTES Y PRIMATES

Los poxvirus de rumiantes y primates pueden causar vacuna, nódulos del lechero, ectima infeccioso, viruela del mono, y viruela del mono Yaba. Estos virus son todos miembros de la familia Poxviridae y tienen estructuras semejantes que recuerdan las de los virus de la viruela y la vaccinia.

La vacuna es causada por el virus de la vaccinia y produce lesiones vesiculares en las manos. Son raras las infecciones generalizadas. Los nódulos del lechero son producidos por el virus de la paravaccinia. Como el virus de la vacuna, este agente también es endémico en vacas y puede diseminarse a humanos. Se observan granulomas y úlceras en las ubres de las vacas infectadas. En los humanos se presentan lesiones no dolorosas, rojo-azules, en los dedos y manos, que crecen en forma gradual durante un periodo de 1 a 2 semanas. Las lesiones se resuelven sin vesiculación o cicatrización.

El ectima infeccioso ocurre principalmente en ovejas y cabras. Es una enfermedad vesiculopapular que se observa en el hocico y piel no cubierta de lana de los animales. En los humanos se manifiesta por fiebre, adenopatía regional y lesiones vesiculares solitarias grandes en la mano y otros puntos de contacto. La lesión cicatriza en alrededor de un mes.

En los humanos la viruela de los monos y la de los monos Yaba suele causar lesiones autolimitadas semejantes a las producidas en primates.

INFECCIONES POR VIRUS DE NEWCASTLE

La enfermedad de Newcastle es una infección sistémica fatal de las aves de corral causada por un paramixovirus. El virus ocasionalmente se trasmite a los humanos por aves infectadas o en el laboratorio, quizá por inoculación directa. En los humanos la enfermedad aparece como una conjuntivitis aguda, en ocasiones hemorrágica, sin afección corneal. Puede acompañarse de linfangitis, cefalea, malestar y calosfríos, pero suele ser autolimitada. El paciente se recupera en 2 semanas.

ESTOMATITIS VESICULAR POR INFECCION VIRAL

El virus de la estomatitis vesicular es un rhabdovirus cuya estructura recuerda al virus de la rabia. El agente causa úlceras orales en el ganado. En ocasiones los trabajadores de laboratorio se infectan y sufren fiebre, enanemas vesiculares, cefalea y mialgias.

ENFERMEDAD PIE-BOCA

La enfermedad pie-boca es una infección viral muy contagiosa de animales de pezuñas hendidas. El agente causal de la enfermedad es un aftovirus, miembro de la familia Picornaviridae que es indistinguible desde el punto de vista morfológico del rinovirus. Las personas en contacto con los animales infectados en ocasiones tienen fiebre, lesiones vesiculares en las manos y aumento en los títulos de anticuerpos neutralizantes y fijadores de complemento. La infección es leve y temporal, pero ocurren recidivas.

INFECCIONES POR VIRUS DE LA ENCEFALOMIOCARDITIS

El virus de la encefalomiocarditis es un enterovirus enzoótico en roedores y que en raras ocasiones se ha aislado de los humanos durante la enfermedad.

Reconocimientos

Figura 1 Marcia Kammerer.

Bibliografía

1. Karabatsos N: International Catalogue of Arboviruses, Including Certain Other Viruses of Vertebrates. American Society of Tropical Medicine and Hygiene, San Antonio, Texas, 1985
2. Peters CJ: *Arenavirus diseases*. Kass Handbook of Infectious Diseases; Exotic Viral Infections. Porterfield JS, Ed. Chapman & Hall Medical, London, 1995, p 227
3. Gubler DJ, Roehrig JT: *Togaviridae and Flaviviridae*. Topley & Wilson's Microbiology & Microbial Infections. Collier L, Ed. Oxford University Press, London, 1997, p 579
4. Gubler DJ: *Insects in disease transmission*. Hunters Tropical Medicine, 7th ed. Strickland GT, Ed. WB Saunders Co, Philadelphia, 1991, p 981

5. Gubler DJ: Dengue. *Epidemiology of Arthropod-Borne Viral Disease*. Monath TP, Ed. CRC Press, Boca Raton, Florida, 1988, p 223
6. Rudnick A, Lim TW: Dengue fever studies in Malaysia. Institute for Medical Research, Bulletin No. 23, Kuala Lumpur, Malaysia, 1986
7. Cornet M: Dengue in Africa. Monograph on Dengue/Dengue Haemorrhagic Fever. WHO Monograph, SEARO 22:39, 1993
8. Rico-Hesse R, Harrison LM, Salas RA, et al: Origins of dengue type 2 viruses associated with increased pathogenicity in the Americas. *Virology* 230:244, 1997 [PMID 9143280]
9. Siler JF, Hall MW, Hitchens AP: Dengue: its history, epidemiology, mechanisms of transmission, etiology, clinical manifestations, immunity and prevention. *Philippine Journal of Science* 29:1, 1926
10. Simmons JS, St John JH, Reynolds FHK: Experimental studies of dengue. *Philippine Journal of Science* 44:1, 1931
11. Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment and control. WHO Technical Report Series, No 721, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 1986
12. Guzman MG, Kouri GP, Bravo J, et al: Dengue haemorrhagic fever in Cuba: I. Serological confirmation of clinical diagnosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 78:235, 1984
13. Schatzmayr HG, Nogueira RMR, Travassos da Rosa APA: An outbreak of dengue virus at Rio de Janeiro-1986. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* 81:245, 1986 [PMID 3587006]
14. Dietz V, Gubler DJ, Ortiz S, et al: The 1986 dengue and dengue hemorrhagic fever epidemic in Puerto Rico: epidemiologic and clinical observations. *P R Health Sci J* 15:201, 1996
15. Halstead SB: Dengue haemorrhagic fever-a public health problem and a field for research. *Bull World Health Organ* 58:1, 1980
16. Trent DW, Grant JA, Monath TP, et al: Genetic variation and microevolution of dengue 2 virus in Southeast Asia. *Virology* 172:523, 1989 [PMID 2529700]
17. Gubler DJ, Suharyono W, Lubis I, et al: Epidemic dengue 3 in Central Java, associated with low viremia in man. *Am J Trop Med Hyg* 30:1094, 1981 [PMID 7283006]
18. Bhamarapravati N, Yoksan S: Live attenuated tetravalent dengue vaccine. *Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever*. Gubler DJ, Kuno G, Eds. CAB International, London, 1997, p 367
19. Trent DW, Kinney RM, Huang CY-H: Recombinant dengue virus vaccines. *Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever*. Gubler DJ, Kuno G, Eds. CAB International, London, 1997, p 379
20. Reiter P, Gubler DJ: Surveillance and control of urban dengue vectors. *Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever*. Gubler DJ, Kuno G, Eds. CAB International, London, 1997, p 425
21. Reed W: Recent researches concerning etiology, propagation and prevention of yellow fever, by the United States Army Commission. *Journal of Hygiene* 2:101, 1902

22. Monath TP: Yellow fever. *Arboviruses: Epidemiology and Ecology*, Vol V. Monath TP, Ed. CRC Press, Boca Raton, Florida, 1988
23. Gubler DJ: Yellow fever. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 4th ed. Feigin RD, Cherry JD, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1998, p 1981
24. Nasidi A, Monath TP, DeCock K, et al: Urban yellow fever epidemic in western Nigeria, 1987. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 83:401, 1989 [PMID 2617590]
25. Schliessman DJ, Calheirus LB: A review of the status of yellow fever and *Aedes aegypti* eradication programs in the Americas. *Mosquito News* 34:1, 1974
26. Zaki A, Gubler DJ, Chang J: Unpublished data, 1996
27. Daubney R, Hudson JR, Garnham PC: Enzootic hepatitis or Rift Valley fever: an undescribed virus disease of sheep, cattle and man from East Africa. *East Afr Med J* 10:2, 1933
28. Burney MI, Ghafoor A, Saleen M, et al: Nosocomial outbreak of viral hemorrhagic fever caused by Crimean hemorrhagic fever-Congo virus in Pakistan, January 1976. *Am J Trop Med Hyg* 29:941, 1980 [PMID 7435795]
29. Vasilendo S, Levy S, Radev M, et al: Investigations on the effectivity of killed vaccine against Crimean hemorrhagic fever (CHF). *Probl Zaraz Parazitol Bol* 3:181, 1975
30. LeDuc JW: Hantaviruses. *Viral Infections of Humans: Epidemiology and Control*, 4th ed. Evans AS, Kaslow RA, Eds. Plenum Medical Book Company, New York, 1997, p 345
31. LeDuc JW: *Hantavirus* infections. *Kass Handbook of Infectious Diseases; Exotic Viral Infections*. Porterfield JS, Ed. Chapman & Hall Medical, London, 1995, p 261
32. McKee KT Jr, LeDuc JW, MacDonald C, et al: Hemorrhagic fever with renal syndrome-a clinical perspective. *Mil Med* 150:640, 1985 [PMID 2867491]
33. Huggins JW, Hsiang CM, Cosgriff TM, et al: Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis* 164:1119, 1991 [PMID 1683355]
34. Nichol ST, Spiropoulou CF, Morzunov S, et al: Genetic identification of hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. *Science* 262:914, 1993 [PMID 8235615]
35. Duchin JS, Koster FT, Peters CJ, et al: Hantavirus pulmonary syndrome: a clinical description of 17 patients with newly recognized disease. *N Engl J Med* 330:949, 1994 [PMID 8121458]
36. Elliott LH, Ksiazek TG, Rollin PE, et al: Isolation of the causative agent of *Hantavirus* pulmonary syndrome. *Am J Trop Med Hyg* 51:102, 1994 [PMID 8059907]
37. Wells RM, Estani SS, Yadon ZE, et al: An unusual hantavirus outbreak in southern Argentina: person-to-person transmission? *Emerg Infect Dis* 3:171, 1997
38. McCormick JB, King IJ, Webb PA, et al: Lassa fever: effective therapy with ribavirin. *N Engl J Med* 314:20, 1986 [PMID 3940312]

39. Shope RS, Meegan JM: African hemorrhagic fevers caused by Marburg and Ebola viruses. *Viral Infections of Humans, Epidemiology and Control*, 4th ed. Evans AS, Kas low RA, Eds. Plenum Medical Book Company, New York, 1997, p 139
40. Swanepoel R, Leman PA, Burt FJ, et al: Experimental inoculation of plants and animals with Ebola virus. *Emerg Infect Dis* 2:321, 1996 [PMID 8969248]
41. McCormick JB: *Filovirus* infections. *Kass Handbook of Infectious Diseases; Exotic Viral Infections*. Porterfield JS, Ed. Chapman & Hall Medical, London, 1995, p 319
42. Jahrling PB, Geisbert TW, Dalgard DW, et al: Preliminary report: isolation of Ebola virus from monkeys imported to USA. *Lancet* 335:502, 1990 [PMID 1968529]
43. Umenai T, Krzysko R, Bektimirov TA, et al: Japanese encephalitis: current worldwide status. *Bull World Health Organ* 63:625, 1985 [PMID 3002650]
44. Rosen L: The natural history of Japanese encephalitis. *Annu Rev Microbiol* 40:395, 1986
45. Inactivated Japanese Encephalitis Virus Vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 42(RR-1): 1, 1993
46. Mackenzie JS, Lindsay MD, Coelen RJ, et al: Arboviruses causing human disease in the Australasian zoogeographic region. *Arch Virol* 136:447, 1994 [PMID 8031248]
47. Ackermann R, Kruger K, Roggendorf M, et al: Spread of early-summer meningoencephalitis in the Federal Republic of Germany. *Dtsch Med Wochenschr* 111:927, 1986 [PMID 3709370]
48. Kunz C, Heinz FX, Hofmann H: Immunogenicity and reactogenicity of a highly purified vaccine against tick-borne encephalitis. *J Med Virol* 6:103, 1980 [PMID 7241091]
49. Powers AM, Oberste MS, Brault AC, et al: Repeated emergence of epidemic/epizootic Venezuelan equine encephalitis from a single genotype of enzootic subtype ID virus. *J Virology* 71:6697, 1997
50. Kaufman FH, Goldmann BJ: Rabies. *Am J Emerg Med* 4:525, 1986
51. Krebs JW, Holman RC, Hines U, et al: Rabies surveillance in the United States during 1991. *J Am Vet Med Assoc* 201:1836, 1992 [PMID 1483899]
52. Anderson LJ, Nicholson KG, Tauxe RV, et al: Human rabies in the United States, 1960 to 1979: epidemiology, diagnosis and prevention. *Ann Intern Med* 100:728, 1984 [PMID 6712036]
53. Rabies vaccine, adsorbed: a new rabies vaccine for use in humans. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 37:217, 1988
54. Remington PL, Shope T, Andrews J: A recommended approach to the evaluation of human rabies exposure in an acute-care hospital. *JAMA* 254:67, 1985 [PMID 3999352]
55. Jupp PG, McIntosh BM: Chikungunya virus disease. *The Arboviruses: Epidemiology and Ecology*, Vol II. Monath TP, Ed. CRC Press, Boca Raton, Florida, 1988, p 137

56. Carey DE: Chikungunya and dengue: a case of mistaken identity? *J Hist Med Allied Sci* 26:243, 1971
57. Doherty RL, Carley JG, Best JC: Isolation of Ross River virus from man. *Med J Aust* 1:1083, 1972
58. Gubler DJ: Transmission of Ross River virus by *Aedes polynesiensis* and *Aedes aegypti*. *Am J Trop Med Hyg* 30:1303, 1981
59. Fraser JR, Tait B, Askov JG, et al: Possible genetic determinants in epidemic polyarthritis caused by Ross River virus infection. *Aust N Z J Med* 10:597, 1980 [PMID 6260071]
60. Pinheiro FP, Travassos da Rosa APA: Arboviral zoonoses of Central and South America. *Handbook of Zoonoses*, 2nd ed. Beran GW, Steele JH, Eds. CRC Press, Boca Raton, Florida, 1994, p 201
61. Holmes GP, Chapman LE, Stewart JA, 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

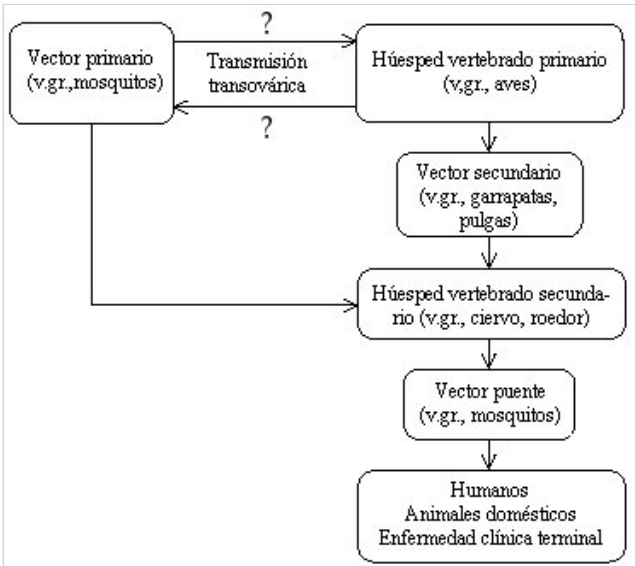


Figura 1 Ciclo de mantenimiento del arbovirus. En esta figura de muestra el ciclo general de mantenimiento de los arbovirus.

XXXII INFECCIONES POR RETROVIRUS

DR. MARK B. FEINBERG

El potencial patogénico de los retrovirus se reconoció por primera a comienzos del presente siglo gracias a las investigaciones sobre sarcomas y leucemias en las aves. En los años siguientes, se han detectado ejemplos de enfermedad inducida de forma retroviral en una amplia variedad de especies animales.¹ Sin embargo, la mayor parte de los intentos para demostrar la relevancia de los retrovirus en la patogenicidad de la enfermedad humana fueron infructuosos.

Sin embargo, desde 1980 al menos cuatro retrovirus humanos se han descubierto y caracterizado. Estos retrovirus humanos infectan a una célula blanco común, el linfocito T. Además, todos causan infecciones que ponen en peligro la vida, y que persisten a pesar de una respuesta inmune a menudo vigorosa, pero aparentemente ineficaz.

Aunque comparten características comunes, los retrovirus humanos se relacionan con manifestaciones clínicas diferentes. El virus linfotrófico humano de células T tipo 1 (HTLV-I) se identifica como el agente etiológico de una forma agresiva de leucemia conocida como leucemia/linfoma de células T del adulto (LLTA).^{2,3} El HTLV-I también se ha relacionado con la mieloneuropatía progresiva denominada paraparesia espástica tropical (PET), o mielopatía relacionada con HTLV-I (MRH).^{4,5} El HTLV-II se aisló inicialmente de un individuo con una variante indolente de células T de leucemia de células peludas, pero todavía no se ha relacionado definitivamente con ninguna enfermedad.⁶ El virus de inmunodeficiencia humana tipo I (VIH-I), identificado por primera vez en 1983, se ha identificado como agente causal de la mayoría de los casos del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y sus estados relacionados a nivel mundial.⁷⁻⁹ El retrovirus humano aislado más recientemente, el virus de inmunodeficiencia humana tipo 2 (VIH-2), se identificó en 1986, y se relaciona desde el punto de vista genético y serológico al VIH-1. El VIH-2 es el agente etiológico de un número cada vez mayor de casos de inmunosupresión indistinguible del SIDA relacionado con el VIH-1.

En la actualidad se desconocen los mecanismos precisos por los cuales los retrovirus humanos inducen enfermedad. Sin embargo, es de gran importancia esclarecer dichos mecanismos debido a que esto permitirá el control de la amenaza excepcionalmente seria que representan estos virus, y aumentaría la comprensión de los procesos subyacentes a la leucemogénesis y el funcionamiento normal del sistema inmune.

Clasificación de los retrovirus

El término retrovirus se refiere a una familia diversa de virus ARN de cadena simple, con envoltura, cuya replicación y expresión son dependientes de la integración de una forma intermedia de ADN de doble cadena (un provirus) en el genoma de la célula huésped. Los retrovirus se distinguen de los otros virus ARN por la presencia de la enzima transcriptasa inversa, polimerasa de ADN dependiente de ARN codificada en forma viral y que facilita la transferencia de la información genética retroviral desde el ARN al ADN.^{1,14} La familia Retroviridae, que incluye a los retrovirus humanos, se divide en tres subfamilias: Oncovirinae, Lentivirinae y Spumavirinae. Oncovirinae, por lo general conocida como oncovirus (término abreviado para virus ARN oncogénicos), puede inducir una amplia variedad de enfermedades malignas en animales, incluyendo muchas de las leucemias y linfomas que ocurren en gatos, ratones silvestres, pájaros, vacas y monos.^{1,14} HTLV-I y HTLV-II semejan en forma más estrecha a los miembros de esta subfamilia, aunque poseen varios atributos estructurales y funcionales distintivos. Los lentivirus (también llamados retrovirus lentos) causan diversos trastornos no malignos que evolucionan de manera lenta y se presentan en animales, originando varias enfermedades neurológicas,

musculoesqueléticas, hematológicas y respiratorias de mamíferos angulados (con cascotes) que se caracterizan por un período de incubación largo y una fase sintomática prolongada. Varios estudios han permitido encontrar ciertas similitudes biológicas y morfológicas entre los miembros de esta subfamilia y los retrovirus humanos VIH-1 y VIH-2, y el análisis genético indica en forma clara que el VIH-1 y el VIH-2 son miembros de la subfamilia de los lentivirus. Se ha demostrado que los espumavirus (también conocidos como virus espumosos) inducen infección persistente en varias especies de mamíferos, pero dicha infección no se relaciona con consecuencias patológicas evidentes.

Poco después del descubrimiento del HTLV-I se identificó un virus muy relacionado, denominado virus linfotrófico de células T de los simios tipo 1 (STLV-I), como agente que producía infección natural en muchas especies de monos y grandes simios del Viejo Mundo.¹⁵⁻¹⁷ Al igual que el HTLV-I el STLV-I se relaciona con trastornos malignos linfoides espontáneos en huéspedes infectados. Igualmente, la identificación del VIH-1 alentó a los investigadores a realizar estudios serológicos en especies de primates no humanos en búsqueda de una evidencia de infección por otros retrovirus. El análisis de los resultados condujo al descubrimiento de una familia de virus de inmunodeficiencia de los simios (VISs) [ver adelante, Origen del VIH y SIDA].

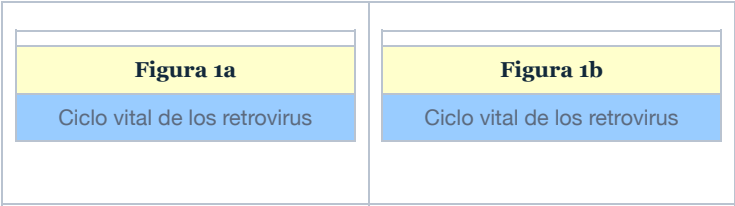
Estudios epidemiológicos subsecuentes realizados en África Occidental demostraron un patrón inesperado de mayor reactividad de ciertos sueros humanos con los antígenos virales de los VIS que con los antígenos virales del VIH-1. Este dato llevó al descubrimiento y aislamiento del VIH-2.¹⁰⁻¹³ La caracterización molecular del VIH-2, VIS_{mac} (obtenido de monos macacos [*Macaca mulatta*] que sufren una enfermedad parecida al SIDA) y del VIS_{smm} (obtenido de *Cercocebus atys* sanos) ha indicado que la estructura genética de estos virus se relaciona mucho más entre sí que con la estructura del VIH-1 (ver adelante).^{19,20} Recientemente se aisló el virus VIS_{cpz}, un lentivirus relacionado al VIH-1, de chimpancés salvajes (*Pan troglodytes*).^{21,22} La relevancia del VIS_{cpz} en el origen de la epidemia por VIH-1 no es clara aún. El estudio continuo de los lentivirus de los simios podrá ofrecer datos interesantes sobre el origen, biología y patogenia de los retrovirus inmunosupresores humanos y proporcionar modelos útiles para evaluar posibles tratamientos y vacunas contra las infecciones por retrovirus.

Estructura y replicación de los retrovirus

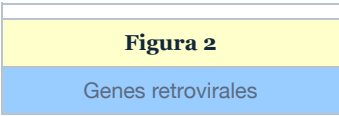
Todos los retrovirus con replicación competente contienen al menos tres genes (*gag*, *pol* y *env*) que están localizados en un orden común de izquierda a derecha 5' a 3'.¹⁴ El gen *gag* codifica las proteínas centrales internas de la partícula del virión. El gen *pol* codifica la polimerasa transcriptasa inversa que copia el ARN del genoma viral a ADN, una ribonucleasa (ARNasa) enzima H que degrada el ARN viral una vez que se ha sintetizado la copia inicial de ADN, y una endonucleasa denominada integrasa que facilita la integración retroviral hacia el cromosoma del huésped. El gen *pol* codifica también una proteasa necesaria para el procesamiento de los productos maduros de los genes *gag* y *pol* a partir de sus precursores poliproteínas durante el ensamble de los viriones. El *env* codifica la cubierta glucoproteica de superficie que media la unión del retrovirus a la célula blanco huésped. Al final de cada retrovirus se encuentran secuencias repetitivas conocidas como repeticiones terminales prolongadas (RTP). En general, las secuencias que comprenden las RTPs retrovirales no codifican para las proteínas sino que contienen las señales de iniciación y procesamiento de la transcripción al igual que elementos reguladores genéticos centrales para el control de la expresión viral.

El ciclo de replicación retroviral y el proceso de infección comienzan cuando el virus se une a receptores de superficie de células huésped específicas a través de la glucoproteína env [ver figura 1].^{1, 23} Tras una serie compleja de etapas, el ARN retroviral se convierte en ADN y se incorpora al genoma de la célula huésped de una forma estable llamada provirus. Una vez integrado en el cromosoma de la célula huésped, ocurre producción de ARN viral a través del aparato de transcripción de la célula. Sin embargo, el HTLV-I, HTLV-II, VIH-1, VIH-2 y los virus relacionados de otras especies animales, codifican proteínas que actúan, junto con los procesos celulares, para modular el nivel y carácter de los productos virales producidos en las células infectadas.²⁴⁻²⁷ Las proteínas *gag*, *pol* y *env* son sintetizadas a través de la maquinaria celular del huésped para

síntesis proteica y sufren modificación postraslacional (como glucosilación). En un proceso conocido como gemación, un retrovirus intacto que posee una membrana derivada de la membrana plasmática celular se libera de la célula.



Muchos retrovirus patógenos que ocurren en forma natural poseen una estructura genética relativamente simple que puede tipificarse como la de los virus de leucosis aviaria (VLA) [ver figura 2]. Los VLA contienen genes *gag*, *pol* y *env* intactos, por lo que cuentan con toda la información genética necesaria para su replicación en una célula huésped.^{1,14} Los provirus VLA intactos producen solo dos distintas transcripciones de ARN. La mayor, el ARN mensajero (ARNm) no dividido, proporciona el ARN genómico incluido en las partículas virales, pero también funciona como ARNm para la síntesis de *gag* y *pol*. Se produce también un ARNm más pequeño, del que se han removido las secuencias de *gag* y *pol* por medio de un evento de división de ARN, que sirve como el ARNm para la proteína *env*. Los productos genéticos codificados por estos retrovirus relativamente simples tienen las funciones estructurales o enzimáticas necesarias para producir los viriones infecciosos, pero la regulación del ARN viral o de la producción de proteínas depende por completo de funciones proporcionadas por las células huésped.



Los retrovirus patógenos humanos y los retrovirus relacionados que se encuentran en otras especies animales tienen estructuras genéticas y modos de expresión más complicados.²⁴ Además de producir las proteínas *gag*, *pol* y *env*, elaboran otras proteínas que tienen funciones reguladoras o accesorias importantes. Varias de estas funciones reguladoras son necesarias para la replicación viral e interactúan en forma íntima con factores de la célula huésped que regulan tanto el nivel como las características de los productos genéticos virales producidos en las células infectadas. Además de producir transcritos de ARNm no divididos (genómico y *gag-pol*) y divididos en una ocasión (*env*), estos retrovirus más complejos producen una tercera clase de transcritos de ARNm con divisiones múltiples que codifican proteínas con funciones reguladoras importantes para el ciclo vital del virus. Este grado extraordinario de complejidad genómica y su capacidad para la expresión diferencial del gen puede tener un papel importante en la naturaleza persistente y en la génesis de las consecuencias patogénicas específicas de las infecciones por retrovirus humanos.

Estructura del HTLV-I y HTLV-II

HTLV-I y HTLV-II son similares en su organización genómica. Además de contar con los genes *gag*, *pol* y *env*, ambos virus contienen una región codificadora, llamada X, que se localiza cerca de las secuencias terminales del gen *env* y que se extiende hasta la RPT 3'.²⁷ La homología más grande entre HTLV-I y HTLV-II se encontró en esta región X. El análisis de células infectadas con HTLV-I y HTLV-II ha demostrado que estos virus producen doble empalme de ARN con dos plantillas de lectura abiertas superpuestas. Los genes formados por este fenómeno de empalme poco usual son *tax* y *rex*.^{26,}

²⁷

El gen *tax* codifica una proteína con masa molecular de 40 kd. La proteína se localiza en el núcleo de las células infectadas y desempeña un papel crucial en la expresión y la replicación del HTLV-I y HTLV-II.²⁶ La expresión de esta proteína que

actúa junto con factores de transcripción de la célula huésped, origina un notable aumento en la transcripción de ARN viral modulado por polimerasa de ARN a partir de secuencias promotoras específicas presentes en las RPTs del virus, conduciendo a una mayor producción del virus. Este proceso, en el cual un producto difusible actúa a distancia sobre los diversos genes, se conoce como activación transcripcional de acción *trans*, o transactivación. Además de modular la expresión de los genes virales, las proteínas tax de HTLV-I y HTLV-II activan la función de otros factores de transcripción celular que realizan funciones reguladoras esenciales en la activación y proliferación de las células T. Al hacerlo, la proteína tax puede tener un papel importante en los procesos de inmortalización celular y transformación maligna que ocurren después de la infección viral [ver figura 3].

Figura 3
Mecanismo de transactivación

El gen *rex* codifica una proteína de 27 kd que, al igual que la proteína tax, se localiza dentro del núcleo de las células infectadas y está implicada en las estrategias de replicación de HTLV-I y HTLV-II.^{26, 28} Una segunda proteína, denominada p21, también es codificada por el gen *rex*, pero su función se desconoce aún. A través de un mecanismo novedoso y no definido del todo, la proteína rex permite la expresión diferencial de las estructuras virales o los genes reguladores. Al actuar por medio de secuencias de ARN específicas derivadas de la RTP 3', la proteína rex parece controlar el transporte de especies específicas de ARN viral desde el núcleo hacia el citoplasma, donde puede traducirse en proteínas virales.^{26, 28} En ausencia de proteínas rex, sólo los ARN empalmados en forma múltiple (aquellos codificados por las proteínas tax y rex son transportados al citoplasma y disponibles para la traducción; el ARNm empalmado incompletamente que codifica la proteína env, así como el ARN genómico no empalmado que proporciona las transcripciones de ARN de longitud completa y codifica para las proteínas *gag* y *pol*, no se expresa de manera funcional. La capacidad de HTLV-I y HTLV-II para expresar preferencialmente proteínas estructurales y reguladoras puede permitir a estos virus la modulación de la cantidad de partículas virales producidas y antígenos virales mostrados. Estos mecanismos pueden contribuir al mantenimiento de la infección persistente (ver adelante).

REGULACION DE LA EXPRESION DE HTLV IN VIVO

Tanto HTLV-I como HTLV-II tienen la capacidad de causar infecciones prolongadas que persisten a pesar de la respuesta inmunológica activa del huésped. Es interesante que aunque pueden encontrarse provirus HTLV-I integrados en individuos HTLV-I seropositivos, la gran mayoría de las células infectadas no expresan cantidades detectables de ARN viral, por lo que parecen estar infectadas en forma latente.^{27,29} No se han identificado aún los reservorios potenciales de la expresión de HTLV-I en personas infectadas, lo que dificulta comprender la manera como este virus se replica in vivo. A diferencia del VIH-1, que muestra una marcada diversidad en su secuencia genética entre los virus aislados de diferentes individuos, los HTLV-I aislados en todo el mundo son mucho más homogéneos desde el punto de vista genético.³⁰ La secuencia relativa para el HTLV-I es única entre los retrovirus, que requieren de la enzima transcriptasa inversa para replicar su genoma de ARN, lo que sugiere que el HTLV-I puede emplear una estrategia de replicación diferente. La proliferación de células infectadas inducida por el HTLV-I puede originar la replicación frecuente del genoma proviral por las polimerasas de ADN celulares (mucho más exactas) responsables de la duplicación de los cromosomas de la célula durante la división celular, en lugar de las acciones exclusivas de la transcriptasa inversa viral (que sufre más errores). Sin embargo, la demostración de la expresión in vivo de HTLV-I que puede causar proliferación de células T o inducir respuestas inmunes antivirales, no se ha logrado aún.

ESTRUCTURA Y EXPRESION DEL VIH-1 Y VIH-2

El análisis de secuencias y clonación molecular del VIH-1 han demostrado que es un retrovirus con una complejidad y

diversidad genómica sin precedentes. Además de contener los genes característicos *gag*, *pol* y *env* necesarios para la replicación, el genoma del VIH-1 contiene al menos seis genes adicionales: *vif*, *vpr*, *vpu*, *tat*, *rev* y *nef*.^{24, 25, 31-34}

El análisis molecular ha demostrado que las constituciones genéticas del VIH-2 y los VISs son homólogos a las del VIH-1.^{18, 24, 34} Sin embargo, los genomas del VIH-2 y VISs no contienen el gen *vpx*. Así mismo, los VISs codifican un gen adicional denominado *vpx*, el cual no parece tener su contraparte en el VIH-1.

Para facilitar la síntesis de por lo menos nueve productos proteicos distintos a partir de un genoma de menos de 10 kilobases (kb), el VIH-1 y VIH-2 usan un complicado proceso de ruptura diferencial del ARN que origina la producción de más de 30 especies diferentes de ARNm.^{24,25,28} Los ARNm virales pueden clasificarse por tamaño en tres grupos generales: un grupo de alrededor de 9 kb de transcritos genómicos no divididos, que también dirige la síntesis de las poliproteínas *gag* y *pol*, un grupo de ARNm divididos en una sola ocasión de 4.5 kb de longitud que codifican las proteínas *env*, *vif*, *vpr*, *vpx* y *vpu*, y un grupo de ARNm con divisiones múltiples de alrededor de 2.0 kb que codifican las proteínas *tat*, *rev* y *nef*.

Los genes *tat* y *rev* son indispensables para la replicación viral.^{24,25} Ambos genes funcionan en una manera *trans*-acción (i.e., ejercen sus efectos por medio de un producto difusible) para controlar la expresión de otros genes virales. Debido a que se requieren tanto las proteínas *tat* como *rev* para la producción de los virus, estas proteínas representan un blanco atractivo para diseñar tratamientos antivirales específicos.

Se sabe relativamente poco acerca de las funciones de los genes *vif*, *vpr*, *vpu*, *vpx* y *nef*, pero se conoce que no son indispensables para la replicación in vitro.^{28,35,36} El conocimiento más detallado de los genes del VIH-1 y VIH-2 estaba limitado antes por la falta de ensayos in vitro para analizar sus funciones. Sin embargo, se han realizado importantes adelantos al respecto en los últimos años, que permiten conocer la función de estos genes en el ciclo vital del virus. El mayor conocimiento de sus funciones proporcionará información útil sobre la compleja biología in vivo de estos virus, y sugerirá nuevos enfoques para interferir en forma específica con su acción.

Los genes *tat* del VIH-1 y VIH-2 codifican pequeñas proteínas nucleares que amplifican mucho la expresión y producción viral por medio de un mecanismo que aún no se ha definido del todo.³⁷ La proteína *tat* se une a una estructura de asa de ARN denominada el elemento de trans-activación-respuesta (TAR) que se localiza en el extremo 5' de todos los transcritos de ARNm viral. La proteína *tat*, en combinación con proteínas celulares aún no identificadas, actúa para aumentar el estado estable de los transcritos de ARNm viral, principalmente al estimular la eficacia de la elongación transcripcional a partir de los elementos promotores presentes en los RTP del VIH-1 y VIH-2.³⁷ En ausencia de la proteína *tat*, la mayoría de los complejos de transcripción ensamblados por los promotores del VIH parecen ser poco productivos y son incapaces de transcribir el template proviral de ADN más allá de algunos cientos de nucleótidos. Sin embargo, en presencia de la proteína *tat* los complejos de transcripción se ensamblan en forma mucho más constante, completándose la transcripción del ARN a lo largo de todo el genoma proviral. Aunque la proteína *tat* puede activar la producción del VIH en modelos de cultivos tisulares de infección por este virus, se desconoce su papel en la regulación de la expresión viral durante la infección natural in vivo.

Los genes *rev* del VIH-1 y VIH-2 codifican proteínas nucleares que modulan el patrón de transcripción del ARN viral producido en las células infectadas.^{24,25,28,36} El mecanismo de función de la proteína *rev* se desconoce, pero parece incluir tanto la supresión de la división del transcrito genómico de ARN como la facilitación del transporte de los ARNm no divididos y divididos del núcleo al citoplasma.²⁸ Por lo tanto, los genes *rev* del VIH-1 y VIH-2 son análogos a los genes *rex* del HTLV-I y HTLV-II, aunque los primeros poseen características estructurales y funcionales distintas. Si no se expresa la proteína *rev*, predominan las especies de ARNm pequeñas y con divisiones múltiples que codifican los genes reguladores del virus (*tat*, *rev* y *nef*). Al mismo tiempo, existen menos transcritos genómicos de longitud total o de una sola división, que juntos proporcionan los genomas virales y la traducción específica de los componentes estructurales (*gag*, *pol* y *env*) y accesorios (*vif*, *vpr*, *vpx* y *vpu*) del VIH-1 y VIH-2. La función de la proteína *rev* está mediada por la unión a una secuencia

específica de ARN en la región del gen *env* denominada elemento de respuesta de rev (ERR), que brinda una estructura secundaria estable y compleja para el ARN.

La cantidad relativa de proteína rev expresada después de la infección de una célula blanco por el VIH divide al ciclo viral en las llamadas fases tempranas y tardías.²⁸ Al principio de la infección por VIH de las células blanco existe una cantidad pequeña de proteína rev en las células infectadas, por lo que se expresan preferentemente los ARNm de división múltiple que codifican las proteínas reguladoras del virus. Con el tiempo, la proteína rev puede acumularse y facilitar la transición hacia una expresión predominante de especies ARN de mayor tamaño, que proporcionan los transcritos del ARN genómico y codifican los componentes proteicos estructurales y accesorios. La proteína rev puede coordinar el ensamble y producción del VIH durante un periodo breve, de modo que limita la capacidad del sistema inmune del huésped para identificar y destruir a las células infectadas antes de la liberación de la progenie viral.

El papel de la proteína vif en los ciclos de replicación del VIH-1 y el VIH-2 no se ha definido aún.^{35,36} Aunque no se requiere de la proteína vif para la replicación viral en ciertas líneas de cultivo de células T, sí es necesaria para la infección viral eficiente de los cultivos de linfocitos y macrófagos de sangre periférica. La proteína vif parece actuar dentro de célula productoras de virus para facilitar el ensamble de partículas virales totalmente infecciosas. Aunque los virus que portan los genes *vif* defectuosos entran a las células blanco de modo eficaz, son incapaces de completar la síntesis del ADN proviral dentro de la célula recién infectada. Estas observaciones sugieren que la proteína vif influye en la estabilidad, proceso o transporte de los complejos centrales de nucleoproteína del VIH-1 y VIH-2 después de la internalización del virus.

La función de la proteína vpr se desconoce aún.^{35,36} Está presente en partículas virales, lo que sugiere que tiene algún papel en las fases tempranas de la infección. La mutación del gen *vpr* disminuye, pero no abole, la replicación del VIH-1 en los macrófagos primarios in vitro. Se ha notificado que la proteína vpr actúa junto con un componente del complejo proteico gag del VIH-1 conocido como proteína matriz para facilitar la entrada del ADN viral al núcleo de las células después de la infección. Esta función puede ser especialmente importante durante la infección de células que no se dividen, como los macrófagos.

De los retrovirus humanos, solo el VIH-1 contiene el gen *vpu* (de los retrovirus de los simios, solo el VIS_{cpz} lo contiene), que se expresa en el mismo transcrito de ARNm del gen *env*.^{35,36} La mutación del gen *vpu* causa menor liberación de partículas virales de la superficie de las células infectadas y mayor gemación en vesículas intracelulares. La proteína vpu también parece inducir la degradación rápida de la molécula CD4 de la célula huésped después de su síntesis en el retículo endoplásmico de las células infectadas. El CD4 sirve como el receptor de superficie celular usado por el complejo glucoproteico env del VIH-1 (gp120-gp41) para entrar a las células blanco. Sin embargo, en las células infectadas, la interacción de moléculas CD4 recién sintetizadas con el precursor del VIH-1 gp160 env en el retículo endoplásmico inhibe el procesamiento y transporte adecuado de la proteína env. Al inducir la degradación de CD4, la proteína vpu puede servir para liberar las moléculas gp160 nacientes, dejando que maduren a complejos funcionales gp120-gp41 en la superficie celular y que se incorporen a las partículas virales en gemación.

El gen *vpx* es exclusivo del grupo de lentivirus relacionados que consisten en el VIH-2, VIS_{smm} y VIS_{mac}.^{18,35} Se ha propuesto, con base en secuencias semejantes de aminoácidos, que el gen *vpx* de este grupo puede originarse por duplicación de un gen ancestral *vpr*. Al igual que la proteína vpr, la proteína vpx existe en las partículas virales, lo que sugiere que funciona en la fase temprana del ciclo de vida del virus. Se sabe que estas similitudes entre las secuencias de aminoácidos de las proteínas vpr y vpx se reflejan también a nivel funcional.

Los genes que codifican la proteína nef se encuentran solo en los lentivirus inmunosupresores de primates.^{38,39} La proteína nef no es indispensable para la replicación del VIH, y su papel en el ciclo de vida del virus no se ha establecido. Sin embargo, estudios recientes sobre esta proteína han identificado por lo menos dos funciones diferentes que pueden incrementar la eficacia de la replicación viral. La expresión de nef en las células infectadas causa menor expresión en la

superficie celular del receptor CD4 al inducir internalización y degradación más rápida de éste.^{38,39} Aunque el papel de los efectos inducidos por nef sobre la expresión de CD4 en el ciclo viral no se comprenden del todo, el nef puede, al inhibir a CD4, aumentar la infectividad del virus por aumentar el nivel de glucoproteínas virales env incluidas en la superficie de las partículas virales. En forma alterna, se ha propuesto que como el CD4 en la superficie celular disminuye durante la activación normal del linfocito T inducida por antígeno, el nef puede semejar algunos de los aspectos de la activación de la célula T para facilitar la replicación viral. A través de un mecanismo distinto poco conocido, nef actúa dentro de las células infectadas para aumentar la infectividad de las partículas virales producidas.³⁹

Aunque no se requiere del nef para la replicación del VIH-1 en el cultivo de tejidos, estudios recientes de SIDA inducido por VIS en monos rhesus han demostrado la importancia del nef en la biología in vivo de la infección viral. La mutación del gen *nef* en el VIS_{mac} compromete mucho la capacidad del virus para replicarse in vivo. Además, estos virus mutantes persisten a niveles muy bajos en animales infectados, pero no inducen enfermedad. La identificación reciente de un virus mutante *nef* en un paciente infectado por VIH-1 con una enfermedad excepcionalmente benigna sugiere que nef puede tener un papel semejante para modular in vivo la replicación del VIH-1.⁴⁰

El mejor conocimiento sobre los productos de los genes reguladores y accesorios de los lentivirus de primates ha producido un cuadro cada vez más coherente de los complejos ciclos de replicación de estos virus. Las proteínas tat, rev y nef son las primeras proteínas virales producidas después de la infección. La proteína tat actúa para amplificar la transcripción del ARN viral, mientras que la proteína rev regula la expresión de las diferentes especies de ARNm y sincroniza la síntesis ordenada de las proteínas involucradas en el ensamble de las partículas virales. La menor expresión de CD4 en células infectadas, que parece necesaria para los ciclos vitales de los virus que usan CD4 como receptor de superficie, se logra por la expresión temprana de la proteína nef, que depura CD4 de la superficie celular. La expresión de la proteína nef continúa durante las fases tardías del ciclo vital, cuando nef actúa para aumentar la infectividad viral. La expresión de la proteína vpu está coordinada con la de la glucoproteína env, y la degradación de las moléculas CD4 recién sintetizadas por la proteína vpu facilita la producción ininterrumpida de la proteína env. La producción de las proteínas vif, vpr y vpx coincide con la de proteínas estructurales del virus, y las proteínas vif, vpr y vpx actúan o se incluyen en el ensamble de las partículas virales. Estas proteínas accesorias pueden ayudar a ensamblar partículas virales infecciosas o actuar en las células recién infectadas para facilitar las fases tempranas de la infección viral.

REGULACION DE LA EXPRESION DEL VIH IN VIVO

El término latencia tiene varias definiciones distintas cuando se aplica a la infección por VIH. Desde el punto de vista clínico, la infección por el VIH se caracteriza por un periodo asintomático (o latente) prolongado antes de que se desarrolle la inmunodeficiencia clínica. Hasta hace poco se suponía que muy pocas células en el individuo infectado portaban o expresaban el VIH y que se llevaba a cabo una replicación viral muy escasa durante ese periodo. Sin embargo, el uso de métodos sensibles para cuantificar la carga viral y su expresión in vivo ha demostrado que la replicación viral es muy activa durante todo el curso clínico de la infección por VIH (ver adelante).⁴¹⁻⁴⁵ Por ello, el curso de la infección por VIH nunca es completamente quieto o latente.

La disponibilidad de métodos sensibles para medir el número de células infectadas en sangre periférica y tejidos linfoides e identificar células que participen en la síntesis del ARN y las proteínas virales ha permitido, por primera vez, preguntarnos si puede existir el VIH en las células infectadas sin que se exprese. La comparación del número de células infectadas con VIH-1 (i.e., que contienen ADN proviral de VIH-1) con el número de células que producen ARN o proteínas virales sugiere que muchas células infectadas no expresan niveles detectables de productos genéticos del VIH.^{41,44,46} Se calcula que en la sangre periférica de los pacientes con infección avanzada por VIH el número de células infectadas excede al número de las que producen ARN viral en una relación de por lo menos 10.^{44,46} Estudios recientes han indicado que la mayor concentración de células que expresan al VIH-1 se encuentra en los tejidos linfáticos, que proporcionan los sitios anatómicos para la respuesta inmunológica.^{41,42,46} Incluso en estos sitios de densa carga viral, solo una minoría de las

células que contienen ADN del VIH-1 muestran evidencia de síntesis de ARN o proteínas virales.⁴⁶ Una fracción desconocida de las células ADN de VIH positivas pero ARN negativas pueden tener provirus con defectos en la replicación, pero se piensa que el resto contiene provirus competentes para la replicación, pero que no la expresan. Al parecer, las células infectadas que tienen provirus VIH-1 integrados pero que no se expresan (llamadas células infectadas latentes) producen cantidades insuficientes de proteínas virales como para ser detectadas y destruidas por las células T citotóxicas que reconocen los antígenos VIH. De esta manera, existe un reservorio celular de infección por VIH que evita a la respuesta inmunológica, causando persistencia de la infección. Los mecanismos moleculares por los que el VIH-1 logra este estado de expresión atenuada no se conocen. Se sabe muy poco sobre la biología del VIH-2 in vivo, pero se supone que tiene propiedades semejantes a las del VIH-1.

La expresión in vitro del VIH-1 aumenta en forma significativa por agentes que simulen estímulos inmunológicos y por citocinas como el factor de necrosis tumoral-alfa (FNT-alfa), la interleucina-6 (IL-6), la IL-2 y el factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (FEC-GM).^{25,47} El incremento de la expresión viral en estas circunstancias es resultado de la activación de la transcripción del ARN del VIH-1 por miembros de una familia de factores de transcripción inducibles de la célula huésped, conocidos como NF-kB, que se fijan a elementos de secuencia en el RTP del VIH-1.^{25,48-50} Estos factores de transcripción median la regulación de la expresión de diversos genes que normalmente son activados durante la respuesta del huésped a la infección e inflamación.⁴⁸ Entre estos genes se encuentran los que codifican a las moléculas de clase I del complejo principal de histocompatibilidad (CPH), la cadena alfa del receptor de IL-2 (IL-2Ra), la IL-2, el FNT-alfa, la IL-6, el interferón beta, el FEC-GM, y ciertos reactantes de fase aguda, como el amiloide sérico A. En la mayoría de las células, proteínas inhibitoras específicas secuestran a los constituyentes NF-kB en el citoplasma en formas inactivas. Diversos estímulos inducen la liberación de los factores NF-kB de sus inhibidores, causando la migración de los complejos ahora activos hacia el núcleo. En el núcleo, los complejos NF-kB tienen un papel importante para controlar la respuesta celular ante los estímulos antigénicos. En forma semejante, un número importante de las funciones de los macrófagos depende de la activación transcripcional mediada por los NF-kB. Al incorporar la regulación mediada por NF-kB en su repertorio regulador, el VIH-1 se asocia en forma íntima al estado de activación de los linfocitos y macrófagos para proporcionar blancos para la infección viral. Entonces, las circunstancias que causan la activación de la respuesta inmunológica pueden también activar la producción del VIH-1.

HTLV-I, HTLV-II y transformación maligna por retrovirus

Los retrovirus son un instrumento atractivo para el estudio de los complejos procesos de transformación a través de los cuales la célula normal se convierte en cancerosa. El genoma retroviral es relativamente simple, y para muchos retrovirus la inducción de afección maligna en animales de laboratorio es reproducible. Los estudios de retrovirus animales han demostrado que aunque las estrategias de transformación utilizadas por los diferentes retrovirus comparten ciertas características, muestran una notable diversidad. Al parecer, los virus linfotróficos de células T humanas tipo I y tipo II usan mecanismos nuevos y todavía mal definidos de transformación maligna que tal vez sean mejor aclarados por el retroceso teórico proporcionado por los retrovirus animales leucemogénicos bien caracterizados.

TRANSFORMACION MALIGNA POR RETROVIRUS ANIMALES

Una clase de retrovirus animal, conocido como retrovirus rápidamente transformante, posee durante el curso de una infección adquirida un gen celular denominado proto-oncogén.^{51, 52} La incorporación de un proto-oncogén celular en el genoma de uno de los retrovirus rápidamente transformantes suele interrumpir uno o más de los genes necesarios para la replicación, causando que la replicación viral sea defectuosa. Por lo tanto, para causar infección, el retrovirus debe transmitirse en compañía de un virus cooperador capaz de replicarse, que presta las funciones estructurales y enzimáticas necesarias. La incorporación del proto-oncogén al genoma viral también activa al gen y da al retrovirus la capacidad de transformar en forma aguda a las células tanto in vivo como in vitro. Con una célula blanco adecuada, la expresión del oncogén viral es necesaria y suficiente para la transformación maligna. Los tumores causados por la infección con estos

retrovirus son policlonales en derivación y se caracterizan por la integración proviral en sitios al azar en el genoma. Un ejemplo de este tipo de retrovirus rápidamente transformante es el virus de la mielocitomatosis de las aves MC-29, el cual contiene el oncogén *myc* en su genoma [ver figura 2].

El estudio de los retrovirus rápidamente transformantes ofrece la primera demostración de la existencia de oncogenes celulares y proporciona conocimientos importantes acerca de los mecanismos de transformación maligna de otra clase de retrovirus animales leucemogénicos, los retrovirus lentamente transformantes.^{52, 53} Los retrovirus de esta clase, los cuales no pueden transformar células in vitro, constituyen la mayor parte de los retrovirus patógenos que ocurren de forma natural. Los retrovirus lentamente transformantes, ejemplificados por el virus de la leucosis aviaria, producen trastornos malignos que poseen un período de latencia de varios meses o incluso más prolongados, a pesar de los altos niveles de expresión viral en todo el huésped (viremia). Aunque la infección está muy diseminada, la conversión maligna de la célula infectada es un fenómeno raro. Los tumores que finalmente surgen son de origen clonal (derivados de un solo progenitor) y se considera que representan la culminación de un proceso genético de múltiples etapas que comenzó con la infección viral. Al revisar los tumores linfoides B producidos de manera característica por el virus de la leucocitos de las aves, se encuentra que su provirus está con frecuencia insertado en el cromosoma de la célula huésped adyacente al oncogén *c-myc*. En esta situación, la expresión del oncogén *c-myc* está localizado bajo el control de los elementos de regulación que residen en la RTP retroviral, que origina una expresión elevada o controlada de forma inadecuada. Este fenómeno de activación de un oncogén celular por integración retroviral proximal se conoce como tumorigénesis por inserción promotora.^{52, 53} Debido a que la mayor parte de los retrovirus lentamente transformantes se integran al azar en los cromosomas de la célula huésped, una explicación para la latencia de la enfermedad maligna característica de esta clase de retrovirus es la rareza con la cual la integración retroviral ocurre en la vecindad de un oncogén.

IDENTIFICACION DE LAS ENFERMEDADES CAUSADAS POR HTLV-I Y VIRUS ASOCIADOS

Los primeros intentos para identificar retrovirus humanos se modelaron sobre el ejemplo de los retrovirus lentamente transformantes, donde puede detectarse una expresión viral abundante in vivo y en líneas celulares tumorales de cultivo. Después de años de resultados negativos, muchos investigadores abandonaron esta línea, mientras que otros comenzaron a desarrollar estrategias para permitir el crecimiento a largo plazo de células hematopoyéticas humanas en cultivo de tejidos. Debido a que muchas células tumorales humanas no crecen in vivo, la atención se centró en la identificación de factores de crecimiento relevantes que pudieran proporcionar un enriquecimiento selectivo para las poblaciones celulares leucémicas y permitir el crecimiento celular en cantidades suficientes para detectar niveles bajos de expresión viral.

Un avance importante fue la identificación en 1976 del factor de crecimiento producido por linfocitos sanguíneos periféricos estimulados por fitohemaglutinina. Esta sustancia, llamada al inicio factor de crecimiento de células T y ahora conocida como interleucina-2 (IL-2), apoya el crecimiento de las células T humanas normales in vitro.^{54, 55} La IL-2 no se une a las células T normales en reposo, ni induce la proliferación de células T a menos que estas células sean primero activadas por mitógenos o antígenos. Después de la activación, las células T sintetizan receptores de superficie celular para la IL-2; estos receptores fijan IL-2 con gran afinidad y traducen una señal proliferativa.^{54, 55} Ahora se conoce que el receptor de IL-2 (IL-2R) es un complejo de al menos tres subunidades proteicas llamadas IL-2R α , IL-2R β e IL-2R γ , que en combinación proporcionan el receptor funcional de alta afinidad para la IL-2.^{54, 55} Las células T normales activadas seguirán creciendo en presencia de IL-2, pero después de cuatro a seis semanas sufren inevitablemente un proceso de envejecimiento y mueren.

Se observó que en ciertos pacientes con leucemias de células T maduras que al comienzo se consideró que presentaban variantes agresivas de micosis fungoide o síndrome de Sézary, las células T expresaban receptores de IL-2 y que las células T pudieron proliferar de forma directa en respuesta al IL-2 sin requerir una activación previa. En algunos de estos pacientes los cultivos de células leucémicas siguieron proliferando en ausencia de IL-2 exógena y, evitando el proceso de envejecimiento, se convirtieron en inmortales, es decir, capaces de una reproducción eterna. El examen con microscopía

electrónica de estas líneas celulares demostró la presencia de partículas retrovirales, y se detectó actividad de la transcriptasa inversa específica viral en el sobrenadante del cultivo. En las células leucémicas, pero no en los tejidos normales, se identificaron secuencias de ADN que eran homólogas al ARN del virus producidas por las células leucémicas, lo cual indica que el virus se adquirió de manera endógena a través de infección.^{56, 57} Se identificaron anticuerpos dirigidos contra proteínas retrovirales en el suero de estos pacientes y esto proporcionó un marcador serológico de la infección.⁵⁶ En 1980 apareció el primer estudio que demuestra el descubrimiento de un auténtico retrovirus humano, denominado HTLV-I.^{2, 58}

Se llevaron a cabo extensos estudios seroepidemiológicos para evaluar la distribución del HTLV-I y para determinar su posible relación con varios trastornos malignos. Estudios iniciales en los Estados Unidos detectaron seropositividad en sólo unos cuantos casos de leucemias y linfomas de células T maduras en adultos. Estos casos con anticuerpos positivos fueron notables porque se manifestaban como leucemias de células T agresivas con fenotipo de célula T cooperadora-inductora CD4⁺ y pleomorfismo nuclear característico.^{3, 59} Las manifestaciones clínicas comprendían afectación diseminada de la piel, hipercalcemia y evolución rápidamente mortal.^{3, 60}

Un síndrome clínico similar al observado en los Estados Unidos se ha descrito desde finales de la década de 1970 en Japón, donde se había notado que la proporción de trastornos malignos de células T a células B eran mucho mayor que en los Estados Unidos o Europa. Se observó que el síndrome, denominado leucemia/linfoma de células T del adulto, era prevalente concretamente entre personas nacidas en el suroeste del Japón.^{3, 61} El examen del suero de los pacientes con LLTA descubrió anticuerpos contra HTLV-I en prácticamente el 100 por ciento de las muestras probadas.³ Es más, las áreas geográficas con elevada incidencia de LLTA se correlacionaban estrechamente con regiones donde podía demostrarse una alta prevalencia de HTLV-I desde el punto de vista serológico. Cuando se colocan en tejido celular, las células leucémicas de la mayoría de los pacientes con LLTA originan líneas celulares continuas que producen HTLV-I. Pronto se observó que el HTLV-I podía transmitirse in vitro a las células T humanas normales y que el virus tenía una especial capacidad para transformar a las células T de modo que crecieran en una forma interminable independiente de IL-2.^{62, 63} Los resultados de estos estudios epidemiológicos y de laboratorio proporcionaron un apoyo importante para la relación etiológica entre el HTLV-I y la LLTA y señaló la primera evidencia de relación causal entre un retrovirus y un trastorno maligno humano.

Los estudios seroepidemiológicos realizados en diversas áreas (v.gr., el Caribe, Sudamérica y Japón), han demostrado que además de su papel etiológico en la LLTA, el HTLV-I se relaciona en forma estrecha con la mieloneuropatía progresiva crónica conocida como paraparesia espástica tropical (PET) o mielopatía relacionada al HTLV-I (MRH).^{4, 5} La PET o MRH son trastornos clínicos progresivos de inicio en el adulto que se caracterizan por paraparesia o paraplegia espástica simétrica que con frecuencia afecta a las extremidades inferiores y por parestesias, hiperreflexia, mínima pérdida sensorial y disfunción vesical frecuente.⁴ Aunque la PET y la MRH se describieron en un inicio en diferentes regiones geográficas, en la actualidad se consideran idénticas y con frecuencia se refiere a ellas como TEP/MRH. Las muestras de suero y líquido cefalorraquídeo de los pacientes con esta enfermedad contienen anticuerpos con inmunorreactividad característica contra proteínas del HTLV-I. Además, existen linfocitos atípicos que recuerdan a las células de la LLTA en el LCR y la sangre periférica de los pacientes con TEP/MRH, y se ha demostrado la presencia de secuencias provirales de ADN del HTLV-I en los linfocitos de sangre periférica de las personas afectadas.⁴

Los estudios moleculares han revelado que los HTLV-I aislados de pacientes con TEP/MRH no son obviamente diferentes de los aislados de pacientes con LLTA, y las cepas del virus de pacientes con TEP/MRH y LLTA son genéticamente indistinguibles de los encontrados en portadores asintomáticos. Por lo tanto, es posible que el momento, la vía de adquisición de la infección, o factores del huésped o ambientales, sean los determinantes de la presentación de las enfermedades asociadas con el HTLV-I, y no factores específicos del virus.

Además de la LLTA y la TEP/MRH, se han notificado otros síntomas clínicos en pacientes con infección por HTLV-I.^{5, 64} Se ha descrito una artritis inflamatoria crónica que se asocia con la presencia de linfocitos infectados por HTLV-I en el líquido

sinovial en áreas endémicas de infección por este virus en Japón, y que se conoce como artropatía asociada al HTLV-I. Existe una dermatitis infecciosa, caracterizada por eczema asociado con *Staphylococcus aureus* y estreptococo beta-hemolítico, en niños con infección por HTLV-I en Jamaica. De acuerdo con reportes recientes, una minoría de casos de linfoma cutáneo de células T (LCCT), micosis fungoides y su variante leucémica, el síndrome de Sézary, puede asociarse con infección por HTLV-I.⁶⁵ Se han publicado también casos de uveítis, polimiositis y panbronquiolitis en individuos infectados por el HTLV-I, lo que sugiere que la investigación futura descubrirá un mayor espectro de enfermedades asociadas con esta infección.

EPIDEMIOLOGIA DE LA INFECCION POR HTLV-I

La infección por HTLV-I se detecta serológicamente.^{64,66} Debido a que este virus causa una infección persistente, la presencia de anticuerpos contra él indica que una persona tiene una infección activa. Los estudios seroepidemiológicos han descubierto la presencia de HTLV-I en proporciones endémicas en poblaciones geográficamente distantes, incluyendo residentes del suroeste de Japón, el Caribe, Melanesia y partes de Africa.³ Las áreas endémicas de infección por HTLV-I suelen consistir en zonas locales rodeadas por comunidades con baja prevalencia de seropositividad. Los niños en las áreas endémicas suelen tener menos frecuencia de seropositividad que los adultos, y el porcentaje de positividad en los individuos aumenta en forma significativa en relación a la edad. En los grupos de mayor edad las tasas de seropositividad suelen ser mayores en mujeres que en hombres. El incremento en la frecuencia de infección en relación con la edad puede deberse a una mayor oportunidad acumulada para exponerse a la infección o a un efecto de cohorte que refleja tasas históricas más altas de infección por HTLV-I que las observadas actualmente en poblaciones más jóvenes. Estudios recientes de Japón indican que el estado de portador de HTLV-I está disminuyendo en menores de 50 años, y en especial en los grupos jóvenes. Se cree que las mejoras en las condiciones socioeconómicas y los cambios de comportamiento, como la lactancia, han causado una menor transmisión viral y disminuido la prevalencia de la infección. En las áreas no endémicas, la infección por HTLV-I es más frecuente en inmigrantes de regiones endémicas o en sus parejas sexuales.

El HTLV-I puede transmitirse de madre a hijo y por contacto sexual, transfusión sanguínea, y uso común de agujas o jeringas contaminadas en los adictos a drogas.^{3,67-69} Los patrones observados de infección por HTLV-I indican que el virus no es muy contagioso y que la transmisión viral puede requerir la transferencia de células infectadas de los portadores a los receptores. Estas conclusiones son compatibles con demostraciones de laboratorio de lo difícil que es lograr la transmisión del virus sin células.

La transmisión sexual del HTLV-I representa una de las principales vías de diseminación en las áreas endémicas. La transmisión sexual del virus ocurre más de hombres a mujeres que viceversa, lo cual puede explicar el predominio de la infección en mujeres que ya se mencionó. La transmisión sexual del virus puede facilitarse por la presencia de otras enfermedades de transmisión sexual que causen ulceraciones genitales.

La transmisión del HTLV-I de madre a hijo es frecuente en las áreas endémicas, con tasas de infección de alrededor del 20 por ciento en los hijos de madres seropositivas.^{4,5} Los linfocitos infectados por el HTLV-I se encuentran en la leche materna, y la transmisión de madre a hijo ocurre sobre todo a través de la lactancia. La sustitución de ésta por biberón en las madres seropositivas puede disminuir en forma significativa el riesgo de transmisión del virus.

Se ha demostrado la transmisión viral a través de transfusiones sanguíneas, y esto es motivo de preocupación en las áreas endémicas.^{61,64} Existe transmisión viral al transfundir sangre total, paquetes eritrocitarios, o plaquetas (casi siempre contaminados con linfocitos), pero no si se transfunde plasma o sus derivados. En Japón ha ocurrido una importante reducción en las infecciones por HTLV-I secundarias a transfusión y en el número de casos de PET/MRH desde 1987, cuando se instituyó el escrutinio nacional para donadores de sangre en busca de anticuerpos contra HTLV-I.⁶¹ En los Estados Unidos se realiza escrutinio en todos los donadores desde 1988. Se ha encontrado evidencia serológica de infección por HTLV-I en alrededor del 0.25 por ciento de los donadores de sangre en los Estados Unidos, ocurriendo la mayor

prevalencia en las costas del Este y Occidente.^{70,71} Los estudios que emplean la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) para tipificar el virus presente en donadores seropositivos indican que alrededor del 50 por ciento de las personas están infectadas por HTLV-I y el otro 50 por ciento por HTLV-II.^{70,72} Entre los donadores de sangre en Estados Unidos, la infección por HTLV-I suele asociarse con haber nacido en un área endémica o haber tenido contacto sexual con personas de un área endémica como Japón o el Caribe.⁷²

La progresión a LLTA es una consecuencia relativamente rara de la infección por HTLV-I. Se calcula que se desarrolla LLTA en dos a cuatro por ciento de las personas que viven en regiones en donde el HTLV-I es endémico y en donde es frecuente la infección durante la niñez.^{5,61,73} La LLTA se ve con más frecuencia entre personas de 40 a 60 años de edad, lo que sugiere que la enfermedad se desarrolla después de un largo periodo latente posinfección, de por lo menos algunas décadas. No existen en la actualidad indicadores pronósticos que identifiquen a los individuos seropositivos que desarrollarán LLTA.

La PET/MRH se desarrolla en menos del uno por ciento de las personas infectadas por HTLV-I.^{4,5,61,74} La enfermedad ocurre con más frecuencia en mujeres que en hombres y comienza alrededor de la cuarta década de la vida. El periodo de latencia para el desarrollo de este padecimiento parece más corto que el de la LLTA, en especial en los pacientes que adquieren la infección por transfusión sanguínea. Se ha reportado un intervalo promedio de 3.3 años entre los receptores de sangre contaminada con HTLV-I y el desarrollo de PET/MRH.^{4,5}

IDENTIFICACION DEL HTLV-II

Un segundo retrovirus humano exógeno distinto, denominado HTLV-II, se aisló de un paciente con una variante de leucemia de células peludas de células T en 1982.³ El HTLV-I y el HTLV-II comparten una organización genómica común y conservan la secuencia estructural de genes, pero son filogenéticamente diferentes. El análisis de la secuencia de nucleótidos del HTLV-II ha demostrado una homología particularmente significativa con el HTLV-I en la región X. Además, el HTLV-II comparte con el HTLV-I la capacidad de transformar en forma aguda las células T para que tengan crecimiento autónomo e inmortal in vitro.²⁷

Desde su descubrimiento en 1982, el HTLV-II se ha aislado de otro paciente con una variante atípica de leucemia de células peludas.⁷⁵ Sin embargo, los estudios subsecuentes no han podido demostrar una asociación etiológica del HTLV-II con este trastorno u otras enfermedades linfoproliferativas.⁷⁶ Se han reportado algunos casos de una enfermedad neurológica parecida a la PET/MRH en personas infectadas por HTLV-II, pero el papel del virus en éstos no es claro.⁷⁷ Debido a la similitud en la estructura genética y al comportamiento in vitro del HTLV-I y el HTLV-II, la aparente falta de patogenicidad del HTLV-II parece sorprendente. Una posible explicación para esta diferencia es el descubrimiento reciente de que mientras que el HTLV-I tiene un tropismo preferencial por células T CD4⁺ in vivo, el HTLV-II infecta preferentemente células T CD8⁺.⁷⁸

EPIDEMIOLOGIA DE LA INFECCION POR HTLV-II

Las proteínas del HTLV-II pueden ser serológicamente distintas a las del HTLV-I, pero el suero de la mayoría de las personas infectadas ha demostrado tener anticuerpos que tienen intensa reacción cruzada en el ensayo de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) que se emplea para escrutinio de la infección por HTLV-I.^{64,66} Hasta hace poco, principalmente por la falta de pruebas serológicas para distinguir con certeza la infección por HTLV-II de la HTLV-I, existía poca información sobre la epidemiología de la infección por HTLV-II. Sin embargo, los inmunoensayos que emplean proteínas recombinantes específicas del virus o péptidos sintéticos y los enfoques de amplificación de genes que usan la RCP permiten distinguir entre las dos infecciones. Debido a la muy diferente implicación clínica de estas dos infecciones, es importante identificar el tipo de virus en los individuos que tienen prueba positiva para anticuerpos anti HTLV.⁶⁴

La aplicación de nuevos métodos para discriminar entre la infección por HTLV-I y HTLV-II ha descubierto que los adictos a drogas intravenosas representa el mayor reservorio de infección por este virus en los Estados Unidos.^{68,79,80} Los estudios serológicos de personas de diferentes áreas urbanas han demostrado una seroprevalencia de HTLV de ocho a 24 por ciento, la gran mayoría de estos casos son de infección por HTLV-II. Las tasas más altas de seroprevalencia se encuentran a lo largo de las costas Este y Oeste, y en el área de Nueva Orleans. A diferencia de la infección por VIH-1, las infecciones por HTLV-II son prevalentes entre los adictos a drogas intravenosas desde principios de los años 70, e incluso entonces pudieron no ser recientes en este grupo de población.⁸¹

Recientemente se ha demostrado también que el HTLV-II es prevalente en varias tribus indias americanas, incluyendo los indios Guaymí de Panamá y los nativos americanos de Florida y Nuevo México.⁸⁰ En estas poblaciones la prevalencia de HTLV-II es de alrededor de dos por ciento o menos. Debido al aislamiento prolongado de muchas de estas poblaciones, es posible que la infección por HTLV-II sea muy antigua, proveniente de los antepasados de estas personas, que migraron a América desde Asia.

Aunque se han estudiado mucho menos, los mecanismos de transmisión del HTLV-II parecen ser idénticos a los del HTLV-I.⁸⁰ La alta prevalencia de HTLV-II entre adictos a drogas intravenosas parece ser causada por compartir los equipos de inyección. El HTLV-II también puede transmitirse por vía sexual, como es el caso de la infección con HTLV-I, VIH-1 o VIH-2, y se asocia un mayor riesgo de transmisión viral si coexiste otra enfermedad de transmisión sexual en el receptor. El contacto sexual con un adicto a drogas ha sido identificado como el factor de riesgo más frecuente para la infección por HTLV en mujeres seropositivas identificadas por el escrutinio que se realiza a los donadores de sangre en los Estados Unidos. Al igual que la transmisión por HTLV-I, puede ocurrir transmisión de HTLV-II por transfusión de sangre total, paquete de eritrocitos o plaquetas. Las pruebas de escrutinio autorizadas en la actualidad para anticuerpos contra HTLV-I no detectan los anticuerpos contra HTLV-II en algunas muestras, y han ocurrido casos de transmisión de HTLV-II por transfusión de sangre de donadores que tuvieron escrutinio negativo para HTLV-I.⁸² Se ha reportado transmisión de madre a hijo, pero es rara o inexistente si no existe lactancia.⁸³

TRANSFORMACION MALIGNA POR HTLV-I Y HTLV-II

El fenómeno de transformación in vitro por HTLV-I y HTLV-II de las células T derivadas de donantes normales ha recibido mucha atención. Las células T transformadas in vitro comparten varias características sobresalientes con las células de LLTA, y la delineación del mecanismo de transformación in vitro brindaría conocimientos importantes sobre la naturaleza de la leucemogénesis por los retrovirus humanos. Al igual que las células de LLTA, la mayor parte de las líneas celulares inmortales derivadas de la infección in vitro de las células T de donadores sanos consisten en células T CD4⁺, que poseen núcleos lobulados y tienden a formar células gigantes multinucleadas.³ Con frecuencia las células T transformadas proliferan en ausencia de IL-2 exógena; sin embargo, al igual que las células de LLTA, expresan altos niveles de IL-2R. Las células T transformadas también expresan en forma consistente receptores de transferrina y antígenos HLA de clase II (HLA-DR), lo cual indica que están en estado activado.

El HTLV-I y HTLV-II utilizan mecanismos únicos de transformación que los colocan aparte de los retrovirus animales rápida y lentamente transformantes. Ambos retrovirus humanos pueden transformar de forma aguda células in vitro, pero ni el HTLV-I ni el HTLV-II contienen los oncogenes derivados de las células que portan los retrovirus rápidamente transformantes. Es más, aunque se considera que la LLTA surge después de un período de latencia posinfección prolongado, el mecanismo patogénico del HTLV-I difiere del de los retrovirus lentamente transformantes. La mayor parte de las células tumorales LLTA contienen un provirus sencillo integrado de forma monoclonal, y expresan un gen rearrreglado Vbeta del receptor de la célula T, lo que indica que las células malignas son de origen clonal y surgen de una sola célula infectada. Sin embargo, no se encuentra el HTLV-I integrado en los sitios preferenciales de los genomas de las células T malignas, lo que sugiere que el virus no induce leucemia por la activación vía promotor-inserción de un oncogén celular.

La naturaleza de la transformación de las células T in vitro por HTLV-I y HTLV-II ha conducido a la suposición de que estos virus portan, además de los genes necesarios para la replicación, un gen que codifica productos proteicos cuya expresión dota a las células T con un potencial de crecimiento ilimitado. Se ha postulado que la proteína tax que estimula el incremento de transcripción de ARN viral a través del proceso de activación transcripcional de acción *trans* (ver antes), puede actuar también sobre genes celulares involucrados en el control de la proliferación de células T, proporcionando de esta manera un estímulo inapropiado para el crecimiento^{26, 27} [ver figura 3].

De acuerdo a este modelo de transactivación de la leucemogénesis, la infección viral y la consecuente expresión de la proteína tax origina la transcripción constitutiva de los genes celulares que en condiciones normales son estrechamente regulados y cuya expresión persistente conduce a la proliferación descontrolada^{26, 27} [ver figura 3]. Un importante componente de este modelo se ha validado mediante experimentos que muestran que la inducción del gen *tax* en las células T origina la activación y expresión sostenida del gen que codifica el receptor de alta afinidad de IL-2a y, bajo ciertas condiciones, el propio gen de IL-2.^{26, 27} Asimismo, la expresión de tax también puede originar la elaboración de citocinas específicas de granulocitos y macrófagos (FEC-GM) y la linfotóxina (factor de necrosis tumoral beta), que puede contribuir a las manifestaciones clínicas típicas del HTLV-I relacionadas con enfermedades malignas y neurológicas.^{26, 27} Por último, la proteína tax activa la expresión de la proteína relacionada a la hormona paratiroidea (PrPTH), que puede ser la causa de la hipercalcemia que se observa en muchos pacientes con LLTA.⁸⁴

La sugestión de que la immortalización de la célula T in vitro se facilita por un fenómeno de transactivación mediada por el producto del gen *tax* está apoyada por las demostraciones recientes tanto de la capacidad transformadora del gen *tax* en modelos de cultivo tisular usando fibroblastos de roedores como en la aparición de los tumores mesenquimatosos y la leucemia linfocítica en ratones transgénicos *tax*.^{26, 27, 85} Además, el uso de los métodos de transferencia de genes para introducir las regiones *tax* y *rex* del HTLV-I a células T humanas primarias ha provocado la immortalización de estas células T in vitro.⁸⁶ Sin embargo, no se sabe si la expresión de la proteína tax es suficiente para la immortalización de la célula T, y la relación entre los procesos de immortalización in vitro y leucemogénesis in vivo no se comprende del todo aún. Además, el modelo no explica por completo el potencial leucemogénico in vivo del HTLV-I, porque a pesar de sus similitudes existen diferencias sustanciales entre las células T transformadas in vitro y las células leucémicas LLTA. Mientras que la expresión viral en las infectadas puede documentarse con rapidez in vitro, la gran mayoría de las células tumorales LLTA no expresan el virus in vivo. Por consiguiente, aunque la expresión viral puede ser necesaria para comenzar el proceso leucémico, no parece requerirse para el mantenimiento de la enfermedad. El cuadro se complica más por la observación de que las células leucémicas de LLTA poseen con frecuencia evidentes rearrreglos cromosómicos (aunque no consistentes), mientras que las líneas de células T in vitro por lo general son euploides y de potencial maligno poco claro.^{27, 87}

Estudios epidemiológicos han demostrado que la mayoría de los individuos infectados con HTLV-I no adquieren LLTA y que si se desarrollan manifestaciones clínicas existe un período de latencia prolongado entre infección y presentación leucémica (ver antes). Estos complejos datos de laboratorio y epidemiológicos indican que la expresión viral puede ocurrir en algún punto en el curso de una infección y predisponer a las células T infectadas a alteraciones genéticas adicionales, implicando a cofactores todavía no identificados necesarios para la evolución maligna. Aun falta mucho por conocer acerca del papel que las influencias genéticas, inmunológicas y ambientales desempeñan en la modulación del curso clínico entre infección por HTLV-I y la presentación maligna de la LLTA.

HTLV-I Y LLTA

La LLTA se caracteriza por la proliferación agresiva de células malignas inductoras-cooperadoras que tienen un inmunofenotipo CD4⁺, CD25⁺ (IL-2Ra).^{27, 29} Las manifestaciones clínicas de la LLTA son muy características y frecuentemente incluyen linfadenopatía, hepatomegalia, esplenomegalia, lesiones óseas líticas, hipercalcemia, afección cutánea y diseminación leucémica.^{5, 59, 60} La supervivencia promedio desde el diagnóstico inicial es de 11 meses.

Las diversas presentaciones clínicas de la enfermedad, incluyendo el síndrome conocido como LLTA latente y LLTA crónica, son notables porque pueden tener alguna explicación en el mecanismo de la leucemogénesis en la infección por HTLV-I.⁸⁸ La LLTA se presenta con frecuencia con manifestaciones cutáneas premonitorias, pero en pacientes con esta enfermedad la cuenta de leucocitos y el calcio sérico son normales. Estos pacientes pueden sufrir progresión aguda a LLTA franca. La LLTA crónica se caracteriza por linfocitosis de las células T con evidencia de células leucémicas circulantes, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, y lesiones cutáneas, pero sin hipercalcemia. La aparición de LLTA crónica se asocia con frecuencia con progresión de la enfermedad y mal pronóstico. Se considera que el desarrollo de la LLTA es un proceso progresivo que comienza con la infección asintomática por HTLV-I y en ciertas personas es seguida de la aparición de condiciones preleucémicas como la LLTA crónica o latente, cualquiera de las cuales puede evolucionar a LLTA franca. Sin embargo, en muchos pacientes la LLTA franca se presenta sin un síndrome preleucémico que le anteceda.

Los patrones de integración proviral del HTLV-I cambian con la transformación preleucémica. Se observa integración policlonal en las células T infectadas durante el estado de portador asintomático, mientras que las células leucémicas transformadas portan provirus integrados en forma monoclonal. También se observan alteraciones cromosómicas con mayor frecuencia en las presentaciones clínicas más agresivas. El mayor conocimiento de estas entidades patológicas diversas puede contribuir a una mayor apreciación de los eventos tempranos en la patogenia de las enfermedades malignas que se asocian con el HTLV-I.

El tratamiento con los esquemas terapéuticos convencionales es bastante ineficaz en la LLTA, y con frecuencia se observan respuestas limitadas y recaídas tempranas.^{5,64} Está en estudio el tratamiento experimental de la LLTA, en el que las células tumorales son el blanco por la expresión constitucional del IL-2R. En estudios clínicos de pacientes con LLTA se está evaluando la eficacia terapéutica de anticuerpos monoclonales conjugados a una toxina que reconocen el IL-2R y proteínas de fusión IL-2-toxina, que se ha demostrado destruyen a las células infectadas por HTLV-I en cultivos de tejidos.⁸⁹

HTLV-I Y MIELOPATIA CRONICA

La presentación clínica de la PET/MRH se caracteriza por el desarrollo de paraparesia o paraplegia espástica progresiva de las extremidades inferiores.⁴ Los síntomas incluyen debilidad de las extremidades inferiores, rigidez y parestesias, así como dolor lumbar persistente, urgencia e incontinencia urinarias y alteraciones intestinales. La debilidad y espasticidad de los músculos proximales de las piernas pueden causar una marcha lenta en tijera. El inicio de la enfermedad suele ser insidioso, y la progresión de la enfermedad se da en varios años. Al examen físico se observa evidencia de lesiones bilaterales de las vías piramidales, incluyendo hiperreflexia, respuestas plantares extensoras y clonus de los tobillos. Se encuentran cambios mínimos en los nervios sensoriales. Aunque la PET/MRH comparte muchas características con la esclerosis múltiple, puede distinguirse de ésta por la ausencia de afección a los nervios craneales, la conservación de la función cognoscitiva y la rareza con la que ocurre debilidad de las extremidades superiores. Aún más, los signos y síntomas de la PET/MRH, a diferencia de los de la esclerosis múltiple, no oscilan.

Los mecanismos patogénicos de la PET/MRH no se han definido, pero se cree que incluyen proceso inflamatorios y quizá autoinmunes.^{4,5} En los pacientes con PET/MRH, el dato patológico más prominente es la atrofia moderada a severa de la médula espinal. Es evidente un proceso inflamatorio crónico, principalmente meningiomielitis de la médula espinal torácica inferior. Se encuentran células B, T y macrófagos infiltrando alrededor de los vasos sanguíneos parenquimatosos y en el parénquima tanto de la sustancia gris como blanca. El daño al tejido parenquimatoso se manifiesta como destrucción tanto de mielina como de axones, hialinosis de los vasos sanguíneos y presencia de fibrosis meníngea y cicatrización glial. Existen células T CD8⁺ positivas en las lesiones inflamatorias, que se acompañan de un alto grado de expresión de antígenos HLA de clase I, pero no es claro si éstas reaccionan contra los antígenos HTLV-I, autoantígenos u otros blancos. Aunque algunos investigadores han sugerido que la PET/MRH puede ser causada por una respuesta inmunológica citotóxica a las células infectadas por el HTLV-I en el sistema nervioso central, no puede detectarse la expresión del ARN del HTLV-I en las áreas

afectadas.^{4,5} Una hipótesis alternativa es que la infección por HTLV-I inicia de alguna manera un proceso autoinmune que causa la destrucción de la mielina.^{4,5} Sin embargo, no existe evidencia clara que apoye esta hipótesis.

Un porcentaje significativo de células T CD4⁺ de la sangre periférica de pacientes con PET/MRH muestra un fenotipo activado (positivo para antígeno de clase I del HLA e IL-2Ra [CD25]) in vivo, y manifiesta un grado importante de proliferación espontánea in vitro.^{4,5} En la mayoría de los casos los pacientes con PET/MRH demuestran títulos de anticuerpos contra HTLV-I en el suero y LCR que son significativamente mayores que los demostrados por pacientes con LLTA o portadores seropositivos. También se encuentran niveles altos de células T citotóxicas específicas para HTLV-I en la sangre y LCR de los pacientes con PET/MRH. Las intensas respuestas humoral y celular antiviral en la PET/MRH pueden reflejar activación inmunológica crónica inducida por la replicación viral activa. Algo que apoya este concepto es el hecho de que a pesar de las respuestas antivirales intensas, los pacientes con PET/MRH tienen una carga mucho mayor de células infectadas por el HTLV-I que los portadores asintomáticos.^{4,5} En los pacientes con PET/MRH se encuentra el HTLV-I integrado en una forma policlonal en un número significativo (alrededor del 10 al 20 por ciento) de células T de sangre periférica. A pesar de esta carga viral apreciable, la expresión del ARN del HTLV-I no puede detectarse en la gran mayoría de las células infectadas.

El tratamiento de la PET/MRH intenta basarse en el concepto de que la respuesta inmunológica del huésped tiene un papel importante en la patogenia de la enfermedad.^{4,5} El tratamiento con esteroides ayuda a amilorar los síntomas de la mielopatía en el 50 por ciento o más de los pacientes con PET/MRH. Sin embargo, la mejoría puede ser temporal y en el seguimiento a largo plazo no se observan diferencias entre los pacientes tratados y los no tratados. Es interesante que los beneficios del tratamiento esteroideo pueden ser más evidentes en pacientes que adquieren la infección por HTLV-I a través de transfusión sanguínea y en los que se encuentran en la fase temprana de la enfermedad. El danazol, un andrógeno sintético, puede mejorar también en forma temporal los síntomas. Tratamientos más agresivos, como la plasmaféresis, la ciclofosfamida o el interferón alfa, pueden causar mejoría a corto plazo sin beneficios evidentes a largo plazo. Se está evaluando, en pacientes con PET/MRH, el uso de anticuerpos monoclonales que reconocen el IL-2Ra que se expresa en muchas células infectadas por el HTLV-I.

VIH Y SIDA

El SIDA se describió por primera vez en mayo de 1981 y se caracteriza por infecciones oportunistas poco usuales que ponen en peligro la vida y diversas enfermedades malignas en pacientes que no presentan otra causa conocida de inmunodeficiencia.⁹⁰⁻⁹² El síndrome se manifiesta por diversas alteraciones inmunológicas características y una amplia constelación de datos clínicos, incluyendo neumonía por *Pneumocystis carinii*, muchas otras infecciones oportunistas causadas por virus, hongos, micobacterias y protozoarios, alteraciones neurológicas importantes, linfomas de células B, pérdida de peso intratable y una variante agresiva del sarcoma de Kaposi.⁹³ La definición de casos usada por los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades (CDC) de los EUA para la vigilancia epidemiológica, se modificó cuando se identificó que el VIH-1 era el agente infeccioso causal del SIDA y varias veces después para incluir el mayor conocimiento sobre el espectro de las enfermedades asociadas al VIH.^{94,95} Con el conocimiento de que la depleción de las células T CD4⁺ es la característica básica de la inmunodeficiencia inducida por el VIH, la definición de SIDA se ha modificado para incluir a cualquier individuo infectado por el VIH-1 que tenga una cuenta de células T CD4⁺ menor de 200 células /µl o un porcentaje de células T CD4⁺ menor de 14%.^{96,97} Aunque la definición de casos de los CDC es útil para estudios epidemiológicos, para fines clínicos es mejor considerar a la enfermedad por VIH-1 como un espectro continuo que va de la infección primaria a la infección asintomática y después a la inmunodeficiencia avanzada. Las características clínicas del SIDA se analizan en otra subsección.

DIAGNOSTICO DE LA INFECCION POR VIH

La evaluación de la respuesta serológica al VIH-1 es una medida indispensable para el diagnóstico de la infección por VIH,

para realizar análisis epidemiológicos de la prevalencia de la infección y para el escrutinio de sangre y donadores de órganos con objeto de minimizar el riesgo de transmisión.^{66,98} El escrutinio inicial del suero en busca de anticuerpos reactivos contra el VIH-1 emplea una prueba sensible de ELISA.^{66,98} La especificidad de las muestras reactivas se confirma por medio de una técnica de hibridación en filtro conocida como Western blot. Las pruebas de escrutinio autorizadas en la actualidad tienen tasas muy bajas de falsas positivas y falsas negativas. La mayoría de las personas recién infectadas producen niveles de anticuerpos detectables uno a dos meses después de la infección, y más del 95 por ciento tienen una prueba positiva de anticuerpos antiVIH a los seis meses de la infección inicial. Puede no identificarse a las personas infectadas por el VIH-1 durante el periodo llamado de ventana, que ocurre pronto después de la infección, cuando no se han formado aún niveles detectables de anticuerpos. En la práctica se piensa que la magnitud de este error es pequeño, pero las tasas de fracaso pueden depender de la prevalencia de factores de riesgo en la población estudiada. La infección por VIH-1 puede diagnosticarse antes de la producción de anticuerpos antivirales por medio de un ensayo de captura del antígeno que detecta el antígeno viral central p24 en el suero o por RCP para identificar secuencias ADN o ARN del virus en muestras de células de sangre periférica o plasma, respectivamente. Debido a que la presencia del virus puede confirmarse por cultivo viral o por técnicas de RCP con gran frecuencia en las personas seropositivas y ya que la infección persiste por el resto de la vida, la seropositividad para VIH-1 debe considerarse como marcador de infección viral activa.^{99,100}

Ciertos estudios iniciales que usaron técnicas de aislamiento del virus y amplificación genética por RCP sugirieron que un porcentaje de los pacientes con riesgo alto de infección por VIH podían infectarse y permanecer seronegativos durante periodos prolongados, quizá más de dos años.¹⁰¹ Sin embargo, estos datos han sido refutados por estudios subsecuentes más extensos.¹⁰² En forma semejante, tampoco se han confirmado algunos reportes de personas que revirtieron de un estado seropositivo a seronegativo para el VIH-1 a pesar de resultados de RCP persistentemente positivos.^{103,104}

EPIDEMIOLOGIA DE LA INFECCION POR VIH-1

Desde su descripción inicial como una entidad clínica poco usual, el SIDA se ha convertido con rapidez en una pandemia, con casos reportados en más de 170 países de todo el mundo.^{105,106} Debido al largo periodo asintomático entre la infección inicial por el VIH-1 y el desarrollo de enfermedad clínica, el virus se ha diseminado en forma no aparente y extensa en varias poblaciones. Se sabe que la infección por VIH-1 es mucho más prevalente que el SIDA clínico u otras manifestaciones clínicas de la infección. Se calcula que más de 14 millones de personas se han infectado por el virus desde el inicio de la pandemia, alrededor de ocho millones de hombres, cinco millones de mujeres y un millón de niños.^{105,106} La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que más de 2.5 millones de casos de SIDA y un millón de muertes han ocurrido hasta la fecha. Las proyecciones recientes sugieren que hasta 40 millones de personas podrán infectarse por el VIH-1 para el año 2000.¹⁰⁵

Más del 60 por ciento de los casos de SIDA en todo el mundo ocurren en la región sub-Sahara de Africa. Las infecciones continúan aumentando en Latinoamérica, el Caribe, Norteamérica, el Medio Oriente, Europa Oriental y Asia.¹⁰⁶ Aunque la infección por VIH-1 fue introducida a los países de Asia hasta hace poco, se ha diseminado con gran rapidez, en especial en los países del suroeste, como Tailandia y la India.

Durante la década de los 80 la infección por VIH-1 destacó como una de las principales causas de muerte en los Estados Unidos, se reportaron más de 339,000 casos de SIDA y casi 200,000 fallecimientos para octubre de 1993.¹⁰⁷ En 1992 la infección se convirtió en la principal causa de muerte entre varones de 25 a 44 años de edad, y en la actualidad es la cuarta causa de muerte en mujeres del mismo grupo de edad.¹⁰⁸ Se calcula que alrededor de un millón de personas están infectadas en este momento en los Estados Unidos, la mayoría de los cuales están asintomáticas y muchas no saben de su infección.

El VIH-1 se transmite a través de varias vías: sexual, de personas infectadas a sus parejas homo o heterosexuales, parenteral, a receptores de transfusiones con sangre infectadas o sus productos o por la costumbre entre los adictos a drogas

intravenosas de compartir las jeringas con personas infectadas, y perinatal, de madres infectadas a sus hijos.¹⁰² También ha ocurrido transmisión del VIH-1 por trasplante de órganos e inseminación artificial con semen de una persona infectada.^{109,110} Muchos estudios epidemiológicos han fracasado en demostrar la transmisión del VIH-1 por contacto casual con una persona infectada.¹⁰²

Los análisis epidemiológicos indican que el semen, las secreciones cervicales y vaginales, y la sangre o sus derivados son los principales vehículos, aunque no los únicos, para la transmisión del virus. En la actualidad no se conocen del todo los factores que determinan la capacidad de una persona infectada para transmitir el virus. En forma semejante, tampoco se han definido las variables que pueden influir en la propensión de una persona a la infección por el VIH-1 después de la exposición. Los estudios realizados en diferentes sitios de todo el mundo indican que la ruptura de superficies mucosas por otras enfermedades de transmisión sexual, en especial la sífilis y el chancroide que causan ulceraciones genitales, puede facilitar en mucho la infección por VIH-1.^{102,111} Como resultado, la prevalencia de enfermedades de transmisión sexual en una población de personas con riesgo de infección por VIH-1 puede alterar en forma significativa la eficacia de la diseminación viral.

Los patrones predominantes de transmisión del VIH-1 varían en las diferentes partes del mundo.^{102,106} En los Estados Unidos y otros países industrializados, el patrón principal ha sido la transmisión sexual entre varones homosexuales y bisexuales. Sin embargo, la diseminación por agujas entre adictos a drogas continúa ocurriendo, y la tasa de transmisión heterosexual está aumentando. Aunque los varones homosexuales y bisexuales constituyen aún la mayor proporción de los infectados por el VIH-1, los adictos a drogas forman el segundo grupo en tamaño. La transmisión por adictos a drogas, ya sea en forma directa al compartir las jeringas o indirecta por contacto heterosexual o perinatal causa en la actualidad la mayor parte de las infecciones por VIH-1 entre mujeres y niños.

En la región sub-Sahara de África, Sudamérica, Asia y el Caribe, el VIH-1 se disemina predominantemente por transmisión heterosexual y perinatal.^{105,106} En estas regiones el número de varones y mujeres infectados es aproximadamente igual. Por lo tanto, en todo el mundo es el contacto sexual, principalmente heterosexual, el modo predominante de transmisión del VIH-1, causando más del 80 por ciento de todas las infecciones.^{105,106} Los motivos subyacentes para la variación mundial observada en los patrones de transmisión del VIH-1 no se conocen del todo, pero se piensa que incluyen gran cantidad de factores complejos, como comportamiento personal, prácticas sociales, prevalencia de enfermedades coexistentes de transmisión sexual y la fecha de introducción del VIH-1 a la población.

Debido a las tasas altas de infección por VIH-1 en mujeres en edad reproductiva en los países en desarrollo, la infección adquirida por vía perinatal es responsable de alrededor del 20 por ciento de todos los casos de SIDA en estas áreas.^{105,106} Como resultado, la epidemia creciente de SIDA pediátrico anulará mucho del progreso logrado en las últimas décadas para mejorar la supervivencia de los niños en los países en vías de desarrollo. La tasa de transmisión observada de madre a hijo varía desde 13 por ciento hasta un 45 por ciento en estudios de cohorte realizados en Europa y África, respectivamente, con un promedio de alrededor del 25 por ciento.^{112,113} Los motivos de esta variación se desconocen, pero es probable que se relacionen con diferencias en la fase de la enfermedad materna y en lo adecuado de los cuidados médicos prenatales y perinatales.

La transmisión del VIH-1 de una madre a su hijo puede ocurrir in útero por el paso trasplacentario del virus, durante el parto o posnatal a través de la lactancia.¹¹⁴ Para los niños que nacen de madres seropositivas, la transferencia placentaria de anticuerpos maternos complica el diagnóstico de la infección por métodos serológicos, e impide calcular el número exacto de niños infectados in útero contra los infectados durante o después del nacimiento. Otros métodos diagnósticos, incluyendo el cultivo del VIH-1, los ensayos de inmunocomplejos disociados (ICD) del antígeno nuclear p24 y la RCP permiten el diagnóstico temprano de la infección por VIH-1.^{115,117} La presencia de un antígeno central VIH-1 p24 y el cultivo de virus al nacer en un grupo de neonatos nacidos de madres infectadas indica la transmisión in útero. Sin embargo, se cree que la mayoría de las infecciones se adquieren durante el nacimiento por el contacto con sangre o secreciones

contaminadas. Entre los gemelos de madres infectadas por VIH, se reporta una tasa más alta de infección en el niño que nace primero incluso en casos de cesárea, lo que sugiere que factores relacionados con el alumbramiento modifican el riesgo de infección.¹¹⁸ Diversos factores asociados con la enfermedad avanzada por VIH-1 en la madre, incluyendo antigenemia p24, niveles altos de ARN del VIH-1 en el plasma, y cuentas bajas de linfocitos T CD4⁺, correlacionan con un mayor riesgo de infección para el neonato.¹¹⁹⁻¹²² Se han demostrado casos de transmisión posnatal, que se supone son resultado de la lactancia. Sin embargo, estos casos son poco comunes y se refieren sobre todo a madres que estaban recién infectadas y cuya leche podía haber tenido una cantidad sustancial de VIH-1.

Un estudio importante ha demostrado que cuando se administra zidovudina (AZT) a las mujeres embarazadas infectadas por VIH-1 durante el segundo y tercer trimestres del embarazo, se continúa intraparto y después se administra a los infantes durante las primeras seis semanas de vida, el riesgo de transmisión materno-infante se reduce en forma significativa (ver adelante).¹²³ La disponibilidad de una intervención eficaz para disminuir la transmisión perinatal del VIH-1 ha originado un mayor interés por realizar escrutinio en todas las mujeres embarazadas en busca de presencia de infección por VIH-1.^{124,125}

Se calcula que, antes de 1985, cuando se inició la prueba de anticuerpos en donadores de sangre en los Estados Unidos, 10,000 o más personas se infectaron por el VIH-1 a través de sangre o sus derivados contaminados por el virus.^{102,126} La transmisión del VIH-1 por transfusión de sangre es muy eficaz, y por lo menos el 90 por ciento de los receptores de componentes sanguíneos VIH-1 positivos se infectan. Varios miles de hemofílicos también se infectaron por el VIH-1 durante este periodo después de recibir concentrados de factores de coagulación contaminados. Los casos de transmisión del VIH-1 por transfusión se han relacionado a la recepción de sangre total, paquete de eritrocitos, leucocitos, plaquetas y plasma. Las preparaciones de gamaglobulina, inmunoglobulina Rho, globulina inmune contra la hepatitis B y de vacuna contra la hepatitis B derivada del plasma no se han asociado con transmisión del VIH-1. Los procedimientos usados para preparar estos productos parecen eliminar la infectividad del virus.

Con la introducción del escrutinio a donadores de sangre en busca de infección por VIH-1, la transmisión asociada a transfusiones se redujo en forma significativa.^{102,127,128} Se han demostrado muy pocos casos de transmisión por sangre que tuvo resultados negativos para anticuerpos antivirales en la prueba de escrutinio; además, se ha calculado que existe una (o menos) unidad de sangre infectada y seronegativa por cada 40,000 a 225,000 unidades de sangre que se transfunden.^{126,128,129} Debido a la rareza con la que donadores de sangre infectados pero seronegativos escapan a los estudios de escrutinio actuales, trabajos recientes indican que el uso de los ensayos de antígeno central p24 del VIH-1 o RCP para identificar a estos individuos que se encuentran en el periodo denominado de ventana antes de la seroconversión, no mejoran en forma importante la seguridad de las transfusiones de sangre en los Estados Unidos.¹³⁰⁻¹³² El tratamiento con calor de los concentrados de factores de la coagulación para inactivar el VIH-1 proporciona una medida adicional de seguridad para las personas con hemofilia. Sin embargo, se requiere el uso intensivo de los métodos actuales para proteger a los receptores de sangre de la infección por VIH-1, como autoexclusión de los donadores, exclusión confidencial y pruebas de escrutinio rigurosas en busca de anticuerpos anti-VIH-1, para maximizar la seguridad de los productos sanguíneos y reducir el mínimo el ya muy pequeño riesgo de infección asociada a las transfusiones. A diferencia de lo que sucede en los países industrializados, la transmisión del VIH-1 por sangre o sus derivados contaminados sigue siendo un gran problema en los países en vías de desarrollo por la falta de recursos adecuados para estudiar a todos los donadores y de bancos de sangre apropiados.

Aunque varios trabajadores del área de la salud se han infectado por la exposición a sangre de personas infectadas por el VIH-1, los estudios a gran escala sugieren que el riesgo de transmisión de este virus por la exposición laboral es pequeño (0.34 por ciento por exposición), aunque varía con la severidad de la exposición.^{133,134} El uso de zidovudina para limitar la transmisión después de la exposición de alto riesgo tiene un beneficio incierto, ya que han ocurrido infecciones a pesar de su uso.¹³⁵⁻¹³⁷ Aún no se establece si otros agentes antivirales o sus combinaciones serán más eficaces para evitar la transmisión del VIH-1 después de la exposición laboral. Aunque los estudios de transmisión laboral del virus han demostrado un riesgo

bajo de transmisión después de la exposición a un inóculo infectado pequeño, también han identificado una gran frecuencia de exposiciones percutáneas y cutáneas, principalmente entre estudiantes de medicina y personal de base.¹³⁸ Por lo tanto, a menos que disminuya la frecuencia de exposición ocupacional, continuarán viéndose casos que pudieron prevenirse de infección en trabajadores de la salud. La aplicación rigurosa de las medidas de control de infecciones (llamadas precauciones universales) para limitar la exposición a los líquidos corporales del paciente, independientemente de la probabilidad de infección por VIH-1, aumentan al máximo la seguridad para los trabajadores de la salud y reducen la posible discriminación contra pacientes que pueden considerarse probables portadores del virus.^{97,133,139}

En 1990 surgieron controversias sobre la transmisión del VIH-1 en el área de trabajo por personal de salud cuando los CDC notificaron que un dentista con SIDA había transmitido la infección a cinco pacientes sometidos a procedimientos dentales invasivos.^{140,141} No se conoce el modo preciso de transmisión del VIH en estos pacientes. Los estudios subsecuentes de pacientes de varios dentistas, médicos y cirujanos infectados fueron incapaces de demostrar algún caso de transmisión del VIH. Por lo tanto, el riesgo de transmisión de trabajadores de la salud infectados a sus pacientes es tan bajo que no puede medirse.^{102,141a,141b} Sin embargo, ha surgido un debate público sobre el escrutinio para los trabajadores de la salud y la restricción de la práctica clínica en los seropositivos. Se ha afirmado que el entrenamiento cuidadoso de todos los trabajadores de la salud en las prácticas adecuadas de control de infecciones y la adherencia rigurosa al uso de las precauciones universales cuando se atiende a todos los pacientes constituye una medida más eficaz y menos discriminatoria.^{139,142}

PROGRESION DE LA ENFERMEDAD POR VIH

Se calcula que por lo menos el 25 a 50 por ciento de las personas infectadas por VIH-1 tienen progresión al SIDA clínico en un periodo de cinco a 10 años después de la infección.^{102,143,144} Un mayor porcentaje de casos tiene una duración de la infección subclínica mayor, y los estudios epidemiológicos han indicado que la posibilidad de desarrollar SIDA es directamente proporcional a la duración de la infección por el VIH-1. La progresión a SIDA también se asocia con la tasa de reducción de las cuentas de linfocitos T CD4⁺.^{143,145,146} Aunque las cuentas de células T CD4⁺ disminuyen con el tiempo en virtualmente todos los pacientes infectados por el VIH-1, lo hacen con tasas sustancialmente diferentes. El SIDA se desarrolla más rápido en individuos con una pendiente de disminución de linfocitos T CD4⁺ más pronunciada que en los que tienen tasas de reducción más lentas. En forma semejante, existe considerable variación en el tiempo que tarda la enfermedad clínica en manifestarse en los diferentes pacientes. Una minoría de las personas tienen una evolución con SIDA franco en uno a dos años después de la infección, mientras que en el otro extremo del espectro, se han observado pequeñas cohortes de pacientes infectados con infecciones asintomáticas prolongadas (> 10 años).¹⁴⁷⁻¹⁴⁹ Las contribuciones relativas del huésped y de los factores virales que son responsables de estas variaciones clínicas son un tema muy importante de estudio en el futuro.^{149,150}

La progresión de la enfermedad por VIH-1 tiene dos patrones en los niños infectados por sus madres.^{151,152} En el primer año de vida el 20 por ciento de los lactantes desarrollan inmunodeficiencia grave, que con frecuencia se asocia con complicaciones del SNC. El resto de los niños manifiesta una enfermedad con evolución más lentamente progresiva, semejante a la observada en los adultos. El riesgo de desarrollar enfermedad temprana y severa es mayor en los neonatos que son seropositivos para el VIH-1 al nacer por cultivo viral, RCP o ensayo del antígeno central P24 en suero, lo que indica infección in útero. El riesgo de progresión rápida es significativamente mayor en los hijos de madres con enfermedad avanzada en el momento del nacimiento del niño. Aún no se sabe si este mayor riesgo es resultado de una mayor carga viral materna o de la presencia de virus más virulentos en una persona con enfermedad en fase tardía.

La posibilidad de que factores genéticos o ambientales influyan en la evolución de la inmunosupresión inducida por el VIH-1 y en la progresión al SIDA es un tema de gran interés. Se ha reportado que personas que expresan ciertas combinaciones de HLA están predispuestas a progresión más rápida de la enfermedad, lo que sugiere que la eficacia de la respuesta inmunológica del huésped contra el VIH-1 puede influir en la tasa de progresión del SIDA.¹⁸³ Sin embargo, se requiere más

estudios sobre los factores del huésped que modifican la progresión de la enfermedad y sobre la aplicación de nuevos métodos para la tipificación de HLA de alta resolución. La identificación de cofactores ambientales podría permitir el desarrollo de intervenciones para limitar la progresión en personas infectadas. Debido a que la replicación del VIH-1 en cultivo de tejidos se facilita por el estímulo inmunológico de las células blanco, es posible que la exposición a antígenos ambientales o a infecciones comunes pueda activar también la expresión del VIH-1 in vivo, contribuyendo a la pérdida acelerada de células T CD4⁺. Sin embargo, esta afirmación no se ha demostrado del todo, y los estudios epidemiológicos no han identificado factores ambientales que correlacionen en forma clara con el desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, es interesante que los estudios sugieren que la administración de isoniacida a pacientes infectados por VIH-1 con pruebas cutáneas positivas a tuberculina¹⁵⁵ y la administración de aciclovir a pacientes infectados por VIH con afección extensa a herpesvirus¹⁵⁵ puede retrasar la progresión del SIDA o prolongar la supervivencia. Es posible que estos beneficios resulten de limitar las acciones de estímulo inmunológico crónico por los agentes infecciosos, lo que podría aumentar la replicación del VIH-1 y así contribuir a la progresión de la enfermedad por este virus.

EPIDEMIOLOGIA DE LA INFECCION POR VIH-2

La infección por VIH-2 es más prevalente en ciertas regiones de Africa Occidental. También se ha reportado cada vez más en otras partes del mundo, incluyendo Portugal, Francia, Alemania, Brasil e India.^{156,157} Aunque en la mayoría de los países la presencia del VIH-2 puede asociarse con lazos a Africa Occidental, en la actualidad se ha reportado diseminación hacia la población indígena en Francia, Portugal y la India.

Se considera que la prevalencia de infección por VIH-2 en los Estados Unidos es muy baja en la actualidad, aunque han ocurrido casos de infección y de SIDA asociado al VIH-2.¹⁵⁶ En todos los casos en los que se ha contado con la historia del paciente, la persona infectada había vivido en Africa Occidental o había tenido una pareja sexual de esa región. No se han identificado aún casos de infección por VIH-2 en adictos a drogas intravenosas, varones homosexuales o receptores de transfusiones. Debido a que el VIH-2 se relaciona solo en modo distante al VIH-1, con conservación de alrededor del 50 por ciento de los aminoácidos en las proteínas gag y pol y menos del 30 por ciento de conservación en los productos del gen *env*, su presencia no se detecta en forma eficaz por los estudios serológicos que se usan en la actualidad para detectar la infección por el VIH-1.^{66,156} Por lo tanto, debido a la presencia de VIH-2 en los Estados Unidos y a que solo alrededor del 80 por ciento de los sueros de individuos infectados por VIH-2 reaccionan en el ELISA del VIH-1, la *Food and Drug Administration* recomendó en junio de 1992 que todas las unidades de sangre donadas sean analizadas en forma específica en busca de evidencia serológica de infección por VIH-2.¹⁵⁶

Al igual que el VIH-1, el VIH-2 se transmite por exposición a sangre infectada.¹⁵⁶ Aunque la transmisión heterosexual representa el principal modo de transmisión en Africa Occidental, evidencias recientes indican que la diseminación heterosexual del VIH-2 sucede con una tasa menor que la del VIH-1.¹⁵⁸ En forma semejante, la transmisión perinatal del VIH-2 es menos frecuente, y menos del 10 por ciento de los lactantes nacidos de madres infectadas por VIH-2 adquieren la infección. Existen dos posibles razones para esta aparente menor tasa de transmisión del VIH-2: el virus puede ser en forma inherente menos infeccioso que el VIH-1, o los individuos infectados pueden tener una carga viral menor. Sin embargo, aún se tiene poca información al respecto.

La infección por VIH-2 se asocia con el desarrollo de inmunodeficiencia progresiva, susceptibilidad a infecciones oportunistas, enfermedad del SNC y emaciación.¹⁵⁶ Aunque la infección por VIH-2 puede causar SIDA, los estudios sugieren que los individuos infectados por este virus tienen un periodo asintomático más largo y en consecuencia una menor incidencia de progresión a SIDA que los infectados por el VIH-1.^{156,159,160} No se sabe si el VIH-2 es un poco menos virulento o si la respuesta inmunológica del huésped es más capaz de amilorar las consecuencias patógenas de esta infección viral. Se requieren estudios adicionales para esclarecer mejor estos aspectos. En la actualidad existe poca información sobre la utilidad del tratamiento antiviral en las personas infectadas por el VIH-2.

Origen del VIH y del SIDA

La epidemia del SIDA se manifestó como una enfermedad aparentemente nueva en los Estados Unidos en 1981.⁹⁰⁻⁹² Desde la identificación y la definición del SIDA como entidad clínica, estudios retrospectivos han demostrado un notable incremento de casos de afecciones relacionadas con el SIDA en África central a finales de la década de 1970, con algunos casos aislados ocurridos en los 60.¹⁶¹ Después del descubrimiento del VIH-1 como el agente etiológico del SIDA, los estudios serológicos que utilizaron muestras de sangre almacenada revelaron que la diseminación epidémica del VIH-1 había ocurrido en áreas de África central a mediados o finales de los años 70. La reactividad serológica más temprana con VIH-1 se detectó en una muestra recolectada en 1959. Sin embargo, este reporte se ha puesto en duda de modo reciente.¹⁶² Los registros seroepidemiológicos del VIH-2 están menos bien documentados, pero parecen haberse presentado casos de infección en África Occidental desde por lo menos 1966.¹⁶²

La aparición de una nueva y devastadora enfermedad y los descubrimientos de los VIH-1, VIH-2 y un número creciente de virus relacionados en simios, han resultado tema de discusión con respecto al origen de los VIH y el SIDA.¹⁶¹⁻¹⁶² Se han propuesto numerosas hipótesis para explicar la historia filogenética del VIH-1 y VIH-2, incluyendo la infección relativamente reciente de poblaciones humanas con un virus simiano, la mutación de un virus humano no patógeno preexistente a una forma más virulenta, o la diseminación epidémica de un virus inmunosupresor humano no apreciado y secuestrado con anterioridad desde el punto de vista geográfico. Los retrovirus no dejan el equivalente a un registro fósil, y la magnitud de la epidemia continúa expandiéndose, borrando los márgenes epidemiológicos previos. Puede ser que al final sea imposible reconstruir en forma definitiva la historia evolutiva del VIH y el principio de su diseminación.

Aunque la información disponible no permite delimitar en forma clara el origen de la pandemia de SIDA, han surgido datos orientadores a partir de estudios genéticos comparativos. Los análisis recientes de las secuencias de nucleótidos de un gran número de VIH-1, VIH-2 y VIS han apoyado la hipótesis de que los VIH pueden haberse originado de un reservorio diverso de lentivirus de primates no humanos.^{20,162} Como en el caso de muchos otros agentes infecciosos, los VIS no parecen causar enfermedad en sus huéspedes naturales. El hecho de que el VIH-1 y el VIH-2 ocasionen enfermedad en los humanos puede reflejar la introducción reciente de estos virus a la población humana. La evidencia de un origen simiano del VIH-2 es bastante obvia; sin embargo, no se ha identificado un progenitor directo del VIH-1.

Los estudios seroepidemiológicos revelan que varias especies de monos africanos, incluyendo los monos mangabeys/negros, los monos verdes africanos (*Cercopithecus aethiops*) y los mandriles (*Papio [Mandrillus] sphinx*), tienen altas tasas de infección natural por VIS (VIS_{smm}, VIS_{agm}, y VIS_{mnd}, respectivamente).¹⁸ Pueden encontrarse evidencias de infección por VIS en el 25 a 50 por ciento de los animales salvajes, y la infección no se asocia con ninguna enfermedad. Los VIS aislados de los animales infectados pueden clasificarse en tres grupos diferentes por análisis de la secuencia genética. Las secuencias de nucleótidos de los VIS_{smm}, VIS_{agm} y VIS_{mnd} tienen cierta similitud entre sí, aunque cada virus está equidistante a los otros dentro de la escala evolutiva.^{18,20} El VIS_{mac}, que se ha aislado de macacos que sufren una enfermedad parecida al SIDA, está relacionado en forma estrecha al VIS_{smm}, y ambos pertenecen al grupo genético que incluye al VIH-2. El virus VIS_{mac} patógeno no se encuentra en los macacos salvajes, sino que parece originarse del VIS_{smm}, el virus de los sooty mangabey aparentemente inofensivo, por transmisión zoonótica en cautiverio. Es interesante que las evidencias genéticas y la coincidencia geográfica indican que los mangabeys/negros han sido fuente también de la infección zoonótica de los humanos en África Occidental, con el origen subsecuente del VIH-2.¹⁹ El habitat natural de los mangabeys/negros en África Occidental coincide con la misma región geográfica en donde el VIH-2 es endémico, y se ha demostrado contacto estrecho entre los mangabeys y los humanos. Aunque no se han demostrado casos de transmisión del VIS_{smm} de un mangabey infectado a un humano, sí se han reportado recientemente infecciones en personas que trabajan en el laboratorio con este virus.^{163,164}

El VIH-1 difiere del VIH-2 en que no se ha encontrado un progenitor obvio en primates no humanos, y el VIH no se replica

en monos inoculados en forma experimental. Recientemente se aisló de los chimpancés el virus VIS_{cpz}, que parece estar más relacionado al VIH-1 desde el punto de vista de secuencia de nucleótidos que cualquier otro VIS o que el VIH-2.^{20,21,162,165} El VIS_{cpz} comparte una organización genómica común con el VIH-1, pero su secuencia de nucleótidos es muy divergente. Es interesante que se han identificado grupos de VIH-1 poco usuales (denominados subtipo O) cuya secuencia de nucleótidos indica que están equidistantes del VIS_{cpz} y de tipos más comunes de VIH-1.^{166,167} Aunque este dato puede indicar que el VIH-1 y el VIS_{cpz} tienen un origen común, la infección de los chimpancés por virus VIS parece bastante rara. Se requieren más estudios sobre la diversidad de los virus aislados en primates humanos y no humanos para comprender mejor la historia evolutiva del VIH-1.

Los estudios genéticos del VIH-1 de diferentes localizaciones geográficas pueden proporcionar claves sobre la evolución de la pandemia del SIDA.¹⁶² La determinación de las secuencias de *gag* y *env* de muchos VIH-1 ha permitido identificar ocho diferentes subtipos (designados de la A a la H y conocidos en conjunto como grupo principal M) en los principales centros de la pandemia del SIDA.^{34,162} El subtipo O del VIH-1, muy diferente, se identificó por primera vez en Camerún y Gabón, y representa un noveno subtipo, considerándose un grupo distinto.^{166,167} Los estudios actuales podrán identificar subtipos adicionales por sus secuencias virales. Diversos países en África, Asia y Sudamérica tienen subtipos de VIH-1 cocirculantes. En los Estados Unidos solo se ha reportado el subtipo B, probablemente como resultado de un intenso efecto fundador. En la actualidad no existen evidencias de que los subtipos individuales del VIH-1 difieran entre sí en sus propiedades biológicas o potencial patógeno. Además de ayudar en los estudios de epidemiología y evolución del VIH-1, el estudio de estos subtipos proporcionará la información práctica necesaria para asegurar que las pruebas serológicas disponibles identifican con sensibilidad la infección por todos los subtipos virales,¹⁶⁸ y guiarán el desarrollo de las vacunas en diferentes partes del mundo.¹⁶⁹

Aunque el origen de las infecciones por VIH sigue siendo un enigma, diversos factores parecen responsables de su diseminación mundial. Los focos de infección del VIH antes de que el virus se diseminara no están bien definidos. En algunas áreas rurales de África, en donde las condiciones sociales no favorecen la rápida diseminación del virus, la seroprevalencia a VIH-1 permaneció baja y relativamente estable en el mismo periodo en el que en otros sitios se incrementó.¹⁵⁹ Sin embargo, durante los últimos 30 años, las presiones económicas, los cambios sociales y la marcada inestabilidad política han causado una migración masiva de habitantes rurales a áreas urbanas en África.¹⁵⁹ Los cambios demográficos secundarios han creado un ambiente que facilitó la diseminación epidémica de enfermedades de transmisión sexual, lo que a su vez ayudó a desencadenar la epidemia por VIH-1. El comercio internacional y el turismo proporcionaron oportunidades para la diseminación de la infección en todo el mundo. El sureste de Asia fue la última región en la que se introdujo el SIDA, pero la alta densidad de población y los comportamientos de riesgo prevalentes han causado que la infección se disemine con rapidez. Se cree que cambios sociales semejantes son los responsables del incremento en la infección endémica de VIH-2 en África Occidental, y su diseminación eventual a Europa, América y la India. El motivo de que el VIH-1 se disemine con más rapidez y en forma más amplia que el VIH-2 no se conoce; este dato puede reflejar diferencias biológicas entre los virus u otros factores. Sin embargo, independientemente de la historia evolutiva aparentemente distinta y de las diferencias biológicas potenciales entre los dos virus, la emergencia coincidente de la epidemia de VIH-1 y de VIH-2 sugiere una compleja interrelación entre factores sociales y la diseminación de patógenos infecciosos.¹⁵⁹

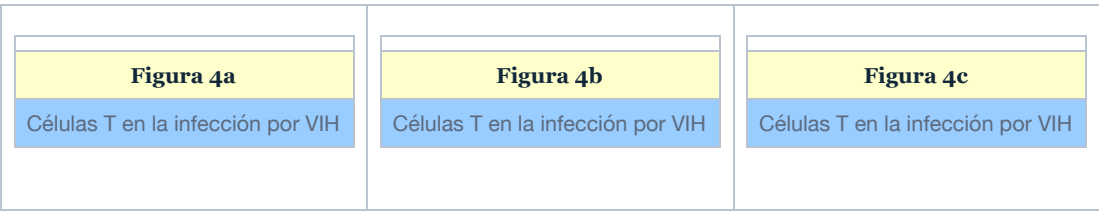
IDENTIFICACION DEL VIH-1

Los métodos utilizados para identificar el VIH-1 se basaron en las técnicas utilizadas para el aislamiento del HTLV-I y HTLV-II. Sin embargo, en contraste con los cultivos de células infectadas por HTLV-I y HTLV-II, la proliferación persistente de células T no continuó cuando los linfocitos de personas con SIDA o estados relacionados con el SIDA se colocaron in vitro. En lugar de ello, después de un periodo de crecimiento a corto plazo, se observó muerte celular extensa en los cultivos, junto con la presencia de actividad de transcriptasa y de partículas parecidas a retrovirus.^{7, 8, 170}

Un adelanto importante fue el descubrimiento de que el VIH-1 podía propagarse en ciertas líneas celulares leucémicas T establecidas sin inducir efecto citopático.^{7, 170} Entonces el retrovirus podía crecer en grandes cantidades, permitiendo así su caracterización detallada y la preparación de reactivos para su uso en análisis epidemiológicos. El escrutinio del suero de pacientes con SIDA mostró casi el 100 por ciento de reactividad con el VIH-1, mientras que el suero control de personas normales fue negativo en forma uniforme.^{171, 172} El análisis de personas con estados relacionados al SIDA o en alto riesgo de SIDA demostró muy elevada prevalencia de anticuerpos contra el VIH-1. Aún más, el VIH-1 podía aislarse de los linfocitos de la mayoría de las personas con SIDA o estados relacionados al SIDA al igual que de individuos asintomáticos seropositivos para VIH-1. En los estudios iniciales, la imposibilidad para aislar el virus de todas las personas seropositivas se debió a las limitaciones técnicas de los métodos empleados. Sin embargo, los métodos actuales permiten aislar el VIH-1 de la gran mayoría de las personas seropositivas.^{99,173}

El VIH-1 puede transmitirse con facilidad in vitro a cultivos de linfocitos de donantes normales. Poco después de la infección se observa un efecto citopático considerable, que se manifiesta por fusión celular, formación de células gigantes multinucleadas conocidas como sincicio y muerte celular. El cuidadoso examen de cultivos infectados revela que el blanco primario de la infección es la célula T inductora-colaboradora CD4⁺ y que las consecuencias citopáticas de la infección viral son más pronunciadas en esta población celular.⁷⁴ La molécula CD4 (también llamada T4) es una glucoproteína que se encuentra predominantemente sobre la superficie de las células T. Es necesaria la interacción entre la molécula de superficie de la célula T CD4⁺ y las moléculas clase II del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) expresada sobre la superficie de las células presentadoras de antígenos, para la generación de una respuesta inmune celular eficaz.¹⁷⁴ Las células T CD4⁺ son la principal fuente de linfocinas, que brindan señales inductoras para la activación y orquestación de múltiples ramas de la respuesta inmune.

La naturaleza de este citotropismo peculiar no se comprendió al principio pero estaba de acuerdo con la pérdida de células T CD4⁺ in vivo que caracteriza a la inmunodeficiencia del SIDA. Desde entonces se ha demostrado que la misma molécula de superficie CD4, que desde el punto de vista fenotípico define a la población inductora-cooperadora de células T, es de hecho el receptor de superficie utilizado por el VIH-1 para entrar en las células blanco.¹⁷⁴ Por ello, el rango de tipos celulares susceptibles a la infección por VIH-1, in vitro e in vivo, es paralelo con aquellas células que expresan el receptor de superficie CD4. Además, en la actualidad se sabe que el proceso de fusión celular que causa la formación característica del sincicio después de la infección por VIH-1 en las células T susceptibles, es una consecuencia directa de la interacción, específica y de alta afinidad, entre la molécula T CD4 y la glucoproteína env del VIH-1¹⁷⁴ [ver figura 4].



El VIH-2 y los VISs comparten un citotropismo similar y sus glucoproteínas de la envoltura viral también se considera que se unen a la molécula CD4 en el comienzo de la infección. Las células que expresan moléculas CD4 sobre su superficie incluyen ciertos miembros de los linajes monocitos-macrófago y linfocito T. Las infecciones por VIH-1 de estos tipos celulares se ha observado in vivo en la circulación periférica y tejidos linfáticos así como en el cerebro y otros tejidos extralinfáticos, como los pulmones.

DIVERSIDAD GENETICA DEL VIH-1

Se han obtenido gran cantidad de virus VIH-1 de regiones en todo el mundo. En muchos de ellos se ha determinado la

secuencia de nucleótidos, y la comparación de estas secuencias revela un sorprendente grado de diversidad genómica, que es más marcada en la región del gen *env*.^{34,175} También existe un grado semejante de diversidad genómica entre los VIH-2 aislados.³⁴ La diversidad del VIH-1 y el VIH-2 contrasta en forma marcada con la homogeneidad genética en todo el mundo de los HTLV-I, y se piensa que refleja el acúmulo de mutaciones que suceden en el proceso de transcripción inversa durante los numerosos ciclos de replicación en un huésped infectado por el VIH.¹⁷⁵ A diferencia de las polimerasas celulares, que tienen una función endógena llamada de lectura probada para maximizar la fidelidad de la replicación, la transcriptasa inversa retroviral es incapaz de reparar los errores introducidos durante el proceso de síntesis del ADN. Se calcula que, por ello, de una a 10 mutaciones puntiformes se incorporan al genoma del VIH-1 durante cada ronda de replicación.^{36,176} Se introducen variaciones adicionales en la secuencia genómica viral por recombinación durante la síntesis viral, que es causada por cambio de templates entre las dos moléculas de ARN viral que existen juntas en la partícula del virus VIH-1. Se sabe que la replicación del VIH-1 es un proceso muy activo en las personas infectadas, y que proporciona numerosas oportunidades para la generación de la diversidad de la secuencia viral.

En un individuo infectado, cada genoma de VIH-1 puede tener una secuencia diferente de la de los otros, y los virus deben considerarse más como poblaciones, llamadas cuasiespecies, de variantes relacionadas en forma estrecha.¹⁷⁵ Las variantes del VIH-1 presentes en estas cuasiespecies pueden mostrar diferencias marcadas con respecto a sus características biológicas, incluyendo el tropismo celular, el potencial citopático, la tasa de replicación, la susceptibilidad a medicamentos antivirales y las propiedades de antígeno de superficie que pueden permitirles escapar de ser depurados por el sistema inmunológico del huésped.

Mientras que muchos de los errores que ocurren en la transcripción inversa causan virus incompetentes para replicarse, ciertas áreas del genoma del VIH, como la secuencia que codifica el gen *env*, pueden adaptarse con más facilidad a las alteraciones de los nucleótidos.^{174,177} Las regiones del gen *env* que muestran una divergencia importante en la secuencia de nucleótidos se intercalan con dominios que se conservan bien en los diferentes VIH. Las comparaciones de las secuencias predichas de aminoácidos para las glucoproteínas gp120 *env* del VIH-1 de los diversos virus han revelado cinco regiones discontinuas, designadas como V1 a V5, que contienen residuos de aminoácidos muy variables.¹⁷⁸ La variación genética en el gen *env* de los virus aislados determina su tropismo relativo a las células T o macrófagos, y su capacidad relativa para inducir la formación de sincicio en las células infectadas.¹⁷⁸⁻¹⁸⁰ Las secuencias variables del gen *env* influyen también en la susceptibilidad de un virus determinado para ser neutralizado por anticuerpos y preparaciones recombinantes de CD4 soluble.¹⁷⁸

In vivo se ha observado la generación de la diversidad genética del VIH-1 y la selección de variantes virales específicas con el tiempo.^{175,177} Pueden identificarse en un mismo paciente y al mismo tiempo variantes virales relacionadas, pero distinguibles entre sí, y la representación relativa de las secuencias variantes específicas puede cambiar en forma significativa durante el curso de la infección.^{175,181,182} La imposición de una presión selectiva, como la administración de un medicamento antiviral, sobre el reservorio heterogéneo de diferentes VIH-1 in vivo, puede ocasionar crecimiento rápido de las variantes cuya replicación se inhiba en forma menos eficaz.⁴⁵ En varios casos de transmisión viral, se ha seguido tanto en el donador como en el receptor la evolución de la diversidad de secuencias del VIH-1.¹⁸³⁻¹⁸⁵ Después de la infección, el desarrollo de las variantes observadas parece depender de factores específicos del huésped en particular. El sistema inmunológico puede ser el principal factor que influya en la naturaleza y evolución de la diversidad genética del VIH-1. Sin embargo, aún no se conoce el papel preciso de la selección inmune en este proceso, y es posible que también participen otros factores. Por lo menos en algunos casos, la diversidad en la secuencia de nucleótidos entre los VIH-1 aislados puede traducirse también en diversidad de los antígenos de reconocimiento (ver adelante).

VIGILANCIA DE LA INFECCION POR VIH-1 IN VIVO

La infección por VIH-1 inicia un proceso citopático persistente y progresivo que culmina en la destrucción casi completa de las células T subtipo CD4⁺.^{41,44} Los primeros esfuerzos por sintetizar un modelo coherente sobre las profundas

consecuencias patogénicas de la infección por VIH-1 se confundieron por la idea de que muy pocas células de los individuos infectados portan o expresan el genoma viral. Sin embargo, la aplicación reciente de métodos sensibles para detectar el VIH-1 ha demostrado que la carga viral es mucho mayor de lo que se pensaba antes, y que aumenta de modo significativo al progresar la enfermedad [ver figura 5]. Esta nueva apreciación sobre la dinámica de población del VIH-1 proporciona importantes datos sobre la patogenia de la enfermedad.^{41,44,45,186-188} La magnitud de la replicación durante la evolución clínica de la infección por VIH-1 sugiere que las consecuencias citopáticas directas de la expresión viral pueden ser las responsables de la depleción de linfocitos T. Además, la fluctuación en el grado de producción viral que ocurre en los diferentes estadios de la enfermedad indica que el sistema inmunológico puede ser capaz de restringir la replicación del VIH-1, por lo menos en forma temporal.

Figura 5
Historia natural de la infección por VIH

Hasta hace poco los métodos disponibles para vigilar el nivel de replicación viral en los pacientes infectados por el VIH-1 estaban limitados por problemas de insuficiente sensibilidad y reproducibilidad. Sin embargo, los adelantos en los métodos usados para cuantificar el nivel de VIH-1 en el plasma o células de sangre periférica de los pacientes infectados han proporcionado nuevos enfoques para dilucidar los aspectos virológicos de la historia natural de la enfermedad por este virus. Dos nuevos métodos son importantes para medir la concentración de ARNm del VIH-1 en las partículas virales en el plasma: una se basa en la amplificación del blanco (métodos cuantitativos de RCP) y la otra en la amplificación de la señal (el llamado ensayo de ADN ramificado [ADNr]).^{43,189,190} Al parecer, el grado de viremia (medido por la cantidad de ARN del VIH-1 en el plasma) refleja con exactitud la extensión de la replicación viral activa.^{43,45,187,188} Además, estudios recientes de cinética indican que la vida media del virus en el plasma (alrededor de dos días o menos) varía poco entre los pacientes con diferentes cargas virales o en diferentes estadios de la enfermedad. La tasa y magnitud de la reducción del virus en plasma observado en estos estudios implica que la vida media promedio de una célula infectada es de menos de uno a dos días [ver figura 6]. Estos datos indican que la concentración estable en plasma de VIH-1 está en función de la magnitud de la replicación y producción viral activa.^{187,188} En muchas maneras, la aplicación de estos nuevos métodos para vigilar la replicación del VIH-1 in vivo ha modificado las nociones sobre los mecanismos patogénicos de la enfermedad por VIH-1 [ver figura 5].

Figura 6
Efecto del tratamiento antiviral sobre la carga viral

HISTORIA NATURAL DE LA INFECCION POR VIH-1

Los mecanismos de transmisión del VIH-1 no se conocen del todo. El virus puede transmitirse por transferencia de células infectadas, del virus libre o ambos, aunque la contribución precisa de estos componentes a un determinado episodio de infección probablemente depende de la naturaleza y vía de exposición. Si un donador trasmisor del virus tiene enfermedad avanzada, el receptor tiene más probabilidad de infectarse.¹²⁰ Aún más, la infección por un donador en fase avanzada se asocia con mayor incidencia de infección aguda sintomática, con evolución más rápida a SIDA. Este fenómeno puede ser causado por mayor carga viral en el trasmisor, mayor virulencia de la cepa viral transmitida o ambos. Las cargas virales en plasma y asociadas con células aumentan con la progresión de la enfermedad, y los estudios demuestran que se detecta la presencia del ARN de VIH-1 en forma más fácil en el semen de los varones con cuentas bajas de células T CD4⁺.^{41,44,191,192}

Desde el sitio de entrada del virus, ya sea a través de las mucosas o directamente al torrente sanguíneo, el virus VIH-1 libre o las células infectadas se dirigen al tejido linfóide. La presencia de células blanco susceptibles, incluyendo células T, células dendríticas y macrófagos, y el ambiente inmunológicamente activo en los tejidos linfáticos permite nuevos ciclos de replicación del VIH-1 e infección de las células del huésped. El análisis de los VIH-1 aislados del trasmisor y del receptor indica que la población viral muy heterogénea del donador sufre un proceso de selección que permite que la infección se establezca por un subgrupo pequeño de VIH-1.^{193,194} En el nuevo huésped, recién infectado, predomina una población genéticamente homogénea de virus que son principalmente citotrópicos para los macrófagos y que no inducen sincicios (NIS) (ver adelante). No se sabe si la ventaja selectiva de esta subpoblación de VIH-1 es causada por la transmisión de un número limitado de variantes virales o por la replicación preferente de ciertos subtipos en el nuevo huésped. Tampoco se ha demostrado que la infección con variantes específicas cause manifestaciones clínicas especiales, pero el tropismo y potencial patogénico de ciertas cepas sugiere que la patogenidad selectiva puede contribuir a las diferentes manifestaciones clínicas de la infección por VIH-1 y a los diversos grados de progresión de la enfermedad en los distintos pacientes.

El rango y gravedad de los síntomas de la infección por VIH-1 varía en forma muy considerable. Alrededor del 40 a 60 por ciento de los pacientes sufren un síndrome viral agudo que consiste en fiebre, cefalea, linfadenopatía, mialgias y erupción durante la infección primaria, cuando ocurren altos grados de replicación del VIH-1 antes del desarrollo de una respuesta inmunológica antiviral [ver figura 5].¹⁹⁵⁻¹⁹⁸ Coincidente con la resolución de los síntomas de la infección aguda, que dura alrededor de un mes, caen en forma brusca los niveles de viremia en plasma y el número de células T CD4⁺ infectadas en sangre periférica. La disminución en la replicación del VIH-1 correlaciona con la aparición de una respuesta de células T citotóxicas contra el VIH-1.¹⁹⁹⁻²⁰¹

En contraste con la historia natural de la infección primaria sintomática, los aspectos virológicos e inmunológicos de la infección primaria asintomática no se conocen. Los individuos que tienen síntomas clínicos severos durante la infección primaria parecen tener más probabilidad de sufrir infección primaria sintomática.²⁰² Este fenómeno puede ser especialmente cierto en pacientes que sufren un alto nivel de linfocitosis T CD8⁺, los que tienen una respuesta inmunológica celular antiviral deteriorada o con restricción clonal, o los que montan una respuesta serológica limitada al antígeno central p24 del VIH-1.^{201,202}

Una vez que ceden los síntomas de la infección primaria, el paciente entra en una fase clínicamente asintomática o de síntomas mínimos. Aunque la respuesta inmunológica antiviral puede limitar la replicación del VIH-1 durante este periodo de latencia clínica, parece no ser totalmente eficaz, persistiendo la producción viral, lo que se hace evidente por la existencia continua de VIH-1 en el plasma [ver figura 5] y los tejidos linfoides [ver figura 7].^{41,43,44,187,191,192} La replicación activa y continua del VIH-1 en los individuos asintomáticos ocasiona la reducción lentamente progresiva de las células T CD4⁺. La evidencia de una mayor carga viral en el plasma y de concentraciones elevadas de ADN y ARN del VIH-1 en las células de sangre periférica correlaciona con una depleción más acelerada en las células T CD4⁺, lo mismo que en la progresión de la enfermedad, y es probable que refleje la falla progresiva de la respuesta inmunológica para contener la replicación del VIH-1.^{41,44,203}

Figura 7a Organos linfoides y el VIH	Figura 7b Organos linfoides y el VIH

Figura 7c	Figura 7d
Organos linfoides y el VIH	Organos linfoides y el VIH

Además de los cambios en los grados de replicación viral observados en fases sucesivas de la enfermedad, el fenotipo replicativo de los virus VIH-1 puede también relacionarse con la progresión de la enfermedad. La manifestación citopática más obvia de la infección por VIH-1 en cultivo de tejidos es la fusión y muerte subsecuente de las células T susceptibles. Los VIH-1 aislados de individuos infectados pueden tener capacidades muy distintas para fusionar a las células T CD4⁺ en sincicios [ver figura 4]: las cepas que inducen sincicios (IS) suelen replicarse más y ser más citopáticas in vitro que sus contrapartes NIS. Diversos estudios han indicado que la aparición de cepas IS durante el curso de la infección por VIH puede presagiar una tasa acelerada de pérdida de las células T CD4⁺ y deterioro clínico.²⁰⁴ Sin embargo, también se ha demostrado que pueden aislarse virus IS de solo el 50 a 60 por ciento de los pacientes con SIDA, por lo que la presencia de virus IS no es necesaria para el desarrollo de la inmunodeficiencia clínica. No se sabe si los cambios observados en la capacidad de replicación viral, la citopatogenicidad y el tropismo celular que se observan durante el curso de la infección por VIH-1 representan las causas o las consecuencias de la inmunosupresión en evolución.

La mayoría de las evaluaciones inmunológicas y virológicas en pacientes infectados por VIH-1 se han enfocado a los linfocitos de sangre periférica. Sin embargo, se calcula que estas células representan alrededor del dos por ciento del reservorio de linfocitos en todo el organismo. Se ha señalado la importancia de los órganos linfoides como reservorios de la infección por VIH-1 por la demostración de que el porcentaje de linfocitos T CD4⁺ infectados por VIH-1 puede ser hasta 10 veces mayor en los ganglios linfáticos que en sangre periférica^{42,46} [ver figura 7]. Además, los linfocitos infectados por el VIH-1 que se encuentran en los órganos linfoides expresan más ARN viral que sus contrapartes en sangre periférica. Los hallazgos de que las células activadas proporcionan blancos preferenciales para la infección y producción del VIH-1 y que mucha de la carga viral se localiza en los tejidos linfáticos que participan en la generación de la respuesta inmune sugiere que las células inmunológicamente activadas pueden también sufrir las consecuencias patogénicas de la infección por VIH-1.

En las fases tempranas de la enfermedad se encuentran cantidades sorprendentes de partículas virales en los ganglios linfáticos asociados con las células dendríticas foliculares (CDF) que tienen un papel indispensable en el procesamiento y presentación de los antígenos.^{41,44} No parece ser que las CDF se infecten, pero sí pueden facilitar la infección de las células T CD4⁺ que migran a través de los folículos linfoides durante el curso de una respuesta inmunológica o de la recirculación normal. Con el tiempo ocurre la destrucción gradual de la red de CDF, lo que reduce la capacidad de atrapamiento del virus y de antígenos. Al progresar la enfermedad, la arquitectura normal de los ganglios linfáticos se distorsiona, lo que puede comprometer la función inmunológica normal. No se sabe si la disrupción de la red de CDF es causada por el efecto tóxico directo de la infección por VIH-1 o por la entrada de células T citotóxicas CD8⁺ que han sido observadas cerca de los sitios de destrucción de las CDF.

MECANISMOS DE DEPLECIÓN DE LAS CELULAS T EN LA INFECCIÓN POR VIH-1

Aún no se define el mecanismo exacto por el que la infección por VIH-1 causa depleción progresiva y deterioro funcional de las células T CD4⁺, pero es probable que incluya diversos mecanismos directos e indirectos.^{41,44,205} El reconocimiento reciente de que durante el curso de la enfermedad persiste una expresión y replicación considerable del VIH-1 apoya la hipótesis de que los efectos citopáticos directos de la replicación viral son los causantes de mucho del compromiso inmunológico observado. Los estudios intervencionistas que han usado medicamentos antivirales potentes pero de efecto temporal, proporcionan evidencia directa de que un mayor nivel de replicación del VIH-1 correlaciona con tasas aceleradas de recambio en las poblaciones de linfocitos T CD4⁺ [ver figura 6].^{45,187,188}

La infección por VIH-1 causa efectos citopáticos directos en las células T CD4⁺ in vitro que pueden observarse tanto en la célula aislada como por la formación de sincicios [ver figura 4]. In vivo la formación directa de sincicios se observa muy rara vez (excepto en los cerebros de algunos pacientes infectados), quizá por la rápida depuración de cualquier célula gigante multinucleada aberrante de la circulación. Las consecuencias patológicas de la infección por VIH-1 no se distribuyen en forma igual entre todas las células T CD4⁺, sino que se enfocan en forma preferente a las células proliferantes o activadas inmunológicamente. Los pacientes con infección asintomática tienen defectos específicos en la función de las células T incluso antes de que se observe disminución en su número.²⁰⁶ Estos defectos son más importantes en la población de células T de memoria que participan en el reconocimiento y respuesta en la segunda exposición a un antígeno específico. Al parecer esta subpoblación de células T es el blanco preferencial de la infección por VIH-1 in vivo.²⁰⁷ No se conoce la explicación precisa para el compromiso numérico o funcional de esta importante subpoblación de células inmunes efectoras. Sin embargo, suponiendo que las células T de memoria reconocen y proliferan en respuesta a antígenos que son comunes en el ambiente, la activación frecuente de estas células en un huésped infectado por el VIH-1 puede causar depleción paradójica de la población de células respondedoras. Por lo tanto, el repertorio de reactividad de las células T a un antígeno específico puede restringirse en forma progresiva en la infección por VIH-1 avanzada, lo que predispone al paciente a sufrir infecciones oportunistas.

Se ha sugerido que además de causar defectos preferentes en las células T de memoria, la infección por VIH-1 puede alterar el balance apropiado entre las subpoblaciones especializadas de células T CD4⁺ conocidas como T_{H1} y T_{H2}, que se definen por su patrones particulares de producción de citocinas y su papel para inducir respuestas inmunes celulares y humorales, respectivamente.^{208,209} Sin embargo, varios estudios han puesto en duda este aspecto,^{208,210,211} y deben realizarse más estudios para definir las alteraciones potenciales en las subpoblaciones de células T CD4⁺ o los patrones alterados de producción de citocinas que pueden acompañar a la infección por VIH-1.

Se ha demostrado que la infección por VIH-1 inicia respuestas tanto celulares como humorales hacia los antígenos codificados por el virus (ver adelante). Aunque la destrucción inmunológica de los linfocitos T y los macrófagos infectados es indispensable para que el huésped controle la infección, puede, en el caso de una infección crónica y persistente, acelerar la deficiencia del sistema inmunológico que sigue a la infección por el VIH-1.^{174,212} Las células infectadas por el virus expresan antígenos virales que las convierten en blanco para la depuración inmunológica. Además, se ha sugerido que la unión de gp120 (liberado de las células infectadas y de las partículas virales) a la superficie de células no infectadas que portan CD4, las hace susceptibles a la destrucción inadecuada por las respuestas inmunológicas antivirales del huésped por un mecanismo denominado de espectador inocente. No se conoce aún la importancia in vivo de este mecanismo para la depleción de células T.

También se ha sugerido que la infección por VIH-1 causa destrucción indirecta de las células T CD4⁺ al sensibilizarlas para sufrir apoptosis, o muerte celular programada.²⁰⁵ La apoptosis es un mecanismo fisiológico normal por el que se eliminan ciertas clases de células durante el desarrollo de los linfocitos (v.gr., la selección de las células T reactivas a los antígenos del huésped) o al terminar una respuesta inmunológica. Varios estudios han descrito mayores grados de apoptosis cuando las células T de individuos infectados por el VIH-1 se activan en cultivos de tejidos.^{41,205,213,214} El número de linfocitos CD4⁺ que sufre apoptosis excede en mucho al de los infectados por el virus. Los linfocitos CD8⁺, que no son blanco de la infección por VIH-1, también son sensibilizados para sufrir apoptosis. No se conoce del todo el mecanismo por el que se activa la apoptosis en las células T de los individuos infectados, ni se ha determinado el significado in vivo de este fenómeno descrito en cultivo de tejidos.

La depleción numérica de las células T CD4⁺ es la alteración inmunológica más obvia que sigue a la infección, pero se han descrito también varios defectos en la función de las células T, las células B y los monocitos.⁴⁷ No se sabe si estos defectos tienen un papel primario en la inmunodeficiencia inducida por el VIH-1 o si reflejan la alteración en la regulación causada por la depleción de las células T CD4⁺. In vitro, las células T de los individuos infectados demuestran también menor

reactividad a antígenos y una menor capacidad para traducir las señales de proliferación después de la estimulación. Se ha sugerido que las señales inapropiadas de las células T que son resultado de la unión de complejos de gp120-anti-gp120 al CD4 pueden causar la inducción de un estado de no respuesta inmunológica o anergia de las células T CD4⁺ en las personas infectadas por VIH-1.

La depleción de las células T CD4⁺ observada después de la infección por VIH-1 debe considerarse dentro del contexto de la dinámica de población de los linfocitos T, esto es, el balance entre la producción y la destrucción de las células T. Por desgracia, la capacidad de la población de las células T para autorrenovarse no se comprende del todo. No se sabe hasta qué grado la expansión periférica de células T maduras o la maduración de nuevas células T a partir de sus progenitores contribuye a mantener el reservorio total de linfocitos T en el adulto. Sin embargo, evidencias recientes sugieren que la contribución del timo para mantener la concentración de las células T es muy limitada después de los 20 años de edad.²¹⁵ En cualquier caso, es probable que la infección por VIH-1 altere ambas fuentes de producción de células T, de modo que el remplazo celular no compense la pérdida. Se conoce que el timo es un órgano blanco importante en la infección y citopatología de la infección por VIH-1, y es probable que esto limite el desarrollo eficaz de células T.

Puede ser que, por mecanismos directos o indirectos, la depleción de las poblaciones de células T CD4⁺ maduras y la disrupción de la arquitectura de los órganos linfoides después de la infección por VIH-1, implique alteración en la expansión del reservorio periférico de células T. Al parecer el sistema inmunológico humano tiene mecanismos homeostáticos por los que se mantiene un número normal de células T CD4⁺. Cuando ocurre depleción de éstos por la infección por el VIH-1, los mecanismos compensatorios intentan normalizar las cifras celulares, lo que provoca mayor proliferación de linfocitos T CD4⁺ maduros del reservorio periférico. Por desgracia, estas células activas desde el punto de vista de proliferación constituyen blancos fértiles para la infección por VIH-1 y en sí pueden infectarse y destruirse [*ver figura 6*]. En ausencia de un remplazo adecuado de células T, puede presentarse una reducción definitiva en el número de estas células.

RESPUESTA INMUNOLOGICA AL VIH-1

La influencia del sistema inmunológico humano para modular la evolución de la infección por VIH-1 no se conoce del todo. Sin embargo, la persistencia y naturaleza casi siempre progresiva de la infección sugiere que el sistema inmunológico es relativamente ineficaz. Esta impotencia inmunológica puede ser resultado de una estrategia viral para evadir el reconocimiento antigénico, del fracaso para montar una respuesta neutralizante humoral o celular, o por infección y destrucción viral de la población T CD4⁺, que tiene un papel crítico en la eliminación de las infecciones incipientes.

Aunque las investigaciones seroepidemiológicas han demostrado que existen anticuerpos antiVIH-1 específicos en el suero de las personas con SIDA o riesgo de SIDA, no se sabe si estos anticuerpos tienen un efecto protector in vivo.¹⁷⁸ Los anticuerpos obtenidos del suero de las personas infectadas son capaces de neutralizar la infectividad del VIH-1 en cultivo de tejidos, pero los títulos de estos anticuerpos en las personas infectadas son muy bajos. Aún más, los anticuerpos neutralizantes no parecen inhibir en forma eficaz la transmisión viral a través del contacto célula-célula. La reducción inicial en la viremia del VIH-1 que ocurre con la resolución de la infección primaria se observa antes de que se desarrollen anticuerpos, y la presencia de anticuerpos neutralizantes no parece proteger contra la progresión de la enfermedad. Por lo tanto, no es claro el significado biológico de la respuesta neutralizante de anticuerpos en la modulación del curso de la infección por VIH-1.

Los anticuerpos que bloquean la infección por VIH-1 en cultivo de tejidos son específicos para dos dominios distintos de la glucoproteína env del VIH-1.¹⁷⁸ Un dominio consiste en las regiones conservadas de la glucoproteína env que se requieren para unir a la molécula CD4. Debido a la naturaleza conservada de este dominio, los anticuerpos dirigidos contra él neutralizan diversas cepas de VIH-1 y se conocen como grupo específicos. Un segundo tipo de anticuerpos neutralizantes reconoce una estructura de asa en el tercer dominio hipervariable (o V3) de la glucoproteína env que parece tener un papel

crítico en los pasos de la infección viral que ocurren después de la unión a CD4. Los anticuerpos dirigidos contra el dominio V3 bloquean la fusión del virus a la membrana celular, pero no inhiben la fijación viral al CD4. Los anticuerpos neutralizantes que reconocen el dominio V3 se denominan tipo específicos, porque bloquean la infección solo por cepas con secuencias de V3 semejantes a las de la variante VIH-1 que los originó.¹⁷⁸ Las respuestas iniciales de anticuerpos neutralizantes producidas en etapas tempranas de la infección por VIH-1 forman anticuerpos que reconocen sobre todo los determinantes de la región V3, y son tipo específicos. En una fase más tardía se desarrollan anticuerpos neutralizantes con reactividad más amplia dirigidos contra la región de unión CD4.¹⁷⁸ La mutación de las secuencias del gen *env* del VIH-1 ocasiona la aparición de cepas resistentes a los anticuerpos neutralizantes en cultivo de tejidos e in vivo. Sin embargo, no se ha determinado la importancia de estos hallazgos en la persistencia de la infección por VIH-1.

Se ha sugerido que ciertos anticuerpos antivirales pueden facilitar, en lugar de prevenir, la infección por VIH-1 de las células de linaje monocito-macrófago a través de un mecanismo que involucra la captación mediada por el receptor Fc de los complejos inmunes que contienen el virus. Los anticuerpos que facilitan la infección viral se conocen como anticuerpos promotores, y pueden identificarse por medio de ensayos en cultivo de tejidos.²¹⁷ En la actualidad no existe evidencia clara de que los anticuerpos promotores contribuyan a la diseminación de la infección in vivo por VIH-1.

Mucho del análisis inicial de la reacción del huésped a la infección por VIH-1 se ha enfocado a la respuesta inmune humoral. Sin embargo, la inmunidad celular tiene un papel crítico en la eliminación de muchos otros tipos de infección viral, por lo que la magnitud en la que sus componentes puede reconocer y limitar la infección del VIH-1 es de gran interés. Aunque existe relativamente poca información sobre el papel de la inmunidad celular para modular la evolución de la infección por VIH-1, evidencias recientes indican que la rápida declinación en la replicación del VIH-1 observada después de la infección primaria correlaciona de modo temporal con la aparición de células T citotóxicas específicas.^{199,200,218} Además, se ha observado conservación de una respuesta citotóxica de células T contra el VIH-1 en algunos individuos que permanecen asintomáticos a pesar de tener infección de larga evolución.^{147,148} Se han obtenido células T citotóxicas reactivas contra los antígenos del VIH-1 en sangre periférica, LCR y lavado broncoalveolar de pacientes infectados.²¹⁹ Estas células T reconocen los antígenos VIH-1 en el contexto de las moléculas de clase I del HLA del huésped y destruyen las células infectadas autólogas, pero no las heterólogas. Lo más frecuente es que reaccionen contra los determinantes antigénicos de las proteínas gag, env, transcriptasa inversa y nev del VIH-1. Los estudios indican que la diversidad de secuencia entre las variantes del VIH-1 que aparece durante el curso de una infección in vivo puede causar variabilidad en el reconocimiento antigénico y en la destrucción por las células T citotóxicas, pero no se sabe si esta variabilidad ayuda a las células infectadas a escapar de la depuración inmunológica.^{220,221}

Además de las células T citotóxicas, la respuesta inmune celular al VIH-1 incluye una población de células efectoras que tienen receptores Fc. Estas células destruyen a las células infectadas por el virus en presencia de anticuerpos antivirales, por un proceso conocido como citotoxicidad celular mediada por anticuerpos (CCMA).²²² Los anticuerpos que dirigen el proceso de CCMA se dirigen principalmente contra la glucoproteína gp120 env del VIH-1, y las células efectoras responsables muestran los marcadores fenotípicos de las células asesinas naturales (células NK).

La complejidad de la respuesta inmunológica a la infección por el VIH-1 y las diferencias inmunológicas potenciales que pueden existir en el espectro de este padecimiento representan temas muy importantes de estudio. El vigor de la respuesta inmune inicial contra el VIH-1 puede influir en la evolución subsecuente de la enfermedad (ver adelante). En fases posteriores, la pérdida de reactividad de anticuerpos contra la proteína nuclear p24 del VIH-1 y la aparición subsecuente de este antígeno en el suero se ha asociado con mal pronóstico.²²³ Sin embargo, no se sabe si la pérdida de la reactividad inmunológica en estos casos es la causa o la consecuencia de la inmunosupresión progresiva. Aún debe establecerse el significado de estos datos y las variaciones adicionales posibles en la reactividad inmunológica con otros productos virales. Es crucial aumentar nuestros conocimientos sobre la respuesta inmunológica contra el VIH-1 si deseamos prevenir y tratar la enfermedad.

La velocidad de la diseminación mundial del VIH-1 ha hecho que se ponga especial atención al desarrollo de una vacuna para prevenir la infección. Por desgracia, los prospectos para una vacuna segura y eficaz han sido limitados en el concepto y en la práctica por varias complejidades biológicas.^{169,225-227} Además, el establecimiento de la eficacia en cualquier candidato a ser vacuna se complica por aspectos éticos, legales y de responsabilidad.^{169,225,228,229}

La falla en la inmunidad natural durante el curso de la infección por VIH-1 distingue a esta infección de muchas de otras infecciones virales en los humanos. Los mecanismos por los que el VIH-1 evade la depuración inmunológica no se conocen del todo, pero es probable que incluyan tanto a su compleja capacidad genética reguladora, que facilita el establecimiento de una fase latente, y la tremenda complejidad y diversidad de secuencias, que permite que el virus escape de las respuestas inmunológicas del huésped. Existen precedentes de vacunas útiles solo en las enfermedades, como la polio o el sarampión, en las que se desarrolla inmunidad protectora en el curso de la infección natural. Para ser eficaz, cualquier vacuna viral debe prevenir la adquisición del agente infeccioso o originar una respuesta inmune suficiente para facilitar la eliminación de las células infectadas antes del desarrollo de la enfermedad. Un hecho importante pero con frecuencia poco apreciado es que la mayoría de las vacunas previenen la enfermedad, no la infección. Sin embargo, el sistema inmunológico parece incapaz de eliminar la infección por VIH-1 una vez que esta se establece. Como resultado, las vacunas candidatas deben satisfacer gran cantidad de requerimientos, incluyendo la capacidad de inducir respuestas inmunológicas que neutralicen en forma eficaz la infectividad del VIH-1 libre y eliminen a las células infectadas antes de que se establezca la infección sistémica. El desarrollo de la vacuna también puede estar limitado por ramificaciones inmunológicas por la gran diversidad genética del VIH-1, y una vacuna eficaz debe proteger contra diversas variantes virales.^{169,225,227}

Debido a que el contacto sexual por el que se depositan virus o células infectadas en mucosas es la causa de la infección en más del 80 por ciento de todas las infecciones por VIH-1, la vacuna eficaz debe inducir inmunidad protectora tanto sistémica como en mucosas.²³⁰ Por desgracia, la mayoría de las vacunas que se desarrollan en la actualidad generan inmunidad sistémica, más que mucosa, y no limitan en forma eficaz el establecimiento de la infección a través de la principal vía de transmisión del VIH-1.²³⁰

La definición de las correlaciones potenciales de la respuesta inmune, una herramienta esencial en el desarrollo de las vacunas, no ha sido posible en el caso del VIH-1 por la falta de un modelo animal de SIDA inducido por VIH-1 y de una cohorte de individuos que sean naturalmente resistentes a la infección por VIH-1.^{169,225-227} Con la esperanza de descubrir los factores inmunológicos del huésped que son responsables de la protección ante la infección o enfermedad, se ha puesto especial atención a los pocos individuos con infección por VIH-1 de muy larga duración y no progresiva, y a los que parecen ser resistentes a la infección a pesar de numerosas exposiciones. También se han reportado casos raros de individuos en quienes aparentemente se ha eliminado la infección por el VIH-1,^{230a} pero es necesario investigar más sobre estos reportes para establecer la frecuencia y validez de los datos. La identificación de factores que pudieran proteger de la infección después de la exposición o del desarrollo de la enfermedad podrían ayudar a guiar el desarrollo de la vacuna, tarea que parece aún muy difícil.^{147-149,231}

La glucoproteína env del VIH-1 ha sido identificada como el componente viral crucial reconocido por los anticuerpos neutralizantes, por lo que puede ser el inmunógeno principal en las vacunas contra el virus. Los anticuerpos neutralizantes podrían ser suficientes para limitar la infección por VIH-1 libre, pero es poco probable que detengan la infección después de la exposición a células infectadas.^{169,225,227} Por lo tanto, debido a que al parecer la transmisión del VIH ocurre sobre todo por la transferencia de células infectadas, es lógico suponer que la vacuna eficaz contra el VIH-1 debe estimular a las células T citotóxicas específicas contra el virus. La evaluación de la importancia relativa de las respuestas humoral y celular en las posibles vacunas no puede evaluarse por estudios en humanos, y la mayoría de los esfuerzos experimentales se han realizado en modelos de primates no humanos con SIDA.

Las vacunas que se estudian en la actualidad en modelos animales para proteger contra las infecciones por VIH y VIS incluyen al virus inactivado completo, a antígenos proteicos recombinantes, a péptidos sintéticos o a virus de la vaccinia u otros poxvirus.^{169,225,227} En la mayoría de los estudios experimentales realizados hasta la fecha los animales han sido inmunizados por vía experimental y se les ha administrado dosis bajas de virus libre homólogo o muy relacionado en dosis bajas en el momento de la máxima respuesta inmunológica inducida por la vacuna. Los paradigmas experimentales empleados en estos estudios han sido criticados por no corresponder a las circunstancias de transmisión del VIH-1 en los humanos. Además, los estudios de vacunas empleadas en modelos animales han proporcionado poca información sobre la inmunidad protectora necesaria para el desarrollo de una vacuna contra VIH-1.

La inmunización repetida con virus íntegros inactivados ha demostrado proteger a los monos rhesus contra el reto intravenoso con VIS patógenos vivos.²²⁷ Sin embargo, en los casos en los que se observó protección contra el virus libre, esta protección no duró mucho más allá del pico de la inmunidad máxima, y no se logró protección contra la exposición por mucosas. El éxito de estos estudios parece ser resultado de respuestas inmunológicas no esperadas contra antígenos celulares humanos contenidos en la preparación de la vacuna contra VIS y en el reservorio de virus, ya que ambos se propagan en líneas celulares T humanas. La inmunización con subunidades recombinantes de antígenos de VIS, análogos a las vacunas probadas en la actualidad en humanos, han sido incapaces de proteger a los monos susceptibles de un inóculo experimental con VIS virulentos.²²⁷ Aunque este resultado puede proporcionar la base para la definición de la correlación experimental de la inmunidad protectora contra los lentivirus, las dudas sobre la seguridad de este enfoque en la preparación de una vacuna contra el VIH-1 puede limitar su uso en humanos.²²³

Los chimpancés son los únicos primates no humanos que pueden infectarse por el VIH-1, pero su utilidad como un modelo animal exacto para SIDA es limitado porque no desarrollan enfermedad clínica después de la infección. Se ha demostrado que los chimpancés inmunizados contra una versión recombinante de glucoproteína 120gp env o un virus vaccinia recombinante que contiene todo el gen *env* del VIH, desarrollan niveles medibles de anticuerpos específicos contra el VIH-1 y respuestas inmunológicas mediadas por células T.^{227,234} Las respuestas de anticuerpos neutralizantes inducidas por la vacuna son tipo específico y temporales. La inmunización de los chimpancés con los antígenos recombinantes de glucoproteína env que se han probado también en humanos se asocian con un éxito variable y limitado para proteger a los animales inmunizados contra un inóculo intravenoso del VIH-1 homólogo.^{33,210,227,235,236}

Las vacunas probadas en la actualidad en voluntarios humanos no infectados incluyen la glucoproteína gp 120 env del VIH-1, producida en forma purificada por métodos de ADN recombinante, péptidos sintéticos derivados de gp120 y el precursor glucoproteína gp160 env insertado en el genoma de un virus vaccinia u otro vector poxvirus atenuado.^{169,227} Los estudios de fase I de estas vacunas indican que son seguras, e inmunogénicas en grado variable.^{169,227} En la actualidad se realiza un estudio de fase II que incluye a adultos con riesgo alto de infección y un estudio de fase I en lactantes nacidos de madres seropositivas.

Las vacunas de glucoproteína env recombinante pueden originar anticuerpos que neutralizan la infectividad del VIH-1 libre en cultivo de tejidos. La inducción de títulos apreciables de anticuerpos neutralizantes por las vacunas VIH-1 requiere con frecuencia de múltiples inmunizaciones, y los niveles de anticuerpos desaparecen algunos meses después.^{169,227} Debido a que los inmunógenos de la proteína env del VIH-1 no se expresan en las células del individuo inmunizado, no despiertan una respuesta de células T citotóxicas. A diferencia de los anticuerpos neutralizantes que se observan en los individuos infectados por el VIH-1 y que neutralizan un amplio rango de cepas de VIH-1, los anticuerpos inducidos por la vacuna se dirigen principalmente contra la secuencia de la región específica V3 de la proteína env de la cepa de VIH-1 usada como inmunógeno en la vacuna.^{169,178,227} En consecuencia, estos anticuerpos son tipo específicos, y neutralizan solo cepas de VIH-1 muy relacionadas. El reconocimiento de que los anticuerpos inducidos por la vacuna no neutralizan las principales cepas de VIH-1, a diferencia de las cepas de laboratorio que se han propagado en líneas celulares T inmortalizadas, constituye una gran desventaja. Si los antígenos recombinantes de la proteína env van a convertirse alguna vez en el origen de la vacuna, debemos comprender los mecanismos moleculares que explican las limitaciones de las vacunas de primera

generación y diseñar nuevos enfoques para inducir anticuerpos reactivos de espectro más amplio que neutralicen en forma eficaz a los principales grupos de VIH-1.

Los virus recombinantes de vaccinia que expresan gp160 sí despiertan respuestas de células T citotóxicas, pero muy pocos o ningún anticuerpo neutralizante anti-VIH-1.^{169,226,227} La inmunogenicidad de las vacunas basadas en virus vaccinia es limitada en personas que ya han sido antes inmunizadas contra la viruela. Además, debido a las dudas sobre la seguridad de las vacunas de virus vivos en personas inmunosuprimidas, estas vacunas pueden no ser adecuadas en las regiones del mundo en las que no es práctico realizar escrutinio anti-VIH-1.

A pesar de las evidencias obtenidas en las respuestas inmunológicas inducidas por vaccinia, algunos participantes de los estudios iniciales de vacuna anti-VIH-1 se infectaron posteriormente por el virus debido a la exposición por comportamientos de riesgo alto. Aunque estos casos de infección indican que las vacunas no son totalmente eficaces para prevenir la infección, no se ha evaluado en estudios preliminares su eficacia. En vista de la limitación de vacunas eficaces disponibles en la actualidad, en los Estados Unidos se han pospuesto recientemente los planes para realizar estudios de fase III de eficacia en gran escala.

Como resultado de los múltiples obstáculos que complican el desarrollo de las vacunas, pocos especialistas son optimistas y esperan que se disponga de una vacuna eficaz a corto plazo. Por lo tanto, deben enfatizarse las medidas de salud pública dirigidas a limitar la diseminación de la infección por el VIH-1.

TRATAMIENTO DE LA INFECCION POR VIH

Se considera que el compromiso inmunológico y neurológico lentamente evolutivo observado en la infección por VIH-1 es la manifestación del daño acumulado debido al bajo nivel pero persiste de replicación viral. Si la replicación viral demuestra ser la causa del compromiso clínico y si los sistemas afectados del huésped poseen suficiente potencial regenerativo, entonces los medicamentos que inhiben la replicación viral pueden prevenir o invertir las manifestaciones clínicas de las infecciones por VIH-1. Los esfuerzos actuales de investigación se dirigen a definir estrategias terapéuticas que limiten en forma más eficaz el grado de replicación del VIH-1 en los pacientes tratados y que mantengan la supresión de la replicación viral durante periodos prolongados.

El comportamiento biológico del VIH-1 impone varios prerequisites en la selección y utilidad de fármacos antivirales potenciales. Debido a la propensión del VIH-1 a infectar el sistema nervioso central y la capacidad del virus para establecer una infección persistente, los medicamentos propuestos deben cruzar la barrera hematoencefálica y poseer un índice terapéutico compatible con la administración a largo plazo. Aún más, debido a la propensión del VIH-1 para infectar células en el SNC, los medicamentos candidatos deben cruzar la barrera hematoencefálica. Por último, debido a que los linfocitos CD4⁺ y los macrófagos que son los blancos del VIH-1 in vivo pueden mostrar diferentes patrones de metabolismo de fármacos, debe contarse con agentes antivirales eficaces para lograr concentraciones adecuadas de sus metabolitos activos en cada uno de estos sitios cruciales de replicación viral.

Para disminuir la toxicidad y aumentar al máximo la eficacia, los fármacos deben limitar de forma importante la replicación viral pero producir interferencia mínima con el metabolismo de la célula huésped. Aunque el VIH-1 utiliza componentes de la maquinaria de la célula huésped para la síntesis y el procesamiento de su RNA y proteínas constituyentes, también depende de funciones biológicas únicas de varios productos específicos de virus para la replicación, incluyendo la enzima transcriptasa inversa y las proteínas tat y rev, que proveen blancos potenciales para terapéuticas farmacológicas eficaces. A pesar que cualquier etapa del ciclo de replicación del VIH-1, desde la unión inicial al receptor hasta las etapas culminantes del ensamblaje y maduración del virión, ofrece un punto potencial para la intervención terapéutica [ver figura 8], es probable que el diseño de fármacos antivirales eficaces se base en el mejor conocimiento de la función genética y la biología

celular del VIH-1.^{237, 238}

Figura 8
Intervención farmacológica en el ciclo viral del VIH

Incluso cuando se identifican los agentes antivirales, ocurren in vivo numerosos ciclos de replicación viral y la subsecuente variación extensa de las secuencias del VIH-1 proporciona un gran sustrato para generar y seleccionar variantes virales que son resistentes a un determinado agente antiviral. De hecho, es probable que exista un número sustancial de variantes virales resistentes a medicamentos que ya están presentes en la persona infectada por el VIH-1 antes de que se inicie el tratamiento.⁴⁵ Es seguro que puede esperarse desarrollo de resistencia a fármacos cuando se administran fármacos que bloquean en forma incompleta la replicación viral durante periodos prolongados. Estudios recientes indican que la aparición de virus mutantes resistentes a medicamentos es la principal causa del fracaso de todos los tratamientos farmacológicos existentes hasta la fecha. Los virus resistentes a medicamentos que surgen durante el tratamiento se replican menos bien, o están menos adaptados que sus contrapartes naturales, por lo que puede lograrse una carga viral más baja que la que existía antes del tratamiento [ver figura 6]. Se espera que en el futuro se identifiquen combinaciones de medicamentos que seleccionen mutaciones en la proteína blanco del VIH-1 y que comprometan la replicación viral en tal grado que los virus mutantes sean menos patógenos o, en forma ideal, incapaces de replicarse.

Además de estos retos en el desarrollo de medicamentos, ha sido muy difícil probar en forma amplia los medicamentos antivirales contra el VIH-1. Los esfuerzos iniciales se limitaban a medir en forma directa la inhibición de la replicación del VIH-1 inducida por el medicamento en los pacientes infectados y usaban como criterios medidas inadecuadas, por ejemplo la concentración de linfocitos T CD4⁺, para vigilar la eficacia clínica.^{165,173,239,240} El uso de puntos clínicos finales, como el diagnóstico o muerte por SIDA, como criterios eficaces, implican necesariamente un proceso lento, y estos puntos finales ocurren solo después de un avance considerable de la infección por VIH-1. Como resultado, la evaluación de los medicamentos antivirales ha progresado con lentitud, y en la actualidad persiste gran incertidumbre sobre cuando iniciar y cuando modificar el tratamiento. La aplicación de métodos de desarrollo reciente, en especial los que miden los niveles de ARN del VIH-1 en plasma, para medir la replicaciones en pacientes infectados debe ayudar a aclarar muchas de las dudas actuales sobre la actividad y el uso óptimo de los medicamentos antivirales actualmente disponibles y acelerar las pruebas con nuevos agentes.^{173,189,241}

La mayoría de los medicamentos que se han estudiado como inhibidores de la replicación del VIH-1 están dirigidos contra la enzima transcriptasa inversa. Los inhibidores de esta enzima pueden prevenir la diseminación del virus a las nuevas células blanco, pero no modificar la producción viral de células que portan ya los genomas provirales integrados. La zidovudina (3'-azido-3'-desoxitimidina), la didenosina (2'-2'-dideoxinosina, también conocida como ddI), la zalcitabina (2',3'-dideoxicitidina, también conocida como ddC), la stavudina (2',3'-didehidro-3'-desoxitimidina, también conocida como d4T) y la lamiduvina (2',3'-didesoxi-3'-tiacitidina, también conocida como 3TC) son análogos de nucleósidos que inhiben la capacidad de la transcriptasa inversa para sintetizar copias complementarias del ADN del VIH-1 en etapas tempranas del ciclo de replicación viral. La estructura molecular de estos análogos de nucleósidos es tal, que una vez que se incorporan a la copia nascente de ARN del VIH-1, la polimerización del ADN se termina en forma prematura y no puede ya extenderse la cadena de ADN. Estos análogos de nucleósido inhiben también la actividad de la transcriptasa inversa del VIH-2. Con la zidovudina u otra monoterapia análoga en pacientes sin tratamiento previo, con frecuencia se observan reducciones en las concentraciones plasmáticas de ARN del VIH-1 de alrededor de 0.6 a 0.7 log₁₀. Aunque estos cambios son medibles, su magnitud indica que estos agentes bloquean la replicación in vivo del VIH-1 en forma incompleta, lo que puede explicar el modesto beneficio clínico observado con la monoterapia con análogos de nucleósidos (ver adelante). Las combinaciones de los análogos de nucleósidos, como la zidovudina y la lamivudina inhiben in vivo la replicación del

VIH-1 en forma más potente, con reducciones del ARN de VIH-1 en plasma de alrededor de 1.5 log₁₀.

Los denominados inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI), como el nevirapine y las piridonas actúan por un mecanismo diferente, uniéndose en forma directa al complejo enzimático e inhibiendo que la enzima tome una conformación activa necesaria para la polimerización del ADN. Los INNTI son inhibidores muy específicos y no competitivos del VIH-1 y no inhiben la replicación de los otros retrovirus, incluyendo el VIH-2. Los INNTI pueden inhibir la replicación del VIH-1 en forma potente, pero solo temporal, en pacientes tratados, disminuyendo los niveles de ARN del VIH-1 de 1.6 a 2.0 log₁₀, dos a cuatro semanas después de iniciado el tratamiento.¹⁸⁸

Por desgracia, la monoterapia con análogos de nucleósidos o INNTI en pacientes infectados por el VIH-1 ha causado, sin excepción, la aparición de virus resistentes a medicamentos.^{237,242-244} La resistencia farmacológica aparece en algunas semanas después de iniciado el tratamiento con los INNTI y en meses a años después del uso de análogos de nucleósidos. La caracterización genética de los virus resistentes ha demostrado que existen mutaciones específicas en la región que codifica la transcriptasa inversa y que estas mutaciones se asocian con la resistencia observada a los fármacos individuales.^{237,242,245}

El desarrollo de resistencia farmacológica por el VIH-1 durante el tratamiento con análogos de nucleósidos se ha estudiado en forma más amplia con la zidovudina.^{237,242,245} La sustitución de los aminácidos en cinco posiciones en la transcriptasa inversa del VIH-1 ha sido implicada en la resistencia a la zidovudina. Estas sustituciones se acumulan durante el tratamiento, y los niveles más altos de resistencia (reducción de hasta 100 veces en la sensibilidad in vitro) se observan en virus que tienen sustituciones en cuatro o cinco posiciones. La resistencia a la zidovudina se desarrolla con más rapidez en personas con infección avanzada, quizá porque tienen una carga viral mayor, replicación más extensa y una diversidad genética viral más grande aunada a la inmunodeficiencia progresiva. Los virus resistentes a la zidovudina también pueden transmitirse entre los individuos.²⁴⁶ Estos virus resistentes suelen ser sensibles a didanocina, zalcitabina y los INNTI.^{237,242,245}

La rápida aparición de altos niveles de resistencia con los INNTI refleja que solo se requiere la alteración de un aminoácido en la transcriptasa inversa del VIH-1 para disminuir la sensibilidad a estos agentes.^{242,244,247} Por lo tanto, aunque los INNTI son bien tolerados y muestran actividad antiviral detectable in vivo, el rápido desarrollo de resistencia farmacológica limita mucho su utilidad como monoterapia.

Se ha sugerido que pueden usarse combinaciones de inhibidores de la transcriptasa inversa para retrasar la aparición de virus resistentes a los agentes antivirales individuales, o que este tipo de tratamiento podría provocar la aparición de mutaciones múltiples que disminuyeran o abolieran la replicación del VIH-1 in vivo.^{237,242,245} Aunque se han encontrado cepas de VIH-1 que son simultáneamente resistentes a varios inhibidores de la transcriptasa inversa en pacientes tratados, estudios recientes de tratamiento combinado con zidovudina y lamivudina han identificado un sinergismo antiviral no esperado que causa reducción sostenida en los niveles de ARN del VIH-1 y elevación en el número de linfocitos T CD4⁺. Este efecto parece ser causado por la aparición de mutaciones de la transcriptasa inversa que confieren resistencia a la lamivudina. Estas mutaciones sirven para evitar la aparición de mutaciones que causen resistencia a la zidovudina en pacientes que no la han recibido o para revertir la resistencia en enfermos previamente tratados y que portaban mutaciones que conferían resistencia.

La zidovudina es un inhibidor eficaz de la replicación del VIH-1 in vitro.²³⁷ In vivo, la zidovudina se convierte en su forma activa trifosfato por las enzimas celulares. Los estudios clínicos iniciales sugieren que la zidovudina mejora la supervivencia y la función neurológica en personas con enfermedad avanzada (células T CD4⁺ <200/μl), y fue el primer medicamento antiviral autorizado por la FDA para el manejo de la infección por VIH.²⁴⁸ Se ha reportado que el tratamiento con zidovudina se asocia con reducción en los niveles de antígeno central p24 circulante en suero y con incrementos temporales

en el número de linfocitos CD4⁺ en sangre periférica. En estudios más recientes la zidovudina parece detener la progresión a SIDA en personas asintomáticas con disminución del número absoluto de linfocitos T CD4⁺ (<500 células T CD4⁺/μl).^{249,250} El menor riesgo de progresión de la enfermedad reportado en estos estudios es transitorio, durando menos de dos años en la mayoría de los pacientes, y parece existir mayor beneficio en pacientes que tenían cuentas de células T CD4⁺ más altas al ingresar al estudio.²⁵¹ Sin embargo, a diferencia de estos resultados, un estudio reciente controlado con placebo de zidovudina en pacientes asintomáticos infectados por VIH no encontró diferencia entre los grupos de tratamiento en relación con supervivencia o progresión a enfermedad avanzada después de un tiempo promedio de estudio de tres años.²⁵² Como resultado, ha resultado difícil emitir recomendaciones definitivas sobre cuando iniciar el tratamiento con zidovudina.²⁵³ Los clínicos y los pacientes deben analizar en cada caso los beneficios potenciales del tratamiento con este agente y sus efectos adversos.²⁵⁴

La utilidad clínica de la zidovudina en el tratamiento de los individuos con infección avanzada está limitada por la inducción de anemia y neutropenia en un número significativo de pacientes.²⁵⁵ Sin embargo, la toxicidad de la zidovudina se ha reducido al disminuir la dosis usada en forma habitual, y en la actualidad se observan menos efectos adversos en personas con infección temprana o asintomática. El tratamiento prolongado con zidovudina puede causar una miopatía que se asocia con niveles elevados de creatina cinasa en suero y que se piensa es resultado de la inhibición inducida por medicamentos de la replicación mitocondrial del ADN.

Es importante que se ha reportado que el uso de la zidovudina en pacientes embarazadas disminuye en forma significativa la tasa de transmisión del VIH-1 a sus hijos¹²³; cuando se administra el medicamento a una mujer embarazada preparto y parto y a los recién nacidos durante las primeras seis semanas de vida, la tasa de transmisión materno-infantil se reduce en alrededor de dos terceras partes. Este estudio incluyó mujeres embarazadas con enfermedad ligeramente sintomática y ausencia o mínimo tratamiento previo con zidovudina. No se sabe si pueden lograrse resultados semejantes en mujeres en otros estadios de la enfermedad y hasta qué grado la resistencia a la zidovudina limita la eficacia de esta terapéutica.

Las evidencias preliminares señalan que la capacidad de la zidovudina para disminuir el riesgo de transmisión del VIH-1 de la madre al infante se relaciona con el grado en el que la carga viral materna disminuye después del inicio del tratamiento. Por lo general la zidovudina es bien tolerada durante el embarazo, y no se ha asociado con estrés fetal, parto prematuro o malformaciones congénitas cuando se usa de acuerdo con las recomendaciones actuales. Los estudios futuros ayudarán a definir el momento óptimo para la administración del tratamiento antiviral con objeto de limitar la transmisión materno-fetal y si otros medicamentos antivirales o estrategias diferentes de manejo pueden ser incluso más eficaces.

La didanosina fue el segundo medicamento autorizado por la FDA para el tratamiento de la infección por VIH.²³⁷ Debido a que la didanosina no parece ser superior a la zidovudina como tratamiento inicial, su uso fue autorizado en personas que no pueden tolerar la zidovudina o que han recibido tratamientos prolongados o ineficaces con ésta. La didanosina es un inhibidor activo de la transcripción inversa y de la replicación por VIH-1 in vitro. En las células humanas, la didanosina se metaboliza a su forma activa, 2',3'-dideoxiadenosina-5'-trifosfato (ddATP). Debido a que la ddATP tiene una vida media intracelular muy larga (>12 horas), la didanosina requiere una dosificación menos frecuente que la zidovudina para mantener niveles terapéuticos.

En los estudios de fase I de didanosina, los pacientes han presentado mejoría de la función inmunológica, aumento de peso moderado, disminución en los niveles de antígeno central p24 e incrementos temporales en la cuentas de células T CD4⁺.²³⁷ Los estudios subsecuentes indican que el cambio de zidovudina a didanosina puede ser benéfico en pacientes con enfermedad avanzada y tratados previamente en zidovudina.^{256,257} Sin embargo, se desconoce el momento adecuado para modificar el tratamiento. Durante el tratamiento, también aparecen cepas de VIH-1 resistentes a didanosina, y algunas de éstas son resistentes también a zalcitabina.

Los principales efectos adversos de la didanosina incluyen el desarrollo de pancreatitis (que puede variar desde levemente sintomática y con incremento moderado de la amilasa hasta una enfermedad fatal) en cinco a 10 por ciento de los pacientes tratados y el desarrollo de neuropatía periférica en alrededor del 15 al 30 por ciento. También se reportan con frecuencia cefaleas y diarrea, y a muchos pacientes les desagrada el sabor del medicamento.

La zalcitabina, el tercer análogo de nucleósido autorizado en los Estados Unidos

para el tratamiento de la infección por VIH-1, se recomendó al inicio para usarse solo en combinación con zidovudina en pacientes adultos que tuvieran menos de 300 células T CD4⁺/μl y que sufrieran un deterioro clínico o inmunológico importante. Posteriormente se ha autorizado su uso como monoterapia en pacientes en los que han fracasado otros medicamentos antivirales o que no pueden tolerarlos. Desde el punto de vista molar, la zalcitabina es el más potente de los análogos de nucleósidos autorizados para inhibir la replicación del VIH-1 en cultivo de tejidos. Como en el caso de otros análogos de nucleósidos, la actividad inhibitoria de la zalcitabina depende de la conversión intracelular de una forma trifosfato activa.

Los estudios de fase I han indicado que la zalcitabina, al igual que la zidovudina y la didanosina, pueden disminuir la antigenemia p24 e incrementar en forma temporal la cuenta absoluta de linfocitos T CD4⁺.²⁵⁸ Un estudio de comparación directa de zalcitabina y zidovudina en pacientes con enfermedad avanzada por VIH-1 se terminó en forma prematura cuando ocurrieron más muertes en el grupo tratado con zalcitabina.²⁵⁹ Sin embargo, un trabajo en el que se combinaron los dos medicamentos reportó que los pacientes tratados con la combinación tuvieron una elevación de células T CD4⁺ mayor y más prolongada que los que fueron manejados solo con zidovudina.²⁶⁰ Aunque la combinación de zidovudina y zalcitabina no parece ser más eficaz que cada medicamento aislado en pacientes con enfermedad avanzada (cuentas de células T CD4⁺ <150/μl), puede ser de mayor beneficio en enfermos en fase temprana (cuentas de células T CD4⁺ > 150/μl), sin que se haya determinado su papel preciso. Al parecer la zalcitabina es tan eficaz como la didanosina para el tratamiento de pacientes que no responden o no pueden tolerar la zidovudina.²⁶¹ La principal toxicidad de la zalcitabina es el desarrollo de neuropatía periférica dolorosa.

La stavudina es el más reciente de los análogos de nucleósidos autorizado para el tratamiento de la infección por VIH-1.^{262,263} En la actualidad está autorizado para emplearse en adultos que no han mejorado con el tratamiento con otros agentes antivirales o que no los toleran. Los estudios preliminares han indicado que su perfil de actividad es semejante al de la zidovudina, pero puede causar incrementos temporales más importantes en la cuenta de linfocitos T CD4⁺. Su principal efecto tóxico es la neuropatía periférica.^{262,263}

La lamivudina, el análogo de nucleósidos de desarrollo más reciente, parecer tener utilidad limitada cuando se usa solo por el surgimiento rápido de virus resistentes a medicamentos. Sin embargo, estudios recientes de lamivudina en combinación con zidovudina han demostrado que pueden lograrse periodos prolongados de supresión de la replicación del VIH-1 por periodos que duran seis meses o más. Aunque el beneficio clínico final de esta combinación no se ha establecido, estos resultados han despertado de nuevo el interés por los análogos de nucleósidos y por la identificación de tratamientos combinados más eficaces.

Aunque el desarrollo de agentes adicionales para inhibir la transcriptasa inversa del VIH-1 continúa en forma activa, se ha enfocado la atención al desarrollo de medios farmacológicos para interferir con otros pasos esenciales en el ciclo de replicación del VIH-1.^{237,238} Se espera que al dirigirse a muchos procesos del ciclo de vida del virus se logren estrategias terapéuticas más eficaces para el tratamiento del VIH-1.

La proteasa del VIH-1 proporciona un blanco atractivo para el desarrollo de medicamentos antivirales.^{182,264} La proteasa viral fragmenta las proteínas precursoras gag y pol del VIH-1 para formar las proteínas funcionales maduras durante o poco después de la gemación de partículas virales de las células infectadas. Por lo tanto, la ruptura por la proteasa es un paso

esencial en la maduración de las partículas de VIH-1, y la mutación experimental de la proteasa causa la producción de partículas virales no infecciosas que contienen un centro intacto (gag) y precursores no separados gag-pol (transcriptasa inversa, ARNasa H e integrasa). La proteasa del VIH-1 es una aspartil proteasa que consiste en dos subunidades idénticas cuya estructura tridimensional se ha definido por análisis de cristalografía por rayos X.^{182,265} Nuestro conocimiento sobre la estructura de la proteasa del VIH-1, combinado con la experiencia extensa de la industria farmacéutica para desarrollar inhibidores de proteasas (como el uso muy difundido de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [ECA]), ha facilitado el desarrollo rápida de diversos agentes que inhiben en forma eficaz la función de la proteasa viral.

Los primeros inhibidores de la proteasa del VIH-1 que se desarrollaron y probaron en humanos son los análogos de sustrato con base peptídica, que son resistentes a la digestión por la proteasa del VIH-1 y que actúan estabilizando la enzima en un estado de transición inactivo. Aunque muchos de estos inhibidores son activos contra la proteasa del VIH-1, tienen escasa biodisponibilidad oral, quizá en parte por su carácter peptídico. Recientemente se han desarrollado otros inhibidores de la proteasa, incluyendo inhibidores no peptídicos, que actúan por diferentes mecanismos para inhibir la actividad catalítica. Ciertos de los inhibidores no peptídicos de la proteasa tienen actividad antiviral adecuada y buena biodisponibilidad por vía oral. Los estudios realizados han demostrado que los inhibidores de la proteasa pueden inhibir en forma potencial la replicación del VIH-1 y frustrar en forma eficaz la producción de virus infecciosos en células infectadas en forma crónica en cultivo de tejidos.^{237,238} También se ha demostrado que varios inhibidores de la proteasa tienen un efecto antiviral potente in vivo. Estos agentes pueden actuar en una forma aditiva o sinérgica cuando se usan con los inhibidores de la transcriptasa inversa, lo que sugiere que la combinación de medicamentos que actúan en diferentes niveles del ciclo del virus puede ser útil.^{237,238} Sin embargo, el desarrollo de inhibidores de la proteasa se ha complicado por su compleja y cara síntesis química, que los convierte en medicamentos demasiado costosos como para administrarlos en forma crónica.

El saquinavir se encuentra en este momento en estudios de fase III. Los estudios de fase II indican que una triple combinación del saquinavir, la zidovudina y la zalcitabina tiene mayor actividad antiviral que los tratamientos dobles o la monoterapia. Otros dos inhibidores de la proteasa, el L-735,524 (también conocido como MK-639) y el ABT-538, son potentes inhibidores de la replicación del VIH-1^{187,188} que han demostrado disminuir en forma significativa la carga viral y aumentar las cuentas de linfocitos T CD4⁺ durante periodos de seis meses o más. Se ha demostrado que el MK-639 y el ABT-538 disminuyen las concentraciones de ARN del VIH-1 en alrededor de 2.0 log₁₀ o más en pacientes tratados, demostrando una potente inhibición in vivo de la replicación viral. Los pacientes con cuentas de linfocitos T CD4⁺ menores (<50 células T CD4⁺/μl) y una carga viral más alta sufren en forma típica una respuesta menos dramática, que se mantiene por periodos cortos.

Como en el caso de los inhibidores de la transcriptasa inversa, se desarrolla resistencia viral a los inhibidores de la proteasa en los pacientes tratados, y ésta correlaciona con la reducción del efecto antiviral.²⁶⁶ Por la presión selectiva impuesta por el tratamiento farmacológico, se acumulan con el tiempo mutaciones en la proteasa del VIH-1 que causan reducción progresiva en la sensibilidad al medicamento y una resistencia cruzada a otros inhibidores de la proteasa. En la actualidad se ha determinado la estructura cristalizada de varias proteasas obtenidas de virus resistentes a medicamentos, y parece ser que pronto se definirá el mecanismo de resistencia viral a los inhibidores de la proteasa. Se espera que los nuevos conocimientos permitan establecer estrategias para superar la resistencia a estos agentes, de modo que puedan usarse con eficacia en el tratamiento de la infección por VIH-1.²⁶⁶

Las proteínas tat y rev del VIH-1, que son indispensables para la replicación viral, proporcionan un blanco importante para el desarrollo de medicamentos antivirales. Sin embargo, la elaboración de inhibidores de estas proteínas requerirá una mayor comprensión de sus mecanismos de acción. Las áreas activas de investigación se enfocan a determinar la base estructural de la interacción de estas proteínas virales reguladoras con sus ARN blancos y a la identificación de proteínas celulares que interactúan con las proteínas tat y rev y ayudan a mediar sus actividades.

Por lo menos se ha identificado un inhibidor de la proteína tat por medio de métodos de escrutinio de fármacos.²⁶⁷ El agente, conocido como Ro24-7429, es un miembro de la familia de las benzodiazepinas que actúa a través de un mecanismo no bien definido para inhibir la función de la proteína tat y la replicación del VIH-1 en el cultivo tisular. Por desgracia, los estudios de fase I de este compuesto en los pacientes infectados por SIDA han demostrado una toxicidad inaceptable y ninguna evidencia de efecto antiviral. Aunque los experimentos clínicos preliminares con este inhibidor han sido desalentadoras, la inhibición de la función de la proteína tat sigue siendo un blanco terapéutico interesante.

La interacción entre la glucoproteína gp 120 env del VIH-1 y el receptor celular CD4 es un paso indispensable para iniciar la infección viral. La región precisa de la molécula CD4 que se fija a la gp120 se ha localizado en un dominio de la porción extracelular del CD4 que porta una secuencia homóloga con las regiones variables de las inmunoglobulinas. Se han preparado versiones de ingeniería genética del gen CD4 en las que se deleciona la región responsable de la inserción de membrana, originando la secreción de una proteína conocida como CD4 soluble. En los estudios iniciales en cultivo de tejidos que han usado cepas de VIH-1 de laboratorio, se encontró que el CD4 soluble se une con alta afinidad al gp120 en la superficie de la partículas del virus VIH-1, evitando la unión viral a los receptores de la superficie celular, e induce cambios conformacionales irreversibles en la proteína env, que convierten a la partícula viral en no infecciosa. Por desgracia, los resultados de varios estudios clínicos con CD4 soluble y sus derivados no han mostrado evidencia de beneficio clínico, ni efecto sobre los marcadores de replicación viral en los pacientes infectados.^{237,238} En un principio no se conocían los motivos de la falta de eficacia de esta estrategia promisorio, pero se ha encontrado que las principales cepas de VIH-1 aisladas en la clínica son mucho menos susceptibles a la inhibición por CD4 soluble que las cepas de laboratorio.^{198,268,269} Aunque este intento inicial para inhibir la interacción virus-receptor fue desalentador, la interacción gp120-CD4 sigue siendo un blanco atractivo para el diseño de fármacos. La definición reciente de la estructura tridimensional de la región del CD4 que fija a la gp 120 ayudará en estos esfuerzos.^{270,271} Por desgracia, la estructura terciaria del gp120 ha demostrado ser fugaz.

Además del desarrollo de agentes farmacológicos para interferir con la replicación del VIH-1, se ha intentado aumentar la respuesta inmunológica antiviral de los individuos infectados. Un enfoque para esto, conocido como vacunación terapéutica, incluye la inmunización de los pacientes infectados con antígenos del VIH-1 recombinantes (v.gr., gp120) o preparaciones de virus inactivos. Los estudios de inmunización preliminar usaron una versión recombinante de la proteína env del VIH-1, y sugirieron que puede despertarse una respuesta inmune antiviral de significado aún incierto.²⁷² Sin embargo, estudios más recientes no han podido demostrar evidencia de disminución en la carga viral o retraso en la progresión clínica. Un reporte reciente sobre el uso de una vacuna inactivada del VIH-1 con depleción de la proteína env afirma que esta vacuna causa un ligero retraso en la pérdida de células T CD4⁺.²⁷³ Sin embargo, se requieren estudios adicionales que confirmen y amplíen esta observación para establecer el beneficio de esta terapia.

También se están explorando agentes naturales conocidos como modificadores de la respuesta biológica como medios potenciales para limitar la replicación del VIH-1 o reconstituir la función inmunológica deteriorada. El interferón alfa inhibe en forma parcial la replicación in vitro del VIH-1 y se ha reportado que disminuye los niveles de antígeno central p24 y aumenta en forma temporal las cuentas absolutas de linfocitos T CD4⁺ en las personas infectadas por VIH-1.^{274,275} Los resultados preliminares indican que el tratamiento intermitente con IL-2 puede aumentar las cuentas de células T CD4⁺ en algunos pacientes en los que estos niveles están solo ligeramente disminuidos.²⁷⁶ Sin embargo, los incrementos temporales en la viremia plasmática después de la infusión de IL-2 tienen un significado incierto, y no se sabe si el aumento secundario en las células T CD4⁺ causa mejoría de la función inmunológica. La función de la compleja red de citocinas in vivo se comprende poco aún, y el éxito de los modificadores de la respuesta biológica para el tratamiento de la infección por VIH-1 requerirá mayor conocimiento sobre la complejidad de esta red de citocinas in vivo.

Ninguno de los medicamentos disponibles en la actualidad contra el SIDA ha demostrado detener en forma eficaz la replicación viral in vivo o evitar el desarrollo subsecuente de la enfermedad en personas infectadas por el VIH-1. La identificación de agentes de este tipo parece una tarea muy difícil. Sin embargo, los intentos iniciales por tratar las

infecciones por retrovirus humanos han proporcionado mucha información para los esfuerzos futuros. Nuestro mayor conocimiento de la historia natural de la infección por el VIH-1 facilitará el desarrollo y aplicación de intervenciones terapéuticas contra esta enfermedad.

Retrovirus y otras enfermedades humanas

Una área de investigación activa, aunque controvertida, se orienta a la posibilidad de que existan nuevos retrovirus humanos no descubiertos que sean los agentes etiológicos de enfermedades humanas consideradas idiopáticas. Algunos estudios indican que parece existir una relación entre el HTLV-1 o retrovirus relacionados y la esclerosis múltiple.²⁷⁷⁻²⁷⁹ Se ha observado la presencia de anticuerpos reactivos contra la proteína *gag* del HTLV-I en varios pacientes con esclerosis múltiple. Estudios que utilizan la reacción en cadena de la polimerasa han identificado secuencias genómicas relacionadas con HTLV-I en un porcentaje significativo de individuos con esclerosis múltiple, y tales secuencias son muy raras en las poblaciones controles. La importancia de estos estudios para la identificación del agente etiológico de la esclerosis múltiple es muy incierto, y se espera un mayor análisis de dichas observaciones.¹⁵² Se ha propuesto la etiología retroviral para la enfermedad de Kawasaki,²⁸⁰ pero evaluaciones posteriores no han encontrado apoyo para esta suposición.^{281, 282} De igual manera, una investigación de RCP en pacientes con síndrome de fatiga crónica reportó que en muchos casos podían demostrarse secuencias del HTLV-II.²⁸³ Sin embargo, otros estudios no han podido corroborar estos resultados.²²⁸

Recientemente se ha dado gran publicidad y se originó gran preocupación por el reporte de un retrovirus no detectado por las pruebas serológicas para VIH-1, VIH-2, HTLV-I y HTLV-II que podría asociarse con el síndrome recién definido conocido como linfopenia T CD4⁺ idiopática (LCI), que se reportó por vez primera en 1992 a 1993.^{284,285} La LCI es un síndrome muy raro caracterizado por una cuenta absoluta de células T CD4⁺ menor de 300 células/ μ l o de menos del 20 por ciento del total de las células T en más de una ocasión, con reacciones serológicas negativas para los retrovirus de las familias VIH y HTLV y sin una causa que explique la inmunodeficiencia.²⁸⁴ A pesar de la atención brindada a la descripción inicial de la LCI, las investigaciones subsecuentes han indicado con claridad que el síndrome no se asocia con una etiología retroviral y, de hecho, no es un padecimiento infeccioso.^{284,285} Además, la LCI no parece ser una entidad clínica de reciente aparición, sino que se reconoce más en la actualidad por la disponibilidad para medir el número de células T CD4⁺ en pacientes con evidencia clínica de inmunodeficiencia.

Cualquiera que sea la dirección que tomen las investigaciones futuras en las infecciones retrovirales, la experiencia derivada del estudio del HTLV-I, HTLV-II, VIH-1 y VIH-2 ha mejorado en mucho el conocimiento sobre el potencial patógeno de los retrovirus humanos, y proporcionado herramientas para buscar patógenos retrovirales adicionales.

Direcciones futuras en la investigación de retrovirus

Desde 1980, cuando los retrovirus humanos eran considerados como entidades hipotéticas y estudiados por sólo unos cuantos laboratorios científicos, estos virus se han identificado como los agentes etiológicos de importantes enfermedades humanas, y la investigación sobre los mismos es abrumadora. Aunque las modalidades actuales de tratamiento alivian muy poco la gravedad de la enfermedad humana inducida por retrovirus, nuevos estudios basados en la biología característica de esta clase de virus y guiados por el mayor conocimiento de los blancos moleculares para la intervención farmacológica se encuentran en el horizonte. Además, el mayor conocimiento sobre la historia natural y la patogenia de la infección con retrovirus humanos puede facilitar el desarrollo y aplicación de las intervenciones para prevenir o tratar las enfermedades asociadas. El pesimismo respecto al pronóstico actual de los pacientes con LLTA y el SIDA puede ser compensado por una apreciación esperanzada de los grandes adelantos logrados en el conocimiento de los retrovirus patógenos en un periodo tan corto.

Bibliografia

1. Temin HM: Origin and general nature of retroviruses. The Retroviridae, Vol1. Levy JA, Ed. Plenum Press, New York, 1992, p 1
2. Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, 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
3. Sugamura K, Hinuma Y: Human retroviruses: HTLV-1 and HTLV-II. The Retroviridae, Vol 2. Levy JA, Ed. Plenum Press, New York, 1993, p 399
4. Gessain A, Gout O: Chronic myelopathy associated with human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I). Ann Intern Med 117:933, 1992
5. Höllsberg P, Hafler DA: Pathogenesis of diseases induced by human lymphotropic virus type I infection. N Engl J Med 328:1173, 1993
6. Kalyanaraman VS, Sarngadharan MG, Robert-Guroff M, et al: A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. Science 218:571, 1982
7. Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, et al: Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. Science 224:500, 1984
8. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al: Isolation of a T lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science 220:868, 1983
9. Levy JA, Hoffman AD, Kramer SM, et al: Isolation of lymphocytopathic retroviruses from San Francisco patients with AIDS. Science 225:840, 1984
10. Kanki PJ, Barin F, M'Boup S, et al: New human T-lymphotropic retrovirus related to simian T-lymphotropic virus type III (STLV-IIIAGM). Science 232:238, 1986
11. Kanki PJ, M'Boup S, Ricard D, et al: Human T-lymphotropic virus type 4 and the human immunodeficiency virus in West Africa. Science 236:827, 1987
12. Clavel F, Guetard D, Brun-Vézinet F, et al: Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. Science 233:343, 1986

13. Clavel F, Mansinho K, Chamaret S, et al: Human immunodeficiency virus type 2 infection associated with AIDS in West Africa. *N Engl J Med* 316:1180, 1987
14. Coffin JM: Structure and classification of retroviruses. *The Retroviridae*, Vol 1. Levy JA, Ed. Plenum Press, New York, 1992, p 19
15. Miyoshi I, Fujishita M, Taguchi H, et al: Natural infection in nonhuman primates with adult T-cell leukemia virus or a closely related agent. *Int J Cancer* 32:333, 1983
16. Hunsmann G, Schneider J, Schmitt J, et al: Detection of serum antibodies to adult T-cell leukemia virus in non-human primates and in people from Africa. *Int J Cancer* 32:329, 1983
17. Homma T, Kanki PJ, King NW Jr, et al: Lymphoma in macaques: association with virus of human T lymphotropic family. *Science* 225:716, 1984
18. Desrosiers RC: The simian immunodeficiency viruses. *Annu Rev Immunol* 8:557, 1990
19. Gao F, Yue L, White AT, et al: Human infection by genetically diverse SIV_{SM}-related HIV-2 in West Africa. *Nature* 358:495, 1992
20. Johnson PR, Myers G, Hirsch VM: Genetic diversity and phylogeny of nonhuman primate lentiviruses. *Annual Review of AIDS Research*. Koff W, Ed. Marcel Dekker, New York, 1991, p 47
21. Huet T, Cheynier R, Meyerhans A, et al: Genetic organization of a chimpanzee lentivirus related to HIV-1. *Nature* 345:356, 1990
22. Peeters M, Fransen K, Delaporte E, et al: Isolation and characterization of a new chimpanzee lentivirus (simian immunodeficiency virus isolate cpz-ant) from a wild-captured chimpanzee. *AIDS* 6:447, 1992
23. Weiss RA: Cellular receptors and viral glycoproteins involved in retrovirus entry. *The Retroviridae*, Vol 2. Levy JA, Ed. Plenum Press, New York, 1993, p 1
24. Cullen BR: An introduction to human retroviruses. *Human Retroviruses*. Cullen BR, Ed. Oxford University Press, New York, 1993, p 1
25. Greene WC: The molecular biology of human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 324:308, 1991
26. Smith MR, Greene WC: Molecular biology of the type I human T-cell leukemia virus (HTLV-I) and adult T-cell leukemia. *J Clin Invest* 87:761, 1991

27. Green PL, Chen ISY: Molecular features of the human T-cell leukemia virus: mechanisms of transformation and leukemogenicity. The Retroviridae, Vo13. Levy JA, Ed. Plenum Press, New York, 1994, p 277
28. Parslow TG: Post-transcriptional regulation of human retroviral gene expression. Human Retroviruses. Cullen BR, Ed. Oxford University Press, New York, 1993, p 101
29. Kinoshita T, Shimoyama M, Tobinai K, et al: Detection of mRNA for the *tax 1/rex 1* gene of human T-cell leukemia virus type I in fresh peripheral blood mononuclear cells of adult T-cell leukemia patients and viral carriers by using the polymerase chain reaction. Proc Natl Acad Sci USA 86:5620, 1989
30. Paine E, Garcia J, Philpott TC, et al: Limited sequence variation in human T-lymphotropic virus type 1 isolates from North American and African patients. Virology 182:111, 1991
31. Gallo R, Wong-Staal F, Montagnier L, et al: HIV / HTLV gene nomenclature (letter). Nature 333:504, 1988
32. Cullen BR: Does HIV-I Tat induce a change in viral initiation rights? Cell 73:417, 1993
33. Girard M, Kieny M-P, Pinter A, et al: Immunization of chimpanzees confers protection against challenge with human immunodeficiency virus. Proc Natl Acad Sci USA 88:542, 1991
34. Human Retroviruses and AIDS 1993: A Compilation and Analysis of Nucleic Acid and Amino Acid Sequences, Vols 1 and 2. Myers G, Korber B, Wain-Hobson S, et al, Eds. Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, New Mexico, 1993
35. Gibbs JS, Desrosiers RC: Auxiliary proteins of the primate immunodeficiency viruses. Human Retroviruses. Cullen BR, Ed. Oxford University Press, New York, 1993, p 137
36. Young JAT: The replication cycle of HIV-1. The AIDS Knowledge Base: A Textbook on HIV Disease from the University of California, San Francisco, and the San Francisco General Hospital, 2nd ed. Cohen PT, Sande MA, Volberding PA, Eds. Little, Brown & Co, Boston, 1994, p 3.1-1
37. Frankel AD: Activation of HIV transcription by Tat. Curr Opin Genet Dev 2:293, 1992
38. Cullen BR: The role of Nef in the replication cycle of the human and simian immunodeficiency viruses. Virology 205:1, 1994

39. Miller MD, Feinberg MB, Greene WC: The HIV-1 *nef* gene acts as a positive viral infectivity factor. Trends in Microbiology 2:294, 1994
40. Kirchhoff F, Greenough TC, Brettler DB, et al: Brief report: absence of intact *nef* sequences in a long-term survivor with nonprogressive HIV -1 infection. N Engl J Med 332:228, 1995
41. Pantaleo G, Graziosi C, Fauci AS: New concepts in the immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 328:327, 1993
42. Pantaleo G, Graziosi C, Demarest JF, et al: HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. Nature 362:355, 1993
43. Piatak M Jr, Saag MS, Yang LC, et al: High levels of HIV-1 in plasma during all stages of infection determined by competitive PCR. Science 259:1749, 1993
44. Weiss RA: How does HIV cause AIDS? Science 260:1273,1993
45. Coffin JM: HIV population dynamics in vivo: implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. Science 267:483, 1995
46. Embretson J, Zupancic M, Ribas JL, et al: Massive covert infection of helper T lymphocytes and macrophages by HIV during the incubation period of AIDS. Nature 362:359, 1993
47. Fauci AS: Multifactorial nature of human immunodeficiency virus disease: implications for therapy. Science 262:1011, 1993
48. Baeuerle P A, Henkel T: Function and activation of NF-kappa B in the immune system. Annu Rev Immunol 12:141, 1994
49. Gaynor R: Cellular transcription factors involved in the regulation of HIV-1 gene expression. AIDS 6:347, 1992
50. Nabel GJ: The role of cellular transcription factors in the regulation of human immunodeficiency virus gene expression. Human Retroviruses. Cullen BR, Ed. Oxford University Press, New York, 1993, p 49
51. Bishop JM: The molecular genetics of cancer. Science 235:305, 1987
52. Fan H: Retroviruses and their role in cancer. The Retroviridae, Vol 3. Levy JA, Ed. Plenum Press, New York, 1994, p 313

53. Teich N, Wyke J, Mak T, et al: Pathogenesis of retrovirus-induced disease. RNA Tumor Viruses: Molecular Biology of Tumor Viruses, 2nd ed. Weiss R, Teich N, Varmus H, et al, Eds. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York, 1984, p 785
54. Minami Y, Kono T, Miyazaki T, et al: The IL-2 receptor complex: its structure, function, and target genes. Annu Rev Immunol 11:245, 1993
55. Taniguchi T, Minami Y: The IL-2/IL-2 receptor system: a current overview. Cell 73:5, 1993
56. Robert-Guroff M, Nakao Y, Notake K, et al: Natural antibodies to human retrovirus HTLV in a cluster of Japanese patients with adult T cell leukemia. Science 215:975, 1982
57. Yoshida M, Seiki M, Yamaguchi K, et al: Monoclonal integration of human T-cell leukemia provirus in all primary tumors of adult T-cell leukemia suggests causative role of human T-cell leukemia virus in the disease. Proc Natl Acad Sci USA 81:2534, 1984
58. Popovic M, Sarin PS, Robert-Guroff M, et al: Isolation and transmission of human retrovirus (human t-cell leukemia virus). Science 219:856, 1983
59. Blayney DW, Jaffe ES, Fisher RI, et al: The human T-cell leukemia / lymphoma virus, lymphoma, lytic bone lesions, and hypercalcemia. Ann Intern Med 98:144, 1983
60. Bunn PA Jr, Schechter GP, Jaffe E, et al: Clinical course of retrovirus-associated adult T-cell lymphoma in the United States. N Engl J Med 309:257, 1983
61. Yamaguchi K: Human T-lymphotropic virus type 1 in Japan. Lancet 343:213, 1994
62. Popovic M, Lange-Wantzin G, Sarin PS, et al: Transformation of human umbilical cord blood T cells by human T-cell leukemia / lymphoma virus. Proc Natl Acad Sci USA 80:5402, 1983
63. Miyoshi I, Kubonishi I, Yoshimoto S, et al: Type C virus particles in a cord T-cell line derived by co-cultivating normal human cord leukocytes and human leukaemic T cells. Nature 294:770, 1981
64. Centers for Disease Control and Prevention and the USPHS Working Group: Guidelines for counseling persons infected with human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) and type II (HTLV-II). Ann Intern Med 118:448, 1993
65. Hall WW: Human T cell lymphotropic virus type I and cutaneous T cell leukemia / lymphoma. J Exp Med 180:1581, 1994

66. Constantine NT: Serologic tests for the retroviruses: approaching a decade of evolution. *AIDS* 7:1, 1993
67. Khabbaz RF, Onorato IM, Cannon RO, et al: Seroprevalence of HTLV-I and HTLV-II among intravenous drug users and persons in clinics for sexually transmitted diseases. *N Engl J Med* 326:375, 1992
68. Feigal E, Murphy E, Vranizan K, et al: Human T cell lymphotropic virus types I and II in intravenous drug users in San Francisco: risk factors associated with seropositivity. *J Infect Dis* 164:36, 1991
69. Murphy EL, Figueroa JP, Gibbs WN, et al: Sexual transmission of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I). *Ann Intern Med* 111:555, 1989
70. Lee HH, Swanson P, Rosenblatt JD, et al: Relative prevalence and risk factors of HTLV-I and HTLV-II infection in US blood donors. *Lancet* 337:1435, 1991
71. Williams AE, Fang CT, Slamon DJ, et al: Seroprevalence and epidemiological correlates of HTLV-I infection in US blood donors. *Science* 240:643, 1988
72. Gebretsadik T, Murphy EL: Counseling and medical evaluation of HTLV-I- and HTLV-II-infected patients. *AIDS Clinical Review*, 1993/1994. Volberding P, Jacobson MA, Eds. Marcel Dekker, New York, 1993, p 19
73. Murphy EL, Hanchard B, Figueroa JP, et al: Modelling the risk of adult T-cell leukemia / lymphoma in persons infected with human T-lymphotropic virus type I. *Int J Cancer* 43:250, 1989
74. Kaplan JE, Osame M, Kubota H, et al: The risk of development of HTLV-I-associated myelopathy / tropical spastic paraparesis among persons infected with HTLV-I. *J Acquir Immune Defic Syndr* 3:1096, 1990
75. Rosenblatt JD, Golde DW, Wachsman W, et al: A second isolate of HTLV-II associated with atypical hairy-cell leukemia. *N Engl J Med* 315:372, 1986
76. Hjelle B, Mills R, Swenson S, et al: Incidence of hairy cell leukemia, mycosis fungoides, and chronic lymphocytic leukemia in first known HTLV-II-endemic population. *J Infect Dis* 163:435, 1991
77. Hjelle B, Appenzeller O, Mills R, et al: Chronic neurodegenerative disease associated with HTLV-II infection. *Lancet* 339:645, 1992

78. Ijichi S, Ramundo MB, Takahashi H, et al: In vivo cellular tropism of human T cell leukemia virus type II (HTLV-II). J Exp Med 176:293, 1992
79. Lee H, Swanson P, Shorty VS, et al: High rate of HTLV-II infection in seropositive i.v. drug abusers in New Orleans. Science 244:471, 1989
80. Weiss SH: The evolving epidemiology of human T lymphotropic virus type II. J Infect Dis 169:1080, 1994
81. Biggar RJ, Buskell-Bales Z, Yakshe PN, et al: Antibody to human retroviruses among drug users in three East Coast American cities, 1972-1976. J Infect Dis 163:57, 1991
82. Rios M, Khabbaz RF, Kaplan JE, et al: Transmission of human T cell lymphotropic virus (HTLV) type II by transfusion of HTLV-I-screened blood products. J Infect Dis 170:206, 1994
83. Lal RB, Owen SM, Segurado AAC, et al: Mother-to-child transmission of human T-lymphotropic virus type II (HTLV-II). Ann Intern Med 120:300, 1994
84. Watanabe T, Yamaguchi K, Takatsuki K, et al: Constitutive expression of parathyroid hormone-related protein gene in human T cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) carriers and adult T cell leukemia patients that can be *trans*-activated by HTLV-1 *tax* gene. J Exp Med 172:759, 1990
85. Grossman WJ, Kimata JT, Wong F-H, et al: Development of leukemia in mice transgenic for the *tax* gene of human T-cell leukemia virus type I. Proc Natl Acad Sci USA 92:1057, 1995
86. Grassmann R, Berchtold S, Radant I, et al: Role of human T-cell leukemia virus type 1 X region proteins in immortalization of primary human lymphocytes in culture. J Virol 66:4570, 1992
87. Hall WW, Liu CR, Schneewind O, et al: Deleted HTLV-I provirus in blood and cutaneous lesions of patients with mycosis fungoides. Science 253:317, 1991
88. Shimoyama M, Members of the Lymphoma Study Group: Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma: a report from the Lymphoma Study Group (1984-87). Br J Haematol 79:428, 1991
89. Waldmann TA: Human T-cell lymphotropic virus type I-associated adult T-cell leukemia. JAMA 273:735, 1995
90. *Pneumocystis pneumonia*-Los Angeles. MMWR 30:250, 1981

91. Gabuzda DH, Lawrence K, Langhoff E, et al: Role of vif in replication of human immunodeficiency virus type 1 in CD4⁺ T lymphocytes. J Virol 66:6489, 1992
92. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, et al: *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. N Engl J Med 305:1425, 1981
93. Hoover DR, Saah AJ, Bacellar H, et al: Clinical manifestations of AIDS in the era of *Pneumocystis* prophylaxis: Multicenter AIDS Cohort Study. N Engl J Med 329:1922, 1993
94. Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome: Council of State and Territorial Epidemiologists; AIDS Program, Center for Infectious Diseases. MMWR 36(suppl1):IS, 1987
95. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR 41(RR-17):1, 1992
96. Buehler JW, Ward JW: A new definition for AIDS surveillance (editorial). Ann Intern Med 118:390, 1993
97. American College of Physicians and Infectious Diseases Society of America: Human immunodeficiency virus (HIV) infection. Ann Intern Med 120:310, 1994
98. Wilber JC: HIV-antibody testing: methodology. The AIDS Knowledge Base: A Textbook on HIV Disease from the University of California, San Francisco, and the San Francisco General Hospital, 2nd ed. Cohen PT, Sande MA, Volberding PA, Eds. Little, Brown & Co, Boston, 1994, p 2.2-1
99. Jackson JB, Kwok SY, Sninsky JJ, et al: Human immunodeficiency virus type 1 detected in all seropositive symptomatic and asymptomatic individuals. J Clin Microbiol 28:16, 1990
100. Ou CY, Kwok S, Mitchell SW, et al: DNA amplification for direct detection of HIV-1 in DNA of peripheral blood mononuclear cells. Science 239:295, 1988
101. Imagawa DT, Lee MH, Wolinsky SM, et al: Human immunodeficiency virus type 1 infection in homosexual men who remain seronegative for prolonged periods. N Engl J Med 320:1458, 1989
102. Buehler JW, Petersen LR, Jaffe HW: Current trends in the epidemiology of HIV / AIDS. The Medical Management of AIDS, 4th ed. Sande AM, Volberding PA, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1995, p 3

103. Farzadegan H, Polis MA, Wolinsky SM, et al: Loss of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) antibodies with evidence of viral infection in asymptomatic homosexual men: a report from the Multicenter AIDS Cohort Study. *Ann Intern Med* 108:785, 1988
104. Roy MJ, Damato JJ, Burke DS: Absence of true seroreversion of HIV-1 antibody in seroreactive individuals. *JAMA* 269:2876, 1993
105. Merson MH: Slowing the spread of HIV: agenda for the 1990s. *Science* 260:1266, 1993
106. The AIDS Knowledge Base: A Textbook on HIV Disease from the University of California, San Francisco, and the San Francisco General Hospital, 2nd ed. Cohen PT, Sande MA, Volberding PA, Eds. Little, Brown & Co, Boston, 1994
107. Projections of the number of persons diagnosed with AIDS and the number of immunosuppressed HIV-infected persons-United States, 1992-1994. *MMWR* 42:17, 1993
108. Update: mortality attributable to HIV infection among persons aged 25-44 years-United States, 1991 and 1992. *MMWR* 42:869, 1993
109. Centers for Disease Control and Prevention: Guidelines for preventing transmission of human immunodeficiency virus through transplantation of human tissue and organs. *MMWR* 43(RR-8):1, 1994
110. Kumar P, Pearson JE, Martin DH, et al: Transmission of human immunodeficiency virus by transplantation of a renal allograft, with development of the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 106:244, 1987
111. de Vincenzi I: A longitudinal study of human immunodeficiency virus transmission by heterosexual partners: European study Group on Heterosexual Transmission of HIV- *N Engl J Med* 331:341, 1994
112. European Collaborative study: Children born to women with HIV-1 infection: natural history and risk of transmission. *Lancet* 337:253, 1991
113. Blanche S, Rouzioux C, Guihard Moscato M-L, et al: A prospective study of infants born to women seropositive for human immunodeficiency virus type 1- *N Engl J Med* 320:1643, 1989
114. Pizzo PA, Butler KM: In the vertical transmission of HIV, timing may be everything (editorial). *N Engl J Med* 325:652, 1991
115. Burgard M, Mayaux MJ, Blanche S, et al: The use of viral culture and p24 antigen testing to diagnose human immunodeficiency virus infection in neonates: The HIV Infection in Newborns French Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 327:1192, 1992

116. Miles SA, Balden E, Magpantay L, et al: Rapid serologic testing with immune-complex-dissociated HIV p24 antigen for early detection of HIV infection in neonates: Southern California Pediatric AIDS Consortium. *N Engl J Med* 328:297, 1993
117. Rogers MF, Ou C-Y, Rayfield M, et al: Use of the polymerase chain reaction for early detection of the proviral sequences of human immunodeficiency virus in infants born to seropositive mothers. *N Engl J Med* 320:1649, 1989
118. Goedert JJ, Duliege AM, Amos CI, et al: High risk of HIV-1 infection for first-born twins: The International Registry of HIV-Exposed Twins. *Lancet* 338:1471, 1991
119. Blanche S, Mayaux MJ, Rouzioux C, et al: Relation of the course of HIV infection in children to the severity of the disease in their mothers at delivery. *N Engl J Med* 330:308, 1994
120. Staprans SI, Feinberg MB: Natural history and immunopathogenesis of HIV-1 disease. *The AIDS Knowledge Base: A Textbook on HIV Disease from the University of California, San Francisco, and the San Francisco General Hospital*, 2nd ed. Cohen PT, Sande MA, Volberding P A, Eds. Little, Brown & Co, Boston, 1994, p 3.4-1
121. St Louis ME, Kamenga M, Brown C, et al: Risk for perinatal HIV-1 transmission according to maternal immunologic, virologic, and placental factors. *JAMA* 269:2853, 1993
122. Weiser B, Nachman S, Tropper P, et al: Quantitation of human immunodeficiency virus type 1 during pregnancy: relationship of viral titer to mother-to-child transmission and stability of viral load. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:8037, 1994
123. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al: Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 331:1173, 1994
124. Rogers MF, Jaffe HW: Reducing the risk of maternal-infant transmission of HIV: a door is opened. *N Engl J Med* 331:1222, 1994
125. Bayer R: Ethical challenges posed by zidovudine treatment to reduce vertical transmission of HIV. *N Engl J Med* 331:1223, 1994
126. Cohen ND, Muñoz A, Reitz BA, et al: Transmission of retroviruses by transfusion of screened blood in patients undergoing cardiac surgery. *N Engl J Med* 320:1172, 1989
127. Menitove JE: The decreasing risk of transfusion-associated AIDS. *N Engl J Med* 321:966, 1989

128. Heymann SJ, Brewer TF, Fineberg HV, et al: How safe is safe enough? New infections and the US blood supply (editorial). *Ann Intern Med* 117:612, 1992
129. Nelson KE, Donahue JG, Muñoz A, et al: Transmission of retroviruses from seronegative donors by transfusion during cardiac surgery: a multicenter study of HIV-1 and HTLV-I / II infections. *Ann Intern Med* 117:554, 1992
130. Alter HJ, Epstein JS, Swenson SG, et al: Prevalence of human immunodeficiency virus type 1 p24 antigen in US blood donors-an assessment of the efficacy of testing in donor screening- *N Engl J Med* 323:1312, 1990
131. Busch MP, Taylor PE, Lenes BA, et al: Screening of selected male blood donors for p24 antigen of human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 323:1308, 1990
132. Busch MP, Eble BE, Khayam-Bashi H, et al: Evaluation of screened blood donations for human immunodeficiency virus type 1 infection by culture and DNA amplification of pooled cells. *N Engl J Med* 325:1, 1991
133. Becker CE, Cone JE, Gerberding J: Occupational infection with human immunodeficiency virus (HIV): risks and risk reduction *Ann Intern Med* 110:653, 1989
134. Henderson DK, Fahey BJ, Willy M, et al: Risk for occupational transmission of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) associated with clinical exposures: a prospective evaluation. *Ann Intern Med* 113:740, 1990
135. Gerberding J: Is antiretroviral treatment after percutaneous HIV exposure justified? (editorial). *Ann Intern Med* 118:979, 1993
136. Tindall B, Gaines H, Imrie A, et al: Zidovudine in the management of primary HIV-1 infection. *AIDS* 5:477, 1991
137. Tokars JI, Marcus R, Culver DH, et al: Surveillance of HIV infection and zidovudine use among health care workers after occupational exposure to HIV-infected blood. *Ann Intern Med* 118:913, 1993
138. Fahey BJ, Koziol DE, Banks SM, et al: Frequency of nonparenteral occupational exposures to blood and body fluids before and after universal precautions training. *Am J Med* 90:145, 1991
139. Brennan TA: Transmission of the human immunodeficiency virus in the health care setting-time for action. *N Engl J Med* 324:1504, 1991
140. Ou C-Y, Ciesielski CA, Myers G, et al: Molecular epidemiology of HIV transmission in a dental practice. *Science* 256:1165, 1992

141. Ciesielski C, Marianos D, Ou C-Y, et al: Transmission of human immunodeficiency virus in a dental practice. *Ann Intern Med* 116:798, 1992

141a	Owens DK, Harris RA, Scott PM, et al: Screening surgeons for HIV infection: a cost-effectiveness analysis. <i>Ann Intern Med</i> 122:641, 1995
141b	Robert LM, Chamberland ME, Cleveland JL, et al: Investigations of patients of health care workers infected with HIV: the Centers for Disease Control and Prevention database. <i>Ann Intern Med</i> 122:653, 1995

142. Klein RS: Universal precautions for preventing occupational exposures to human immunodeficiency virus type 1 (editorial). *Am J Med* 90:141, 1991
143. Phair JP: Estimating prognosis in HIV-1 infection (editorial). *Ann Intern Med* 118:742, 1993
144. Polis MA, Masur H: Predicting the progression to AIDS (editorial). *Am J Med* 89:701, 1990
145. De Gruttola V, Wulfsohn M, Fischl MA, et al: Modeling the relationship between survival and CD4 lymphocytes in patients with AIDS and AIDS-related complex. *J Acquir Immune Defic Syndr* 6:359, 1993
146. Stein DS, Korvick JA, Vermund SH: CD4⁺ lymphocyte cell enumeration for prediction of clinical course of human immunodeficiency virus disease: a review. *J Infect Dis* 165:352, 1992
147. Cao Y, Qin L, Zhang L, et al: Virologic and immunologic characterization of long-term survivors of human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 332:201, 1995
148. Pantaleo G, Menzo S, Vaccarezza M, et al: Studies in subjects with long-term nonprogressive human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 332:209, 1995
149. Baltimore D: Lessons from people with nonprogressive HIV infection (editorial). *N Engl J Med* 332:259, 1995
150. Schragger LK, Young JM, Fowler MG, et al: Long-term survivors of HIV-1 infection: definitions and research challenges. *AIDS* 8(suppl 1):S95, 1994
151. Scott GB, Hutto C, Makuch RW, et al: Survival in children with perinatally acquired human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 321:1791, 1989

152. Duliege AM, Messiah A, Blanche S, et al: Natural history of human immunodeficiency virus type 1 infection in children: prognostic value of laboratory tests on the bimodal progression of the disease. *Pediatr Infect Dis J* 11:630, 1992
153. Kaslow RA, Mann DL: The role of the major histocompatibility complex in human immunodeficiency virus infection-ever more complex? (editorial). *J Infect Dis* 169:1332, 1994
154. Pape JW, Jean SS, Ho JL, et al: Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. *Lancet* 342:268, 1993
155. Stein DS, Graham NM, Park LP, et al: The effect of the interaction of acyclovir with zidovudine on progression to AIDS and survival: analysis of data in the Multicenter AIDS Cohort Study. *Ann Intern Med* 121:100, 1994
156. Markovitz DM: Infection with the human immunodeficiency virus type 2. *Ann Intern Med* 118:211, 1993
157. AIDS in the World. Mann JM, Tarantola DJM, Netter TW, Eds. Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts, 1992
158. Kanki PJ, Travers KU, MBoup S, et al: Slower heterosexual spread of HIV-2 than HIV-1. *Lancet* 343:943, 1994
159. Quinn TC: Population migration and the spread of types 1 and 2 human immunodeficiency viruses. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:2407, 1994
160. Marlink R, Kanki P, Thior I, et al: Reduced rate of disease development after HIV.2 infection as compared to HIV-1. *Science* 265:1587, 1994
161. Grmek MD: History of AIDS: Emergence and Origin of a Modern Pandemic. Princeton University Press, Princeton, New Jersey, 1990
162. Myers G, MacInnes K, Myers L: Phylogenetic moments in the AIDS epidemic. *Emerging Viruses*. Morse SS, Ed. Oxford University Press, Oxford, England, 1993, chapter 12
163. Khabbaz RF, Heneine W, George JR, et al: Brief report: infection of a laboratory worker with simian immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 330:172, 1994
164. Essex M: Simian immunodeficiency virus in people (editorial). *N Engl J Med* 330:209, 1994

165. Machado SG, Gail MH, Ellenberg SS: On the use of laboratory markers as surrogates for clinical endpoints in the evaluation of treatment for HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 3:1065, 1990
166. De Leys R, Vanderborght B, Vanden Haesevelde M, et al: Isolation and partial characterization of an unusual human immunodeficiency retrovirus from two persons of west-central African origin. *J Virol* 64:1207, 1990
167. Gürtler LG, Hauser PH, Eberle J, et al: A new subtype of human immunodeficiency virus type 1 (MVP-5180) from Cameroon. *J Virol* 68:1581, 1994
168. Lousert-Ajaka I, Ly TD, Chaix ML, et al: HIV-1 / HIV-2 seronegativity in HIV-1 subtype O infected patients. *Lancet* 343:1393, 1994
169. Haynes BF: Scientific and social issues of human immunodeficiency virus vaccine development. *Science* 260:1279, 1993
170. Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, et al: Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science* 224:497, 1984
171. Sarngadharan MG, Popovic M, Bruch L, et al: Antibodies reactive with human T-lymphotropic retroviruses (HTLV-III) in the serum of patients with AIDS. *Science* 224:506, 1984
172. Brun-Vezinet F, Rouzioux C, Barre-Sinoussi F, et al: Detection of IgG antibodies to lymphadenopathy-associated virus in patients with AIDS or lymphadenopathy syndrome. *Lancet* 1:1253, 1984
173. Elbeik T, Feinberg MB: HIV isolation and quantitation methods. *The AIDS Knowledge Base: A Textbook on HIV Disease from the University of California, San Francisco, and the San Francisco General Hospital*, 2nd ed. Cohen PT, Sande MA, Volberding PA, Eds. Little, Brown & Co, Boston, 1994, p 2.4-1
174. Capon DJ, Ward RH: The CD4-gp 120 interaction and AIDS pathogenesis. *Annu Rev Immunol* 9:649, 1991
175. Wain-Hobson S: Human immunodeficiency virus type 1 quasispecies in vivo and ex vivo. *Curr Top Microbiol Immunol* 176:181, 1992
176. Coffin JM: Genetic diversity and evolution of retroviruses. *Curr Top Microbiol Immunol* 176:143, 1992
177. Wain-Hobson S: Is antigenic variation of HIV important for AIDS and what might be expected in the future? *The Evolutionary Biology of Viruses*. Morse SS, Ed. Raven Press, New York, 1994, p 185

178. Burns DPW, Desrosiers RC: Envelope sequence variation, neutralizing antibodies, and primate lentivirus persistence. *Curr Top Microbiol Immunol* 188:185, 1994
179. Planelles V, Li Q-X, Chen ISY: The biological and molecular basis for cell tropism in HIV. *Human Retroviruses*. Cullen BR, Ed. Oxford University Press, New York, 1993, p 17
180. Hwang SS, Boyle TJ, Lyerly HK, et al: Identification of the envelope V3 loop as the primary determinant of cell tropism in HIV-1. *Science* 253:71, 1991
181. Pang S, Shlesinger Y, Daar ES, et al: Rapid generation of sequence variation during primary HIV-1 infection. *AIDS* 6:453, 1992
182. Wlodawer A, Erickson JW: Structure-based inhibitors of HIV-1 protease. *Annu Rev Biochem* 62:543, 1993
183. Burger H, Weiser B, Flaherty K, et al: Evolution of human immunodeficiency virus type 1 nucleotide sequence diversity among close contacts. *Proc Natl Acad Sci USA* 88:11236, 1991
184. Balfe P, Simmonds P, Ludlam CA, et al: Concurrent evolution of human immunodeficiency virus type 1 in patients infected from the same source: rate of sequence change and low frequency of inactivating mutations. *J Virol* 64:6221, 1990
185. Wolfs TF, Zwart G, Bakker M, et al: HIV-1 genomic RNA diversification following sexual and parenteral virus transmission. *Virology* 189:103, 1992
186. Baltimore D, Feinberg MB: HIV revealed: toward a natural history of the infection (editorial). *N Engl J Med* 321:1673, 1989
187. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, et al: Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 373:123, 1995
188. Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, et al: Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature* 373:117, 1995
189. Sninsky JJ, Kwok S: The application of quantitative polymerase chain reaction to therapeutic monitoring. *AIDS* 7(suppl 2):S29, 1993
190. Urdea MS, Wilber JC, Yeghiazarian T, et al: Direct and quantitative detection of HIV-1 RNA in human plasma with a branched DNA signal amplification assay. *AIDS* 7(suppl 2):S11, 1993

191. Coombs RW, Collier AC, Allain JP, et al: Plasma viremia in human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 321:1626, 1989
192. Ho DD, Moudgil T, Alam M: Quantitation of human immunodeficiency virus type 1 in the blood of infected persons. *N Engl J Med* 321:1621, 1989
193. Roos MT, Lange JM, de Goede RE, et al: Viral phenotype and immune response in primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis* 165:427, 1992
194. Zhang LQ, MacKenzie P, Cleland A, et al: Selection for specific sequences in the external envelope protein of human immunodeficiency virus type 1 upon primary infection. *J Virol* 67:3345, 1993
195. Clark SJ, Saag MS, Decker WD, et al: High titers of cytopathic virus in plasma of patients with symptomatic primary HIV-1 infection. *N Engl J Med* 324:954, 1991
196. Feinberg J: The acute HIV seroconversion syndrome. *Current Opinion in Infectious Diseases* 5:221, 1992
197. Tindall B, Cooper DA: Primary HIV infection: host responses and intervention strategies. *AIDS* 5:1, 1991
198. Daar ES, Moudgil T, Meyer RD, et al: Transient high levels of viremia in patients with primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 324:961, 1991
199. Koup RA, Safrit JT, Cao Y, et al: Temporal association of cellular immune responses with the initial control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 syndrome. *J Virol* 68:4650, 1994
200. Safrit JT, Andrews CA, Zhu T, et al: Characterization of human immunodeficiency virus type 1-specific cytotoxic T lymphocyte clones isolated during acute seroconversion: recognition of autologous virus sequences within a conserved immunodominant epitope. *J Exp Med* 179:463, 1994
201. Pantaleo G, Demarest JF, Soudeyns H, et al: Major expansion of CD8⁺ T cells with a predominant V beta usage during the primary immune response to HIV. *Nature* 370:463, 1994
202. Keet IP, Krijnen P, Koot M, et al: Predictors of rapid progression to AIDS in HIV-1 seroconverters. *AIDS* 7:51, 1993

203. Mellors JW, Kingsley LA, Rinaldo CR Jr, et al: Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann Intern Med* 122:573, 1995
204. Koot M, Keet IPM, Vos AHV, et al: Prognostic value of HIV-1 syncytium-inducing phenotype for rate of CD4⁺ cell depletion and progression to AIDS. *Ann Intern Med* 118:681, 1993
205. Finkel TH, Banda NK: Indirect mechanisms of HIV pathogenesis: how does HIV kill T cells? *Curr Opin Immunol* 6:605, 1994
206. Shearer GM, Clerici M: Early T-helper cell defects in HIV infection (editorial). *AIDS* 5:245, 1991
207. Schnittman SM, Lane HC, Greenhouse J, et al: Preferential infection of CD4⁺ memory T cells by human immunodeficiency virus type 1: evidence for a role in the selective T-cell functional defects observed in infected individuals. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:6058, 1990
208. Mosmann TR: Cytokine patterns during the progression to AIDS. *Science* 265:193, 1994
209. Clerici M, Shearer GM: A TH1->TH2 switch is a critical step in the etiology of HIV infection. *Immunol Today* 14:107, 1993
210. Graziosi C, Pantaleo G, Gantt KR, et al: Lack of evidence for the dichotomy of TH1 and TH2 predominance in HIV-infected individuals. *Science* 265:248, 1994
211. Maggi E, Mazzetti M, Ravina A, et al: Ability of HIV to promote a TH1 to TH0 shift and to replicate preferentially in TH2 and TH0 cells. *Science* 265:244, 1994
212. Lyerly HK, Matthews TJ, Langlois AJ, et al: Human T-cell lymphotropic virus IIIB glycoprotein (gp 120) bound to CD4 determinants on normal lymphocytes and expressed by infected cells serves as target for immune attack. *Proc Natl Acad Sci USA* 84:4601, 1987
213. Meyaard L, Otto SA, Jonker RR, et al: Programmed death of T cells in HIV-1 infection. *Science* 257:217, 1992
214. Groux H, Torpier G, Monte D, et al: Activation-induced death by apoptosis in CD4⁺ T cells from human immunodeficiency virus-infected asymptomatic individuals. *J Exp Med* 175:331, 1992
215. Mackall CL, Fleisher TA, Brown MR, et al: Age, thymopoiesis, and CD4⁺ T-lymphocyte regeneration after intensive chemotherapy. *N Engl J Med* 332:143, 1995
216. McCune JM: HIV-1: the infective process in vivo. *Cell* 64:351, 1991

217. Homsy J, Meyer M, Tateno M, et al: The Fc and not CD4 receptor mediates antibody enhancement of HIV infection in human cells. *Science* 244:1357, 1989
218. Koenig S, Woods RM, Brewah YA, et al: Characterization of MHC class I restricted cytotoxic T cell responses to tax in HTLV-1 infected patients with neurologic disease. *J Immunol* 151:3874, 1993
219. Buseyne F, Riviere Y: HIV -specific CD8⁺ T-cell immune responses and viral replication. *AIDS* 7(suppl 2):S81, 1993
220. Koup RA: Virus escape from CTL recognition. *J Exp Med* 180:779, 1994
221. Phillips RE, Rowland-Jones S, Nixon DF, et al: Human immunodeficiency virus genetic variation that can escape cytotoxic T cell recognition. *Nature* 354:453, 1991
222. Takeda A, Tuazon CU, Ennis FA: Antibody-enhanced infection by HIV-1 via Fc receptor-mediated entry. *Science* 242:580, 1988
223. Weber JN, Clapham PR, Weiss RA, et al: Human immunodeficiency virus infection in two cohorts of homosexual men: neutralising sera and association of anti-gag antibody with prognosis. *Lancet* 1:119, 1987
224. Carmichael A, Jin X, Sissons P, et al: Quantitative analysis of the human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-specific cytotoxic T lymphocyte (CTL) response at different stages of HIV-1 infection: differential CTL responses to HIV-1 and Epstein-Barr virus in late disease. *J Exp Med* 177:249, 1993
225. Hoth DF, Bolognesi DP, Corey L, et al: HIV vaccine development: a progress report. *Ann Intern Med* 8:603, 1994
226. Karzon DT, Bolognesi DP, Koff WC: Development of a vaccine for the prevention of AIDS, a critical appraisal. *Vaccine* 10:1039, 1992
227. Letvin NL: Vaccines against human immunodeficiency virus-progress and prospects. *N Engl J Med* 329:1400, 1993
228. Levine PH, Jacobson S, Pocinki AG, et al: Clinical, epidemiologic, and virologic studies in four clusters of the chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med* 152:1611, 1992
229. Lurie P, Bishaw M, Chesney M, et al: Ethical, behavioral, and social aspects of HIV vaccine trials in developing countries. *JAMA* 271:295, 1994

230. Forrest BD: Mucosal immunity: challenges for HIV vaccines. AIDS Research Reviews, Vo1 3. Koff W, Wong-Staal F, Kennedy R, Eds. Marcel Dekker, New York, 1993, p 327

230a	Bryson YJ, Pang S, Wei LS, et al: Clearance of HIV infection in a perinatally infected infant. N Engl J Med 332:833, 1995

231. Rowland-Jones S, Sutton J, Ariyoshi K, et al: HIV-specific cytotoxic T-cells in HIV-exposed but uninfected Gambian women. Nature Medicine 1:59, 1995

232. Daniel MD, Kirchhoff F, Czajak SC, et al: Protective effects of a live attenuated SIV vaccine with a deletion in the *nef* gene. Science 258:1938, 1992

233. Baba TW, Jeong YS, Penninck D, et al: Pathogenicity of live, attenuated SIV after mucosal infection of neonatal macaques. Science 267:1820, 1995

234. Berman PW, Gregory TJ, Riddle L, et al: Protection of chimpanzees from infection by HIV-1 after vaccination with recombinant glycoprotein gp120 but not gp160. Nature 345:622, 1990

235. Fultz PN, Nara P, Barre-Sinoussi F, et al: Vaccine protection of chimpanzees against challenge with HIV-1-infected peripheral blood mononuclear cells. Science 256:1687, 1992

236. Hu SL, Fultz PN, McClure HM, et al: Effect of immunization with a vaccinia-HIV *env* recombinant on HIV infection of chimpanzees. Nature 328:721, 1987

237. Hirsch MS, D'Aquila RT: Therapy for human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 328:1686, 1993

238. Johnston MI, Hoth DF: Present status and future prospects for HIV therapies. Science 260:1286, 1993

239. Hammer S, Crumpacker C, D'Aquila R, et al: Use of virologic assays for detection of human immunodeficiency virus in clinical trials: recommendations of the AIDS Clinical Trials Group Virology Committee. J Clin Microbiol 31:2557, 1993

240. Choi S, Lagakos SW, Schooley RT, et al: CD4⁺ lymphocytes are an incomplete surrogate marker for clinical progression in persons with asymptomatic HIV infection taking zidovudine. Ann Intern Med 118:674, 1993

241. Mulder J, McKinney N, Christopherson C, et al: Rapid and simple PCR assay for quantitation of human immunodeficiency virus type 1 RNA in plasma: application to acute retroviral infection. *J Clin Microbiol* 32:292, 1994
242. Erice A, Balfour HH Jr: Resistance of human immunodeficiency virus type 1 to antiretroviral agents: a review. *Clin Infect Dis* 18:149, 1994
243. Richman DD: HIV drug resistance. *AIDS Res Hum Retroviruses* 8:1065, 1992
244. Saag MS, Emini EA, Laskin OL, et al: A short-term clinical evaluation of L-697,661, a non-nucleoside inhibitor of HIV-1 reverse transcriptase. *N Engl J Med* 329:1065, 1993
245. Richman DD: Playing chess with reverse transcriptase. *Nature* 361:588, 1993
246. Erice A, Mayers DL, Strike DG, et al: Brief report: primary infection with zidovudine-resistant human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 328:1163, 1993
247. Richman DD, Havlir D, Corbeil J, et al: Nevirapine resistance mutations of human immunodeficiency virus type 1 selected during therapy. *J Virol* 68:1660, 1994
248. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, et al: The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex: a double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 317:185, 1987
249. Volberding PA, Lagakos SW, Koch MA, et al: Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection: a controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 322:941, 1990
250. Cooper DA, Gatell JM, Kroon S, et al: Zidovudine in persons with asymptomatic HIV infection and CD4⁺ cell counts greater than 400 per cubic millimeter. *N Engl J Med* 329:297, 1993
251. Volberding PA, Lagakos SW, Grimes JM, et al: The duration of zidovudine benefit in persons with asymptomatic HIV infection: prolonged evaluation of protocol 019 of the AIDS Clinical Trials Group. *JAMA* 272:437, 1994
252. Concorde Coordinating Committee: MRC / ANRs randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. *Lancet* 343:871, 1994
253. Sande MA, Carpenter CCJ, Cobbs CG, et al: Antiretroviral therapy for adult HIV-infected patients: recommendations from a state-of-the-art conference. *JAMA* 270:2583, 1993

254. Lenderking WR, Gelber RD, Cotton DJ, et al: Evaluation of the quality of life associated with zidovudine treatment in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 330:738, 1994
255. Richman DD, Fischl MA, Grieco MH, et al: The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex: a double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 317:192, 1987
256. Kahn JO, Lagakos SW, Richman DD, et al: A controlled trial comparing continued zidovudine with didanosine in human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 327:581, 1992
257. Spruance SL, Pavia AT, Peterson D, et al: Didanosine compared with continuation of zidovudine in HIV-infected patients with signs of clinical deterioration while receiving zidovudine: a randomized, double-blind clinical trial. *Ann Intern Med* 120:360, 1994
258. Merigan TC, Skowron G, Bozzette SA, et al: Circulating p24 antigen levels and responses to dideoxycytidine in human immunodeficiency virus (HIV) infections: a phase I and II study. *Ann Intern Med* 110:189, 1989
259. Fischl MA, Olson RM, Follansbee SE, et al: Zalcitabine compared with zidovudine in patients with advanced HIV-1 infection who received previous zidovudine therapy. *Ann Intern Med* 118:762, 1993
260. Meng T-C, Fischl MA, Bozzette SA, et al: Combination therapy with zidovudine and dideoxycytidine in patients with advanced human immunodeficiency virus infection: a phase I / II study. *Ann Intern Med* 116:13, 1992
261. Abrams DI, Goldman AI, Launer C, et al: A comparative trial of didanosine or zalcitabine after treatment with zidovudine in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 330:657, 1994
262. Skowron G: Biologic effects and safety of stavudine: overview of phase I and II clinical trials. *J Infect Dis* 171(suppl 2):S113, 1995
263. Petersen EA, Ramirez-Ronda CH, Hardy WD, et al: Dose-related activity of stavudine in patients infected with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 171(suppl 2):S131, 1995
264. Robins T, Plattner J: HIV protease inhibitors: their anti-HIV activity and potential role in treatment. *J Acquir Immune Defic Syndr* 6:162, 1993
265. Miller M, Schneider J, Sathyanarayana BK, et al: Structure of complex of synthetic HIV-1 protease with a substrate-based inhibitor at 2.3 Å resolution. *Science* 246:1149, 1989

266. Condra JH, Schleif WA, Blahy OM, et al: *In vivo* emergence of HIV-1 variants resistant to multiple protease inhibitors. *Nature* 374:569, 1995
267. Hsu MC, Schutt AD, Holly M, et al: Inhibition of HIV replication in acute and chronic infections in vitro by a Tat antagonist. *Science* 254:1799, 1991
268. Ashkenazi A, Smith DH, Marsters SA, et al: Resistance of primary isolates of human immunodeficiency virus type 1 to soluble CD4 is independent of CD4-rgp 120 binding affinity. *Proc Natl Acad Sci USA* 88:7056, 1991
269. Moore JP, McKeatingJA, Huang Y, et al: Virions of primary human immunodeficiency virus type 1 isolates resistant to soluble CD4 (sCD4) neutralization differ in sCD4 binding and glycoprotein gp120 retention from sCD4-sensitive isolates. *J Virol* 66:235, 1992
270. RyuS-E,Kwong PD, Truneh A, etal: Crystal structure of an HIV-binding recombinant fragment of human CD4. *Nature* 348:419, 1990
271. Wang J, Yan Y, Garrett TPJ, et al: Atomic structure of a fragment of human CD4 containing two immunoglobulin-like domains. *Nature* 348:411, 1990
272. Redfield RR, Birx DL, Ketter N, et al: A phase I evaluation of the safety and immunogenicity of vaccination with recombinant gp 160 in patients with early human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 324:1677, 1991
273. Trauger RJ, Ferre F, Daigle AE, et al: Effect of immunization with inactivated gp120-depleted human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) immunogen on HIV-1 immunity, viral DNA, and percentage of CD4 cells. *J Infect Dis* 169:1256, 1994
274. Lane HC, Kovacs JA, Feinberg J, et al: Anti-retroviral effects of interferon-alpha inAIDS-associated Kaposi'ssarcoma. *Lancet* 2:1218, 1988
275. Schnittman SM, Vogel S, Baseler M, et al. A phase I study of interferon-alpha 2b in combination with interleukin-2 in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 169:98l, 1994
276. Kovacs JA, Baseler M, Dewar RJ, et al: Increases in CD4 T lymphocytes with intermittent courses of interleukin-2 in patients with human immunodeficiency virus infection: a preliminary study. *N Engl J Med* 332:567, 1995
277. Koprowski H, DeFreitas EC, Harper ME, et al: Multiple sclerosis and human T-cell lymphotropic retroviruses. *Nature* 318:154, 1985

278. Greenberg SJ, Ehrlich GD, Abbott MA, et al: Detection of sequences homiologous to human retroviral DNA in multiple sclerosis by gene amplification. *Proc Natl Acad Sci USA* 86:2878, 1989
279. Reddy EP, Sandberg-Woilheim M, Mettus RV, et al: Amplification and molecular cloning of HTLV-I sequences from DNA of multiple sclerosis patients. *Science* 243:529, 1989
280. Burns JC, Geha RS, Schneeberger EE, et al: Polymerase activity in lymphocyte culture supernatants from patients with Kawasaki disease. *Nature* 323:814, 1986
281. Melish ME, Marchette NJ, Kaplan JC, et al: Absence of significant RNA-dependent DNA polymerase activity in lymphocytes from patients with Kawasaki syndrome. *Nature* 337:288, 1989
282. Rowley A, Castro B, Levy J, et al: Failure to confirm the presence of a retrovirus in cultured lymphocytes from patients with Kawasaki syndrome. *Pediatr Res* 29:417, 1991
283. DeFreitas E, Hilliard B, Cheney PR, et al: Retroviral sequences related to human T-lymphotropic virus type II in patients with chronic fatigue immune dysfunction syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 88:2922, 1991
284. Smith DK, Neal JJ, Holmberg SD: Unexplained opportunistic infections and CD4⁺ T-lymphocytopenia without HIV infection: an investigation of cases in the United States. *N Engl J Med* 328:373, 1993
285. Fauci AS: CD4⁺ T-lymphocytopenia without HIV infection-no lights, no camera, just facts (editorial). *N Engl J Med* 328:429, 1993

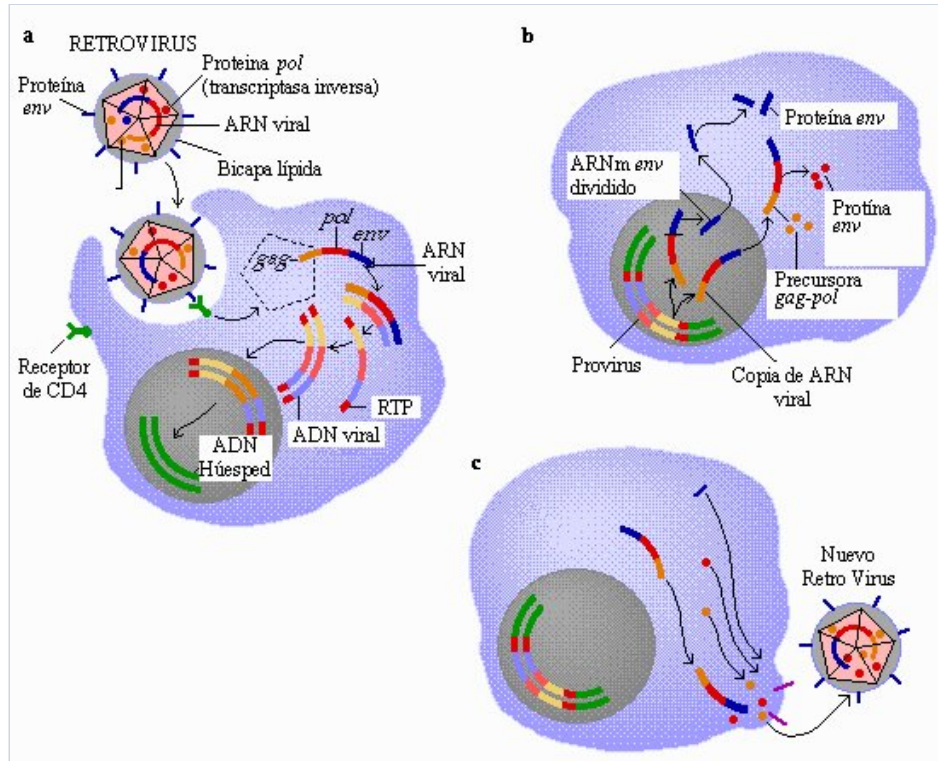


Figura 1a Ciclo vital de los retrovirus (a) El ciclo replicativo retroviral comienza cuando el retrovirus se une a través de su glucoproteína *env* a receptores específicos en la superficie de la célula huésped. Esta interacción causa la fusión de las membranas viral y celular, permitiendo que los complejos de nucleoproteína central viral penetren al citoplasma. En los complejos centrales virales parcialmente desensamblados, la transcriptasa inversa cataliza la síntesis de una cadena de ADN viral a partir del ARN viral, la ribonucleasa (*ARNasa*) H hidroliza el ARN viral original y la transcriptasa inversa completa la síntesis de una segunda cadena de ARN viral. El ADN viral de doble cadena que se forma entra al núcleo y, por la acción de la integrasa retroviral, se integra al ADN de la célula huésped en una forma estable denominada provirus. (b) El provirus sirve como el template para la transcripción de transcritos virales ARN de longitud completa, que contienen la información genética existente en el genoma original del ARN viral. Algunos de estos transcritos permanecen intactos y entran al citoplasma, en donde sirven como ARN mensajeros (ARNm) para la síntesis de los precursores de poliproteínas *gag* y *gag-pol* y proporcionan copias del ARN genómico para ser incluidas en las partículas virales en formación. Las proteínas de fusión *gag-pol* se producen como resultado de un evento de desplazamiento de marco en el que los ribosomas se desplazan del marco de lectura de *gag* al de *pol* en una frecuencia definida. Otros transcritos se dividen y entran al citoplasma como ARNm que codifican para la proteína *env*. Todos los retrovirus humanos sufren múltiples eventos adicionales de división y general transcritos que codifican los productos genéticos involucrados en la regulación de la expresión viral. Las proteínas producidas por los genes reguladores permanecen en la célula infectada. Los virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) y tipo 2 (VIH-2) incluyen también genes que codifican proteínas denominadas accesorias que modulan la infectividad de las partículas virales. (c) Las proteínas estructurales (*gag*, *pol* y *env*) se modifican antes de su ensamblaje, junto con los transcritos de ARN de longitud completa, en la proximidad de la membrana de la célula huésped. La membrana, en la que están embebidas las proteínas *env*, protruye para formar una partícula viral completa. Durante o poco después de la gemación, la proteasa viral corta las proteínas precursoras *gag* y *gag-pol* para formar sus productos maduros, causando la generación de viriones infecciosos. Las micrografías muestran el VIH-1 en proceso de gemación (c) para formar una partícula retroviral madura (d). RTP significa repeticiones terminales prolongadas.

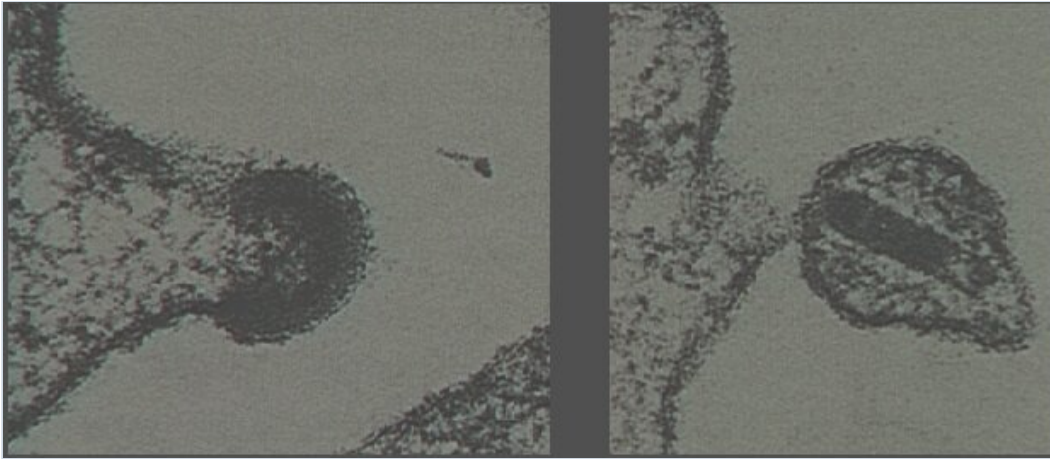


Figura 1b Ciclo vital de los retrovirus (a) El ciclo replicativo retroviral comienza cuando el retrovirus se une a través de su glucoproteína env a receptores específicos en la superficie de la célula huésped. Esta interacción causa la fusión de las membranas viral y celular, permitiendo que los complejos de nucleoproteína central viral penetren al citoplasma. En los complejos centrales virales parcialmente desensamblados, la transcriptasa inversa cataliza la síntesis de una cadena de ADN viral a partir del ARN viral, la ribonucleasa (ARNasa) H hidroliza el ARN viral original y la transcriptasa inversa completa la síntesis de una segunda cadena de ARN viral. El ADN viral de doble cadena que se forma entra al núcleo y, por la acción de la integrasa retroviral, se integra al ADN de la célula huésped en una forma estable denominada provirus. (b) El provirus sirve como el template para la transcripción de transcritos virales ARN de longitud completa, que contienen la información genética existente en el genoma original del ARN viral. Algunos de estos transcritos permanecen intactos y entran al citoplasma, en donde sirven como ARN mensajeros (ARNm) para la síntesis de los precursores de poliproteínas gag y gag-pol y proporcionan copias del ARN genómico para ser incluidas en las partículas virales en formación. Las proteínas de fusión gag-pol se producen como resultado de un evento de desplazamiento de marco en el que los ribosomas se desplazan del marco de lectura de gag al de pol en una frecuencia definida. Otros transcritos se dividen y entran al citoplasma como ARNm que codifican para la proteína env. Todos los retrovirus humanos sufren múltiples eventos adicionales de división y generan transcritos que codifican los productos genéticos involucrados en la regulación de la expresión viral. Las proteínas producidas por los genes reguladores permanecen en la célula infectada. Los virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) y tipo 2 (VIH-2) incluyen también genes que codifican proteínas denominadas accesorias que modulan la infectividad de las partículas virales. (c) Las proteínas estructurales (gag, pol y env) se modifican antes de su ensamble, junto con los transcritos de ARN de longitud completa, en la proximidad de la membrana de la célula huésped. La membrana, en la que están embebidas las proteínas env, protruye para formar una partícula viral completa. Durante o poco después de la gemación, la proteasa viral corta las proteínas precursoras gag y gag-pol para formar sus productos maduros, causando la generación de viriones infecciosos. Las micrografías muestran el VIH-1 en proceso de gemación (c) para formar una partícula retroviral madura (d). RTP significa repeticiones terminales prolongadas.

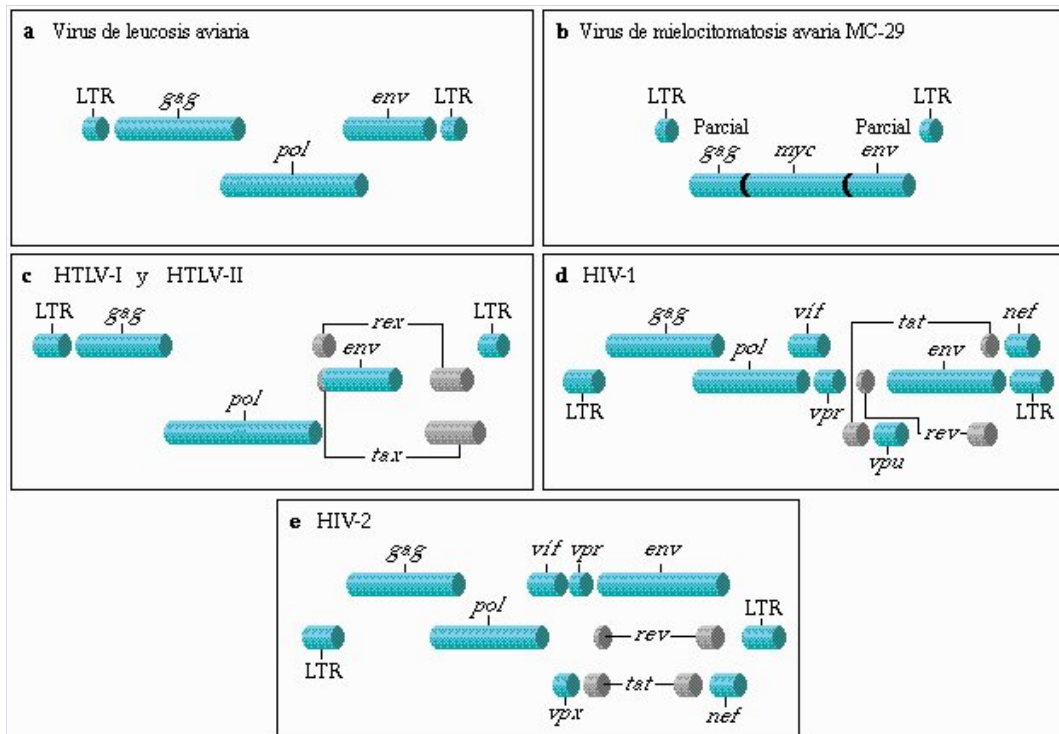


Figura 2 Genes retrovirales (a) La mayor parte de los retrovirus patógenos poseen una estructura ejemplificada por el virus de la leucocitosis aviar, que contiene los genes *gag*, *pol* y *env* necesarios para la replicación y las RPTs en cada terminal. (b) El retrovirus rápidamente transformante de la mielocitomatosis aviar MC-29, ha adquirido el oncogén celular *myc* en su genoma pero contiene sólo parte de los genes *gag* y *env*; de aquí que este virus sea de replicación defectuosa. (c) El HTLV-I y el HTLV-II contienen genes *gag*, *pol* y *env* intactos y genes *tax* y *rex*, formados de la división del ARN genómico de longitud completa que une a dos regiones codificadas, o exones, para crear un molde contiguo de lectura abierto. Los genes *tax* codifican para una proteína implicada en la replicación y la expresión viral. El gen *rex* se sobrepone al gen *tax* y codifica una proteína que permite la expresión diferencial de la estructura viral o los genes reguladores. Se han identificado productos adicionales del gen HTLV-I codificados por la región X en las células infectadas, pero no se conocen aún sus papeles en el ciclo de vida del virus. (d) El VIH-1 contiene los genes replicativos usuales *gag*, *pol* y *env* más cinco genes adicionales que parecen desempeñar funciones reguladoras en la replicación: *vif*, *vpr*, *vpu*, *nef* y dos genes formados por el empalme del ARN genómico, *tat* y *rev*. El gen *tat* y *rev*. El gen *tat* posee una función crucial en el aumento de la producción de VIH-1 y VIH-2, mientras que el gen *rev* parece controlar el patrón de ARN expresados en las células infectadas. (e) El VIH-2 contiene todos los genes encontrados en el VIH-1, excepto *vpu*. El VIH-2 posee también un gen denominado *vpx*, que no existe en el genoma del VIH-1.

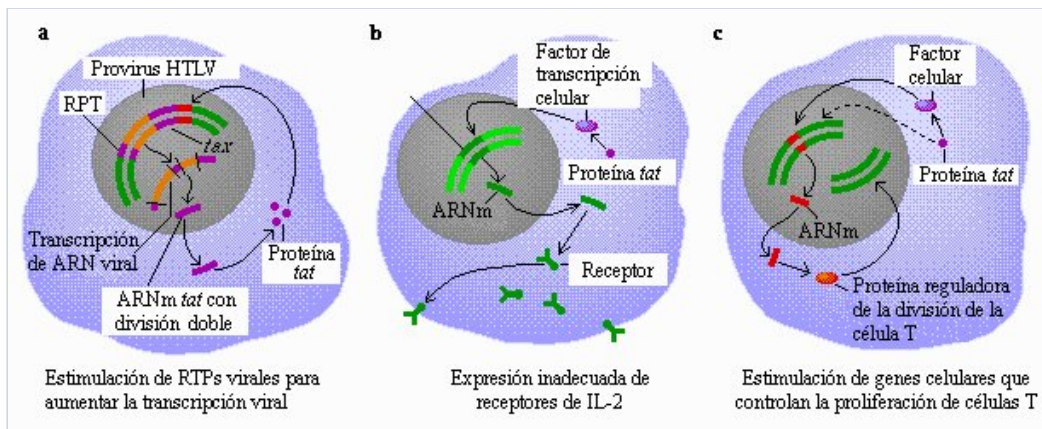


Figura 3 Mecanismo de transactivación (a) El HTLV-I y el HTLV-II utilizan un mecanismo único de transformación que incluyen un fenómeno conocido como activación transcripcional acción- trans, o transactivación. El proceso comienza cuando las formas previrales integradas de estos virus sintetizan una transcripción (copia) del ARN viral de longitud completa. El empalme doble de la copia de longitud completa produce un gen contiguo *tax*, que codifica para una proteína *tax* en el citoplasma. La proteína *tax* migra al núcleo, donde se considera que interactúa con las secuencias promotoras de la polimerasas de ARN presentes en las RTPs, estimulando así el aumento de la transcripción del ARN. Estudios recientes indican que este efecto es mediado por la interacción directa de *tax* con miembros de la familia del factor FAT/EURA (factor activador de la transcripción/elemento de unión de respuesta del monofosfato cíclico de adenosina [AMPC]), causando aumento en la afinidad para secuencias específicas en las RTP del HTLV-I. (b) Por un mecanismo no bien conocido, la proteína *tax* sirve también para activar miembros preexistentes pero funcionalmente inactivos de la familia de los factores de transcripción celular denominados NF- κ B, que a su vez facilitan la expresión constitutiva del gen del receptor alfa de la interleucina 2 (IL-2) y la mayor producción de citocinas como la IL-2, el factor de necrosis tumoral alfa y la linfotóxina. (c) La proteína *tax* también actúa, directamente o a través de factores celulares intermedios, para activar la expresión de genes implicados en la traducción de señales adicionales para el crecimiento y maduración de las células T. Por ejemplo, *tax* interactúa con el factor de transcripción celular p67 SRF (un factor de transcripción sérico), causando la activación aberrante de elementos promotores en ciertos genes de respuesta celular inmediata (como el proto-oncogén *c-fos*) que normalmente se expresan cuando ocurre estimulación mitógena de las células. La expresión inadecuada de estos genes celulares proporcionaría un estímulo para el crecimiento ilimitado de células T, conduciendo a la inmovilización y tal vez predisponiendo a la célula T a sufrir transformación maligna.

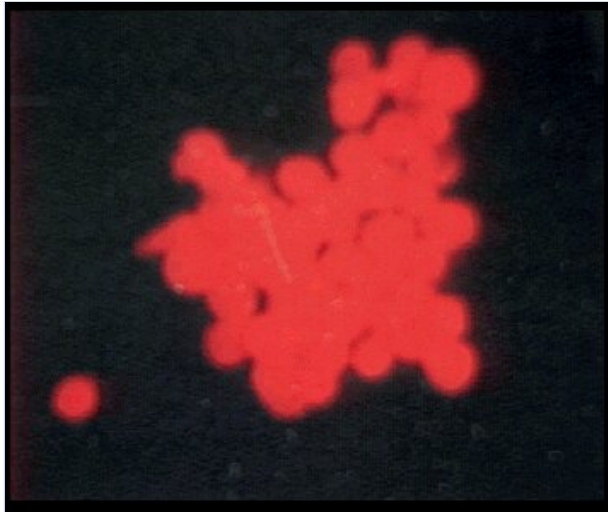


Figura 4a Células T en la infección por VIH La interacción entre la glucoproteína env del VIH-1 y la proteína de superficie de la célula T conocida como CD4 tiene un papel importante en el proceso de infectividad y citopatogenia viral. La glucoproteína env del VIH-1 se sintetiza como una molécula precursora de gran tamaño denominada gp160, que se separa en forma proteolítica en dos subunidades glucoproteicas asociadas, gp120 y gp41. La molécula gp120 se une en forma específica al CD4, mientras que la gp41 ancla el complejo de la glucoproteína env en la bicapa lipídica de la membrana celular o viral. Después de la unión de gp120 al CD4, gp41 media el proceso de fusión de la membrana. Los eventos que causan la fusión de las membranas viral y celular no se han definido con claridad, pero parece ser que la sola unión de CD4 es insuficiente, y se requieren uno o más cofactores celulares adicionales. Se cree que el mecanismo de fusión de membrana usado por el VIH-1 para entrar a la célula blanco también es responsable de la inducción de fusión observada entre las células después de su infección. Las células que han sido infectadas con el VIH-1 son capaces de reclutar células no infectadas y formar un sincicio, que puede exacerbar mucho la magnitud de la depleción de linfocitos T CD4+ en los casos en los que solo algunas células expresan el virus. Las cepas de VIH-1 tienen diferentes capacidades para inducir la formación de sincicios. Los determinantes genéticos de los virus inductores de sincicio (IS) y no inductores de sincicio (NIS) residen en el gen env, especialmente en la región V3. La presencia de VIH-1 que tienen diferentes propiedades fenotípicas puede variar entre los individuos y en un mismo individuo en diferentes fases de la enfermedad. Sin embargo, los estudios indican que la aparición de cepas IS correlaciona con una pérdida acelerada de linfocitos CD4+ y progresión del SIDA. (a) Células T que expresan niveles altos de proteína de superficie CD4 marcados con un fluorocromo rojo. (b) Células T que expresan la glucoproteína env del VIH-1 marcado con un fluorocromo verde. (c) Cuando las células expresan la proteína de superficie CD4 se mezclan con las que expresan la glucoproteína VIH-1 env, ocurre fusión celular extensa, causando la formación de un sincicio y la muerte celular.

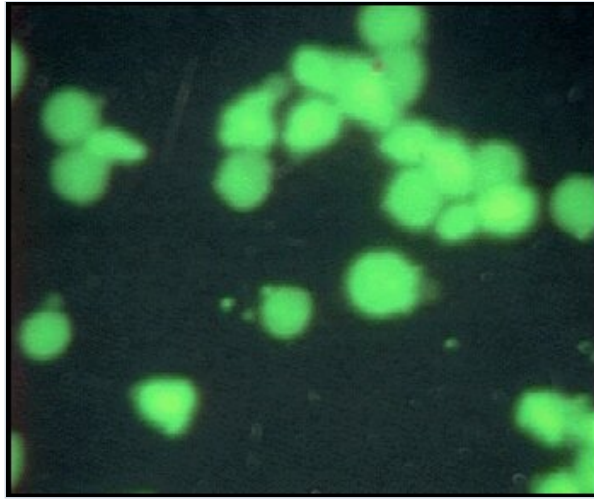


Figura 4b Células T en la infección por VIH La interacción entre la glucoproteína env del VIH-1 y la proteína de superficie de la célula T conocida como CD4 tiene un papel importante en el proceso de infectividad y citopatogenia viral. La glucoproteína env del VIH-1 se sintetiza como una molécula precursora de gran tamaño denominada gp160, que se separa en forma proteolítica en dos subunidades glucoproteicas asociadas, gp120 y gp41. La molécula gp120 se une en forma específica al CD4, mientras que la gp41 ancla el complejo de la glucoproteína env en la bicapa lípica de la membrana celular o viral. Después de la unión de gp120 al CD4, gp41 media el proceso de fusión de la membrana. Los eventos que causan la fusión de las membranas viral y celular no se han definido con claridad, pero parece ser que la sola unión de CD4 es insuficiente, y se requieren uno o más cofactores celulares adicionales. Se cree que el mecanismo de fusión de membrana usado por el VIH-1 para entrar a la célula blanco también es responsable de la inducción de fusión observada entre las células después de su infección. Las células que han sido infectadas con el VIH-1 son capaces de reclutar células no infectadas y formar un sincicio, que puede exacerbar mucho la magnitud de la depleción de linfocitos T CD4+ en los casos en los que solo algunas células expresan el virus. Las cepas de VIH-1 tienen diferentes capacidades para inducir la formación de sincicios. Los determinantes genéticos de los virus inductores de sincicio (IS) y no inductores de sincicio (NIS) residen en el gen env , especialmente en la región V3. La presencia de VIH-1 que tienen diferentes propiedades fenotípicas puede variar entre los individuos y en un mismo individuo en diferentes fases de la enfermedad. Sin embargo, los estudios indican que la aparición de cepas IS correlaciona con una pérdida acelerada de linfocitos CD4+ y progresión del SIDA. (a) Células T que expresan niveles altos de proteína de superficie CD4 marcados con un fluorocromo rojo. (b) Células T que expresan la glucoproteína env del VIH-1 marcado con un fluorocromo verde. (c) Cuando las células expresan la proteína de superficie CD4 se mezclan con las que expresan la glucoproteína VIH-1 env, ocurre fusión celular extensa, causando la formación de un sincicio y la muerte celular.

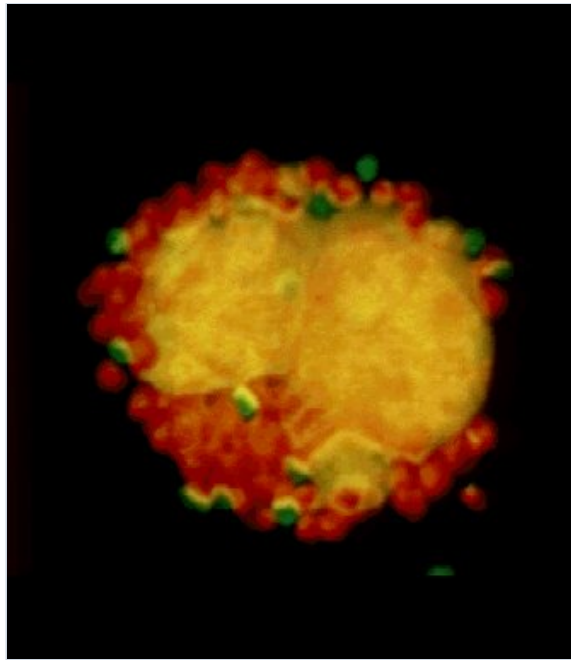


Figura 4c Células T en la infección por VIH La interacción entre la glucoproteína env del VIH-1 y la proteína de superficie de la célula T conocida como CD4 tiene un papel importante en el proceso de infectividad y citopatogenia viral. La glucoproteína env del VIH-1 se sintetiza como una molécula precursora de gran tamaño denominada gp160, que se separa en forma proteolítica en dos subunidades glucoproteicas asociadas, gp120 y gp41. La molécula gp120 se une en forma específica al CD4, mientras que la gp41 ancla el complejo de la glucoproteína env en la bicapa lípica de la membrana celular o viral. Después de la unión de gp120 al CD4, gp41 media el proceso de fusión de la membrana. Los eventos que causan la fusión de las membranas viral y celular no se han definido con claridad, pero parece ser que la sola unión de CD4 es insuficiente, y se requieren uno o más cofactores celulares adicionales. Se cree que el mecanismo de fusión de membrana usado por el VIH-1 para entrar a la célula blanco también es responsable de la inducción de fusión observada entre las células después de su infección. Las células que han sido infectadas con el VIH-1 son capaces de reclutar células no infectadas y formar un sincicio, que puede exacerbar mucho la magnitud de la depleción de linfocitos T CD4+ en los casos en los que solo algunas células expresan el virus. Las cepas de VIH-1 tienen diferentes capacidades para inducir la formación de sincicios. Los determinantes genéticos de los virus inductores de sincicio (IS) y no inductores de sincicio (NIS) residen en el gen env , especialmente en la región V3. La presencia de VIH-1 que tienen diferentes propiedades fenotípicas puede variar entre los individuos y en un mismo individuo en diferentes fases de la enfermedad. Sin embargo, los estudios indican que la aparición de cepas IS correlaciona con una pérdida acelerada de linfocitos CD4+ y progresión del SIDA. (a) Células T que expresan niveles altos de proteína de superficie CD4 marcados con un fluorocromo rojo. (b) Células T que expresan la glucoproteína env del VIH-1 marcado con un fluorocromo verde. (c) Cuando las células expresan la proteína de superfice CD4 se mezclan con las que expresan la glucoproteína VIH-1 env, ocurre fusión celular extensa, causando la formación de un sincicio y la muerte celular.

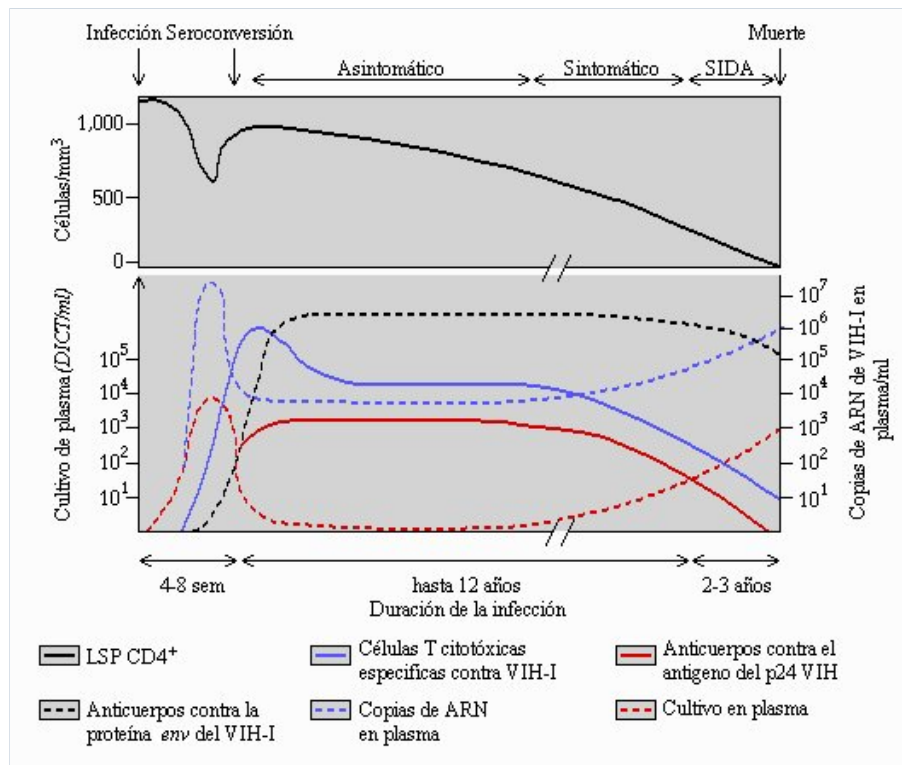


Figura 5 Historia natural de la infección por VIH. Estudios recientes sobre la historia natural de la infección por VIH-1 han proporcionado importantes conocimientos sobre la magnitud relativa de la carga viral y su nivel de expresión durante la evolución de la enfermedad. La combinación astuta de la observación clínica y de los análisis básicos de virología ha demostrado que los pacientes con infección primaria sintomática por VIH-1 manifiestan una viremia elevada temporal y la infección de un porcentaje significativo de linfocitos en sangre periférica (LSP). En algunos pacientes se observan títulos virales de hasta 10^3 a 10^4 dosis infectante en cultivo de tejidos (DICT)/ml de plasma, así como 10^5 a 10^7 copias genómicas del ARN de VIH-1/ml de plasma. Pueden infectarse hasta el uno por ciento de las células T CD4+ de sangre periférica en este periodo, y por lo general ocurre una disminución temporal de su número. Después de un mes de la infección inicial, los síntomas de la infección aguda desaparecen y los niveles de VIH-1 en plasma y celulares disminuyen en forma súbita. La reducción en la viremia coincide con la aparición de una respuesta inmunológica antiviral, en la que la inmunidad mediada por células (citotóxica) puede ser la más importante. Con la resolución del síndrome agudo y el desarrollo de una respuesta inmune antiviral, los pacientes entran en un periodo asintomático que dura un promedio de siete a 11 años antes de que se desarrolle la inmunodeficiencia clínica. En los individuos asintomáticos se calcula que uno de cada 10,000 a 100,000 linfocitos T CD4+ de sangre periférica están infectados con el VIH-1. Sin embargo, la replicación activa del virus continúa durante este periodo, principalmente en los tejidos linfáticos, y muchos pacientes tienen cantidades significativas de ARN viral en el plasma, con rangos típicos de 10^3 a 10^6 copias de ARN/ml. Los diferentes pacientes muestran distintos niveles estables de replicación viral (manifestados por diferentes niveles de ARN viral en plasma), pero no se conocen aún los factores que determinan éstos. En general, los pacientes con niveles más altos tienen mayor riesgo de progresión de la enfermedad después de la resolución de la infección primaria. El desarrollo de inmunodeficiencia progresiva suele ser antecedido por incremento de la carga viral. El porcentaje de linfocitos T CD4+ infectados aumenta a más de uno por ciento, lo que coincide con una disminución acelerada en su número total. Durante este periodo de inmunodeficiencia y progresión al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) clínico, la mayor expresión viral se acompaña de recrudescencia de la viremia, aumento en el nivel de antígeno p24 y mayor cantidad de ARN viral en plasma (10^5 a 10^6 copias de ARN/ml). La mayor carga viral puede presagiar el desarrollo de SIDA y reflejar la falla del sistema inmunológico para contener la infección.

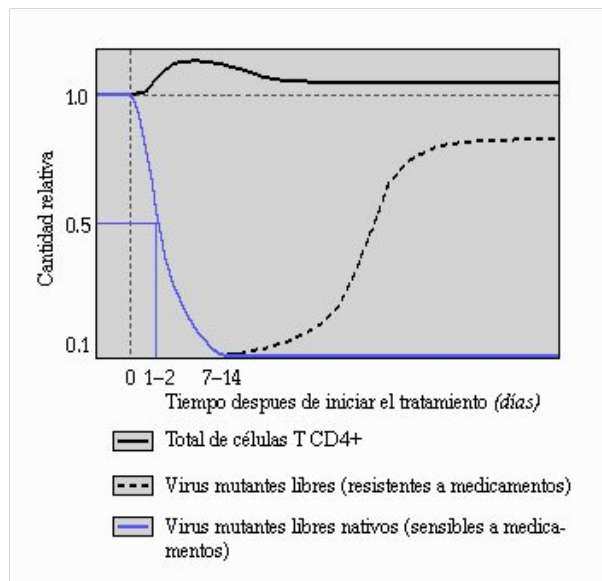


Figura 6 Efecto del tratamiento antiviral sobre la carga viral Se muestra la cinética de la carga viral y la cuenta de células T CD4+ después de iniciar el tratamiento con un potente medicamento antiviral (v.gr., un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleótido [ITINN] como el nevirapine o un inhibidor de la proteasa como el ABT-538 o el MK-639). Después del inicio del tratamiento los niveles circulantes del virus (medidos por nivel de ARN del VIH-1) disminuyen con rapidez, con una vida media de dos días o menos, lo que implica un promedio de supervivencia para la célula infectada de menos de uno a dos días. La concentración de virus disminuye hasta uno por ciento de su valor inicial, pero aumenta con la aparición de virus resistentes a medicamentos (que pueden estar presentes incluso antes de iniciar el tratamiento). Coincidente con los niveles en reducción de replicación del VIH-1, se presenta un incremento rápido en el número de células T CD4+ en la circulación, que retorna a la basal al aparecer virus resistentes a los medicamentos. En general, los virus resistentes que aparecen por la presión selectiva impuesta por el tratamiento farmacológico se replican menos bien que los virus nativos y alcanzan un nivel estable de carga viral menor que el observado antes del inicio del tratamiento. Se han obtenido evidencias de esta menor adaptabilidad de los virus resistentes por medio de estudios de pacientes tratados con inhibidores de proteasa o lamivudine, pero el efecto no es aparente en los pacientes tratados con ITINN. Estos datos sugieren que la infección por VIH-1 se mantiene principalmente por ciclos repetidos de nueva infección de las células blanco y que el nivel de virus en el plasma (medido como ARN del VIH-1) refleja un estado estable determinado principalmente por la velocidad de producción viral. Además, la aparición de virus resistentes a medicamentos se refleja también en la medición de los niveles de virus en plasma. Por último, el incremento significativo en el número de linfocitos T CD4+ que se observa cuando se inhibe en forma eficaz la replicación del VIH-1 indica que la depleción de células T es un proceso activo causado directamente por la destrucción continua inducida por el virus. El objetivo del tratamiento antiviral para la infección por VIH-1 consiste en suprimir al máximo la replicación viral por el mayor tiempo posible. Dada la naturaleza dinámica de la infección por VIH-1 in vivo, es posible que las combinaciones de agentes antivirales que se dirigen a diferentes funciones logren esta meta.

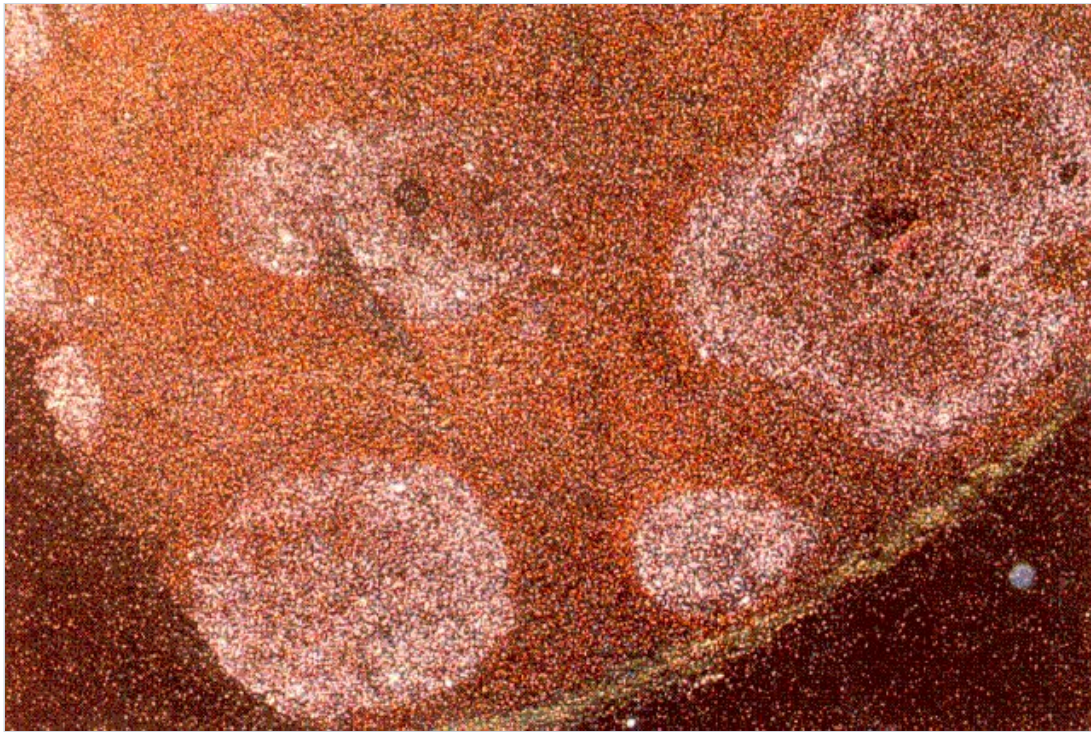


Figura 7a Organos linfoides y el VIH (a) Estudios recientes sobre la patogenia de la enfermedad por VIH-1 se han enfocado hacia el papel de los órganos linfoides. En las etapas tempranas de la infección, las células dendríticas foliculares (CDF) de los centros germinales de los ganglios linfáticos atrapan partículas de VIH-1 presentes en complejos inmunes a través de receptores para el fragmento Fc (región constante) de la inmunoglobulina. Estas CDF pueden presentar al VIH-1 en una forma infecciosa a las células T CD4+ que circulan a través de los tejidos linfáticos. Cuando se hibridizan in situ sondas radiomarcadas para ARN del VIH-1 en un ganglio linfático de un paciente con infección por este virus, pueden observarse partículas extracelulares del VIH-1 atrapadas en las CDF como gránulos discretos. (b) Al progresar la infección, la destrucción gradual de la red de CDF y de la arquitectura del ganglio linfático puede comprometer la generación de respuestas inmunológicas eficaces y el mantenimiento de la memoria inmunológica. Una de las fases intermedias en la patología del ganglio linfático, mostrada aquí, se conoce como lisis folicular. (c) La relación entre la activación del sistema inmunológico y la producción del VIH-1, así como la concentración de células infectadas por el virus en los sitios anatómicos de generación de la respuesta inmune, puede aumentar la expresión viral y tener consecuencias citopáticas. Se observa un linfocito que expresa VIH-1 en un ganglio linfático (gránulos oscuros por medio de emulsión fotográfica después de hibridización in situ de secuencias de ARN del VIH-1). (d) El tejido cerebral de un individuo con encefalopatía por VIH-1 revela un patrón difuso de expresión viral. Las células del linaje monocito-macrófago, incluyendo células residentes de la microglia, son los principales blancos de la infección cerebral. Al parecer las neuronas no se infectan in vivo. El hecho de que el tratamiento antiviral tenga efectos benéficos sobre la función neuropsicológica sugiere que la replicación activa del VIH-1 contribuye al deterioro de la función neurológica, quizá en forma indirecta.

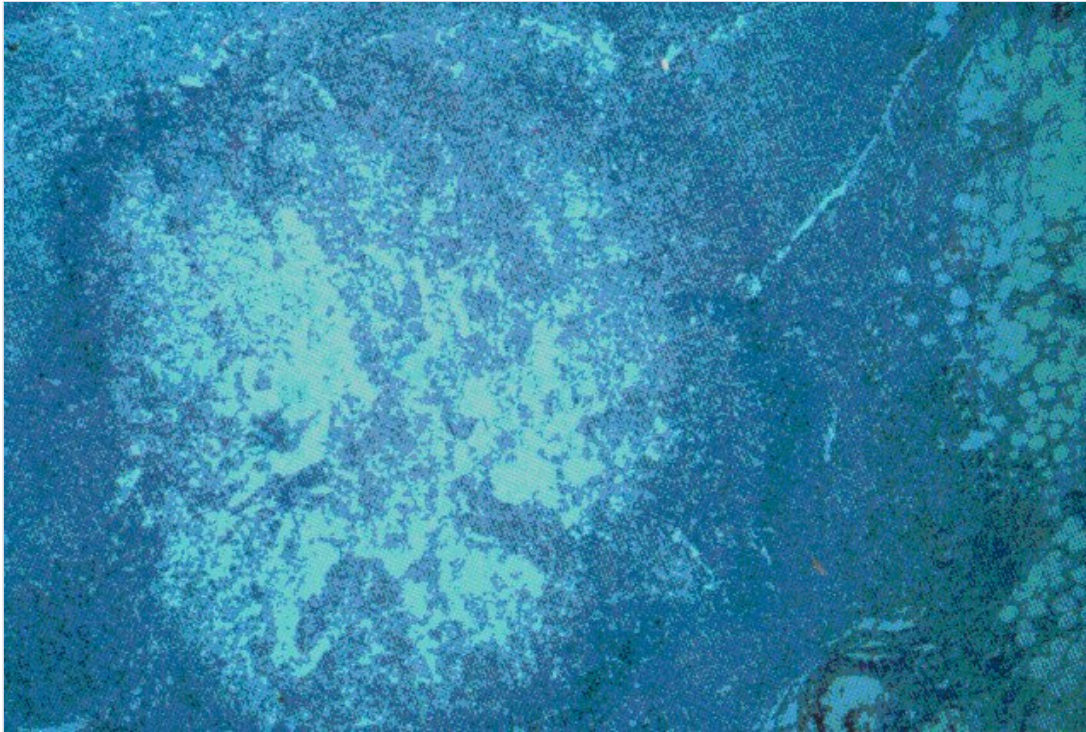


Figura 7b Organos linfoides y el VIH (a) Estudios recientes sobre la patogenia de la enfermedad por VIH-1 se han enfocado hacia el papel de los órganos linfoides. En las etapas tempranas de la infección, las células dendríticas foliculares (CDF) de los centros germinales de los ganglios linfáticos atrapan partículas de VIH-1 presentes en complejos inmunes a través de receptores para el fragmento Fc (región constante) de la inmunoglobulina. Estas CDF pueden presentar al VIH-1 en una forma infecciosa a las células T CD4+ que circulan a través de los tejidos linfáticos. Cuando se hibridizan in situ sondas radiomarcadas para ARN del VIH-1 en un ganglio linfático de un paciente con infección por este virus, pueden observarse partículas extracelulares del VIH-1 atrapadas en las CDF como gránulos discretos. (b) Al progresar la infección, la destrucción gradual de la red de CDF y de la arquitectura del ganglio linfático puede comprometer la generación de respuestas inmunológicas eficaces y el mantenimiento de la memoria inmunológica. Una de las fases intermedias en la patología del ganglio linfático, mostrada aquí, se conoce como lisis folicular. (c) La relación entre la activación del sistema inmunológico y la producción del VIH-1, así como la concentración de células infectadas por el virus en los sitios anatómicos de generación de la respuesta inmune, puede aumentar la expresión viral y tener consecuencias citopáticas. Se observa un linfocito que expresa VIH-1 en un ganglio linfático (gránulos oscuros por medio de emulsión fotográfica después de hibridización in situ de secuencias de ARN del VIH-1). (d) El tejido cerebral de un individuo con encefalopatía por VIH-1 revela un patrón difuso de expresión viral. Las células del linaje monocito-macrófago, incluyendo células residentes de la microglia, son los principales blancos de la infección cerebral. Al parecer las neuronas no se infectan in vivo. El hecho de que el tratamiento antiviral tenga efectos benéficos sobre la función neuropsicológica sugiere que la replicación activa del VIH-1 contribuye al deterioro de la función neurológica, quizá en forma indirecta.

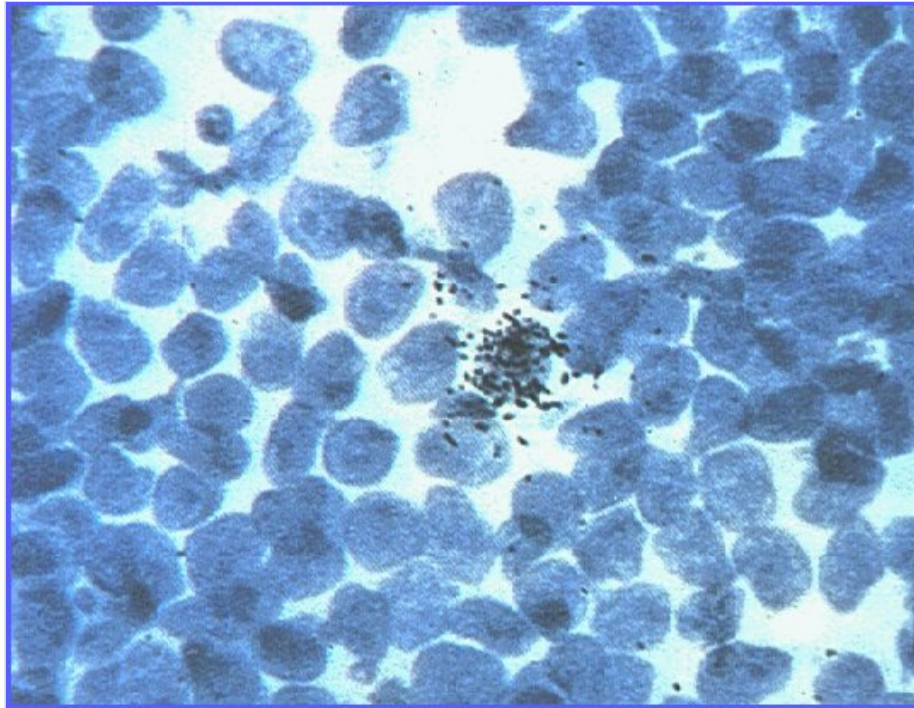


Figura 7c Organos linfoides y el VIH (a) Estudios recientes sobre la patogenia de la enfermedad por VIH-1 se han enfocado hacia el papel de los órganos linfoides. En las etapas tempranas de la infección, las células dendríticas foliculares (CDF) de los centros germinales de los ganglios linfáticos atrapan partículas de VIH-1 presentes en complejos inmunes a través de receptores para el fragmento Fc (región constante) de la inmunoglobulina. Estas CDF pueden presentar al VIH-1 en una forma infecciosa a las células T CD4+ que circulan a través de los tejidos linfáticos. Cuando se hibridizan in situ sondas radiomarcadas para ARN del VIH-1 en un ganglio linfático de un paciente con infección por este virus, pueden observarse partículas extracelulares del VIH-1 atrapadas en las CDF como gránulos discretos. (b) Al progresar la infección, la destrucción gradual de la red de CDF y de la arquitectura del ganglio linfático puede comprometer la generación de respuestas inmunológicas eficaces y el mantenimiento de la memoria inmunológica. Una de las fases intermedias en la patología del ganglio linfático, mostrada aquí, se conoce como lisis folicular. (c) La relación entre la activación del sistema inmunológico y la producción del VIH-1, así como la concentración de células infectadas por el virus en los sitios anatómicos de generación de la respuesta inmune, puede aumentar la expresión viral y tener consecuencias citopáticas. Se observa un linfocito que expresa VIH-1 en un ganglio linfático (gránulos oscuros por medio de emulsión fotográfica después de hibridización in situ de secuencias de ARN del VIH-1). (d) El tejido cerebral de un individuo con encefalopatía por VIH-1 revela un patrón difuso de expresión viral. Las células del linaje monocito-macrófago, incluyendo células residentes de la microglia, son los principales blancos de la infección cerebral. Al parecer las neuronas no se infectan in vivo. El hecho de que el tratamiento antiviral tenga efectos benéficos sobre la función neuropsicológica sugiere que la replicación activa del VIH-1 contribuye al deterioro de la función neurológica, quizá en forma indirecta.

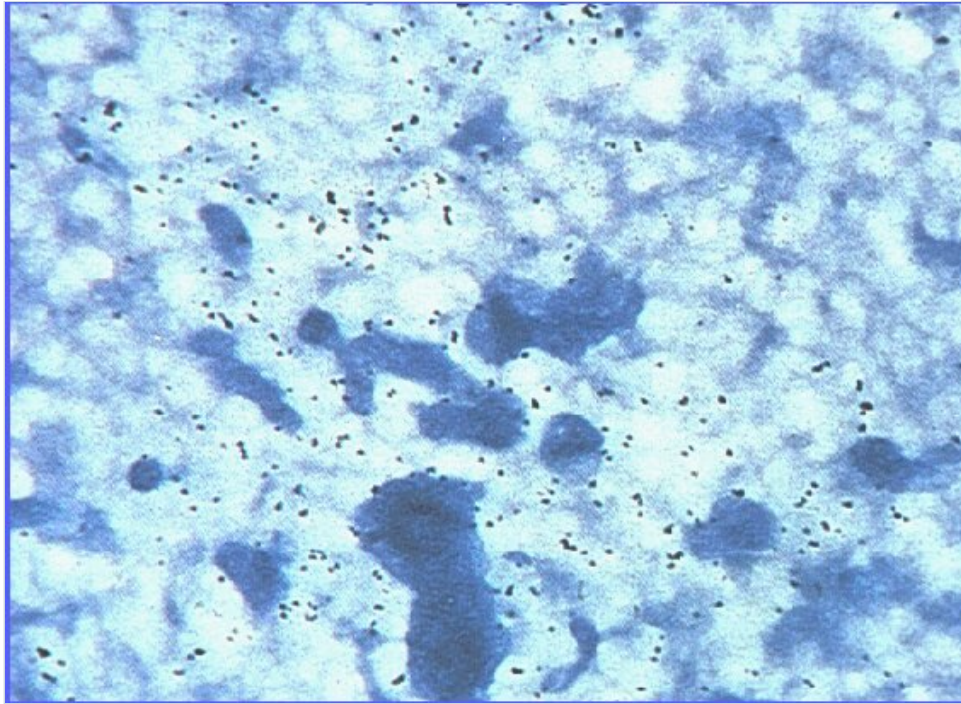


Figura 7d Organos linfoides y el VIH (a) Estudios recientes sobre la patogenia de la enfermedad por VIH-1 se han enfocado hacia el papel de los órganos linfoides. En las etapas tempranas de la infección, las células dendríticas foliculares (CDF) de los centros germinales de los ganglios linfáticos atrapan partículas de VIH-1 presentes en complejos inmunes a través de receptores para el fragmento Fc (región constante) de la inmunoglobulina. Estas CDF pueden presentar al VIH-1 en una forma infecciosa a las células T CD4+ que circulan a través de los tejidos linfáticos. Cuando se hibridizan in situ sondas radiomarcadas para ARN del VIH-1 en un ganglio linfático de un paciente con infección por este virus, pueden observarse partículas extracelulares del VIH-1 atrapadas en las CDF como gránulos discretos. (b) Al progresar la infección, la destrucción gradual de la red de CDF y de la arquitectura del ganglio linfático puede comprometer la generación de respuestas inmunológicas eficaces y el mantenimiento de la memoria inmunológica. Una de las fases intermedias en la patología del ganglio linfático, mostrada aquí, se conoce como lisis folicular. (c) La relación entre la activación del sistema inmunológico y la producción del VIH-1, así como la concentración de células infectadas por el virus en los sitios anatómicos de generación de la respuesta inmune, puede aumentar la expresión viral y tener consecuencias citopáticas. Se observa un linfocito que expresa VIH-1 en un ganglio linfático (gránulos oscuros por medio de emulsión fotográfica después de hibridización in situ de secuencias de ARN del VIH-1). (d) El tejido cerebral de un individuo con encefalopatía por VIH-1 revela un patrón difuso de expresión viral. Las células del linaje monocito-macrófago, incluyendo células residentes de la microglia, son los principales blancos de la infección cerebral. Al parecer las neuronas no se infectan in vivo. El hecho de que el tratamiento antiviral tenga efectos benéficos sobre la función neuropsicológica sugiere que la replicación activa del VIH-1 contribuye al deterioro de la función neurológica, quizá en forma indirecta.

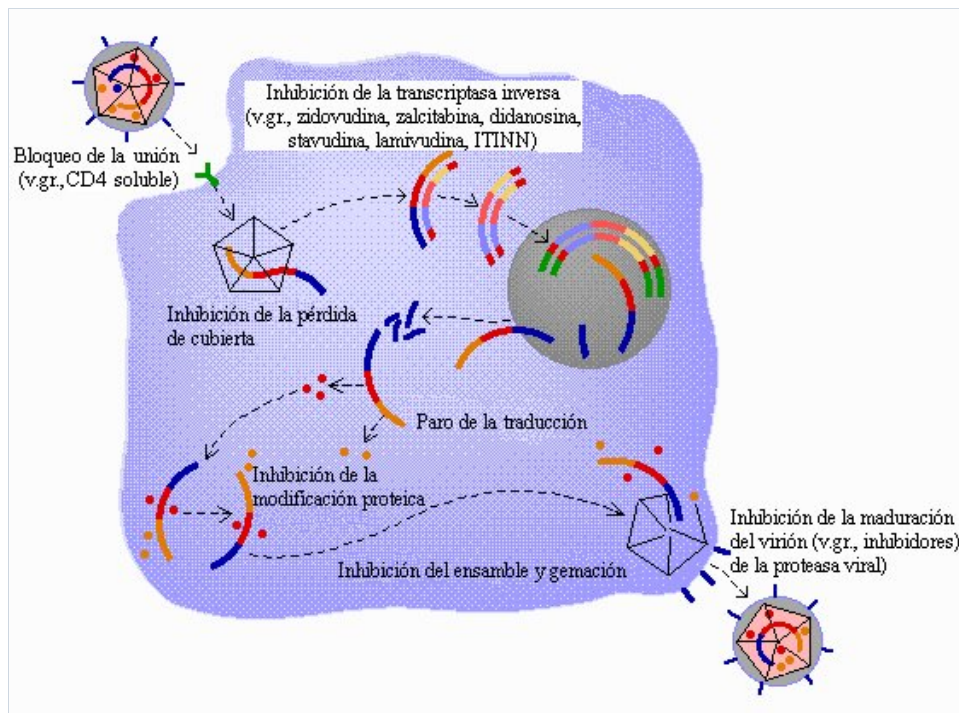


Figura 8 Intervención farmacológica en el ciclo viral del VIH Varias fases del ciclo de vida del VIH-1 pueden ser puntos potenciales para la intervención terapéutica. Tanto la unión de la glucoproteína gp120 env al receptor CD4 en la superficie celular como su función posunión son inhibidas por el CD4 soluble. Los inhibidores de la transcriptasa inversa (incluyendo zidovudina, zalcitabina, didanosina, stavudina, lamivudina [conocidos también como AZT, ddC, ddi, d4T y 3TC, respectivamente] y los ITINN), evitan la transcripción inversa del ARN viral hacia ADN. La ARNasa H, que degrada el genoma ARN del VIH-1 después de la síntesis de la primera cadena de ADN viral y es indispensable para la replicación, es inhibida por muy pocos agentes in vitro. Sin embargo, la reciente definición de su estructura tridimensional puede facilitar el desarrollo de inhibidores específicos. La integrasa viral es necesaria para catalizar la integración del ADN viral de doble cadena en el cromosoma de la célula huésped. Aunque no se han identificado inhibidores de la integrasa todavía, los adelantos recientes en el conocimiento sobre los mecanismos de la función de integrasa, la definición de su estructura tridimensional y el desarrollo de estudios de escrutinio para inhibidores de integrasa in vitro puede acelerar su identificación. Aún no se cuenta con agentes farmacológicos que puedan inhibir en forma específica y eficaz la expresión del gen VIH-1 a nivel de la transcripción, proceso o traducción del ARN viral. Sin embargo, se ha identificado que las funciones específicas de los genes tat y rev del VIH-1 pueden ser puntos blanco de intervención. Además, las vía de procesamiento de proteínas (i.e., ruptura protelítica de los precursores gag y gag-pol por la proteasa viral), su modificación (i.e., glucosilación de las proteínas env) y el ensamble de las proteínas estructurales son puntos estratégicos para desarrollar tratamientos antivirales novedosos. El desarrollo y prueba de los inhibidores de la proteasa del VIH-1 ha constituido un área de investigación muy productiva. En la actualidad se implementan nuevas técnicas de desarrollo de fármacos, incluyendo escrutinio de éstos usando combinaciones de péptidos y oligonucleótidos de almacén, lo que permite el escrutinio rápido de millones de compuestos, y ayuda así a acelerar el desarrollo de la terapéutica antiviral. Por último, el uso de la terapia genética, aunque aún experimental, intenta interferir con la replicación del VIH-1. Entre los enfoques de tratamiento genético en vías de investigación se incluye administrar ARN o ribosomas catalíticos, versiones inhibitorias de las proteínas virales (denominados inhibidores dominantes negativos) o elementos de respuesta rev (ERR) (denominados señuelos ARN) a células no infectadas para protegerlas de la infección o comprometer su capacidad para producir virus infecciosos una vez que hayan sido infectadas.

XXXIII INMUNIZACION DE LAS INFECCIONES VIRALES**Principios generales de la inmunización**

La prevención primaria de las enfermedades infecciosas mediante la inmunización comenzó en 1796, cuando Edward Jenner inyectó el virus de la vacuna en un niño para prevenir la viruela. Jenner confiaba en la reactividad inmunológica cruzada entre un virus de baja virulencia y un agente altamente virulento para proteger frente al virus patógeno. Hasta ahora, las vacunas más eficaces han sido las de virus vivos atenuados, que se replican en el huésped y producen inmunidad contra los virus patógenos sin causar enfermedad. Otros agentes inmunizantes competentes incluyen los virus muertos o inactivados, los toxoides bacterianos, los antígenos capsulares y las vacunas sintéticas producidas por tecnología de ADN recombinante. Además de estos métodos que inducen la producción de anticuerpos e inmunidad activa en el receptor durante un tiempo prolongado, puede lograrse la protección a corto plazo contra algunos patógenos mediante la inmunización pasiva con inmunoglobulinas o suero inmune.

Son evidentes los beneficios extraordinarios de la inmunización. En 1980, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que la viruela había sido erradicada por completo gracias a un intenso programa de inmunización mundial. A pesar de que otras vacunas no han tenido tanto éxito, muchos agentes inmunizantes son notablemente eficaces. La poliomielitis, que en antes causaba 20,000 casos de polio paralítica en los Estados Unidos al año, fue erradicada del hemisferio occidental en 1994,¹ y el número anual de casos de difteria disminuyó de más de 350,000 en la era prevacunación a menos de 10. La parotiditis disminuyó de 150,000 casos anuales a alrededor de 850, y la rubéola ha disminuido de 60,000 a menos de 300, con una eliminación casi total del síndrome de rubéola congénita. El sarampión disminuyó de alrededor de 500,000 casos anuales a menos de 300, pero su resurgimiento en los años 1989 a 91, que alcanzó 27,000 casos por año, recuerda la importancia de los programas agresivos de vacunación.²

Aunque los logros conseguidos son impresionantes, no debemos sentirnos satisfechos. La eficacia y seguridad de ciertos agentes inmunizantes puede mejorarse, y existe gran necesidad de nuevas vacunas contra patógenos como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Se requieren grandes esfuerzos de investigación para el desarrollo de nuevas vacunas, pero cada médico puede hacer mucho por aumentar la utilización de los productos disponibles. Desgraciadamente, sólo las sociedades industrializadas han alcanzado tan buenos resultados con los programas de inmunización; incluso en los Estados Unidos, el acceso limitado a la atención médica ha obstaculizado la inmunización en algunos grupos de población.

Aunque el 44 por ciento de los niños norteamericanos tienen sus inmunizaciones completas para el segundo aniversario, el 87 por ciento ha cumplido las recomendaciones actuales para cuando entran a la escuela.³ Mientras que los pediatras se caracterizan por ser diligentes en proporcionar esquemas de inmunización, los internistas descuidan con mucha frecuencia los programas de inmunización rutinaria en adultos.⁴ Por ejemplo, más del 87 por ciento de los niños entre seis y 11 años de edad tienen anticuerpos contra el tétanos, pero menos del 28 por ciento de los norteamericanos mayores de 70 años tienen una protección semejante.⁵ En los Estados Unidos existe aún un alto porcentaje de casos de enfermedades previsibles por vacunas en los adultos. Entre los años 1985 y 1989, los adultos fueron responsables del 45 por ciento de los casos de rubéola, del 87 por ciento de los casos de hepatitis B, del 92 por ciento de los casos de tétanos y del 64 por ciento de los casos de difteria.⁶ Las vacunas de la influenza y neumocócica también se administran con poca frecuencia, lo que ocasiona la pérdida de muchas oportunidades para prevenir estas enfermedades. Como resultado, 50,000 a 70,000 adultos mueren cada año en los Estados Unidos por infecciones prevenibles por vacunas.⁷ Con excepción de los viajeros, pocos pacientes adultos solicitan la inmunización, por lo que el médico debe iniciar el procedimiento investigando en forma detallada los

antecedentes de vacunación, incluyendo las reacciones adversas previas y la posible alergia a la proteína del huevo. Los factores de defensa del huésped, las enfermedades de fondo, las costumbres del individuo y su profesión, la exposición potencial y los viajes, son factores que deben tenerse en cuenta al planear un esquema apropiado de inmunización. En los Estados Unidos, el *National Childhood Injury Act* de 1988 obliga a llevar registros cuidadosos e informar respecto a la presencia de reacciones adversas a ciertas vacunas.⁸ Las vacunas incluidas en este documento son la de tosferina, sólo o combinada con toxoides de difteria y tétanos (DPT), los toxoides de difteria y tétanos (Td), las vacunas contra sarampión, parotiditis y rubéola, sólo o combinadas, y las vacunas contra poliovirus inactivada y oral (de virus vivos).

GUIAS PARA LA INMUNIZACION

Las inmunizaciones son más eficaces cuando pueden completarse antes de la exposición; sin embargo, en caso de exposición imprevista o inmunización incompleta, la inmunización posexposición puede ser muy importante.⁹

La inmunización activa alcanzada mediante la administración de una vacuna o toxoide produce una protección más completa y perdurable que la lograda con la inmunización pasiva mediante la administración de anticuerpos preformados. No obstante, la inmunización pasiva confiere una protección más rápida y es particularmente útil en la profilaxis posexposición. Los productos disponibles para la inmunización pasiva incluyen la globulina inmune humana normal, la globulina inmune humana con altos títulos de anticuerpos contra enfermedades específicas y las antitoxinas.

Los productos para la inmunización activa son vacunas producidas por microorganismos vivos con virulencia atenuada, vacunas producidas a partir de microorganismos muertos o sus subunidades, vacunas sintéticas elaboradas por tecnología de ADN recombinante y toxoides bacterianos. En general, las vacunas elaboradas con virus atenuados confieren una inmunidad más completa y duradera que los agentes inactivados. Sin embargo, debido a que las vacunas con cepas vivas se replican en el huésped, es necesario evitar su administración en pacientes inmunosuprimidos. Una excepción es la vacuna combinada contra sarampión-parotiditis-rubéola (SPR) que debe considerarse en niños con infección por VIH, a pesar de que presenten síntomas relacionados con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).¹⁰ Esta recomendación se basa en dos hechos: se han comunicado casos de sarampión grave en niños infectados por VIH que no recibieron la vacuna SPR, y no se han observado efectos colaterales secundarios en los niños que recibieron la vacuna. Otras vacunas elaboradas con virus o bacterias vivos deben evitarse en personas con infección por VIH aunque se encuentren asintomáticos; las vacunas inactivadas deben administrarse a estos individuos de acuerdo con los esquemas de rutina para personas inmunosuprimidas.¹⁰ En vista de que la vacuna oral de la polio puede diseminarse del receptor a los miembros de la familia por la vía fecal-oral, no debe administrarse a individuos que conviven con pacientes inmunosuprimidos.

Las vacunas o cepas vivas atenuadas deben evitarse en las mujeres embarazadas, salvo que el riesgo de la enfermedad supere en forma evidente el posible riesgo de la vacuna. En especial, la vacuna de la rubéola está contraindicada en el embarazo. Las vacunas inactivadas y la globulina inmune suelen considerarse seguras durante el embarazo.

Teóricamente, es preferible separar la administración de las vacunas con virus vivos por periodos de cuando menos un mes. Sin embargo, la amplia experiencia ha demostrado que las vacunas del sarampión, parotiditis y rubéola pueden combinarse, y que la vacuna oral de polio puede administrarse simultáneamente a la SPR sin disminución de la eficacia o aumento de la toxicidad. Puede administrarse simultáneamente una vacuna con cepas vivas y otra inactivada en puntos de inyección separados. Las excepciones son las vacunas contra el cólera y la fiebre amarilla, que deben administrarse por lo menos con tres semanas de diferencia para asegurar una respuesta óptima de anticuerpos. Dos o más vacunas inactivadas también pueden administrarse simultáneamente. Sin embargo, si se esperan reacciones locales o sistémicas importantes, como suele suceder con las vacunas contra el cólera o la tifoidea, es mejor administrarlas en días separados.

La inmunidad pasiva puede interferir con la inmunización activa. Esta interferencia es menor en el caso de las vacunas inactivadas, por lo que pueden administrarse en cualquier momento, ya sea antes o después de emplear la globulina

inmune. Sin embargo, la administración de las vacunas con cepas vivas debe retrasarse al menos seis semanas, y preferentemente tres meses, después del tratamiento con globulina inmune, sangre o plasma. Si tal retraso no es posible por el peligro inminente de infección, la vacuna se administra en un punto alejado del de la inyección de inmunoglobulina, y debe repetirse tres meses más tarde, salvo que el estudio serológico demuestre una producción de anticuerpos adecuada. Los viajeros y otros individuos que necesitan la aplicación de vacunas y de globulina inmune deben recibir la vacuna o vacunas cuando menos 14 días antes de la aplicación de la globulina. Sin embargo, la inmunoglobulina no interfiere con la vacuna de polio oral, de la fiebre amarilla o tifoidea oral, que pueden administrarse antes, junto o después de la inmunoglobulina.

Los médicos deben realizar una historia de inmunización cuidadosa en todos los pacientes nuevos, revisando sistemáticamente su estado de inmunización a los 50 años de edad.¹¹ Debe considerarse la reinmunización en los pacientes que sean sometidos a trasplante de médula ósea o que desarrollen otros trastornos inmunosupresores.¹² Es importante revisar también las inmunizaciones antes de un viaje internacional. Investigaciones serológicas han demostrado que el cuatro a 20 por ciento de los viajeros no están protegidos contra una o más enfermedades previsibles por vacunación como tétanos, parotiditis, sarampión, rubéola y polio.¹³

Los individuos que han tenido hipersensibilidad a una vacuna o que tienen antecedentes de alergia a cualquiera de sus componentes no deben recibir la vacuna. Varias vacunas se preparan a partir de virus que crecen en huevos embrionarios y no deben aplicarse a individuos con alergia al huevo; por ejemplo, la vacuna de la fiebre amarilla tiene una cantidad importante de antígenos del huevo. Las vacunas del sarampión, parotiditis e influenza están más purificadas y pueden administrarse a cualquier individuo que no tenga hipersensibilidad anafiláctica al huevo.

Cuando los esquemas de inmunización con dosis múltiples se retrasan o interrumpen, deben reanudarse sin administrar dosis adicionales. Sin embargo, la inmunidad puede ser inadecuada si la dosis de una vacuna o toxoide se aplica en intervalos menores a los recomendados; las dosis administradas antes de lo programado no deben contar para la terminación de una secuencia de inmunización.

Siempre que sea posible debe evitarse la inmunización durante los procesos febriles importantes. Sin embargo, las infecciones leves de las vías respiratorias superiores no impiden las inmunizaciones.

En los adultos la región deltoidea es el sitio de elección para la administración tanto subcutánea como intramuscular de las vacunas. Tanto el médico como el paciente deben conservar un registro detallado de las inmunizaciones.

Por último, deben seguirse con atención las instrucciones del fabricante sobre el almacenamiento, administración y dosificación de las vacunas.

ESQUEMAS DE INMUNIZACION

Los programas de inmunización recomendados en los Estados Unidos dependen principalmente de los planes de acción desarrollados por el *Immunization Practices Advisory Committee* (ACIP, Comité de orientación sobre prácticas de inmunización, n. del t.) y de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC, Centros para el control y prevención de las enfermedades de EUA, n. del t.).^{9,14,15} También existen guías detalladas elaboradas por la *American Academy of Pediatrics*, *American College of Physicians*,¹⁶ *American College of Obstetricians and Gynecologists* y *American Public Health Association*. Puede obtenerse información adicional en la División de Inmunizaciones de los CDC (404-639-8080, en los EUA). Aunque los internistas administran inmunizaciones casi siempre a personas adultas, deben conocer los programas de inmunización recomendados para los niños [ver tabla 1].

Tabla 1 Esquema de inmunización recomendado para niños

Edad	Vacuna(s)	Comentarios
Nacimiento	VHB-1	Los niños nacidos de madres HBsAg negativas deben recibir 2.5 µg de Recombivax HB o 10 µg de Engerix-B, la segunda dosis se administra 1 mes después de la primera dosis Se recomienda la administración de IGHb en las primeras 12 horas posteriores al nacimiento de los niños de madres con pruebas positivas para HBsAg y Recombivax HB 5 µg o Engerix-B 10 µg en un sitio diferente, la segunda dosis se recomienda al 1-2 meses de edad y la tercera a los 6 meses Los niños nacidos de madres cuyo estado HBsAg se desconoce deben recibir 5 µg de Recombivax HB o 10 µg de Engerix-B en las primeras 12 horas después del nacimiento, la segunda vacuna se recomienda al mes de edad y la tercera a los 6 meses
1 mes	VHB-1, VHB-2	-
2 meses	VHB-2, DPT, Hib, VPO	Se recomienda la VPO para la vacunación infantil de rutina, y la VPI para personas o contactos domiciliarios de personas con una inmunodeficiencia congénita o adquirida o un estado inmunológico alterado secundario a alguna enfermedad o tratamiento inmunosupresor. La serie de tres dosis de PVI debe administrarse con un intervalo mínimo de 4 semanas entre la primera y segunda y de 6 meses entre la segunda y tercera dosis
4 meses	VHB-2, DPT, Hib, VPO	Están autorizadas tres vacunas conjugadas de Hib para uso infantil; si se administra PRP-OMP a los 2 y 4 meses de edad, no se requiere la dosis a los 6 meses
6 meses	VHB-3, DPT, Hib, VPO	-
12 meses	VHB-3, DPT, Hib, VPO, SPR, Var	La cuarta dosis de DPT puede administrarse a los 12 meses de edad si han pasado por lo menos 6 meses después de la tercera dosis. La Var puede administrarse a los niños susceptibles en cualquier momento después de los 12 meses de edad
15 meses	HB-3, DPaT, Hib, SPR, Var	La DPT y la DPaT están autorizadas para la cuarta y quinta dosis de vacuna para niños mayores de 15 meses y pueden preferirse en este grupo de edad
18 meses	VHB-3, DPaT, Hib, Var	-
4-6 años	DPT o DPaT, VPO, SPR	La segunda dosis de SPR se administra de rutina a los 4-6 u 11-12 años, pero puede administrarse en cualquier momento después de pasado un mes de la primera dosis
11-12 años	VHB, Td, SPR, Var	Los adolescentes que no recibieron tres dosis de vacuna contra la hepatitis B deben iniciar o completar la serie a los 11-12 años de edad, la segunda dosis debe administrarse por lo menos un mes después de la primera, y la tercera por lo menos 4 meses después de la primera y 2 meses después de la segunda Se recomienda el uso de Td a los 11-12 años de edad si han pasado por lo menos 5 años después de la última dosis de DPT, DPaT o DT

		Los niños no vacunados que no tengan antecedente confiable de varicela deben ser vacunados con Var a los 11-12 años de edad
14-16 años	Td	-

DT- Toxoides de difteria y tétanos, adsorbida para uso pediátrico DPdT- Toxoides de difteria y tétanos y vacuna acelular de tosferina DPT-Toxoides de la difteria y tétanos y vacuna de tosferina IGHB- Inmunoglobulina contra la hepatitis B HBsAg- Antígeno de superficie de la hepatitis B VHB-Vacuna del virus de la hepatitis B Hib-Vacuna conjugada de *Hemophilus influenzae* tipo b VPI-Vacuna de polio inactivada SPR-Vacuna del sarampión, parotiditis y rubéola VPO-Vacuna de poliovirus oral PRP-OMP-Vacuna conjugada de *Hemophilus influenzae* tipo b 9conjunto de proteína de meningococo) Td-Toxoides adsorbidos del tétanos y difteria, adsorbida para uso en adultos Var-Vacuna del virus varicela zoster

Se ha autorizado una vacuna de adenovirus vivos atenuados (tipos 4 y 7), pero sólo se recomienda en poblaciones militares. Se encuentran en desarrollo vacunas contra diversos virus productores de encefalitis y dengue. Así mismo, en los CDC se cuenta con plasmas inmunes para la encefalitis viral y varias zoonosis, que pueden ser de utilidad después de la exposición accidental en el laboratorio.

INMUNIZACIONES BACTERIANAS

Se encuentran disponibles inmunizaciones contra infecciones causadas por *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*, *Salmonella typhi* y *Vibrio cholerae*, *Neisseria meningitidis* y *Clostridium tetani* y *Corynebacterium diphtheriae*.

Inmunización contra la viruela

La vacuna de la viruela se considera obsoleta debido a la eficaz erradicación de la enfermedad. En los Estados Unidos la vacunación universal de la viruela fue abandonada en 1971 y se declaró innecesaria en todo el mundo en 1982. La vacuna de la viruela está indicada sólo para el personal de laboratorio que trabaja con ortopoxvirus.¹⁷ La vacuna ya no se fabrica en Estados Unidos y se encuentra disponible únicamente a través de los CDC. Con la notable limitación de la vacunación de la viruela, ya casi no se requiere globulina inmune y metisazona, utilizadas anteriormente para tratar las complicaciones de la vaccinia.

Inmunización contra la fiebre amarilla

La fiebre amarilla es endémica en África ecuatorial y en extensas regiones de Sudamérica. Deben vacunarse las personas mayores de seis meses de edad que habitan estas áreas o viajan a ellas. Además, algunos países exigen que los individuos que viajan a África o Sudamérica posean un certificado internacional de vacunación vigente.

La vacuna contra la fiebre amarilla se elabora a partir de virus atenuados, preparada en cultivos en embrión de pollo de la cepa viral 17D.¹⁸ Una inyección subcutánea única de 0.5 ml confiere excelente protección, que comienza 10 días después de la inoculación. Se necesitan refuerzos cada 10 años. La vacuna de la fiebre amarilla está disponible sólo en los centros de vacunación designados.

Los efectos colaterales son poco frecuentes; aparecen en menos del cinco por ciento de los receptores y consisten en fiebre ligera, cefalea y mialgias. La vacuna está contraindicada en los enfermos inmunosuprimidos, en las mujeres embarazadas y en individuos con hipersensibilidad al huevo. La inmunoglobulina puede administrarse simultáneamente con la vacuna; sin

embargo, las vacunas del cólera y de la fiebre amarilla deben administrarse, si es posible, con un intervalo de al menos tres semanas.

Inmunización contra la influenza

La influenza representa un problema singular de inmunización.¹⁹ La inmunización debe repetirse cada año, debido a que los cambios de antígenos en el mismo virus hacen necesaria la producción de nuevas vacunas para proteger contra las nuevas cepas epidémicas. Los virus de la influenza A se clasifican basándose en tres subtipos antigénicos de hemaglutinina (H1, H2, H3) y dos subtipos antigénicos de neuraminidasa (N1, N2). Los anticuerpos contra estos antígenos disminuyen la susceptibilidad a la infección y la severidad de la enfermedad cuando ocurre la infección; desgraciadamente, debido a las variaciones antigénicas, la vacunación o infección con una cepa no proporciona protección contra otras cepas. Aunque la influenza B es mucho más estable que la influenza A, también ocurre variación antigénica.

La influenza es un problema mundial. Cuando ocurren cambios antigénicos importantes en el virus, aparecen epidemias extensas. En las pandemias de invierno de 1957 a 1968, por ejemplo, al menos se infectó el 25 por ciento de la población de los Estados Unidos. Desde 1977 han ocurrido 19 epidemias. En cada una de estas epidemias, se atribuyeron más de 10,000 defunciones a la influenza en Estados Unidos. En dos de las más graves, ocurrieron más de 40,000 defunciones. Más del 80 por ciento de las muertes relacionadas con la influenza ocurren en pacientes mayores de 65 años.

Cada año se prepara una nueva vacuna para la influenza. Casi todos los años se produce una vacuna polivalente que contiene antígenos de las cepas de la influenza A y B que se espera que predominen en ese año. La elección de los antígenos se basa en la vigilancia de la influenza a nivel mundial y es revisada por el *Center for Drugs and Biologics* de los EUA.

Existe una vacuna trivalente para 1996-97. Cada dosis de 0.5 ml de esta vacuna contiene 15 µg de antígenos de hemaglutinina de tres cepas virales: A/Texas/36/91-semejante (H1N1), A/Wuhan/359/95-semejante (H3N2) y B/Beijing/184/93-semejante.²⁰ Esta vacuna está indicada en individuos que pertenecen a grupos de alto riesgo, para los que se ha recomendado la vacunación contra la influenza en los últimos años.

Las vacunas trivalentes contra la influenza están disponibles como preparaciones con el virus completo o en la llamada forma viral dividida (degradada con éter). Ambas vacunas se producen en cultivos de huevo y se inactivan con formol. Debido a su bajo potencial de causar reacciones febriles, en niños sólo deben utilizarse las vacunas de virus divididos (también llamadas de subviriones o de superficie purificada). Los efectos inmunogénicos y colaterales de la vacuna de virus divididos y virus completos son semejantes en los adultos cuando se utilizan en las dosis recomendadas.

La influenza suele aparecer en los Estados Unidos en octubre y, debido a que es raro que ocurran epidemias antes de finales de diciembre, el periodo óptimo para la vacunación es entre octubre y noviembre. Sin embargo, es aceptable vacunar a los pacientes en otros momentos durante el otoño e invierno [ver *tabla 2*].²¹

Tabla 2 Recomendaciones para la vacunación contra la influenza para 1996-1997

<i>Grupo de edad</i>	<i>Producto</i>	<i>Dosis (ml)</i>	<i>Número de dosis</i>	<i>Vía*</i>
Mayores de 12 Años	Virus íntegro o dividido	0.5	1	I.M.
9-12 años	Virus dividido	0.5	1	I.M.
3-8 años	Virus dividido	0.5	1 ó 2 [†]	I.M.
6-35 meses	Virus dividido	0.25	1 ó 2 [†]	I.M.

* El sitio recomendado de inyección es el músculo deltoides en los adultos y niños mayores y la región anterolateral del musculo en niños pequeños y lactantes.

† Deben administrarse dos dosis con por lo menos 1 mes de separación en niños menores de 9 años que reciben la vacuna de la influenza por primera vez.

Aunque se carece de estudios amplios, se calcula que la vacuna de la influenza tiene una eficacia del 90 por ciento para prevenir la enfermedad en receptores jóvenes sanos.⁷ La vacunación también tiene importantes beneficios económicos para la población joven y productiva.²² La vacuna es menos eficaz en personas de edad avanzada o en pacientes con enfermedades crónicas; sin embargo, un meta-análisis de 20 estudios de vacunación contra la influenza en ancianos demostró una eficacia del 56 por ciento para prevenir enfermedad respiratoria y de 65 por ciento para prevenir la muerte.²⁴ Los resultados son mejores en individuos que recibieron vacunación anual en los años previos; en este grupo la vacuna de la influenza puede reducir la mortalidad en hasta el 75 por ciento.²⁵ Por desgracia, menos del 30 por ciento de los pacientes con riesgo alto reciben la vacuna cada año, a pesar de su buena relación costo-eficacia.²⁶

En primer lugar, es importante vacunar grupos con alto riesgo de desarrollar complicaciones relacionadas con la influenza:

1. Individuos de 65 años de edad o más.
2. Residentes de asilos y otras instituciones de cuidados crónicos, de cualquier edad y que tengan padecimientos de larga evolución.
3. Adultos y niños con enfermedades cardiovasculares y pulmonares crónicas, incluyendo niños con asma.
4. Adultos y niños que requirieron de vigilancia médica y hospitalización durante el año previo por enfermedades metabólicas crónicas (v.gr., diabetes mellitus), insuficiencia renal, hemoglobinopatías o inmunosupresión.
5. Niños de seis a 18 meses de edad que requieren tratamiento con aspirina por periodos prolongados por algún padecimiento subyacente. Estos niños tienen riesgo de adquirir síndrome de Reye si contraen la influenza.

En segundo lugar, deben ser vacunados los grupos capaces de transmitir la influenza a individuos con alto riesgo. En esta categoría se incluye al personal médico dentro y fuera del hospital, en contacto estrecho con pacientes de alto riesgo de cualquier edad, incluyendo recién nacidos. La diseminación nosocomial de la infección puede reducirse vacunando al personal médico y paramédico, que podría diseminar la influenza al seguir trabajando mientras son portadores de infecciones leves, subclínicas o en periodo de incubación. Las personas que conviven con individuos de alto riesgo también

deben vacunarse.

En tercer lugar, la vacuna debe administrarse a cualquier persona con deseos de disminuir el riesgo de adquirir la influenza, siempre y cuando no existan contraindicaciones. Las personas que tienen trabajos de interés comunitario merecen una consideración especial para ser vacunados y así reducir al mínimo los trastornos en los servicios esenciales durante las epidemias. Las mujeres embarazadas con enfermedades que aumenten el riesgo de complicaciones por influenza deben recibir la vacuna.

Aunque los datos al respecto son limitados, los estudios sugieren que la influenza puede ser prolongada o grave en los individuos infectados por el VIH. Por ello es prudente vacunar a este grupo de pacientes, que pueden desarrollar una respuesta de anticuerpos con la vacuna de la influenza,²⁷ pero que tienen menos probabilidad de alcanzar títulos protectores de estos anticuerpos que las personas VIH-negativas. Las dosis de refuerzo de la vacuna no parecen aumentar la respuesta inmunológica.²⁸

También se debe considerar la vacunación en los viajeros internacionales. La influenza puede ocurrir en cualquier periodo del año en los trópicos y la actividad de la misma es mayor en el hemisferio sur desde abril hasta septiembre. Especialmente, las personas con alto riesgo deben recibir la vacuna antes del viaje.

La vacuna de la influenza no debe administrarse a individuos con hipersensibilidad al huevo. Aunque las infecciones leves de las vías respiratorias superiores no obligan a retrasar la vacunación, es mejor no administrar la vacuna de la influenza hasta que el paciente se haya recuperado. Las vacunas de la influenza y neumocócica pueden administrarse en forma simultánea cuando ambas son necesarias. Los niños no deben recibir la vacuna contra la influenza sino tres días antes o después de recibir la de la tosferina, aunque la primera sí puede aplicarse al mismo tiempo que otras inmunizaciones pediátricas de rutina, en este último caso es mejor aplicar las vacunas en sitios diferentes.

Las vacunas actuales contra la influenza producen pocos efectos colaterales.²⁹ En menos de un tercio de los receptores ocurre eritema e induración en el punto de inyección; estas reacciones leves se resuelven en periodos de 24 a 48 horas. En individuos que no habían estado expuestos previamente a los antígenos de la vacuna llegan a ocurrir mialgias y malestar general; estas reacciones comienzan de seis a 12 horas después y se resuelven a las 48 horas. La hipersensibilidad inmediata es rara, y aparece sobre todo en individuos que son muy alérgicos a las proteínas del huevo. Aunque la vacuna de la influenza puede deprimir la actividad del citocromo P₄₅₀ hepático, los pacientes que toman warfarina pueden recibir la vacuna con seguridad.³⁰ El síndrome de Guillain-Barré ocurrió en uno de cada 100,000 receptores de la vacuna de la influenza porcina en 1976, pero no se han observado complicaciones neurológicas con las vacunas posteriores contra la influenza.

Un estudio sobre donadores de sangre, con control de casos, demostró que la vacuna de la influenza puede causar pruebas serológicas falsas positivas para el VIH, el virus linfotrópico de células T tipo I (HTLV-I) y el virus de la hepatitis C.^{31,32} Entre los receptores de la vacuna en 1991-92 se desarrolló alrededor de 0.6 a 1.7 por ciento de pruebas de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) positivas para uno o más de estos virus. Las pruebas de Western blot (para VIH o HTLV-I) o de inmunoblotting (para hepatitis C) fueron negativas o indeterminadas, y las pruebas de ELISA se negativizaron en la mayoría de los casos en un promedio 75 días. No es claro el mecanismo por el que sucede este fenómeno, pero quizá dependa de una respuesta inespecífica de IgM a la vacunación. Si es así, deben esperarse más resultados falsos positivos después de la vacunación contra la influenza en 1996-97, y quizá después de otras vacunas.

Entre los nuevos métodos de inmunoprofilaxis contra la influenza se incluye el desarrollo de cepas de virus vivos atenuados para administración intranasal³³ y la administración simultánea de vacunas intranasales de virus vivos e intramusculares de virus inactivados, vacunas de virosomas y vacunas conjugadas con proteínas.^{35,36} La amantadina y la vimantadina, agentes quimioterápicos, deben usarse como complemento de la profilaxis de la influenza A, así como para la quimioterapia

anti-influenza.

Inmunización contra sarampión, parotiditis y rubéola

INMUNIZACION CONTRA EL SARAMPION

La vacuna inactivada contra el sarampión fue introducida en 1963 y remplaza en 1967 por una vacuna con virus vivos atenuados. El efecto de la inmunización contra el sarampión fue notable. En los primeros 20 años de vacunación se calcula que se han prevenido 52 millones de casos de sarampión, 5,200 defunciones y 17,400 casos de retraso mental, con un ahorro económico neto de 5.1 billones de dólares.³⁷ Sin embargo, en 1989 el número de casos de sarampión comenzó a aumentar en los Estados Unidos, alcanzando 27,000 en 1990, con más de 60 fallecimientos. En respuesta al aumento de casos de sarampión, el Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos ha recomendado un nuevo esquema de inmunización de dos dosis,³⁸ en lugar del previo de una dosis. La primera de éstas debe administrarse a los 15 meses de edad en los niños que vivan en la mayor parte de los estados del país, pero a los 12 meses a los que vivan en áreas con altos porcentajes de transmisión del sarampión. La enfermedad intercurrente leve no altera la eficacia de la vacuna ni aumenta las reacciones adversas.³⁹ La segunda dosis debe aplicarse a los cuatro a seis años de edad, en el momento de entrar al jardín de niños o a la primaria.

Para proteger a los niños mayores y adolescentes, se recomienda que todos los individuos nacidos después de 1956 que fueron vacunados antes con vacuna contra el sarampión de virus vivos (al cumplir un año de edad o después) reciban una segunda dosis de vacuna, a menos que se demuestre que son inmunes a la enfermedad (i.e., hayan padecido sarampión diagnosticado por un médico, tengan evidencia serológica de inmunidad o hayan recibido dos dosis de vacuna después del año de edad). Los individuos que nacieron antes de 1957 pueden considerarse inmunes en virtud de haber adquirido la infección natural. Las personas nacidas durante 1957 o después y que nunca recibieron la vacuna, que recibieron la vacuna inactivada, que no conocen qué tipo de vacuna se les aplicó entre 1963 y 1967, o que recibieron la vacuna de virus vivos atenuados antes de cumplir un año de edad, deben considerarse no inmunizados y recibir dos dosis de vacuna con por lo menos un mes de separación entre ambas. Es importante estar seguros de la inmunización completa sobre todo en los estudiantes de secundaria y preparatoria, personal médico, viajeros internacionales y personas que viven en áreas en que ocurren epidemias de la enfermedad.

Un caso confirmado de sarampión en la comunidad constituye un brote. Las personas que no pueden demostrar que son inmunes deben vacunarse de inmediato o salir del área hasta dos semanas después del inicio de la erupción cutánea en el último caso de sarampión. Todos los casos sospechosos deben ser notificados a las autoridades de salud pública.

En vista de que el sarampión puede ser especialmente grave en niños pequeños, se recomienda la vacunación para personas de seis meses de edad cuando exista la posibilidad de exposición (v.gr., durante un brote en la comunidad o antes de un viaje a zonas en donde el sarampión es endémico). Los niños vacunados antes de su primer cumpleaños deben ser revacunados a los 15 meses y después al entrar a la escuela.

La vacuna contra el sarampión está disponible sola, en combinación con la vacuna contra la rubéola, o como vacuna SPR (sarampión, parotiditis, rubéola). Para la inmunización de rutina, debe administrarse vacuna del sarampión en forma de SPR a todas las personas de 12 meses de edad o mayores. La vacuna DPT puede administrarse en forma simultánea. Si es posible, los niños menores de 12 meses deben recibir vacuna monovalente contra el sarampión, aunque puede administrárseles SPR. La vacuna SPR puede administrarse a niños mayores y adultos si éstos son susceptibles a contraer parotiditis o rubéola además del sarampión. No se han demostrado efectos adversos en individuos inmunizados previamente y que reciben estas vacunas.

La vacuna del sarampión está constituida por virus vivos atenuados, y preparada en cultivos de embrión de pollo. La cepa

actual de la vacuna, Moraten, se ha atenuado aún más que la cepa original Edmonston B, y tiene menos efectos colaterales. Por lo menos el 95 por ciento de las personas vacunadas de 15 meses de edad o más desarrollan anticuerpos en títulos protectores.

La vacuna contra el sarampión es segura: se han administrado más de 170 millones de dosis en los Estados Unidos con muy pocas complicaciones graves. En cinco a 15 por ciento de los receptores de la vacuna se desarrolla fiebre cinco a 10 días después de la vacunación, lo mismo que una erupción transitoria en el cinco por ciento. La vacuna del sarampión puede causar reacciones locales en pacientes que han recibido antes la vacuna inactivada, y puede ocurrir fiebre alta y reacciones sistémicas en estos pacientes, aunque no son frecuentes. La encefalitis es una complicación muy rara de la vacuna contra el sarampión. Los padres con niños con historia familiar o personal de crisis convulsivas deben ser advertidos respecto al pequeño riesgo de convulsiones después de la administración de la vacuna, pero los beneficios de la misma sobrepasan este bajo riesgo. La panencefalitis esclerosante subaguda, una infección por virus lentos asociada con el sarampión, no se ha asociado con la vacuna. Mientras que el sarampión puede exacerbar la tuberculosis, no existen evidencias de que ocurra esta exacerbación con la vacunación. Debido a que la vacuna puede causar anergia transitoria, la prueba de tuberculina debe retrasarse hasta seis semanas después de la vacunación.

Las mujeres en edad reproductiva deben evitar el embarazo durante tres meses después de haber recibido la vacuna SPR, y no debe administrarse vacuna contra el sarampión a pacientes embarazadas o inmunosuprimidos; las personas con infección sintomática o asintomática por VIH constituyen una excepción a esta norma.¹⁰ Aunque antes se evitaba la vacuna en personas con historia de hipersensibilidad al huevo, un estudio reciente encontró que la vacuna es segura en estos casos.⁴⁰ Los individuos con alergia sistémica a la neomicina no deben ser vacunados, porque la vacuna contiene pequeñas cantidades de este antibiótico. Los enfermos con infecciones moderadas o graves de las vías respiratorias superiores o enfermedades febriles deben recibir la vacuna sólo hasta que se hayan recuperado.

La vacuna del sarampión llega a proporcionar protección a los individuos susceptibles expuestos al sarampión si se aplica dentro de las primeras 72 horas después de la exposición. Cuando la vacuna está contraindicada, la globulina inmune puede proporcionar protección si se administra en los primeros seis días después de la exposición; la dosis recomendada es de 0.25 ml/kg de peso corporal (dosis máxima, 15 ml).

Parece que la vacunación contra el sarampión es segura en los individuos infectados por VIH, pero son frecuentes los fracasos en la vacunación. Debido a que el sarampión puede producir neumonía severa y muerte en estas personas, debe considerarse la inmunoglobulina para la profilaxis posexposición en individuos infectados con VIH que han sido expuestos a sarampión, sin tomar en cuenta su estado de inmunización.⁴¹

El esquema de dos dosis para la inmunización contra el sarampión y los esfuerzos para administrar la vacuna a los individuos susceptibles han sido muy eficaces. En los Estados Unidos el reporte de casos de sarampión cayó en forma histórica en 1993, pero un incremento del cuádruple de casos en 1994 enfatiza la necesidad de una vigilancia continua.⁴² En Finlandia se han eliminado el sarampión, la parotiditis y la rubéola por medio de un programa de vacunación de dos dosis, y se está logrando un progreso también muy importante en América.^{43,44}

INMUNIZACION CONTRA LA PAROTIDITIS

La vacuna de la parotiditis elaborada con virus vivos fue introducida en los Estados Unidos en 1967, remplazando a una vacuna más antigua elaborada con virus muertos, mucho menos eficaz. Desde 1967, los casos informados de parotiditis en Estados Unidos disminuyeron un 99 por ciento hasta una incidencia de alrededor de 1,600 casos al año.⁴⁵ Aunque la parotiditis afecta sobre todo a niños en edad escolar, el 35 por ciento de las infecciones ocurren en adolescentes y adultos. Un estudio serológico de reclutas militares sugirió que más del 15 por ciento de los adultos jóvenes en los Estados Unidos no están protegidos contra la enfermedad.⁴⁶ La mayoría de los pacientes con parotiditis se recuperan por completo, pero la

posibilidad de complicaciones, como orquitis (que afecta al 20 por ciento de los varones), meningitis leve (que afecta al 15 por ciento de los pacientes) y, con menor frecuencia encefalitis, justifican ciertamente la inmunización de los individuos susceptibles.

La vacuna de la parotiditis consiste en un virus vivo atenuado, preparada en cultivos de embrión de pollo; la vacuna está disponible de forma aislada o como una combinación parotiditis-rubéola o sarampión-parotiditis-rubéola. La SPR es la preparación de elección para la inmunización inicial de niños de 15 meses de edad y para individuos mayores susceptibles al sarampión y a la rubéola, así como a la parotiditis. No se producen efectos adversos relacionados con la administración de cualquiera de estas vacunas en individuos inmunizados previamente.

La vacuna de la parotiditis es eficaz al inducir la producción de anticuerpos en más del 97 por ciento de los individuos que la reciben y proporcionar protección clínica en el 95 por ciento.⁴⁷ La inmunización es duradera y no son necesarias dosis de esfuerzo. Se han administrado más de 84 millones de dosis en los Estados Unidos; los efectos colaterales de la vacuna de la parotiditis son poco frecuentes y consisten en reacciones alérgicas leves y, en raras ocasiones, parotiditis. Las reacciones del SNC relacionadas con la parotiditis son excepcionales, y ocurren más a menudo en personas que no están vacunadas que en individuos vacunados recientemente.

La vacuna de la parotiditis debe administrarse en forma rutinaria a los niños (como SPR) y considerarse en los individuos susceptibles, en especial adolescentes y adultos del sexo masculino. Por desgracia, no existen formas adecuadas para demostrar la susceptibilidad, las pruebas cutáneas contra la parotiditis no son seguras y las pruebas serológicas, aunque confiables, no se realizan en todos los laboratorios. Deberá considerarse la vacunación con SPR en personas nacidas después de 1956 que no tengan antecedentes de vacunación después de su primer cumpleaños y que no hayan padecido parotiditis diagnosticada por un médico. Aunque la parotiditis no es frecuente, ha constituido un problema en los hospitales,⁴⁸ lo que sugiere que puede ser importante vacunar al personal médico que no esté inmunizado. La recomendación actual consiste en que las dos dosis de vacuna SPR que se administran para controlar el sarampión ayudarán también a evitar la parotiditis.

La vacuna está contraindicada en mujeres embarazadas y personas con alergia importante a la neomicina. Del mismo modo que otras vacunas de virus vivos, ésta no debe administrarse en la mayoría de los pacientes inmunosuprimidos. Sin embargo, parece segura en niños infectados por VIH, y todos estos niños deben recibir la vacuna triple viral (SPR).

INMUNIZACION CONTRA LA RUBEOLA

Aunque en la mayoría de los casos la rubéola es una enfermedad leve, la rubéola congénita constituye una infección devastadora, y la principal meta de la inmunización contra la rubéola es la eliminación del síndrome congénito. En los Estados Unidos se reportan solo 200 casos de rubéola al año, y la rubéola congénita ha sido virtualmente eliminada.² Es necesario continuar los esfuerzos para inmunizar a los individuos susceptibles, en especial a las mujeres en edad reproductiva.

Varias vacunas de rubéola con virus vivos atenuados están disponibles desde 1969; la cepa de la vacuna actual (RA 27/3) se prepara en cultivos de células diploides humanas. La vacuna de la rubéola está disponible de forma aislada o en combinación con la vacuna de sarampión, parotiditis o de sarampión-parotiditis. La preparación SPR se recomienda para la inmunización rutinaria de niños de 15 meses de edad y para individuos mayores susceptibles al sarampión y a la parotiditis, así como a la rubéola. No existen efectos adversos de estas vacunas en individuos previamente inmunes.

La vacuna de la rubéola estimula la producción de títulos de anticuerpos protectores en por lo menos el 95 por ciento de los receptores que se vacunan a los 12 meses de edad o más. La protección clínica perdura durante quince años en más del 90 por ciento, y tal vez sea permanente. De ahí que el antecedente demostrado de vacunación después del año de edad pueda

tomarse como evidencia de inmunidad.⁴⁹ Aunque raro, el fracaso de la inmunización contra la rubéola puede reflejar una alteración inmunológica del huésped, que llega a relacionarse con un estado de portador del virus.⁵⁰ Algunos receptores de la vacuna eliminan intermitentemente pequeñas cantidades del virus por la faringe entre siete y 28 días después de la vacunación, pero no hay evidencia de que el virus de la vacuna sea transmisible y los contactos familiares de quienes reciben la vacuna no están en riesgo, incluyendo a las embarazadas.

Para 1982, se habían aplicado más de 118 millones de dosis de la vacuna contra la rubéola en Estados Unidos, con muy pocos efectos adversos serios. Hasta en el tres por ciento de los niños aparecen artralgias después de la vacunación, pero la artritis es rara. En comparación, más del 40 por ciento de los adultos que reciben la vacuna desarrollan artralgias y en más del 15 por ciento aparece artritis. Las parestesias y dolor en una extremidad son mucho menos frecuentes. Estas molestias, suelen aparecer de tres a 25 días después de la vacunación (promedio: ocho a 14 días) y persisten durante uno a 11 días (promedio: dos a cuatro días); las recurrencias son raras. La artropatía crónica es excepcional.⁵¹

Las mujeres adolescentes y adultas no deben recibir la vacuna de la rubéola a menos que puedan evitar el embarazo durante por lo menos tres meses después de la vacunación. Hasta 1987, los CDC habían recibido informes de 1,176 mujeres que recibieron la vacuna dentro de los primeros tres meses después de la concepción.⁵² Aun cuando está claro que la vacuna puede atravesar la placenta, la cepa actual RA 27/3 lo hizo en sólo el tres por ciento de las mujeres vacunadas en forma inadvertida durante el embarazo. Más importante aún es que no se detectó rubéola congénita en los niños de madres que recibieron la vacuna durante el embarazo. El ACIP considera que el riesgo de rubéola congénita causado por el virus de la vacuna de la rubéola es tan pequeño que resulta insignificante, y que la vacunación durante el embarazo o en los primeros tres meses antes de éste no es una razón suficiente para suspender el embarazo. De cualquier modo, el ACIP establece que el embarazo constituye una contraindicación para esta vacuna y que las mujeres que la reciben deben ser aconsejadas para evitar embarazarse durante los siguientes tres meses. Sin embargo, la paciente y su médico son quienes deben tomar la decisión final.⁵²

La vacuna de la rubéola se recomienda en adolescentes y adultos, salvo que existan evidencias de inmunidad. El diagnóstico clínico de rubéola no es inequívoco; la inmunidad puede establecerse mediante inmunización demostrada al año de edad o después, o por una prueba serológica positiva. La prueba de inhibición de hemaglutinación es la más utilizada, pero también se dispone de otras pruebas igualmente confiables. Todos los individuos susceptibles son candidatos a inmunización; sobre todo debe hacerse énfasis en las mujeres en edad reproductiva y en grupos de alto riesgo, como estudiantes, personal militar, trabajadores de hospitales y viajeros internacionales. Sin embargo, la vacuna de la rubéola está contraindicada en las mujeres embarazadas y en los pacientes inmunocomprometidos. La alergia al huevo no es una contraindicación. Los individuos con alergia anafiláctica a la neomicina no deben recibir la vacuna de la rubéola, que contiene pequeñas cantidades de neomicina. Ni esta vacuna ni la globulina inmune evitarán la infección o suprimirán la viremia después de que un individuo susceptible se ha expuesto a la rubéola.

Inmunización contra la poliomielitis

Antes de la introducción de la vacuna de la polio en 1955, había más de 20,000 casos de poliomielitis paralítica al año en los Estados Unidos. Las campañas de vacunación en masa han sido muy eficaces: el último caso de polio indígena en los Estados Unidos ocurrió en 1979, y el último caso del hemisferio occidental ocurrió en 1991.⁵³ Se han hecho grandes progresos para poder eliminar la polio en todo el mundo, probablemente para el año 2000.⁵⁴

Existen dos tipos de vacuna para la poliomielitis: la vacuna oral (VPO), una vacuna de virus vivos atenuados, y la vacuna inactivada (VPI), constituida por virus muertos y que se administra por vía subcutánea. Ambas producen inmunidad contra los tres tipos de poliovirus en más del 95 por ciento de los receptores, y son muy seguras. La VPI fue introducida en los Estados Unidos en 1955, y en 1988 se autorizó el uso de una nueva forma de potencia reforzada (VPIr).⁵⁵ Sólo se requieren tres dosis de VPIr para la inmunización primaria, mientras que con la VPI anterior se necesitaban cuatro dosis. La VPO es

la vacuna recomendada en los Estados Unidos para la inmunización de rutina en la niñez. La VPO tiene como ventajas su fácil administración y su inmunidad más rápida (una dosis es protectora en la mayoría de los receptores) y más duradera, pero produce casos raros de enfermedad paralítica. La VPO es excretada por los receptores, y puede diseminarse a los contactos intradomiciliarios por la ruta fecal-oral, inmunizándolos también. Esta propiedad de la vacuna brinda una ventaja importante porque la frecuencia de vacunación en los Estados Unidos es de menos de 70 por ciento. El porcentaje de seroconversión después de la VPO alcanza un 100 por ciento en los países industrializados, pero sólo el 70 por ciento en los países en desarrollo, quizá porque los patógenos intestinales interfieren con la respuesta inmunológica a la vacuna.⁵⁶

La VPIr de mayor potencia es la preferida para uso de rutina en los países en donde está inmunizado más del 90 por ciento de la población, como en algunos países del norte de Europa. Esta forma de VPI también es la de elección en los Estados Unidos para adultos y algunos otros individuos que requieren ser inmunizados contra la poliomielitis.

En la inmunización primaria de los niños se recomiendan tres dosis de VPO,⁹ estas dosis deben estar separadas cuando menos por seis semanas, pero se acostumbra aplicar la tercera dosis de ocho a doce meses después de la segunda, para coincidir con la inmunización de la difteria-tétanos-tosferina (DTP). Una dosis suplementaria de VPO puede administrarse cuando el niño ingresa en la escuela. Para la inmunización primaria se necesitan tres dosis de VPIr.⁶ Pueden administrarse también una dosis suplementaria de VPIr al ingresar a la escuela.

En los Estados Unidos no se recomienda la inmunización de rutina en individuos mayores de 18 años. Debido al riesgo ligeramente aumentado de enfermedad paralítica, los adultos no inmunizados que necesitan protección deben recibir VPIr. En teoría, es prudente evitar la vacunación en mujeres embarazadas. Sin embargo, si se necesita brindar protección inmediata a una mujer embarazada, se recomienda la VPO.^{55,57} La vacuna oral está contraindicada en pacientes inmunosuprimidos y sus contactos familiares, incluyendo los niños; todos estos individuos deben recibir la VPIr si existe un riesgo importante de exposición. Los adultos no inmunizados que conviven con niños en el mismo hogar deben recibir, en teoría, al menos dos dosis de VPIr antes que la VPO se administre a los niños, sin embargo, ya que el riesgo de enfermedad paralítica en contactos adultos de receptores de la VPO es muy bajo, no es necesario retrasar la inmunización en la niñez debido al estado de inmunización del adulto. Debido a que más de 10,000 casos de polio se presentan cada año en todo el mundo, los viajeros adultos a áreas endémicas que nunca han sido inmunizados contra la polio deben recibir la VPI; no obstante, si es probable que la exposición ocurra dentro de cuatro semanas, puede darse una dosis única de VPO. Los adultos inmunizados con cualquiera de las vacunas pueden recibir una dosis suplementaria de VPO cuando el riesgo de exposición es elevado, como en casos de viajes a áreas endémicas o en ciertas situaciones de laboratorio o cuidados intensivos de salud.

La respuesta inmune a la VPO no es bloqueada por la administración concomitante de sangre, plasma o globulina inmune (como es el caso de otras vacunas con virus vivos), lo que quizá es una consecuencia de la vía de administración oral de esta vacuna.

Tanto la VPO como la VPI son muy seguras. No se han demostrado efectos colaterales serios con la VPI, aunque debido a la presencia de pequeñas cantidades de estreptomycin y neomicina, los individuos con hipersensibilidad anafiláctica a estos medicamentos no deben recibirla. En muy pocas ocasiones se ha relacionado la administración de VPO con polio paralítica. Desde 1973 hasta 1984 fueron distribuidas 274.1 millones de dosis de VPO en Estados Unidos, y sólo ocurrieron 85 casos de parálisis relacionada con la vacuna en individuos inmunocompetentes, receptores y contactos de la vacuna; un riesgo de sólo un caso por cada 3.22 millones de dosis.⁵⁸ Aunque los riesgos relacionados con la VPO son extraordinariamente bajos, deben discutirse con los candidatos a la vacunación o, en los niños, con sus familiares; la VPIr es una excelente alternativa.

Se ha desarrollado una nueva vacuna, combinación de VPIr con DTP. Cuando se pueda contar con ella, es probable que se convierta en la vacuna de elección para la inmunización primaria contra la polio en niños. Hasta entonces, puede recomendarse la administración secuencial de dos dosis de VPIr seguida de dos dosis de VPO para lograr las ventajas de

ambas preparaciones.⁶⁰

Inmunización contra la hepatitis

INMUNIZACION CONTRA LA HEPATITIS B

En los Estados Unidos cerca de 300,000 individuos contraen la hepatitis B cada año; el 25 por ciento desarrollan ictericia clínica, el 5 por ciento necesitan hospitalización y el 0.1 por ciento mueren de hepatitis fulminante.^{61,62} Alrededor de un 10 por ciento de los pacientes que se recuperan clínicamente se convierten en portadores crónicos del virus de la hepatitis B. De los portadores, el 25 por ciento desarrolla hepatitis crónica, el 20 por ciento finalmente morirán de cirrosis y el 5 por ciento fallecen de carcinoma hepatocelular.⁶³ En Estados Unidos, el riesgo de adquirir la hepatitis B durante toda la vida en la población general es de un 5 por ciento, pero se aproxima al 100 por ciento en los grupos de alto riesgo.⁶¹ El problema es aún más grave en el resto del mundo, ya que se calcula que 200 millones de personas son portadores crónicos del virus de la hepatitis B. La vacuna de la hepatitis B es la única vacuna humana que ofrece protección contra la infección aguda, la enfermedad crónica grave y una forma de cáncer con gran mortalidad.

Vacuna recombinante contra la hepatitis B

Las dificultades asociadas con la producción de la vacuna inactivada contra la hepatitis B a partir del plasma de portadores crónicos, estimuló el desarrollo de una vacuna por medio de tecnología con ADN recombinante. En este proceso se infectan células levaduriformes por medio de vectores portadores del gen del antígeno de superficie de la hepatitis B (HB_sAg). El ADN recombinante dirige la producción de antígeno por las levaduras, éste se recupera a partir de homogeneizados de las levaduras y se purifica y estabiliza. La preparación no contiene partículas infecciosas, pero el HB_sAg induce una respuesta inmune en los receptores. Los estudios clínicos muestran que la vacuna es segura y que los receptores producen excelentes títulos de anticuerpos protectores.⁶⁴

En los Estados Unidos se han autorizado para uso general dos tipos de vacunas recombinantes: Recombivax HB, que contiene 10 µg de antígeno por dosis, y Engerix-B, que contiene 20 µg por dosis. Ambas dosis son eficaces, pero la de 20 µg causa protección más duradera⁶⁵ y puede ser preferible para individuos con posibilidad de menor respuesta por edad avanzada, obesidad, tabaquismo, inmunosupresión u otras condiciones.⁶⁶ Se requieren tres dosis de vacuna, la segunda un mes, y la tercera seis meses después, respectivamente, de la primera. Las inmunizaciones de tres semanas⁶⁷ y seis meses,⁶⁸ con refuerzos una vez por semana y una vez por mes, respectivamente, pueden lograr niveles de anticuerpos protectores más rápido, pero la duración de la inmunidad que se logra con estos esquemas no se ha evaluado aún. El volumen que se administra en cada ocasión varía con la edad: del nacimiento a los 10 años de edad, 0.25 ml; de los 11 a los 19 años, 0.5 ml; y de los 20 en adelante, 1 ml. Existe una forma especial de la vacuna que contiene 40 µg de antígeno/ml para usarse en pacientes adultos en programas de diálisis, que se administra en tres dosis de 1 ml de acuerdo con el esquema mencionado antes. La vacuna debe inyectarse en el músculo deltoides.

La vacuna recombinante parece ser eficaz cuando se administra por vía intradérmica o intramuscular en dosis bajas.^{69,70} La vacunación intradérmica puede reducir el costo del esquema de inmunización, pero en la actualidad ambas formas de vacuna están autorizadas sólo para su administración intramuscular.⁷¹

En estudios comparativos, las vacunas de la hepatitis B (inactivada y recombinante) tuvieron la misma eficacia para proteger a los hijos de madres portadoras del virus de la hepatitis B.⁷² Aunque los estudios de eficacia en adultos no han sido terminados, las dos vacunas parecen producir títulos semejantes de anticuerpos.⁷³ Por desgracia, los individuos que presentan pobre respuesta de anticuerpos a la vacuna derivada del plasma también responden poco a la vacuna recombinante.⁷⁴ Los adictos a drogas intravenosas⁷⁵ y las personas infectadas por VIH tienen también respuestas

subóptimas a la vacuna recombinante.⁷⁶ Este tipo de vacuna ha sustituido en gran medida a la vacuna previa.

Indicaciones clínicas de la vacunación contra la hepatitis B

La vacuna de la hepatitis B posee mejor relación de costo-beneficio en los grupos de alto riesgo. En los Estados Unidos los adictos a drogas intravenosas son el grupo con mayor riesgo de infección por hepatitis B.⁷⁷ Entre otros grupos de riesgo se encuentran los varones homosexuales, los presos, los residentes de instituciones para retrasados mentales, los contactos familiares y sexuales de portadores de hepatitis B, los pacientes sometidos a hemodiálisis (sólo la vacuna inactivada se ha probado en este grupo de pacientes), los receptores de concentrados de factores VIII o IX, los amortajadores y ciertos grupos étnicos como los esquimales de Alaska y los refugiados de Asia oriental y de la región del subsahara en Africa. Los hijos de padres refugiados tienen también mayor riesgo, y debe considerarse su vacunación.⁷⁸ Entre los norteamericanos, la hepatitis B es 4.4 veces más prevalente en negros que en blancos. El aumento en la prevalencia de este padecimiento entre los adolescentes, que quizá refleje la transmisión sexual del virus, es motivo de preocupación.⁷⁹

Los trabajadores de la salud que tienen contactos frecuente con sangre o sus derivados y otros líquidos corporales tienen también mayor riesgo de infección y deben ser vacunados; las vacunas contra la hepatitis B en estos individuos son seguras y eficaces.⁸⁰ Es necesario considerar la inmunización en cirujanos, dentistas e higienistas, patólogos, anestesiólogos, personal de banco de sangre y otros técnicos del laboratorio, miembros de las unidades de diálisis y de quirófano, tomadores de muestras, enfermeras y residentes.

La vacuna de la hepatitis B no ofrece beneficios a los portadores crónicos del virus (los pacientes cuya sangre es positiva para el HB_sAg), y tampoco es necesaria para las personas que ya son inmunes (cuya sangre contiene anticuerpos contra el HB_sAg [anti-HB_s]). Sin embargo, no se han comunicado efectos adversos con la administración de la vacuna a portadores o sujetos inmunes. Debido al precio de la vacuna, es probable que la mayoría de los pacientes prefiera la determinación de antígenos y anticuerpos circulantes antes de la vacunación. Sin embargo, como política pública, la detección serológica tiene una buena relación costo-beneficio sólo en poblaciones con alta prevalencia de infección previa, como en varones homosexuales y drogadictos. Para grupos con una frecuencia de infección previa esperada entre ocho y 20 por ciento, como en los trabajadores de la salud, la determinación tiene una relación costo-beneficio limítrofe.⁶¹

Aunque la vacunación contra la hepatitis B no resulta benéfica para los portadores crónicos, puede utilizarse junto con la inmunoglobulina contra la hepatitis B (IGHB) como medida profiláctica después de la exposición perinatal, sexual, percutánea o permucosa (ver adelante). La inmunización pasiva no interfiere con la respuesta inmune activa a la vacuna, y la IGHb confiere protección hasta que los títulos de anticuerpos del receptor de la vacuna alcanzan niveles protectores.⁸¹ El uso de la vacuna de la hepatitis B junto con la IGHb ha demostrado una eficacia de cerca del 90 por ciento en la prevención del estado de portador crónico.

En los Estados Unidos, se calcula que cada año nacen 16,500 niños de mujeres HB_sAg positivas y alrededor de 3,500 de éstos se convierten en portadores crónicos; por consiguiente, se recomienda la detección en todas las mujeres embarazadas.⁸² Las mujeres con alto riesgo de infección por hepatitis B que resultan seronegativas en el escrutinio pueden volver a examinarse en etapas posteriores del embarazo. Los hijos de mujeres HB_sAg positivas deben recibir la vacuna de la hepatitis B y la IGHb para prevenir el estado de portador crónico. En un programa de inmunización masiva en Taiwan, la combinación de la vacuna de la hepatitis B y la inmunoglobulina contra la hepatitis B fue extremadamente eficaz en la prevención de la transmisión perinatal.⁸³ La administración de la vacuna sin la IGHb también confiere protección a los recién nacidos de madres seropositivas.⁸⁴

Los niveles de anticuerpos disminuyen paulatinamente con el tiempo en las personas que reciben la vacuna de la hepatitis B. Después de cinco años, cerca de una tercera parte de los adultos sanos que en un principio respondieron a la vacuna

tendrán niveles de anticuerpos muy bajos. Sin embargo, no se ha esclarecido si estos niveles bajos indican susceptibilidad a la infección, y no se ha determinado la necesidad de aplicar dosis de refuerzo de la vacuna.⁸⁵

La revacunación produce títulos de anticuerpos en sólo 18 a 25 por ciento de los individuos que no respondieron a la inmunización inicial con la vacuna de la hepatitis B.⁸⁶ Sin embargo, un estudio pequeño de revacunación intradérmica encontró que el 97 por ciento de los individuos que no respondieron a la primera inmunización desarrollaron anticuerpos en títulos protectores.⁸⁷ Hasta que no existan más datos, quizá la mejor manera de tratar a los individuos que no responden sea por medio de un refuerzo intramuscular, si no se alcanzan títulos protectores con éste, se administrarán dos dosis más. Este método repite en realidad el esquema de inmunización primaria.

Directrices para el uso futuro de la vacuna de la hepatitis B

Aunque desde 1982 se cuenta con una vacuna eficaz contra el virus de la hepatitis B, la incidencia estimada de esta infección actualmente ha aumentado de 55 casos por 100,000 habitantes en 1981 a 63 casos por 100,000 habitantes en 1987.⁸⁸ El fracaso para lograr una respuesta adecuada de anticuerpos representa sólo un pequeño porcentaje de estos casos. Está claro que el principal problema ha sido la inadecuada disponibilidad de la vacuna en una parte importante de la población vulnerable. En proyectos de demostración de vacunación masiva se redujo la incidencia en grupos de alto riesgo de 5,000 a 45 casos por 100,000 habitantes.⁸⁹

Los cambios que han ocurrido en los Estados Unidos en la epidemiología de la infección por virus de la hepatitis B enfatizan la necesidad de nuevas estrategias de vacunación. En los últimos años ha existido una reducción en el porcentaje de casos atribuibles a actividad homosexual y a actividades de cuidados de la salud, y un aumento en el porcentaje de casos debido al abuso de drogas y a exposición heterosexual.⁹⁰ Deben intensificarse los esfuerzos para identificar e inmunizar a los individuos con alto riesgo para este padecimiento. En el 30 a 40 por ciento de los pacientes no se identifican factores de riesgo para hepatitis B, y muchos de estos pacientes pertenecen a grupos de minorías. Debido a que es difícil administrar la vacuna a los adultos vulnerables, se ha recomendado la vacunación universal de los niños a edad temprana o entre los 11 y los 12 años de edad.⁹¹

Deben continuarse los esfuerzos para mejorar la eficacia de la vacuna. Por ejemplo, la administración de la vacuna en intervalos de 0, 1 y 12 meses parece desarrollar títulos de anticuerpos más altos que los intervalos recomendados en la actualidad de 0, 1 y 6 meses.⁹²

Inmunoglobulina contra la hepatitis B

La profilaxis posexposición para prevenir la hepatitis B debe considerarse en tres circunstancias: exposición perinatal de un recién nacido hijo de una portadora, exposición accidental a través de mucosas o percutánea con sangre positiva para el HB_sAg, o exposición sexual a un portador de hepatitis B.⁶¹ Cuando en 1977 se contó con la inmunoglobulina contra hepatitis B (IGHB), el esquema de profilaxis recomendado incluía dos dosis, la primera tan pronto como fuera posible después de la exposición y la segunda un mes más tarde. Más adelante se alcanzaron excelentes resultados en niños combinando una dosis de IGHB con una serie de tres dosis de vacuna contra la hepatitis B.⁹³ A pesar de carecer de estudios prospectivos, en la actualidad se recomienda un esquema combinado para los adultos que requieren profilaxis posexposición, ya sea por exposición perinatal o sexual [ver tabla 3] o después de una exposición percutánea o mucosa [ver tabla 4].⁶² Este régimen cuesta menos que las dos dosis de IGHB.

Tabla 3 Recomendaciones para la profilaxis contra la hepatitis B después de la exposición perinatal o sexual

Exposición	Inmunoglobulina contra hepatitis B		Vacuna	
	Dosis	Esquema recomendado	Dosis	Tiempo recomendado
Perinatal	0.5 ml I.M.	Dentro de las primeras 12 horas del nacimiento, * repetir al mes y 6 meses	0.5 ml (5 µg) I.M	Dentro de las primeras 12 horas del nacimiento
Sexual	0.06 ml/kg I.M.	Dentro de los primeros 7 días del contacto sexual, * repetir al mes y 6 meses	1.0 ml (10 µg) I.M. ++	Dentro de las primeras 24 ⁺ horas del contacto sexual

* La primera dosis debe administrarse al mismo tiempo que la dosis de la inmunoglobulina de la hepatitis B (IGHB), pero en puntos separados.

+ Si el contacto sexual ocurrió entre heterosexuales y la vacuna no se administró, debe darse una segunda dosis de IGHB si el paciente índice permanece positivo para el HB_sAg tres meses después de la detección y si el contacto sexual se repite. No son necesarias dosis adicionales de IGHB en contactos heterosexuales y homosexuales que recibieron la vacuna.

++ Dosis recomendada para personas ³ 20 años, para ≥20 años ver el texto. Se recomienda la vacuna para varones homosexuales activos y para heterosexuales con exposición repetida a portadores crónicos del virus de la hepatitis B (VHB), pero es opcional para contactos heterosexuales de personas con infección aguda por VHB.

Si no se cuenta con IGHB después de un piquete con aguja o una exposición ocular o mucosa con sangre que se sabe contiene antígeno de la hepatitis B, debe administrarse inmunoglobulina (gama globulina almacenada) en dosis de 0.06 ml/kg, o una dosis promedio de 5 ml en los adultos. Si se cuenta con IGHB dentro de las primeras 24 horas, ésta se administra según el esquema [ver tabla 4].⁶² Aunque los preparados iniciales de inmunoglobulina contenía poca actividad anti-HB_sAg, los lotes actuales tienen títulos importantes. Cuando se desconoce el estado de HB_sAg en sangre, el individuo expuesto debe recibir globulina inmune mientras que se realiza la determinación de HB_sAg; posteriormente, si el resultado es positivo, pueden seguirse las recomendaciones de profilaxis.

Tabla 4 Recomendaciones para la profilaxis contra la hepatitis B después de la exposición cutánea y mucosa

Exposición	Estado de vacunación de la hepatitis B de la persona expuesta	
	No vacunada	Vacunada
Contacto conocido positivo para HB _s Ag	Dar inmediatamente una dosis única de IGHB* Iniciar esquema de vacunación de la HB*	Determinar en la persona expuesta anti-HBsAg; si los anticuerpos son inadecuados,++ dar una dosis única de IGHB* inmediatamente, más una dosis de refuerzo de vacuna contra la HB
Contacto conocido: Alto riesgo de que el contacto sea HB _s Ag-positivo	Iniciar esquema de vacunación de la HB+ Determinar HB _s Ag en el contacto, si es positivo, dar una dosis única de IGHB* dentro de los primeros 7 días de la exposición	Buscar HB _s Ag, en el contacto sólo cuando la persona expuesta no responde a la vacuna; si el contacto es HB _s Ag positivo, dar una dosis única de IGHB* inmediatamente, más dosis de refuerzo de vacuna HB
Bajo riesgo de que el contacto sea HB _s Ag-positivo	Iniciar esquemas de vacunación de la HB+	No es necesaria la profilaxis ni la detección
Contacto desconocido	Iniciar esquema de vacunación de la HB+	No es necesaria la profilaxis ni la detección

* La dosis de IGHB es de 0.06 ml/kg I.M.

+ La primera debe administrarse dentro de los primeros siete días después de la exposición, en sitios separado de la IGHB; la segunda y tercera dosis, uno y 6 meses más tarde.

++ Menos de 10 unidades de relación de muestra por radioinmunoensayo; negativo por ensayo inmunoenzimático.

La profilaxis contra la hepatitis B no es necesaria en individuos con anticuerpos anti-HB_s; la inmunización con vacuna de la hepatitis B es una evidencia de inmunidad.

INMUNIZACION CONTRA LA HEPATITIS A

La hepatitis A se transmite principalmente por vía fecal-oral. Mientras que la transmisión de persona a persona como consecuencia del contacto estrecho es más frecuente, los brotes de un origen común pueden resultar de la contaminación del agua y alimentos. La enfermedad clínica se inicia después de un periodo de incubación de 15 a 50 días. El riesgo de transmisión es más elevado durante las dos semanas previas al inicio de la ictericia; no se han demostrado portadores prolongados del virus de hepatitis A en la sangre o materia fecal.

La inmunoglobulina (2 ml o 0.02 ml/kg en una sola dosis intramuscular) puede prevenir la hepatitis A cuando se administra antes de la exposición o en las fases tempranas del periodo de incubación.^{60,94} El tratamiento no es eficaz después de más de dos semanas de la exposición. Los individuos que viajan a zonas endémicas deben recibir la inmunoglobulina antes de partir. Para viajes no mayores de tres meses la dosis única es suficiente, para viajes más prolongados debe aplicarse 0.06 ml/kg cada cinco meses. La profilaxis posexposición está indicada siempre que exista la posibilidad de transmisión, como en

las guarderías e instituciones de custodia. También está indicada en los contactos familiares y sexuales de pacientes infectados, colaboradores de personas que manipulan alimentos infectados y en individuos expuestos durante un brote de una fuente común. La profilaxis no está indicada para exposiciones menos intensas, como compañeros de clase, compañeros de trabajo o trabajadores de la salud que atienden un caso índice. Los individuos que se recuperan de la hepatitis A adquieren inmunidad durante toda la vida y no necesitan recibir profilaxis con globulina inmune en caso de reexposición.

Las pruebas serológicas deben emplearse para documentar el diagnóstico de hepatitis A en un caso índice. Sin embargo, no se recomienda antes de la profilaxis con globulina inmune en contactos que han estado expuestos, ya que son más caras que la globulina inmune y retrasarían su administración. En la profilaxis posexposición se aplica una dosis única intramuscular de 0.02 mg/kg de globulina inmune tan pronto como sea posible después de la exposición.⁶¹

Los estudios clínicos con la vacuna inactivada de hepatitis A comenzaron en 1988. En cinco años se habían administrado más de 120,000 dosis en 27 países.⁹⁵ Los resultados de más de 100 estudios demuestran que la vacuna es segura y muy inmunogénica en todos los grupos de edad. En los receptores sanos, las tasas de seroconversión alcanzan el 100 por ciento al mes de la inmunización primaria.⁹⁶

Los huéspedes inmunosuprimidos toleran bien la vacuna inactivada, pero solo el 75 por ciento de los receptores VIH positivos alcanzan niveles de anticuerpos protectores después de la vacunación.⁹⁵ La inmunización primaria produce protección duradera: se mantiene la eficacia clínica por lo menos un año,⁹⁷ y niveles protectores de anticuerpos por lo menos durante tres años. Puede esperarse que una dosis de refuerzo produzca niveles de anticuerpos que se mantengan durante 20 años o más.

La primera vacuna contra la hepatitis A, Havrix, fue autorizada en los Estados Unidos en 1995. La inmunización primaria para los adultos consiste en una sola dosis de 1 ml que contiene 1,440 U. EL. (unidades ELISA) administrada por vía intramuscular en el músculo deltoides. En los niños entre dos y 18 años de edad se administran dos dosis de 0.5 ml que contienen 360 U. EL. con un mes de diferencia. Los individuos que requieren protección prolongada deben recibir una dosis de refuerzo seis a 12 meses después de la primera vacuna. Los individuos inmunosuprimidos también requieren dosis de refuerzo.

Debido a la protección duradera y a la buena aceptación de los pacientes, es de esperarse que la inmunización activa con vacuna contra la hepatitis A reemplace la protección pasiva con inmunoglobulina, excepto para la profilaxis posexposición.

INMUNIZACION CONTRA OTROS TIPOS DE HEPATITIS VIRAL

Es muy probable que la mayoría de los casos de hepatitis no-A no-B notificados antes en la literatura fueran causados por el virus tipo C o el virus tipo E. El primero es la principal causa de hepatitis postransfusión, y el virus tipo E origina con frecuencia hepatitis epidémica en los países en vías de desarrollo. Existen pruebas serológicas para diagnosticar hepatitis C, pero el papel de la profilaxis es incierto. Un estudio de revaloración de la inmunoglobulina realizado en soldados norteamericanos que vivían en Corea entre 1967 y 1970 sugiere que la inmunización preexposición con inmunoglobulina es capaz de prevenir la hepatitis tipo C, lo mismo que la tipo A y la tipo B.⁹⁴ Hasta que no existan datos diferentes, está justificado administrar inmunoglobulina en dosis de 0.06 ml/kg. La inmunoglobulina no parece ser eficaz para tratar a la hepatitis E.

Con menos frecuencia la hepatitis es causada por el virus tipo D. Sin embargo, la vacunación exitosa contra la hepatitis B previene también la hepatitis D. Otras causas de hepatitis viral incluyen el virus Epstein-Barr, el citomegalovirus y, en huéspedes inmunosuprimidos, el herpes simple y el virus varicela-zoster.

Se ha empleado el interferón alfa para tratar la hepatitis activa crónica causada por virus tipo C o tipo B.

Inmunización contra la rabia

Gracias a la vacunación de los animales domésticos la rabia humana es muy poco frecuente en los Estados Unidos, solo se reportaron 33 casos de rabia humana en este país entre 1977 y 1994, pero seis de estos casos fatales ocurrieron en 1994.⁹⁸ Sin embargo, al parecer ha aumentado la rabia en animales salvajes, en especial en mapaches, murciélagos y mofetas. En otras partes del mundo los perros siguen siendo la principal causa de rabia humana.⁹⁹ En Estados Unidos los casos importados son más frecuentes que los internos, y el inicio de los síntomas puede ocurrir después de periodos de incubación hasta de cuatro años.¹⁰⁰

Alrededor de 18,000 individuos reciben profilaxis posexposición en los Estados Unidos cada año.¹⁰¹ La eficacia de la inmunización contra esta enfermedad mejoró en forma notable y ha disminuido en toxicidad desde la introducción en 1980 de las vacunas inactivadas cultivadas en células diploides humanas (VCDH). En 1988 se autorizó el uso de una vacuna inactivada contra la rabia, derivada de líneas celulares pulmonares de fetos de monos rhesus.¹⁰² Esta vacuna adsorbida (VAR) parece comparable a la VCDH en eficacia y seguridad, y sus esquemas de administración son idénticos. La inmunoglobulina antirrábica (IGR) también es importante en la profilaxis posexposición.

La inmunización preexposición está indicada en grupos de alto riesgo, incluyendo veterinarios, personas que manejan animales, cazadores, espeleólogos, trabajadores de laboratorio y personas que viven en o visitan países en donde el riesgo de adquirir rabia es alto. La inmunización previa a la exposición consiste en la administración de 1.0 ml por vía intramuscular de VCDH o VAR, o de la administración de tres dosis de 0.1 ml de VCDH por vía intradérmica los días 0, 7 y 21 o 28.^{102,103} La VAR no debe administrarse por vía intradérmica, y la VCDH tampoco en las personas que reciben cloroquina o como profilaxis posexposición (ver adelante).¹⁰⁴ Aunque no se sabe qué efecto tiene el agente antipalúdico mefloquina sobre la respuesta inmunológica a la VCDH intradérmica, parece prudente evitar la vía intradérmica en los pacientes que reciben mefloquina. Si el riesgo de exposición es continuo, se deben realizar pruebas serológicas con intervalos de seis meses a dos años y aplicar dosis de refuerzo si los títulos disminuyen a menos de 1:5. La inmunización preexposición no elimina la necesidad de aplicar una profilaxis inmediata posexposición, pero sí disminuye la duración del esquema. Los individuos totalmente inmunizados y expuestos a situaciones con riesgo de transmisión de rabia deben recibir una dosis de VCDH o VAR en forma inmediata y una segunda dosis tres días después. La IGR no es necesaria, pero el cuidado de la herida sí es indispensable.

Las indicaciones de la profilaxis posexposición dependen de tres factores: la especie del animal implicado, el tipo de exposición y las circunstancias [ver *tabla 5*].^{104,105} En los Estados Unidos, los animales silvestres carnívoros y los murciélagos representan un riesgo mucho mayor que los perros y gatos domésticos; no se conocen casos de rabia humana en este país producidos por roedores y conejos, aunque las marmotas tienen alto porcentaje de infección. Las mordeduras y la exposición de abrasiones, heridas y mucosas a la saliva potencialmente infectada son mucho más peligrosos que la exposición no penetrante. Los ataques de los animales sin ser provocados son de mayor preocupación que los ataques provocados, y los ataques durante el día de especies que normalmente son activas durante la noche son más preocupantes que los ataques nocturnos.

Tabla 5 Guía para la profilaxis contra la rabia posexposición

	<i>Especies animales</i>	<i>Estado del animal en el momento del ataque</i>	<i>Tratamiento de la persona expuesta*</i>
Doméstico	Perro, gato	Con buena salud y disponible para observación durante 10 días Rabioso o con sospecha de rabia Desconocido (escapó)	Ninguno, a menos que el animal desarrolle rabia [†] IGR [‡] y VCDH o VAR Consultar a las autoridades de salud pública. Si está indicado el tratamiento, administrar IGR [‡] y VCDH o VAR.
Silvestre	Mofeta, murciélago, coyote, mapache, lince, otros carnívoros, marmota	Considérese como rabioso, a menos que el área geográfica esté libre de rabia o se demuestre lo contrario por pruebas de laboratorio [§]	IGR [‡] y VCDH o VAR
Otros	Ganado, roedores, lagomorfos (conejos y liebres)	Hacer las consideraciones de forma individual. Debe consultarse a las autoridades de salud pública local y estatal acerca de la necesidad de profilaxis contra la rabia. Las mordeduras de ardillas, hamsters, cobayos, gerbos, especies de ardillas, ratas, ratones, otros roedores, conejos y liebres casi nunca requieren profilaxis antirrábica.	

* Todas las mordeduras y heridas deben limpiarse inmediatamente con agua y jabón. Si está indicado el tratamiento antirrábico, debe administrarse, tan pronto como sea posible, la inmunoglobulina contra la rabia (IGR) y la vacuna antirrábica de células diploides humanas (VCDH) o la vacuna absorbida (VAR), sin importar el intervalo después de la exposición. Las reacciones locales a las vacunas son frecuentes y no contraindican la continuación del tratamiento. Suspender la vacuna si las pruebas de anticuerpo fluorescente del animal son egativas.

† Durante el periodo de vigilancia habitual de 10 días, comenzar el tratamiento con IGR y VCDH al primer signo de rabia en un perro o gato que ha mordido a alguien. El animal sintomático debe sacrificarse inmediatamente y estudiarse.

‡ No usar más de la dosis recomendada.

§ El animal debe sacrificarse y estudiarse tan pronto como sea posible. No se recomienda mantenerlo en observación.

Todas las heridas deben limpiarse de inmediato y en forma cuidadosa con agua y jabón. Cuando está indicado, la profilaxis posexposición contra la rabia debe iniciarse lo más rápido posible. Se administran cinco dosis de 1 ml de VCDH o de VAR por vía intramuscular los días 0, 3, 7 14 y 28. La vacuna debe aplicarse en el músculo deltoides en adultos y niños, y en la región anterolateral del muslo en los lactantes. La IGR también es muy importante; la dosis recomendada es de 20 UI/kg, y cuando es posible anatómicamente, la mitad de la dosis se infiltra alrededor de la herida y el resto por vía intramuscular. En vista de que la IGR puede bloquear la respuesta inmunológica a la VCDH o a la VAR, no deben administrarse dosis mayores a las recomendadas. La vacuna contra la rabia y la IGR deben administrarse en extremidades diferentes y nunca deben mezclarse en la misma jeringa. La vacuna antirrábica y la IGR se aplicarán en extremidades diferentes y nunca mezcladas en la misma jeringa. Cuando una persona vacunada previamente con VCDH o VAR se expone a la rabia no es necesaria la IGR, y sólo se administran dosis de 1 ml de VCDH o VAR los días 0 y 3.

La VCDH y la VAR son muy eficaces. Debido a que virtualmente todos los individuos inmunocompetentes que completan el esquema de cinco dosis producen títulos aceptables de anticuerpos, no son necesarias las pruebas serológicas después del tratamiento, ni las dosis de refuerzo.¹⁰⁶ Pueden ocurrir fracasos en la profilaxis, pero son raros.¹⁰⁷

La VCDH es muy segura. Las reacciones locales en el punto de inyección son frecuentes, pero pasajeras. En el 25 por ciento de los receptores aparecen síntomas generales leves como cefalea, náusea y mareo. En cuatro casos aparecieron reacciones neuromusculares transitorias y autolimitadas con la VCDH. En los primeros cuatro años de uso de la vacuna en los Estados Unidos se distribuyeron 400,000 dosis, registrándose 108 reacciones alérgicas, desde urticaria hasta anafilaxia.¹⁰⁸ No se han atribuido secuelas permanentes o funcionales a la VCDH, y esta vacuna fue segura y eficaz cuando se administró a una mujer embarazada con exposición confirmada a la rabia.¹⁰⁹ Al parecer la VAR también es muy segura, pero los datos al respecto son aún limitados.

Puede obtenerse información adicional acerca de la profilaxis antirrábica en los departamento de salud estatales o en los CDC de los EUA (en días hábiles: 404 639-3311; noches y fines de semana: 404 639-2888).

Inmunización contra las infecciones por virus varicela-zoster

A principios de la década de los 70 se desarrolló en Japón una vacuna contra la varicela formada por virus vivos atenuados.¹¹⁰ Prácticamente todos los niños sanos producen anticuerpos después de una dosis única,¹¹¹ y la respuesta inmune persiste por lo menos durante seis años en la mayoría de estos niños.¹¹² La eficacia protectora se aproxima a 100 por ciento en los estudios clínicos.¹¹³ En estudios de adultos sanos¹¹⁴ y niños leucémicos que fueron vacunados cuando estaban en etapa de remisión,¹¹⁵ la vacuna fue eficaz para prevenir la aparición de la varicela, y la infección fue muy leve en los receptores de la vacuna que desarrollaron posteriormente la enfermedad. El principal efecto colateral es un exantema que ocurre en el 10 por ciento de los pacientes inmunosuprimidos, pero que es menos frecuente en los niños sanos. La cepa atenuada de la vacuna puede ser transmitida de los pacientes inmunosuprimidos que presentan el exantema a los contactos intradomiciliarios no inmunizados,¹¹⁶ pero no parece transmitirse de receptores sanos a contactos familiares inmunosuprimidos.¹¹⁷ Además, la cepa de la vacuna puede persistir en forma latente y reactivarse más tarde como herpes zoster.¹¹⁸ También se ha comunicado un caso de herpes causado por una cepa no controlada del virus de la varicela-zoster en un receptor de la vacuna.¹¹⁹ Sin embargo, la incidencia de herpes zoster no es mayor después de la vacunación contra la varicela que después de la infección natural.¹²⁰

En 1995 se autorizó en Estados Unidos una vacuna contra la varicela elaborada con virus vivos atenuados, Varivax, para usarse en personas mayores de 12 meses.¹²¹ Puede esperarse que la vacunación rutinaria de los niños sanos prevenga el 94 por ciento de todos los casos de varicela, y se considera que tiene buena relación costo-eficacia.¹²² La dosis recomendada para los niños susceptibles de uno a 12 años de edad es de 0.5 ml administrados por vía subcutánea. Cuando se indica la vacuna en individuos de mayor edad debe administrarse una segunda dosis de 0.5 ml cuatro a ocho semanas después de la primera. Incluso sin historia de varicela, la mayoría de los adultos son inmunes, aunque debe considerarse la vacunación para los que no lo son. La vacuna no debe administrarse a personas embarazadas o inmunosuprimidas.

La inmunoglobulina contra varicela-zoster (IGVZ) puede salvar la vida a pacientes inmunosuprimidos o recién nacidos expuestos a la varicela o herpes-zoster.¹²³ Antes sólo estaba disponible después de una revisión individual de cada caso, pero en la actualidad la IGVZ se obtiene en centros de distribución de la Cruz Roja norteamericana mediante solicitud médica. Sin embargo, debido a que el suministro está limitado, la IGVZ debe utilizarse solamente cuando está indicada (ver adelante). Además, es cara, ya que la dosis máxima en adultos tiene un valor aproximado de 375 dólares estadounidenses.

Tanto en individuos normales como en pacientes inmunosuprimidos (con excepción de receptores de trasplante de médula ósea), el antecedente de varicela es indicativo de inmunidad, por lo que no es necesaria la IGVZ. En ausencia de tal

antecedente, los niños y adultos inmunosuprimidos (incluyendo los receptores de trasplante de médula ósea) deben considerarse susceptibles. Si estos individuos están expuestos de manera importante a la varicela-zoster (contactos familiares, compañeros de juego, contactos de hospitales), debe administrarse IGVZ tan pronto como sea posible; su eficacia no está completamente evaluada cuando se administra después de 96 horas de exposición. La IGVZ también está indicada en recién nacidos de madres que desarrollaron varicela cinco días antes o dos días después del parto. La dosis recomendada es de 12.5 U/kg administrada por vía intramuscular con un mínimo de 125 U y un máximo de 625 U. La varicela puede ser grave en adultos sanos. Aun cuando carezcan del antecedente de infección previa, la mayoría de los adultos son inmunes; el antecedente de varicela en un niño o hermano más joven por lo general indica inmunidad. Las pruebas serológicas pueden emplearse para documentar la inmunidad, pero no están muy disponibles. La administración de IGVZ puede considerarse en situaciones individuales en adultos sanos que parecen ser susceptibles a la varicela y hayan sufrido una exposición importante al virus. Sin embargo, la administración indiscriminada de IGVZ agotaría rápidamente el suministro de ésta.

También se utiliza el aciclovir para tratar las infecciones por virus varicela-zoster.

VACUNA CONTRA LA ENCEFALITIS JAPONESA

La encefalitis japonesa se presenta en todo el sureste de Asia, y se han notificado casos de viajeros norteamericanos que estuvieron en esa región. El porcentaje de mortalidad varía entre 10 a 50 por ciento. Las personas que viajen y tengan riesgo de exposición deben recibir tres dosis de vacuna inactivada contra la encefalitis japonesa. Las personas que pasan un mes o más en áreas rurales endémicas durante la estación de transmisión del virus son las que se encuentran en mayor riesgo.¹²⁴ En alrededor de una de cada 1,000 personas que reciben la vacuna se presentan reacciones alérgicas, incluyendo urticaria, angioedema y anafilaxia.¹²⁵ También son importantes las precauciones para evitar la exposición a los mosquitos vectores.

INMUNOBIOLOGICOS VIRALES ESPECIALIZADOS

Diversas vacunas virales e inmunoglobulinas están disponibles para necesidades especiales. La aplicación profiláctica de inmunoglobulina contra citomegalovirus (IGCMV) parece prometedora para prevenir infecciones por este virus en receptores de trasplante renal,¹²⁶ de médula ósea,¹²⁷ y cardíaco,¹²⁸ que son seronegativos para el virus. Existe un suministro limitado de IGCMV que se solicita en EUA a los *Massachusetts Public Health Biologic Laboratories* (617-983-6425) y a la *Northeast Regional American Red Cross* (617-461-0891). La prevención de la infección por CMV utilizando vacunas preparadas a partir de la cepa atenuada Towne también ha dado resultados alentadores.¹²⁹

Bibliografía

1. Certification of poliomyelitis eradication-the Americas, 1994. MMWR 43:719, 1994
2. Reported vaccine-preventable diseases-United States, 1993, and the childhood immunization initiative. MMWR 43:57, 1994
3. Zell ER, Dietz V, Stevenson J, et al: Low vaccination levels of US preschool and school-age children: retrospective assessments of vaccination coverage, 1991-1992. JAMA 271:833, 1994

4. LaForce FM: Immunizations, immunoprophylaxis, and chemoprophylaxis to prevent selected infections. US Preventive Services Task Force. JAMA 257:2464, 1987
5. Gergen PJ, McQuillan GM, Kiely M, et al: A population-based serologic survey of immunity to tetanus in the United States. N Engl J Med 332:761, 1995
6. Public health burden of vaccine-preventable diseases among adults: standards for adult immunization practice. MMWR 39:725, 1990
7. Gardner P, Schaffner W: Immunization of adults. N Engl J Med 328:1252, 1993
8. National Childhood Vaccine Injury Act: Requirements for permanent vaccination records and for reporting of selected events after vaccination. MMWR 37:197, 1988
9. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): General recommendations on immunization. MMWR 43:1, 1994
10. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Use of vaccines and immune globulins in persons with altered immunocompetence. MMWR 42:1, 1993
11. Gardner P, Eickhoff T, Poland GA, et al: Adult immunizations. Ann Intern Med 124:35, 1996
12. Somani J, Larson RA: Reimmunization after allogeneic bone marrow transplantation (review). Am J Med 98:389, 1995
13. Hilton E, Singer C, Kozarsky P, et al: Status of immunity to tetanus, measles, mumps, rubella, and polio among U.S. travelers. Ann Intern Med 115:32, 1991
14. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP): *Haemophilus b* conjugate vaccines for prevention of *Haemophilus influenzae* type b disease among infants and children two months of age and older. MMWR 40(RR-1):1, 1991
15. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP): Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination. MMWR 40(RR-13):1, 1991
16. Committee on Immunization: Guide for Adult Immunization, 2nd ed. Council of Medical Societies of the American College of Physicians, Philadelphia, 1990

17. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP): Vaccinia (smallpox) vaccine. MMWR 40:1, 1991
18. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP): Yellow fever vaccine. MMWR 32:679, 1984
19. Douglas RG Jr: Drug therapy: prophylaxis and treatment of influenza. N Engl J Med 322:443, 1990
20. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Prevention and control of influenza. MMWR 44(RR-3):1, 1995
21. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Prevention and control of influenza: Part 1, vaccines. MMWR 43:1, 1994
22. Nichol KL, Lind A, Margolis KL, et al: The effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adults. N Engl J Med 333:889, 1995
23. Blumberg EA, Albano C, Pruett T, et al: The immunogenicity of influenza virus vaccine in solid organ transplant recipients. Clin Infect Dis 22:295, 1996
24. Gross P A, Hermogenes A W, Sacks HS, et al: The efficacy of influenza vaccine in elderly persons: a meta-analysis and review of the literature. Ann Intern Med 123:518, 1995
25. Ahmed AEH, Nicholson KG, Nguyen-Van-Tam JS: Reduction in mortality associated with influenza vaccine during 1989-90 epidemic. Lancet 346:591, 1995
26. Mullooly JP , Bennett MD, Hornbrook MC, et al: Influenza vaccination programs for elderly persons: cost-effectiveness in a health maintenance organization. Ann Intern Med 121:947, 1994
27. Huang K-L, Ruben FL, Rinaldo CR Jr, et al: Antibody responses after influenza and pneumococcal immunization in HIV-infected homosexual men. JAMA 257:2047, 1987
28. Miotti PG, Nelson KE, Dallabetta GA, et al: The influence of HIV infection on antibody responses to a two-dose regimen of influenza vaccine. JAMA 262:779, 1989
29. Margolis KL, Poland GA, Nichol KL, et al: Frequency of adverse reactions after influenza vaccination. Am J Med 88:27, 1990

30. Lipsky BA, Pecoraro RE, Roben NJ, et al: Influenza vaccination and warfarin anticoagulation. *Ann Intern Med* 100:835, 1984
31. MacKenzie WR, Davis JP, Peterson DE, et al: Multiple false-positive serologic tests for HIV, HTLV-I, and hepatitis C following influenza vaccination, 1991. *JAMA* 268:1015, 1992
32. False-positive serologic tests for human T -cell lymphotropic virus type I among blood donors following influenza vaccination, 1992. *JAMA* 269:2076, 1993
33. Gruber WC, Campbell PW, Thompson JM, et al: Comparison of live attenuated and inactivated influenza vaccines in cystic fibrosis patients and their families: results of a 3-year study. *J Infect Dis* 169:241, 1994
34. Gluck R, Mischler R, Finkel B, et al: Immunogenicity of new virusorne influenza vaccine in elderly people. *Lancet* 344:160, 1994
35. Gravenstein S, Drinka P, Duthie EH, et al: Efficacy of an influenza hemagglutinin-diphtheria toxoid conjugate vaccine in elderly nursing home subjects during an influenza outbreak. *J Am Geriatr Soc* 42:245, 1995
36. Gorse GJ, Otto EE, Powers DC, et al: Induction of mucosal antibodies by live attenuated and inactivated influenza virus vaccines in the chronicallyill elderly. *J Infect Dis* 173:285, 1996
37. Bloch AB, Orenstein WA, Stetler HC, et al: Health impact of measles vaccination in the United States. *Pediatrics* 76:524, 1985
38. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP): Measles prevention, *MMWR* 38(S-9):1, 1989
39. King GE, Markowitz LE, Heath J, et al: Antibody response to measles-mumps-rubella vaccine of children with mild illness at the time of vaccination. *JAMA* 275:704, 1996
40. James JM, Burks AW, Robertson PK, et al: Safe administration of the measles vaccine to children allergic to eggs. *N Engl J Med* 332:1262, 1995
41. Krasinski K, Borkowsky W: Measles and measles immunity in children infected with human immunodeficiency virus. *JAMA* 261:2512, 1989
42. Measles-United States, first 26 weeks, 1994. *MMWR* 43:673, 1994

43. Peltola H, Heinonen OP, Valle M, et al: The elimination of indigenous measles, mumps, and rubella from Finland by a 12-year, two-dose vaccination program, *N Engl J Med* 331:1397, 1994
44. deQuadros CA, Olive JM, Hersh BS, et al: Measles elimination in the Americas: evolving strategies, *JAMA* 275:224, 1996
45. Mumps surveillance-United States, 1988-1993. *MMWR* 44(SS-3):1, 1995
46. Kelley PW, Petruccioli BP, Stehr-Green P, et al: The susceptibility of young adult Americans to vaccine-preventable infections: a national serosurvey of US army recruits. *JAMA* 266:2724, 1991
47. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP): Mumps prevention. *MMWR* 38:388, 1989
48. Wharton M, Cochi SL, Hutcheson RH, et al: Mumps transmission in hospitals. *Arch Intern Med* 150:47, 1990
49. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP): Rubella prevention. *MMWR* 39(RR-15):1, 1990
50. Tingle AJ, Chantler JK, Kettyls GD, et al: Failed rubella immunization in adults: association with immunologic and virological abnormalities. *J Infect Dis* 151:330, 1985
51. Mitchell LA, Tingle AJ, Shukin R, et al: Chronic rubella vaccine-associated arthropathy. *Arch Intern Med* 153:2268, 1993
52. Rubella vaccination during pregnancy-United States, 1971-1986. *MMWR* 36:457, 1987
53. Lack of evidence for wild poliovirus Circulation-United States, 1993, *MMWR* 43:957, 1995
54. Progress toward global poliomyelitis eradication, 1985-1994. *MMWR* 44:273, 1995
55. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP): Poliomyelitis prevention: enhanced-potency inactivated poliomyelitis vaccine-supplementary statement. *MMWR* 36:795, 1987
56. Patriarca PA, Wright PF, John TJ: Factors affecting the immunogenicity of oral poliovirus vaccine in developing countries: review. *Rev Infect Dis* 13:926, 1991

57. Harjulehto-Mervaala T, Aro T, Hiilesmaa VK, et al: Oral polio vaccination during pregnancy: lack of impact on fetal development and perinatal outcome. *Clin Infect Dis* 18:414, 1994
58. Poliomyelitis-United States, 1975-1984. *MMWR* 35:180, 1986
59. Strebel PM, Ion-Nedelcu N, Baughman AL, et al: Intramuscular injections within 30 days of immunization with oral poliovirus vaccine-a risk factor for vaccine-associated paralytic poliomyelitis. *N Engl J Med* 332:500, 1995
60. Hull HF, Lee JW: Sabin, Salk, or sequential? *Lancet* 347:630, 1996
61. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP): Recommendations for protection against viral hepatitis. *MMWR* 34:313, 1985
62. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP): Update on hepatitis B prevention. *MMWR* 36:353, 1987
63. Hilleman MR: Whither immunization against viral infections? *Ann Intern Med* 101:852, 1984
64. Anti-HBs responses to vaccination with a human hepatitis B vaccine made by recombinant DNA technology in yeast. *J Infect Dis* 153:156, 1986
65. Treadwell TL, Keefe EB, Lake J, et al: Immunogenicity of two recombinant hepatitis B vaccines in older individuals. *Am J Med* 95:584, 1993
66. Wood RC, MacDonald KL, White KE, et al: Risk factors for lack of detectable antibody following hepatitis B vaccination of Minnesota health care workers. *JAMA* 270:2935, 1993
67. Marchou B, Excler J-L, Bourderioux C, et al: A 3-week hepatitis B vaccination schedule provides rapid and persistent protective immunity: a multicenter, randomized trial comparing accelerated and classic vaccination schedules. *J Infect Dis* 172:258, 1995
68. Marsano LS, Greenberg RN, Kirkpatrick RB, et al: Comparison of a rapid hepatitis B immunization schedule to the standard schedule for adults. *Am J Gastroenterol* 91:111, 1996
69. Bryan JP, Sjogren MH, Perine PL, et al: Low-dose intradermal and intramuscular vaccination against hepatitis B. *Clin Infect Dis* 14:697, 1992

70. Thompson SC, Darlington R, Tallent D, et al: Effectiveness of low-dose intradermal hepatitis B vaccination: five years experience of primary vaccination. *Med J Aust* 158:372, 1993
71. Inadequate immune response among public safety workers receiving intradermal vaccination against hepatitis B-United States, 1990-1991. *JAMA* 266:1338, 1991
72. Stevens CE, Taylor PE, Tong MJ, et al: Yeast-recombinant hepatitis B vaccine: efficacy with hepatitis B immune globulin in prevention of perinatal hepatitis B virus transmission. *JAMA* 257:2612, 1987
73. Davidson M, Krugman S: Recombinant yeast hepatitis B vaccine compared with plasma-derived vaccine: immunogenicity and effect of a booster dose. Round Table II: Immunogenicity and safety (Deinhardt F, moderator). *J Infect Dis* 13(suppl A):31, 1986
74. Weissman JY, Tsuchiyose MM, Tong MJ, et al: Lack of response to recombinant hepatitis B vaccine in nonresponders to the plasma vaccine. *JAMA* 260:1734, 1988
75. Rumi M, Colombo M, Romeo R, et al: suboptimal response to hepatitis B vaccine in drug users. *Arch Intern Med* 151:574, 1991
76. Odaka N, Eldred L, Cohn S, et al: Comparative immunogenicity of plasma and recombinant hepatitis B virus vaccines in homosexual men. *JAMA* 260:3635, 1988
77. Changing patterns of groups at high risk for hepatitis B in the United States. *MMWR* 37:429, 1988
78. Franks AL, Berg CJ, Kane MA, et al: Hepatitis B virus infection among children born in the United States to Southeast Asian refugees. *N Engl J Med* 321:1301, 1989
79. Racial differences in rates of hepatitis B virus infection-United States, 1976-1980. *MMWR* 38:818, 1989
80. Dienstag JL, Werner BG, Polk BF: Hepatitis B vaccine in health care personnel: safety , immunogenicity , and indicators of efficacy .*Ann Intern Med* 101:34, 1984
81. Zachoval R, Jilg W, Lorbeer B, et al: Passive / active immunization against hepatitis B. *J Infect Dis* 150:112, 1984
82. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP): Prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus: prenatal screening of all pregnant women for hepatitis B surface antigen. *MMWR* 37:341, 1988

83. Hsu H-M, Chen D-S, Chuang C-H, et al: Efficacy of a mass hepatitis B vaccination program in Taiwan: studies on 3464 infants of hepatitis B surface antigen-carrier mothers. *JAMA* 260:2231, 1988
84. Xu Z, Duan S, Margolis HS, et al: Long-term efficacy of active postexposure immunization of infants for prevention of hepatitis B virus infection. *J Infect Dis* 171:54, 1995
85. Hadler SC: Are booster doses of hepatitis B vaccine necessary? *Ann Intern Med* 108:457, 1988
86. Seroconversion failure after hepatitis B vaccination: effect of additional vaccinations (abstr). *JAMA* 265:1667, 1991
87. Nagafuchi S, Kashiwagi S, Okada K, et al: Reversal of non responders and postexposure prophylaxis by intradermal hepatitis B vaccination in Japanese medical personnel. *JAMA* 265:2679, 1991
88. Hoofnagle JH: Toward universal vaccination against hepatitis B virus (editorial). *N Engl J Med* 321:1333, 1989
89. Wainwright RB, McMahon BJ, Bulkow LR, et al: Duration of immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in a Yupik Eskimo population. *JAMA* 261:2362, 1989
90. Alter MJ, Hadler SC, Margolis HS, et al: The changing epidemiology of hepatitis B in the United States: need for alternative vaccination strategies. *JAMA* 263:1218, 1990
91. Update: Recommendations to prevent hepatitis B virus transmission-United States. *MMWR* 44:574, 1995
92. Jilg W, Schmidt M, Deinhardt F: Vaccination against hepatitis B: comparison of three different vaccination schedules. *J Infect Dis* 160:766, 1989
93. Kanai K, Takehiro A, Noto H, et al: Prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus (HBV) to children of e antigen-positive HBV carrier mothers by hepatitis B immune globulin and HBV vaccine. *J Infect Dis* 151:287, 1985
94. Lerman Y, Shohat T, Ashkenazi S, et al: Efficacy of different doses of immune serum globulin in the prevention of hepatitis A: a three-year prospective study. *Clin Infect Dis* 17:411, 1993
95. Clemens R, Safary A, Hepburn A, et al: Clinical experience with an inactivated hepatitis A vaccine. *J Infect Dis* 171 (suppl 1):S44, 1995

96. Westblom TU, Gudipati S, DeRousse C, et al: Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine: effect of dose and vaccination schedule. *J Infect Dis* 169:996, 1994
97. Innis BL, Snitbhan R, Kunasol R, et al: Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. *JAMA* 271:1328, 1994
98. Human rabies-Alabama, Tennessee, and Texas, 1994. *MMWR* 44:270, 1995
99. Fishbein DB, Robinson LE: Rabies. *N Engl J Med* 329:1632, 1993
100. Smith JS, Fishbein DB, Rupprecht CE, et al: Unexplained rabies in three immigrants in the United States: a virologic investigation. *N Engl J Med* 324:205, 1991
101. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP): Rabies prevention-United States, 1991. *MMWR* 40(RR-3):1, 1991
102. Rabies vaccine, adsorbed: a new rabies vaccine for use in humans. *MMWR* 37:217, 1988
103. Bernard KW, Mallonee J, Wright JC, et al: Preexposure immunization with intradermal human diploid cell rabies vaccine: risks and benefits of primary and booster vaccination. *JAMA* 257:1059, 1987
104. Recommendation of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP): Rabies prevention: supplementary statement on the preexposure use of human diploid cell rabies vaccine by the intradermal route. *MMWR* 35:767, 1986
105. Papaioanou M, Fishbein DB, Dreesen DW, et al: Antibody response to preexposure human diploid-cell rabies vaccine given concurrently with chloroquine. *N Engl J Med* 314:280, 1986
106. Recommendation of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP): Supplementary statement on rabies vaccine and serologic test-ing. *MMWR* 33:535, 1981
107. Wilde H, Sirikawin S, Sabcharoen A, et al: Failure of postexposure treatment of rabies in children. *Clin Infect Dis* 22:228, 1996
108. Systemic allergic reactions following immunization with human diploid cell rabies vaccine. *MMWR* 33:185, 1984
109. Chabala S, Williams M, Amenta R, et al: Confirmed rabies exposure during pregnancy: treatment with human rabies immune globulin and human diploid cell vaccine. *Am J Med* 91:423, 1991

110. Gershon AA: Live attenuated varicella vaccine. *J Infect Dis* 152:859, 1985
111. Watson B, Keller PM, Ellis RW, et al: Cell-mediated immune responses after immunization of healthy seronegative children with varicella vaccine: kinetics and specificity. *J Infect Dis* 162:794, 1990
112. Watson B, Gupta R, Randall T, et al: Persistence of cell-mediated and humoral immune responses in healthy children immunized with live attenuated varicella vaccine. *J Infect Dis* 169:197, 1994
113. Weibel RE, Neff BJ, Kuter BJ, et al: Live attenuated varicella virus vaccine: efficacy trial in healthy children. *N Engl J Med* 310:1409, 1984
114. Gershon AA, Steinberg SP, LaRussa P, et al: Immunization of healthy adults with live attenuated varicella vaccine. *J Infect Dis* 158:132, 1988
115. Gershon AA, Steinberg SP, and the Varicella Vaccine Collaborative Study Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases: Persistence of immunity to varicella in children with leukemia immunized with live attenuated varicella vaccine. *N Engl J Med* 320:892, 1989
116. Tsolia M, Gershon AA, Steinberg SP, et al: Live attenuated varicella vaccine: evidence that the virus is attenuated and the importance of skin lesions in transmission of varicella-zoster virus. *J Pediatr* 116:184, 1990
117. Diaz PS, Au D, Smith S, et al: Lack of transmission of the live attenuated varicella vaccine virus to immunocompromised children after immunization of their siblings. *Pediatrics* 87:166, 1991
118. Gelb LD, Dohner DE, Gershon AA, et al: Molecular epidemiology of live, attenuated varicella virus vaccine in children with leukemia and in normal adults. *J Infect Dis* 155:633, 1987
119. Hammerschlag MR, Gershon AA, Steinberg SP, et al: Herpes zoster in an adult recipient of live attenuated varicella vaccine. *J Infect Dis* 160:535, 1989
120. Hardy L, Gershon AA, Steinberg SP, et al: The incidence of zoster after immunization with live attenuated varicella vaccine: a study in children with leukemia. *N Engl J Med* 325:1545, 1991
121. Varicella vaccine. *Medical Letter* 37:55, 1995

122. Lieu TA, Cochi SL, Black SB, et al: Cost-effectiveness of a routine varicella vaccination program for US children. JAMA 271 :375, 1994
123. Centers for Disease Control: Varicella-zoster immune globulin for the prevention of chickenpox: recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee. Ann Intern Med 100:859, 1984
124. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Inactivated Japanese encephalitis virus vaccine. MMWR 42(RR-1):1, 1993
125. Ruff TA, Eisen D, Fuller A, et al: Adverse reactions to Japanese encephalitis vaccine. Lancet 338:881, 1991
126. Snyderman DR, Werner BG, Heinze-Lacey B, et al: Use of cytomegalovirus immune globulin to prevent cytomegalovirus disease in renaltransplant recipients. N Engl J Med 317:1049, 1987
127. Winston DJ, Ho WG, Lin C-H, et al: Intravenous immune globulin for prevention of cytomegalovirus infection and interstitial pneumonia after bone marrow transplantation. Ann Intern Med 106:12, 1987
128. Metselaar HJ, Balk AHMM, Mochtar B, et al: Cytomegalovirus seronegative heart transplant recipients: prophylactic use of anti-CMV immunoglobulin. Chest 97:396, 1990
129. Plotkin SA, Starr SE, Friedman HM, et al: Effect of Towne live virus vaccine on cytomegalovirus disease after renal transplant: a controlled trial. Ann Intern Med 114:525, 1991

XXXIV INFECCIONES POR PROTOZOARIOS

DR. PETER F. WELLER

Toxoplasmosis

Toxoplasma gondii, el agente casual de la toxoplasmosis, es un parásito intracelular obligado de distribución mundial. Infecta prácticamente a todos los mamíferos y aves, lo que le hace uno de los parásitos de mayor distribución en el mundo.¹ En el ser humano la infección puede adquirirse por vía oral, transmisión transplacentaria, transfusiones sanguíneas o trasplantes de órganos. La infección por vía oral se debe a la ingestión de quistes de *T. gondii* en alimentos mal cocinados o de los ooquistes del parásito contenidos en las heces de gato.¹ En un brote pudo atribuirse la fuente a la ingestión de agua contaminada. Después de la ingestión los bradizoítos (de los quistes tisulares) o los esporozoítos (de los ooquistes) invaden las células circundantes y se convierten en taquizoítos, una forma de división rápida que puede diseminarse e invadir cualquier tipo de célula nucleada. Con el tiempo y el desarrollo de inmunidad, el parásito forma quistes tisulares que contienen muchos bradizoítos. Los quistes tisulares pueden permanecer viables por décadas sin causar enfermedad. Sin embargo, la pérdida de la inmunidad permite la reactivación de los quistes latentes y la generación de muchos taquizoítos invasores.

La toxoplasmosis es una infección muy frecuente, pero la mayoría de los casos, tanto congénitos como adquiridos, no dan manifestaciones clínicas y sólo se detectan por la presencia de anticuerpos. La prevalencia de la infección varía según los diferentes grupos étnicos y áreas geográficas; en la mayoría de los estudios se ha encontrado un aumento de la incidencia paralelo a la edad. En los Estados Unidos los estudios serológicos sugieren que el 3 a 30 por ciento de la población ha sufrido infección por *Toxoplasma*.

SINDROMES CLINICOS

La toxoplasmosis puede dividirse en cinco grandes síndromes clínicos: toxoplasmosis primaria, toxoplasmosis en el inmunosuprimido, toxoplasmosis del SIDA, toxoplasmosis congénita y toxoplasmosis ocular.

Toxoplasmosis primaria

La persona inmunocompetente suele presentar una afección subclínica al adquirir la infección primaria por *Toxoplasma*. La linfadenopatía no dolorosa es la manifestación más frecuente, puede ser localizada o generalizada y persistir por muchos meses. La linfadenopatía cervical aislada es el hallazgo más frecuente.² La linfadenopatía puede ser el único signo de la infección y con menos frecuencia ocurren fiebre, malestar general, mialgias y ardor faríngeo; la fatiga y la debilidad pueden ser intensas. En la exploración física, además de la linfadenopatía, puede encontrarse faringitis, exantema maculopapular³ y, en un pequeño grupo de pacientes, hepatoesplenomegalia. No es raro encontrar linfocitos atípicos. El diagnóstico diferencial se hace con la mononucleosis infecciosa, la infección por citomegalovirus y el linfoma; en casos raros, la sarcoidosis, la enfermedad por rasguño de gato y otros procesos infecciosos pueden parecerse a la toxoplasmosis. Las pruebas serológicas dan la clave del diagnóstico.⁴

Aunque los síntomas de la linfadenopatía por *Toxoplasma* pueden persistir durante semanas o meses, casi siempre se autolimitan y no requieren tratamiento específico. En casos graves o persistentes, la pirimetamina y las sulfamidas son

útiles. Estos mismos medicamentos pueden utilizarse en las complicaciones raras de la toxoplasmosis en el huésped normal, como la coriorretinitis, miocarditis, pericarditis, neumonitis, miositis y meningoencefalitis.

Toxoplasmosis en el huésped inmunosuprimido

En el huésped inmunosuprimido con inmunidad celular deficiente *T. gondii* puede causar enfermedad neurológica o diseminada grave. Por lo general el proceso se desarrolla a partir de una reactivación de una infección latente y no por una infección primaria. Los receptores seronegativos de órganos (en especial corazón), trasplantados de donadores seropositivos tienen especial riesgo,^{5,6} lo mismo que los pacientes con enfermedad de Hodgkin, leucemia de células peludas y otros trastornos malignos.⁷ En por lo menos el 50 por ciento de estos pacientes predominan las alteraciones neurológicas. El cuadro clínico es muy variable y puede semejar una encefalitis difusa, una meningoencefalitis o una lesión cerebral ocupativa.⁸ El líquido cefalorraquídeo muestra pleocitosis discreta de tipo linfocítico, con elevación de los niveles de proteínas y niveles normales de glucosa. Aparece neumonitis hasta en una tercera parte de los individuos inmunosuprimidos con infección por *Toxoplasma*.⁹ Hay fiebre y disnea, pero la tos está ausente y no se produce expectoración. La radiografía de tórax revela, en forma característica, infiltrados pulmonares bilaterales difusos. En algunos casos, el diagnóstico se establece al observar microorganismos en la muestra obtenida por lavado broncoalveolar. Otras manifestaciones de la toxoplasmosis diseminada en pacientes inmunosuprimidos incluyen miocarditis, pericarditis, peritonitis y linfadenitis. Muchos de estos individuos inmunosuprimidos presentan infecciones intercurrentes con otros patógenos oportunistas, sobre todo por herpesvirus y citomegalovirus.

Si la serología demuestra elevación de los títulos de anticuerpos, puede ser de ayuda diagnóstica, pero en estos enfermos los títulos son generalmente bajos y para establecer el diagnóstico se requiere una biopsia cerebral, pulmonar o de ganglio linfático. Se justifica el método diagnóstico agresivo, ya que el tratamiento con sulfonamidas y pirimetamina puede dar buenos resultados y la infección suele ser mortal si se deja sin tratamiento.

Toxoplasmosis en pacientes con SIDA

La toxoplasmosis es un problema muy grave en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA); del 3 al 40 por ciento de estos pacientes desarrollan una toxoplasmosis clínicamente aparente.¹⁰ Aunque los pacientes con SIDA pueden manifestar cualquiera de las variedades generalizadas de toxoplasmosis,¹¹ la afectación del sistema nervioso central es la más frecuente. La mayoría de los casos de toxoplasmosis en pacientes con SIDA se deben a la reactivación de quistes latentes adquiridos antes de la infección por VIH. La reactivación es más probable cuando las cuentas de células T CD4⁺ caen a menos de 100 células/mm³.¹⁰ Todas las personas infectadas por VIH que sean negativos a *Toxoplasma* requieren minimizar la exposición cocinando la carne a una temperatura interna de 150 °F, lavando sus manos después de tocar carne cruda o tierra, lavando frutas y verduras antes de comerlas y evitando el contacto con heces de gato o basura contaminada (o usando guantes al manejar estos materiales).¹²

En pacientes con SIDA la toxoplasmosis se presenta con más frecuencia como una encefalitis necrosante. Los síntomas incluyen alteraciones focales (v. gr., hemiparesia, pérdida sensorial, alteraciones visuales, temblor, parálisis de pares craneales y crisis focales) y alteraciones neurológicas generalizadas (v. gr., cefalea, cambios de la personalidad, confusión, estupor o coma y convulsiones). Aunque la pleocitosis linfocítica del LCR apoya el diagnóstico de toxoplasmosis cerebral, la tomografía computada o la imagen por resonancia magnética es fundamental para el diagnóstico en la mayoría de los casos. Las lesiones nodulares únicas o múltiples son hallazgos típicos de la TC; cuando se administra un medio de contraste, más del 90 por ciento de estas lesiones nodulares aumentan de tamaño y tienen forma anular. En ocasiones los estudios del IRM revelan lesiones que no se pueden visualizar con la tomografía computada.¹³ La tomografía de emisión de positrones (TEP) puede ser útil para distinguir las lesiones de la toxoplasmosis (que son hipometabólicas) de los linfomas (que son hipermetabólicos).¹⁴

Las pruebas de anticuerpos en suero son útiles para la detección de la toxoplasmosis cerebral en pacientes con SIDA; estas pruebas suelen ser positivas porque la mayoría de los casos de toxoplasmosis cerebral en estos pacientes surgen por la reactivación de una infección latente. Aunque las pruebas negativas sugieren un diagnóstico diferente, se han reportado muy pocos casos seronegativos. Sin embargo, las pruebas serológicas no siempre son definitivas para el diagnóstico de toxoplasmosis activa en pacientes con SIDA y los títulos de anticuerpos no alcanzan los altos niveles típicos de los pacientes inmunocompetentes con toxoplasmosis, ni tampoco existen anticuerpos IgM en los pacientes con SIDA.¹⁰ Se encuentran anticuerpos contra el *Toxoplasma* en el LCR en casi dos terceras partes de los pacientes con SIDA y toxoplasmosis cerebral, y su detección puede ayudar en el diagnóstico [ver adelante, diagnóstico].¹⁵

Otras causas de afectación cerebral en pacientes con SIDA, además de la toxoplasmosis, incluyen hongos, micobacterias, linfomas, sarcoma de Kaposi, tumores metastásicos, leucoencefalopatía multifocal y el VIH por sí mismo. A pesar del amplio diagnóstico diferencial de las lesiones cerebrales en los pacientes con SIDA, es preferible administrar tratamiento empírico para toxoplasmosis, a realizar una biopsia, si el cuadro clínico y radiológico es compatible con el diagnóstico y si los anticuerpos anti-toxoplasma séricos son positivos.¹⁶ Debido a que la toxoplasmosis es la causa más frecuente y tratable de lesiones cerebrales en los pacientes con SIDA, puede iniciarse un tratamiento empírico basado en la combinación de sulfonamidas y pirimetamina o clindamicina y pirimetamina. Si el diagnóstico es correcto se observará mejoría clínica y radiológica después de 1 a 2 semanas. Si los pacientes tienen poca respuesta al tratamiento, son seronegativos y si pertenecen a grupos con alto riesgo de tuberculosis (haitianos, africanos, adictos a drogas por vía intravenosa) se debe considerar seriamente realizar una biopsia.¹⁶

Toxoplasmosis congénita

La toxoplasmosis congénita aparece casi exclusivamente cuando la madre desarrolla una infección primaria durante el embarazo. La infección congénita casi nunca se desarrolla a partir de una toxoplasmosis latente adquirida antes del embarazo, y los pocos casos detectados ocurrieron en mujeres embarazadas con reactivación de la toxoplasmosis por tratamiento inmunosupresor o infección por VIH.¹⁷ El riesgo de infección fetal depende de la época en que ocurra la infección materna, aumentando de 10 por ciento durante el primer trimestre a 60 por ciento durante el tercero.¹⁸ Las consecuencias de la infección fetal dependen también de cuando ocurra la infección: las infecciones adquiridas al principio de la gestación causan daño más severo.

El espectro clínico de la toxoplasmosis congénita varía mucho. Alrededor del 85 por ciento de los bebés infectados parecen normales al nacimiento; sin embargo, sin tratamiento el 85 por ciento desarrollará coriorretinitis, pérdida de la audición o retraso en el desarrollo.^{18,19} El espectro clínico de la toxoplasmosis congénita sintomática incluye muerte fetal, daño neurológico (calcificaciones cerebrales, convulsiones, retraso mental, hidrocefalia y microcefalia), coriorretinitis, fiebre, hepatoesplenomegalia y exantema. El diagnóstico diferencial se hace con otras infecciones congénitas por citomegalovirus, herpes simple, rubéola o sífilis. La toxoplasmosis congénita puede diagnosticarse por métodos serológicos por una reacción en cadena de la polimerasa (RCP) realizada en líquido amniótico,²⁰ o al identificar al parásito en el tejido placentario o fetal. Los niños que llegan a sobrevivir pueden beneficiarse con el tratamiento a base de pirimetamina y sulfonamidas.²¹

La prevención de la toxoplasmosis congénita es de gran importancia. Las mujeres embarazadas deben evitar al máximo el contacto con gatos, en especial los gatos callejeros y los que se alimentan de carne cruda; es muy importante lavarse las manos después de tener contacto con gatos, y si se tienen en casa, otra persona debe encargarse de su aseo; también es recomendable que se laven todas las frutas y vegetales y se cocine adecuadamente la carne. Se recomienda la investigación serológica sistemática de todas las mujeres embarazadas.

Toxoplasmosis ocular

La toxoplasmosis puede causar el 30 por ciento de los casos de retinocoroiditis.²² Muchos casos se deben a reactivación de

una infección congénita, por ello la toxoplasmosis ocular es más frecuente en niños mayores y adultos jóvenes. La retinoroiditis también puede desarrollarse como manifestación de la infección primaria.²³ Los síntomas más comunes son atribuibles a la disminución de la agudeza visual, pero en inflamaciones graves también se observa fotofobia y dolor ocular. Las lesiones típicas semejan racimos de exudados blandos de color blanco-amarillento que se observan en el polo posterior del ojo. Aunque el diagnóstico de esta variedad requiere demostración de anticuerpos contra toxoplasma, los títulos son por general bajos, puesto que la infección se adquirió varios años antes. Por lo tanto, en la mayoría de los casos la toxoplasmosis ocular puede diagnosticarse clínicamente reconociendo la morfología de los exudados. El diagnóstico diferencial incluye a la tuberculosis, la sarcoidosis, la sífilis, la histoplasmosis y la candidiasis.

DIAGNOSTICO

Las pruebas serológicas son la piedra angular en el diagnóstico de la toxoplasmosis. Aunque se dispone de muchas, las más utilizadas son la inmunofluorescencia indirecta y la prueba de Sabin y Felman. Los laboratorios de referencia emplean muchas otras pruebas. Todas ellas miden anticuerpos de la clase IgG y se vuelven positivas de 1 a 3 semanas después del comienzo de la infección. El diagnóstico de toxoplasmosis de adquisición reciente, especialmente importante durante el embarazo, y de la toxoplasmosis congénita en el recién nacido, requieren de la detección de anticuerpos anti-toxoplasma de IgM. Algunos estudios comerciales de IgM dan resultados falsos positivos y se asocian con detección de anticuerpos que persisten por más de 1 año, lo que pone en duda la confiabilidad de estas pruebas para detectar solo infecciones recientes.²⁴ Los resultados positivos en las pruebas de IgM requerirán confirmación por pruebas alternativas.

Debido a que los quistes pueden persistir en los tejidos por años, la evidencia definitiva de toxoplasmosis activa a partir de la biopsia de un tejido requiere de la detección de taquizoitos. Estas formas no se observan con facilidad con las técnicas convencionales de patología y se requiere la aplicación de inmunofluorescencia o tinción de anticuerpos peroxidasa-antiperoxidasa. Los taquizoitos no suelen detectarse en la biopsia de ganglios linfáticos, aunque las características histopatológicas del ganglio pueden apoyar el diagnóstico.²⁵ Los métodos de RCP son muy sensibles para detectar el organismo en el líquido amniótico en las infecciones congénitas,²⁰ pero ni la RCP ni el cultivo directo de los organismos a partir de la sangre o los tejidos se ha usado en el diagnóstico de otras formas de toxoplasmosis.

TRATAMIENTO

Toxoplasmosis primaria y asociada a SIDA

Aunque la mayoría de los pacientes con linfadenopatía por toxoplasma no requieren tratamiento, éste debe considerarse en los casos de enfermedad grave o prolongada. Los pacientes con coriorretinitis activa, afección del sistema nervioso central o toxoplasmosis diseminada sí deben recibir quimioterapia, así como todo paciente inmunosuprimido, incluyendo los pacientes con SIDA.

El tratamiento de elección consiste en una combinación de sulfonamidas (sulfadiazina o trisulfapirimidinas) y pirimetamina.²⁶ Deben evitarse otras sulfonamidas con pobre acción sobre *T. gondii*. En los pacientes adultos se administran 200 mg de pirimetamina el primer día, seguido de la dosis habitual de 50 a 75 mg/día. La sulfadiazina o trisulfapirimidinas se administran con una dosis de impregnación de 4 g, para continuar con dosis de mantenimiento de 1 a 2 gramos cuatro veces al día. El efecto tóxico más frecuente de la pirimetamina es la supresión de la médula ósea, por lo que debe vigilarse la cuenta de leucocitos, eritrocitos y plaquetas dos veces a la semana y administrar diario 10 a 15 mg de ácido fólico. El tratamiento combinado de pirimetamina y sulfonamida se administra por 3 a 6 semanas.

Para los pacientes con SIDA que no toleran las sulfonamidas y tienen toxoplasmosis del SNC ha sido eficaz la clindamicina, en dosis de 600 mg por vía oral o intravenosa cuatro veces al día, combinada con pirimetamina.²⁷ También el atovaquone más pirimetamina es eficaz para los pacientes intolerantes a las sulfas.²⁸

Los pacientes con SIDA tratados por toxoplasmosis y los que no sufren infección activa por toxoplasmosis pero que tienen serología positiva y cuentas de linfocitos T CD4⁺ menores de 100/mm³ tienen riesgo de reactivación y requieren de tratamiento supresor por tiempo prolongado. Existen diferentes esquemas para los pacientes con SIDA que se han recuperado de una toxoplasmosis. El primero consiste en sulfadiacina (500 a 1,000 mg cuatro veces al día) y pirimetamina (25 a 50 mg/día) más ácido fólico (5 mg/día).²⁹ También la clindamicina (300 a 450 mg tres veces al día) es eficaz para los pacientes que no toleran las sulfonamidas.³⁰ Algunos esquemas empleados para la prevención de la neumonía por *Pneumocystis* proporcionan profilaxis primaria para la toxoplasmosis, como el trimetoprim-sulfametoxazol, la dapsona-pirimetamina, el atovaquone y la pirimetamina sola para pacientes con intolerancia a las sulfas.³¹

Toxoplasmosis congénita

La toxoplasmosis de adquisición reciente durante el embarazo representa una dificultad terapéutica. La pirimetamina es teratogénica y debe evitarse durante el primer trimestre. La espiromicina, disponible en los Estados Unidos solo directamente a partir del fabricante (Rhone Poulenc Rorer), se administra en dosis de 3 a 4 g/día y puede disminuir el riesgo de infección transplacentaria.²⁶ Si se demuestra infección in utero debe iniciarse tratamiento con pirimetamina y sulfadiacina. Puede considerarse un aborto terapéutico si la infección se adquirió en una etapa temprana del embarazo y usarse ultrasonido para detectar hidrocefalia, calcificaciones intracraneales y otros signos de daño fetal. Los niños que nacen con evidencia serológica o clínica de toxoplasmosis congénita deben tratarse durante un año con pirimetamina y sulfadiacina.²⁹

Toxoplasmosis ocular

La pirimetamina y las sulfonamidas son la base del tratamiento de la toxoplasmosis ocular, pero los resultados son impredecibles y las recaídas frecuentes. En los casos en los que existe riesgo de ceguera el paciente debe recibir esteroides en combinación con los antibióticos.

Paludismo

Cuatro especies de *Plasmodium* causan paludismo en el humano: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malarie* [ver tabla 1]. *P. vivax* y *P. falciparum* son de los más prevalentes en el mundo y el paludismo falciparum es responsable de la mayoría de las muertes. El paludismo se transmite por los mosquitos anófeles. Aunque la transmisión del paludismo en los Estados Unidos es muy rara, se calcula que cada año ocurren en todo el mundo alrededor de 300 a 500 millones de casos, con tres millones de muertes.^{32,33} El paludismo ha reaparecido por múltiples factores, incluyendo resistencia del vector mosco a los insecticidas, incapacidad de los programas gubernamentales para controlar las poblaciones de moscos vectores, mayores oportunidades para el crecimiento de los vectores y mayor resistencia de los parásitos a los agentes quimioterápicos.

Tabla 1 Diferenciación entre las especies de *Plasmodium* y *Babesia*

	<i>Eritrocitos infectados</i>	<i>Trofozoítos</i>	<i>Esquizontes</i>	<i>Gametocitos</i>	<i>Intensidad de la parasitemia</i>
<i>P. vivax</i>	En general los más grandes Hay gránulos de Schuffner (rojos)	Citoplasma ameboides	Pueden encontrarse	Redondos	Más del 1 por ciento de los eritrocitos están parasitados
<i>P. falciparum</i>	Cualquier Más de un parásito por eritrocito	Anillos pequeños generalmente con doble cromatina	Generalmente ausentes	Falciformes	La más alta. El 10 por ciento o más de los eritrocitos están parasitados
<i>P. malariae</i>	Los de tamaño normal	Citoplasma compacto	"Efecto de roseta", con merozoítos formados simétricamente alrededor de la masa de pigmento central	Redondos	Limitada. Menos del 0.2 al 0.4 por ciento de los eritrocitos están parasitados
<i>P. ovale</i>	Ovalados y grandes (11/4-11/2 X); con punteado de Schuffner	Citoplasma compacto	Pueden encontrarse	Redondos	Semejante a la del paludismo vivax, pero parasita menos células que <i>P. vivax</i> .
<i>B. microti</i>	Sin punteado de Schuffner	Redondos, ovalados o en forma de pera; las tétradas pueden ayudar al diagnóstico. En un mismo eritrocito pueden verse varios anillos compactos Pueden verse algunas formas en anillos fuera del eritrocito	-	-	Es mayor en pacientes esplenectomizados; hasta el 5-10 por ciento de los eritrocitos pueden estar parasitados (inclusive el 50 por ciento)

ETIOLOGIA Y EPIDEMIOLOGIA

El paludismo es endémico en muchos países. La mayoría del paludismo en los Estados Unidos es importado. En 1995 se reportaron a los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades (CDC) de los EUA 1,167 casos de paludismo, incluyendo seis muertes. De estos casos, 599 ocurrieron en civiles norteamericanos, 461 en civiles extranjeros y 12 en personal militar.³² *P. vivax* y *P. falciparum* causaron el 48 y 39 por ciento de las personas infectadas, respectivamente. Con menos frecuencia el paludismo se transmite por transfusión sanguínea, al compartir agujas contaminadas, por trasplante de órganos y en infantes que son infectados en forma congénita al nacer de madres infectadas.^{32,34} Además, debido a que en los Estados Unidos existen especies de mosquitos *Anopheles* que pueden transmitir el paludismo, se han aislado casos de paludismo autóctono en norteamericanos picados por mosquitos que se alimentaron de personas con paludismo importado.³⁵ Un último medio de introducción del paludismo a los Estados Unidos es el llamado de aeropuerto, que surge cuando un mosco infectado entra al país en una aeronave de un área con paludismo y transmite la infección en el área alrededor del aeropuerto.

PATOGENIA

Las infecciones se adquieren normalmente por la picadura de un mosquito *Anopheles* hembra infectado, que introduce esporozoítos [ver figura 1]. En la fase preritrocítica de la infección las cuatro especies de *Plasmodium* infectan a los hepatocitos. Sin embargo, es notable que solo dos especies, *P. vivax* y *P. ovale*, causan infección persistente en el hígado. En la fase eritrocítica de la infección los merozoítos liberados por los hepatocitos infectados y después por los eritrocitos infectados interactúan con proteínas de membrana específicas de los eritrocitos y los invaden. (El antígeno sanguíneo Duffy es el receptor eritrocítico necesario para *P. vivax*. Los individuos que genéticamente no tienen antígeno sanguíneo Duffy, como muchos africanos occidentales y sus descendientes, son resistentes a esa especie de *Plasmodium*.) Dentro de las células infectadas los parásitos sufren un proceso de esquizogonia para formar nuevos merozoítos, que son liberados para reinfectar otros eritrocitos. Algunos pocos parásitos se diferencian en sus fases sexuales (gametocitos), capaces de infectar mosquitos. Los gametocitos masculinos y femeninos se transforman y reproducen en el intestino medio del mosquito, causando la producción de nuevos esporozoítos que se localizan en las glándulas salivales de los mosquitos.

Figura 1
Ciclo vital de Plasmodium

Debido a la capacidad de los parásitos para replicarse y aumentar su número dentro del humano infectado, pueden desarrollarse infecciones intensas a partir de un inóculo mínimo. Algunos viajeros han desarrollado paludismo después de ser picados por mosquitos durante una breve estancia en un aeropuerto de un área con paludismo y durante vuelos en aeronaves que se han detenido en zonas endémicas. En consecuencia, se justifica la profilaxis incluso cuando la exposición a los mosquitos vaya a ser muy breve.

Los pacientes permanecen asintomáticos durante el periodo entre la picadura del mosquito infectado y la fase eritrocítica de la infección, periodo que puede durar de 1 a 4 semanas. Debido a que la quimioprofilaxis no evita en realidad el paludismo sino que trata la infección en fase eritrocítica, debe continuarse durante 4 semanas después del regreso de una zona endémica. El no continuar la quimioprofilaxis semanal después del retorno del área endémica permite el desarrollo de la infección.

La infección palúdica despierta una respuesta inmunológica. El desarrollo de anticuerpos contra la especie más indolente y

crónica del paludismo, *P. malariae*, puede provocar en años el inicio de un síndrome nefrótico mediado por complejos inmunes. Las infecciones repetitivas con otras especies de *Plasmodium* pueden causar una inmunidad parcialmente protectora que limita la severidad de la infección, aunque no la previene. Es importante mencionar que los residentes de las áreas con paludismo pierden su inmunidad relativa después de permanecer varios años en una región sin paludismo. Estas personas pueden ser muy susceptibles a la infección al regresar a la región endémica.

DIAGNOSTICO

El paludismo debe ser considerado como causa de cualquier enfermedad febril en personas provenientes de áreas endémicas o que han viajado o trabajado en esas regiones. Los receptores de transfusiones, trasplante de órganos y los neonatos de madres potencialmente infectadas también tienen riesgo. Por último, incluso en los residentes de Estados Unidos, debe pensarse en el diagnóstico en los pacientes con síndrome febril y un cuadro clínico compatible, por la posibilidad de la poco común transmisión autóctona.

Las infecciones con las cuatro especies de *Plasmodium* que causa paludismo en los humanos producen síndromes clínicos diferentes, en parte por las interacciones de cada especie con los eritrocitos. *P. vivax* infecta solo eritrocitos jóvenes, lo que ayuda a limitar la intensidad de la infección. También explica por qué los eritrocitos grandes son característicos de las infecciones por *P. vivax* en los frotis. Por el contrario, *P. falciparum* infecta eritrocitos de todas las edades. Esta capacidad del paludismo tipo falciparum, el mayor número de merozoítos producidos por esta especie y en especial la mayor propensión de los eritrocitos infectados para adherirse al endotelio de la microvasculatura, contribuyen a que el paludismo falciparum sea más severo que las otras formas. Los eritrocitos infectados con *P. falciparum* desarrollan protrusiones en la superficie que median la unión y adherencia a las células endoteliales en los capilares y las vénulas. Al secuestrarse los eritrocitos infectados en los vasos pequeños ocurre anoxia. Pueden ocurrir complicaciones severas, incluyendo paludismo cerebral y edema pulmonar [ver tabla 1].

Cuadro clínico

Los síntomas clínicos se desarrollan 1 a 4 semanas después de la infección y típicamente incluyen fiebre y calosfríos. Virtualmente todos los pacientes con paludismo agudo tienen episodios de fiebre. Al inicio la fiebre puede ser diaria, con el tiempo pueden desarrollarse los patrones típicos de cada tercer día (*P. vivax*, *P. ovale*, *P. falciparum*) o cada cuarto día (*P. malariae*). Los paroxismos de fiebre (hasta 41.5 °C [106.7 °F]) y calosfríos (con o sin temblor) pueden ser irregulares, en especial en el paludismo falciparum. Otros síntomas incluyen cefalea, diaforesis, lumbalgia, mialgias, diarrea, náusea, vómito y tos. La constelación de síntomas posibles no es específica y puede sugerir otros diagnósticos.³⁶ Con el tiempo se desarrollan anemia y esplenomegalia.

Debido a la capacidad de los eritrocitos infectados por plasmodio falciparum de causar bloqueo de la microvasculatura, en este tipo de paludismo puede desarrollarse afección orgánica potencialmente fatal. La afección cerebral puede ocasionar delirio, trastornos focales (v.gr., crisis convulsivas) y coma.³⁷ La afección esplácica produce náusea, vómito, diarrea, melena y dolor abdominal; este síndrome puede confundirse con una diarrea del viajero. El daño pulmonar produce edema y síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto. Puede existir hipoglucemia severa. Un síndrome raro, la fiebre de agua negra, se produce por hemólisis intravascular masiva, lo que ocasiona hemoglobinuria e insuficiencia renal aguda.

Los organismos *P. malariae* pueden persistir en la sangre y provocan una infección indolente, incluso asintomática, durante años o aún décadas.³⁸

Datos de laboratorio

En la mayoría de los pacientes la cuenta de leucocitos se encuentra dentro del rango normal. Se desarrolla anemia, pero esta puede no ser importante al inicio, en especial si el paciente está deshidratado. Puede ocurrir trombocitopenia y en ocasiones coagulación intravascular diseminada en el paludismo falciparum. Las enzimas hepáticas pueden aumentar.

El diagnóstico específico y de tipo depende de la identificación de los microorganismos en el frotis de sangre periférica teñido de manera adecuada.³² Los frotis gruesos son más sensibles que los delgados, pero por las capas de células se requiere mayor experiencia para examinar la morfología. Los frotis deben tomarse diariamente durante varios días debido a la naturaleza cíclica de la parasitemia, lo que adquiere particular importancia si se sospecha infección por *P. falciparum*, en la que las células infectadas pueden estar secuestradas en la microvasculatura. Las características morfológicas del parásito y de los eritrocitos infectados son útiles en la identificación de las especies, y en la distinción de *Plasmodium* del microorganismo muy similar, *Babesia microti*, que causa la babesiosis humana. Es muy importante identificar con rapidez las infecciones por *P. falciparum* por su rápida evolución cuando no se tratan apropiadamente.

La técnica de cubierta amortiguadora cuantitativa (QBC por sus siglas en inglés, n. del t.) es sensible para identificar la parasitemia por plasmodios, pero no determina la especie. Existen tiras de ensayo de captura de antígenos, que permiten a los clínicos detectar infecciones por *P. falciparum*, en especial cuando no se cuenta con laboratorios especializados.³⁹ Las sondas de ADN, las pruebas de RCP y las pruebas serológicas no suelen estar muy disponibles para el diagnóstico. Por lo tanto, el frotis de sangre sigue siendo la prueba estándar para determinar, primero, si un paciente tiene paludismo y, segundo, si éste es causado por *P. falciparum*.

TRATAMIENTO

El tratamiento de los pacientes con paludismo agudo requiere tomar en cuenta la especie y, en el caso de paludismo falciparum, la posibilidad de que el parásito sea resistente a los antipalúdicos. La cloroquina es la base del tratamiento para todas las especies excepto para las cepas de *P. falciparum* resistentes al medicamento. Es curioso que el paludismo por *P. falciparum* resistente a cloroquina (PFRC) se ha extendido por todos los países en donde el paludismo por *P. falciparum* es endémico excepto en Haití, República Dominicana, las zonas de América Central al oeste del canal de Panamá, el Medio Oriente. Para las infecciones por *P. falciparum* adquiridas en países con cepas resistentes a paludismo deben utilizarse tratamientos alternativos. Se han identificado cepas resistentes a mefloquina en la frontera de Tailandia-Myanmar, y cepas aisladas de *P. vivax* resistente a cloroquina en África, América Central, Sudamérica y Asia.

Los ataques agudos producidos por todas las especies, excepto por *P. falciparum* resistente a cloroquina, se tratan con fosfato de cloroquina oral, con dosis inicial de 1 g (600 mg de cloroquina base), seguido de 500 mg (300 mg) a las 6 horas y después a las 24 y 48 horas.²⁶ Para las infecciones por PFRC existen varios tratamientos alternativos.²⁶ Puede combinarse sulfato de quinina (650 mg cada 8 horas por 3 a 7 días) con doxiciclina (100 mg bid por 7 días), pirimetamina-sulfadoxina (Fansidar, 3 tabletas en dosis única el último día de tratamiento con quinina), o clindamicina (900 mg tid por 5 días). Otras opciones incluyen mefloquina (1,250 mg en dosis única), halofantrina y atovaquone en combinación con proguanil o doxiciclina.²⁶

En los pacientes graves que no toleran el tratamiento oral se puede administrar gluconato de quinidina o dihidrocloruro de quinina por vía intravenosa para cualquier tipo de paludismo.²⁶ La quinidina es eficaz y bien tolerada con las precauciones adecuadas, incluyendo vigilancia hemodinámica y de ECG. Se infunde una dosis de impregnación de 10 mg/kg (máximo de 600 mg) de quinidina en solución salina en forma lenta en 1 a 2 horas, seguido por infusión continua de 0.02 mg/kg/min. Debe continuarse el tratamiento parenteral hasta que pueda tolerarse el tratamiento oral, en la mayoría de los casos en 48 a 72 horas. Para el paludismo falciparum fulminante la exsanguínea transfusión puede ayudar.⁴⁰

Cada uno de los agentes mencionados antes es activo solo contra la fase eritrocítica de la infección. Debido a que *P. vivax* y *P. ovale* tienen fases hepáticas persistentes que pueden causar recaídas de paludismo después del uso de cloroquina [ver

figura 1], debe administrarse después de la cloroquina un agente que sea eficaz sobre el ciclo exoeritrocítico. La primaquina es el único agente usado para erradicar la infección hepática; se usa en dosis de 26.3 mg (15 mg de medicamento base) por vía oral cada día durante 2 semanas. Debido a que la primaquina puede inducir hemólisis en personas con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD), debe investigarse esta posibilidad antes del tratamiento. Si se encuentra una deficiencia leve puede administrarse el medicamento en dosis de 79 mg (45 mg de base) por vía oral una vez por semana durante 8 semanas.

Prevención de los viajeros

La mayoría de los residentes en Estados Unidos no tienen inmunidad contra el paludismo y tienen riesgo de las consecuencias de morbilidad de la enfermedad, en especial de la forma falciparum, en los países en que ocurre la transmisión. De los 591 civiles de los Estados Unidos que adquirieron paludismo en el extranjero en 1995, solo el 15.6% había seguido un esquema quimioproláctico recomendado por los CDC.³² Es indispensable que los viajeros reciban la orientación adecuada para disminuir su riesgo de adquirir paludismo y que usen los esquemas adecuados.

Babesiosis

Babesia es un protozoo intraeritrocítico que produce una enfermedad muy parecida al paludismo. La mayoría de los casos de babesiosis se han observado en el Noreste de los Estados Unidos, pero han ocurrido casos también en la parte superior del Medio Oeste, la Costa Occidental y otras regiones de los Estados Unidos, Europa y otros sitios.⁴¹

ETIOLOGIA Y EPIDEMIOLOGIA

Se han detectado varias especies *Babesia* como causa de enfermedad humana. La primera fue *B. divergens*, un parásito del ganado que ha causado varias infecciones fatales en personas esplenectomizadas, en especial en Europa, aunque una especie relacionada, denominada MO1, provocó un caso fatal en un hombre esplenectomizado en Missouri.⁴² *B. microti* es la causa principal de babesiosis en los Estados Unidos. Este parásito del ratón de patas blancas se transmite por garrapatas de venados y es prevalente en las islas de Massachusetts, New York y Rhode Island y en áreas focales en Connecticut, Wisconsin y Minnesota. El riesgo de babesiosis no aumenta por la esplenectomía, pero la enfermedad es más seria en personas sometidas a esta cirugía, que tienen infección por VIH o con algún otro trastorno inmunosupresor.^{41,43} Muchas personas infectadas tienen infecciones subclínicas, como lo evidencian los estudios serológicos en áreas endémicas. Debido a que las garrapatas ninfas son las más eficaces para transmitir la infección, la mayoría de los casos se desarrollan entre mayo y agosto, cuando este tipo de garrapatas son más abundantes.⁴¹

Otra forma de babesiosis se desarrolla a partir de la infección con un organismo encontrado en los estados a lo largo de la costa del Pacífico y que se denomina WA1. Aún se desconocen el vector y el reservorio de esta nueva especie de *Babesia*. Se han detectado infecciones en personas con esplenectomía y con menos frecuencia en huéspedes normales; los estudios serológicos en zonas rurales y semirurales de California indican que puede desarrollarse infección subclínica por WA1 en hasta el 20% de la población.⁴¹

La babesiosis también puede adquirirse en forma perinatal y por transfusiones sanguíneas.^{41,44}

DIAGNOSTICO

Manifestaciones clínicas

Muchas personas infectadas con *B. microti* o WA1 permanecen asintomáticas. En los que ocurren síntomas la enfermedad se desarrolla en forma gradual semanas después de la mordedura de la garrapata o la transfusión sanguínea. Ocurren

malestar, anorexia y fatiga, seguidos de mialgias, fiebre y diaforesis. Son comunes la labilidad emocional, la depresión, náusea, vómito y cefalea. Los síntomas tienden a desaparecer en semanas, aunque la fatiga y el malestar pueden durar meses. En ocasiones existe esplenomegalia. Las infecciones pueden volverse fulminantes y persistentes en pacientes esplenectomizados, ancianos y pacientes infectados por VIH o con otros padecimientos inmunosupresores. Pueden desarrollarse hemólisis intravascular, hemoglobinuria e insuficiencia renal. Ocurren parasitemias hasta del 85%, y este grado de infección puede ser fatal, en especial en personas asplénicas.

Datos de laboratorio

Los datos de laboratorio pueden incluir anemia hemolítica, cuentas de leucocitos normales o bajas y pruebas de función hepática anormales. El diagnóstico se basa en la observación de formas en anillo o de los microorganismos intraeritrocíticos en un frotis de sangre periférica teñidos con Giemsa. En raras ocasiones es posible observar merozoítos extraeritrocíticos. A diferencia de los parásitos del paludismo, los organismos *Babesia* no producen pigmentos en los eritrocitos que parasitan. En algunos pacientes, una parasitemia del 5 por ciento o mayor, y la observación de formas en anillo en algunos eritrocitos, sugieren el diagnóstico de *P. falciparum*, pero la ausencia del pigmento y de gametocitos distingue la babesiosis del paludismo. Las pruebas serológicas son útiles para el diagnóstico de infecciones crónicas con *B. microti* y WA1 cuando no se detectan los parásitos en los frotis de sangre.

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección en la babesiosis consiste en la combinación de clindamicina (1.2 g bid IV o 600 mg tid vo por 7 días) y quinina (650 mg tid vo por 7 días).²⁶ En una minoría de pacientes que mejoran desde el punto de vista sintomático persiste la parasitemia.⁴⁵ En ocasiones puede desarrollarse edema pulmonar después de iniciar el tratamiento para la babesiosis, igual que ocurre en el caso del paludismo. Las exsanguíneas transfusiones pueden ayudar en los casos muy graves. El vector garrapata de la babesiosis puede transmitir en forma simultánea a *Borrelia burgdorferi*, el agente de la enfermedad de Lyme, y especies *Ehrlichia*, los agentes de la ehrlichiosis. Estas coinfecciones pueden empeorar el curso clínico y justificar tratamiento específico.⁴⁶

Infecciones por protozoarios intestinales

El tubo digestivo del hombre puede albergar varios protozoarios que parasitan al ser humano. Los protozoarios *Entamoeba coli*, *Endolimax nana* e *Iodamoeba butschlii* son patógenos y no requieren tratamiento. Los protozoarios intestinales que se han asociado con enfermedades son *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, coccidios, *Balantidium coli* y *Dientamoeba fragilis*.

GIARDIASIS

G. lamblia habita en el intestino proximal y su infección puede variar desde asintomática hasta malabsorción severa. *G. lamblia* y la criptosporidiosis son los parásitos intestinales patógenos más frecuentes en los Estados Unidos.⁴⁷

Etiología y epidemiología

Existen dos formas morfológicas del parásito: el trofozoíto y el quiste. El trofozoíto es un microorganismo con múltiples flagelos, en forma de pera, que mide 9 a 15 micras de largo, de 5 a 15 micras de ancho, y de 2 a 4 micras de espesor; tiene simetría bilateral y contiene dos núcleos prominentes. En su cara ventral tiene un disco adhesivo que le permite fijarse a la superficie mucosa del duodeno y el yeyuno. A su paso por el intestino el trofozoíto generalmente se enquistas. Los quistes resultantes miden 8-12 por 7-10 micras, tienen una pared externa bien definida y cuando maduran contienen cuatro núcleos.

Los trofozoítos pueden encontrarse en el líquido duodenal y en las heces líquidas, pero generalmente están ausentes de las evacuaciones formadas. Los trofozoítos no resisten las condiciones del medio externo, pero en cambio los quistes son muy resistentes, pudiendo sobrevivir en el agua varios meses, y tienen mayor supervivencia cuando la temperatura del agua es menor. Aunque la infección puede adquirirse ingiriendo trofozoítos con suficiente cantidad de alimento que los proteja de la acidez del estómago, los quistes son los principales responsables de la infección en el hombre. En estudios experimentales se ha logrado infectar a voluntarios con la ingestión de tan sólo 10 quistes del parásito.

La infección, que se relaciona directamente con la excreción fecal del microorganismo, se disemina por vía fecal-oral, o bien a través de alimentos y agua contaminados. La transmisión directa de persona a persona es la responsable de la alta prevalencia que se observa en ciertos grupos. En las instituciones en las que existe incontinencia fecal y mala higiene la giardiasis puede ser endémica. De manera análoga, la giardiasis puede ser causa de enfermedad intestinal en las guarderías.⁴⁸ El riesgo de la adquisición y transmisión es muy alto entre los niños que aún no controlan esfínteres, éstos a su vez pueden ser la fuente de casos secundarios dentro de su familia.⁴⁸ La transmisión de persona a persona también es responsable de la alta frecuencia de giardiasis entre los varones homosexuales promiscuos.⁴⁸ Algunas prácticas sexuales, como el *anilingus*, permiten la transmisión directa de los quistes infectantes.

La transmisión por agua contaminada es la principal causa de giardiasis. Puesto que la filtración del agua a través de la tierra elimina los quistes de *Giardia*, el agua de pozos profundos suele ser segura. En comparación, el agua de 1ª superficie, como el agua de los arroyos y fuentes de montaña y el agua estancada, puede estar contaminada con quistes de *Giardia*, que son resistentes al agua y a los niveles normales de cloración. El recuento de coliformes no es un índice confiable de la contaminación por *Giardia*. Además, los mamíferos acuáticos, como los castores, pueden infectarse y servir como fuente continua de contaminación del agua. Puede ser difícil reconocer un suministro de agua como el origen común de las giardiasis, debido a que la infección con frecuencia es asintomática.

G. lamblia tiene una distribución mundial. Los viajeros que visitan muchos países, no sólo subdesarrollados, pueden infectarse con el microorganismo.

Patogenia

Después de la ingestión y el paso por el estómago de los quistes de *G. lamblia*, se liberan en el intestino los trofozoítos, que proliferan por división binaria. Los trofozoítos localizados en el duodeno y yeyuno pueden adherirse a las microvellosidades del epitelio intestinal mediante su disco de succión ventral, vivir en la capa de moco que recubre el epitelio, moverse y permanecer en el contenido intestinal, o más raramente, invadir los tejidos adyacentes a través de las células epiteliales. Pueden desarrollarse cambios funcionales en la capacidad de absorción del intestino delgado. La actividad enzimática del borde epitelial en cepillo disminuye, produciéndose deficiencia de disacaridasas, incluyendo lactasa. Las biopsias de yeyuno en pacientes con giardiasis no suelen revelar alteraciones patológicas.⁴⁹ Los mecanismos fisiopatológicos que producen estas alteraciones funcionales son inciertos. Ambos tipos de alteraciones se normalizan con el tratamiento específico, aunque en algunos pacientes en forma lenta. La hipoclorhidria predispone a la infección. La giardiasis suele ser más grave en pacientes con fibrosis quística y con deficiencias de inmunoglobulinas, quizá por deficiencia en la IgA secretora.⁵⁰

Diagnóstico

Manifestaciones clínicas Las manifestaciones clínicas de la giardiasis son variables. Un gran número de pacientes no sufre síntomas. De hecho, en un brote muy bien estudiado de giardiasis asociado con contaminación acuática, dos tercios de las personas infectadas permanecieron asintomáticas. Por el contrario, otro subgrupo de personas infectadas desarrolló una giardiasis aguda típica. Después de un periodo de incubación de 1 a 3 semanas se presenta diarrea acuosa, dolor abdominal tipo cólico (y con frecuencia molestia epigástrica), náusea (el vómito es menos frecuente) y síntomas generales.

Puede existir fiebre. La excesiva producción de gas en el intestino produce flatulencia y eructos de olor sulfuroso. Son comunes la menor absorción de grasas y la esteatorrea. Las evacuaciones son grasosas, malolientes y flotan en el agua; es raro encontrar en ellas moco o sangre. Los síntomas son importantes durante una semana y disminuyen en intensidad en las siguientes semanas. Los datos clínicos que ayudan a identificar los casos de giardiasis en estudios epidemiológicos incluyen la duración de la enfermedad de 7 o más días con por lo menos dos de los siguientes seis síntomas: diarrea, flatulencia, heces fétidas, náusea, cólico abdominal y fatiga excesiva.⁵¹

Una fase crónica de las giardiasis puede seguir a la fase aguda, o puede manifestarse sin el antecedente de una enfermedad aguda. La fase crónica se caracteriza por evacuaciones disminuidas de consistencia, aunque no necesariamente diarreicas, con aspecto graso. También se asocia con aumento de la cantidad de gas en el intestino, cólicos, borborismos, flatulencia y distensión. La fiebre no es frecuente, pero sí pueden encontrarse malestar general, fatiga y depresión. La intolerancia a la lactosa, producida o exacerbada por la enfermedad, puede causar aumento de los síntomas al ingerir leche o sus productos. El curso clínico es variable, alternando períodos de remisión y exacerbación. En un número reducido de casos la persistencia de la infección puede asociarse con malabsorción moderada o grave y pérdida de peso.⁵²

Muy raras veces, *G. lamblia* puede diseminarse del duodeno y yeyuno a las vías biliares y conductos pancreáticos. Se han comunicado casos de colecistitis, colangitis y hepatitis granulomatosa. También se han observado alteraciones en la función exócrina del páncreas, manifestada por secreción disminuida de tripsina y lipasa.

Estudios de laboratorio En la giardiasis no ocurren leucocitosis ni eosinofilia. La excreción de grasa en las heces está aumentada (ver antes) y los resultados de otras pruebas de laboratorio de malabsorción pueden ser anormales. Las series gastrointestinales no muestran cambios radiológicos significativos.

El diagnóstico definitivo de la infección requiere la identificación de los trofozoítos o quistes. El examen de las heces es habitualmente positivo en el cuadro agudo y la observación de series de tres muestras permite el diagnóstico en más de 90 por ciento de los casos. Los quistes, que pueden estar presentes en las heces líquidas o formadas son más resistentes y no requieren la búsqueda en fresco. Por el contrario cuando se buscan trofozoítos es importante analizar muestras en fresco, o conservadas en alcohol polivinílico o en una preparación de merthiolate- yoduro-formaldehído (MIF). Deben evitarse las sustancias que interfieren con la investigación en fresco, como el medio de contraste, los antiácidos y el aceite mineral. Los estudios inmunológicos detectan antígenos de giardia en las heces con mayor sensibilidad que una sola muestra de excremento.⁵³

En la giardiasis crónica la frecuencia de detección del parásito en el excremento disminuye. Si se ha fracasado en tres muestras de heces, debe analizarse material duodenal obtenido por aspiración duodenoyeyunal. En forma alternativa, puede practicarse una biopsia intestinal. La detección de los trofozoítos en el material de la biopsia requiere de una búsqueda cuidadosa, el examen directo del frotis de mucosa en fresco puede facilitar la detección del parásito.

Diagnóstico diferencial

Debe pensarse en otros agentes infecciosos que causen gastroenteritis al evaluar a los pacientes con giardiasis aguda. Debido a que la mayoría de estos agentes producen un cuadro de corta duración, la persistencia de los síntomas después de una semana y los síntomas significativos de malabsorción (flatulencia, intolerancia a la lactosa, eructos) sugieren una giardiasis. La giardiasis crónica puede parecerse a otros padecimientos asociados con malabsorción.

Tratamiento

El metronidazol, aunque no aprobado por la *Food and Drug Administration* de los EUA, para el tratamiento de la giardiasis, es el principal agente empleado para tratar esta infección²⁶ porque la quinacrina, el medicamento más eficaz, no

se distribuye ya en los Estados Unidos. La dosis habitual es de 250 mg tres veces al día durante 5 días y en casos persistentes se han llegado a utilizar hasta 750 mg tres veces al día durante 10 días. Los efectos colaterales que se han observado son náusea, dolor de cabeza y sabor metálico en la boca; rara vez llega a oscurecerse la orina o a presentarse parestesias y mareos. El metronidazol tiene un efecto semejante al disulfiram, por lo que debe evitarse el consumo de alcohol durante el tratamiento. Aunque no está disponible en los Estados Unidos, el tinidazol (administrado en una sola dosis oral de 2 g) es muy eficaz.⁵⁴

En los niños puede utilizarse una suspensión de furazolidona, que ha demostrado ser eficaz y bien tolerada.²⁶ El tratamiento de la giardiasis durante el embarazo representa un verdadero reto. El metronidazol debe evitarse, aunque los estudios no han demostrado riesgos teratogénicos al usarlo durante el embarazo.⁵⁵ Si los síntomas de la giardiasis son mínimos el tratamiento puede esperar hasta el parto. Si hay molestias puede administrarse el aminoglucósido no absorbible paromomicina, 25 a 35 mg/kg/día por vía oral en tres dosis divididas por 7 días.²⁶ Este esquema puede proporcionar alivio por lo menos sintomático. Si la giardiasis durante el embarazo se asocia con deshidratación, malabsorción o síntomas severos está justificado el tratamiento con metronidazol. En cualquier paciente, la resolución de los síntomas de malabsorción pueden requerir de meses para que se regenere la mucosa intestinal funcional después del tratamiento antiparasitario eficaz.

La prevención de la giardiasis requiere atención hacia la higiene para evitar la transmisión de persona a persona. No se han definido aún cuáles son los riesgos y los beneficios de tratar a los niños infectados asintomáticos que acuden a guarderías, pero está indicado el tratamiento de los portadores asintomáticos para evitar la diseminación de la enfermedad. La ebullición del agua o su calentamiento a 70°C [158° F] durante 10 minutos es suficiente para desinfectarla. Para los alpinistas y excursionistas, la iodación del agua es más eficaz que la cloración, pero requiere de por lo menos 8 horas para que sea eficaz en un 99.9 por ciento. También son eficaces algunos filtros de agua de calidad para eliminar los quistes.

AMIBIASIS

La infección con *Entamoeba histolytica* es responsable de la amibiasis humana. La infección puede estar limitada al colon, con manifestaciones clínicas que varían desde el estado asintomático hasta la disentería grave, o puede afectar áreas extraintestinales, de las que el hígado es la más frecuente.

Etiología y epidemiología

E. histolytica puede distinguirse morfológicamente de las otras especies no patógenas de amibas intestinales, incluyendo a *Escherichia coli* y *E. hartmanni*. *E. histolytica* existe en dos formas: como trofozoíto y como quiste. El trofozoíto mide de 10 a 20 micras de diámetro, pero puede ser mayor en las evacuaciones disintéricas; es móvil y posee un núcleo único con citoplasma granular. Los trofozoítos se eliminan con las heces diarreicas, pero son poco resistentes a las condiciones del medio fuera del organismo. Por el contrario, el quiste que se forma en el colon es muy resistente a las condiciones del medio externo y a la acidez del estómago. Los quistes miden de 10 a 20 micras de diámetro, contienen de uno a cuatro núcleos pequeños, cariosomas centrales y un patrón de cromatina fina en la periferia.

No todas las cepas de *E. histolytica* son patógenas. Pueden aislarse cepas no patógenas de individuos asintomáticos, y son prevalentes entre los varones homosexuales promiscuos en los Estados Unidos e Inglaterra. Las cepas patógenas y no patógenas no pueden distinguirse por microscopía, excepto porque los trofozoítos patógenos con frecuencia fagocitan eritrocitos. Con base en datos bioquímicos, inmunológicos y genéticos se ha descrito a *E. histolytica*. En la actualidad una nueva especie, *E. dispar*, representa las cepas no patógenas y aparentemente nunca es invasiva en los humanos, mientras que *E. histolytica* incluye solo las cepas potencialmente patógenas.⁵⁶ Debido a que no todas las cepas potencialmente patógenas de *E. histolytica* producen enfermedad, sin duda otros procesos influyen en la virulencia de las amibas.

Se ha desarrollado un inmunoensayo para distinguir a *E. histolytica* de *E. dispar*.⁵⁷ En la actualidad no existe otro método disponible para distinguir en forma confiable entre ambos organismos [ver adelante, Diagnóstico].

Los quistes, que se eliminan por las heces humanas, son la principal fuente de infección para el hombre. La adquisición en la infección es producto de contaminación fecal - oral y puede ocurrir a través de agua y alimentos contaminados o de persona a persona. Esta última forma es la responsable de la alta prevalencia de la infección entre homosexuales promiscuos y en situaciones donde existe incontinencia fecal con malas medidas de higiene. La amibiasis es más común en los grupos socioeconómicos bajos, y se debe a las malas condiciones sanitarias y al hacinamiento. En los Estados Unidos se observan casos en personas que han regresado de viajes al extranjero o inmigrado de zonas en donde la amibiasis es endémica.

Patogenia

Los quistes ingeridos son transportados hasta el intestino, donde liberan los trofozoítos que se reproducen por fisión binaria dentro del colon. Los trofozoítos producen citólisis e invaden la pared del intestino, causando necrosis focal. Las úlceras que se producen tienen aspecto de cuello de botella, con la porción angosta a nivel de la mucosa y un cuerpo amplio en la submucosa. A menos que el daño clínico sea muy extenso, pueden observarse zonas de colon normal entre ellas. Las áreas que se afectan con mayor frecuencia son el rectosigmoides, el apéndice cecal, el colon transverso y descendente, y el íleon terminal.

La gravedad de la afección colónica en pacientes con amibiasis es muy variable y puede variar desde un padecimiento frecuente y leve o incluso despreciable hasta invasión difusa y extensa con necrosis. La mayoría de los pacientes que se infectan con *E. histolytica* sufren invasión importante del colon. Los factores determinantes de la gravedad se conocen poco y tal vez guarden relación con el tamaño del inóculo, la cepa de *E. histolytica* de que se trate, la flora colónica y el estado fisiológico y nutricional del huésped. Los esteroides y el embarazo disminuyen la resistencia del huésped a la invasión. Las complicaciones de la afección intestinal son hemorragia y peritonitis, produciéndose la última más por paso a través de la pared inflamada, que por una franca perforación del colon. La infección crónica produce una respuesta granulomatosa en el lugar afectado, más común en el ciego, que se manifiesta como una masa denominada ameboma. También puede desarrollarse estenosis del colon.

La amibiasis puede diseminarse por vía hematógena desde el colon para afectar cualquier parte del organismo. El hígado es el órgano más afectado, seguido en frecuencia por los pulmones, que se lesionan por diseminación transdiafragmática a partir del hígado. Los trofozoítos transportados por el sistema venoso porta producen necrosis en el hígado y la formación de abscesos. Alrededor del 90 por ciento de los abscesos se encuentran en el lóbulo derecho, en especial en la cara superior y anterior. Aunque los abscesos pueden ser múltiples, es más común encontrar un solo absceso que varía de pocos hasta 20 centímetros de diámetro. Los abscesos hepáticos amibianos son 7 a 9 veces más comunes en hombres que en mujeres. En pocas ocasiones un absceso puede desarrollarse en forma concomitante a una colitis amibiana. Dependiendo de la serie, el 50 a 70 por ciento de los pacientes con abscesos hepáticos amibianos no tienen historia de colitis amibiana. La ruptura de un absceso en el lóbulo derecho puede causar extensión hacia el tórax, produciendo un empiema amibiano, neumonía o una fístula broncopleural. La extensión hacia la cavidad peritoneal es menos común. La ruptura desde un absceso del lóbulo izquierdo puede invadir el pericardio, con frecuencia con consecuencias fatales.

Diagnóstico

Cuadro clínico La gran mayoría de los pacientes con amibiasis colónica no tiene síntomas. La excreción fecal de los quistes en estas personas es un hallazgo fortuito. En aquellos que sufren síntomas la enfermedad varía desde leves episodios de diarrea hasta una disentería grave. La primera forma de presentación es común y los pacientes no interrumpen sus actividades diarias, a pesar de la diarrea leve, que puede alternar con estreñimiento. El curso de la

enfermedad puede ser remitente, con episodios sintomáticos intercalados con temporadas sin sintomatología. Es frecuente que el paciente se queje de malestar abdominal vago, flatulencia, tenesmo y dolor en la región sacra, pero los síntomas generales y la fiebre son raros, mucho menos frecuentes que en las formas bacterianas de gastroenteritis y colitis. Las evacuaciones se acompañan de moco y sangre. La exploración física del abdomen refleja la gravedad de la afección colónica. Puede haber dolor discreto en las zonas afectadas; en otros casos, el dolor intenso junto con fiebre alta indican afección grave del colon.⁵⁸ Los amebomas pueden palparse en ocasiones como masas dolorosas.

Los síntomas de presentación del paciente con un absceso hepático amibiano son malestar general, fatiga, anorexia, pérdida de peso, dolor abdominal y fiebre, con duración de una a varias semanas, aunque puede tener una evolución de meses. El dolor abdominal por lo general es constante, con localización en el cuadrante superior o hemitórax derechos. Algunas veces el paciente lo refiere en el hombro del mismo lado. Cuando se presenta como dolor pleurítico, acompañado de tos y disnea, puede interpretarse equivocadamente como una infección intrapulmonar. Un absceso en el lóbulo izquierdo produce dolor en el epigastrio o en el cuadrante superior izquierdo del abdomen. Al examen físico se encuentran hepatomegalia y dolor localizado al palpar la zona del absceso. La ictericia franca es rara. Al examinar el tórax la base derecha se percute mate debido a la elevación del hemidiafragma y a la alta frecuencia de derrame pleural; con la auscultación pueden escucharse algunos estertores.

La amibiasis cutánea produce lesiones ulceradas o exofíticas, con localización frecuentes en el periné y los genitales. Estas se producen por invasión de los trofozoítos, como resultado de contaminación fecal o transmisión sexual. Se diferencian de los procesos neoplásicos, la tuberculosis y la sífilis por la presencia de trofozoítos en los exudados y biopsias.

Estudios de laboratorio En la colitis amibiana sintomática es frecuente observar leucocitosis discreta a moderada. También es posible que se encuentre una anemia ligera y alteraciones en las pruebas de función hepática, sin que necesariamente indiquen formación de absceso. Las heces suelen contener sangre evidente u oculta, así como cristales de Charcot-Leyden, derivados de eosinófilos.

Cuando existe un absceso hepático amibiano se observa leucocitosis, anemia y elevación de la velocidad de sedimentación globular. En más de dos tercios de los pacientes la fosfatasa alcalina se eleva de una a cuatro veces por encima de sus valores normales. La elevación de las transaminasas se observa en menos del 50 por ciento de los pacientes; la bilirrubina se eleva poco, en general menos de 2.5 mg/dl. La radiografía del tórax muestra elevación del hemidiafragma derecho y derrame pleural. Las gammagrafías hepáticas revelan defectos de captación compatibles con lesiones ocupativas, el ultrasonido muestra la misma lesión, de características hipocogénicas, de forma redonda u ovoide y es útil para detectar la diseminación transdiafragmática del absceso. La TAC o la IRM del abdomen también son útiles para detectar el absceso y valorar su extensión.

El diagnóstico definitivo de la amibiasis intestinal requiere la identificación en las heces de los quistes o trofozoítos de *E. histolytica*. Las evacuaciones diarreicas deben examinarse de inmediato en busca de trofozoítos, en cambio las heces formadas pueden examinarse directamente o después de someterlas a un proceso de concentración para búsqueda de quistes. Las heces se conservan en forma adecuada en alcohol polivinílico o en solución de MIF para su examen posterior. Es frecuente confundir los leucocitos fecales y las amibas no patógenas con *E. histolytica*, por lo que es recomendable realizar las tinciones adecuadas, y que el examen sea practicado por personal con experiencia. Los antimicrobianos, los catárticos, los antiácidos y el bario pueden interferir con el examen microscópico. Es recomendable examinar muestras de 3 o más días, ya que la excreción de los quistes varía día con día. Cerca de la mitad de los pacientes con colitis amibiana tiene lesiones en el rectosigmoides, por lo que los raspados, aspirados y biopsias de las lesiones mucosas tomados durante una rectosigmoidoscopia deben examinarse en busca de trofozoítos.

Se ha desarrollado una prueba de detección de un antígeno fecal para *E. histolytica*, que se basa en un anticuerpo monoclonal contra una lectina específica en este organismo.⁵⁷

Las pruebas serológicas para amibas son por lo general negativas en el paciente asintomático que excreta quistes, pero su positividad aumenta en forma paralela a la lesión colónica y al tiempo de evolución de la colitis. Estas pruebas pueden ayudar al diagnóstico de las colitis agudas y son muy útiles al evaluar la etiología de una colitis crónica. Al interpretar un resultado positivo, el clínico debe tomar en consideración que la positividad se mantiene durante meses o años después de una infección.

En el 90 a 95 por ciento de las infecciones extraintestinales existe seropositividad para anticuerpos contra amiba, y sus títulos se incrementan conforme aumenta el tiempo de evolución de la enfermedad. En el diagnóstico del absceso hepático amibiano, la combinación de una prueba serológica positiva, un cuadro clínico compatible y la observación de una lesión quística, es muy sugestiva del diagnóstico. En el caso de un absceso amibiano no es de utilidad la búsqueda del parásito en las heces. Rara vez es posible observar trofozoítos en el material aspirado de un absceso, cuyo aspecto se parece a la pasta de anchoas y es de apariencia achocolatada.

Diagnóstico diferencial

En los casos de colitis amibiana leve, la duración y los síntomas pueden confundirse con un síndrome de colon irritable, con una diverticulitis o una enteritis regional. Cuando el cuadro disentérico es grave debemos distinguirlo de las infecciones por *Shigella*, *Salmonella* y *Campylobacter*, lo que puede lograrse mediante los cultivos apropiados y por la presencia de abundantes leucocitos en la materia fecal. La colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn deben considerarse en el diagnóstico diferencial de la colitis amibiana crónica. Las lesiones de la colitis amibiana y la colitis ulcerosa pueden tener un aspecto similar en la rectosigmoidoscopia y el enema con contraste, pero es muy importante distinguirlas porque los esteroides, que están indicados en la segunda, pueden agravar la colitis amibiana. Por esta razón las pruebas serológicas para amiba, y el examen de las heces y lesiones mucosas en busca de amibas son de gran importancia. La prueba terapéutica con metronidazol puede tener resultados benéficos en ambas enfermedades, por lo que no es de utilidad diagnóstica.

Un ameboma puede simular un adenocarcinoma o bien otros procesos granulomatosos. Una prueba serológica positiva para amiba y la resolución de la masa con el tratamiento con metronidazol apoyan el diagnóstico de ameboma. Si la respuesta con metronidazol no es completa, se recomienda practicar biopsia con el fin de descartar algún proceso asociado al ameboma.

El diagnóstico diferencial del absceso hepático amibiano se guía por dos observaciones: (1) una gammagrafía hepática que muestra una lesión ocupativa y (2) un ultrasonido, TC o IRM que demuestra la naturaleza quística de la lesión. Aunque los quistes hepáticos y los quistes equinocócicos no suelen asociarse con fiebre y los otros síntomas de una lesión amibiana, deben considerarse dentro del diagnóstico diferencial. También debe pensarse en abscesos piógenos. La serología positiva apoya una etiología amibiana. A diferencia de los quistes equinocócicos, los abscesos hepáticos amibianos rara vez se calcifican. Tanto el absceso hepático amibiano como el piógeno tienen buena respuesta al metronidazol, y por otro lado, los abscesos amibianos muy pocas veces se sobreinfectan con gérmenes piógenos. Aunque la aspiración del absceso no está indicada en el caso de que sea de etiología amibiana, esta medida puede ser necesaria para obtener material para cultivo y tinción de Gram cuando existen dudas diagnósticas.

Tratamiento

El tratamiento de elección para la amibiasis intestinal sintomática o extraintestinal es el metronidazol (750 mg vo tid por 10 días), que ha demostrado ser muy eficaz y constituye el tratamiento de elección.²⁶ Ya se describieron en la sección de giardiasis los efectos colaterales y las precauciones al usarlo. Se han observado fracasos ocasionales en el tratamiento del absceso hepático. En caso de enfermedad intestinal, las recaídas son raras a menos que exista reinfección, por lo que se

recomienda la vigilancia de los pacientes durante varios meses.

Se considera que el tratamiento farmacológico no es necesario para muchas personas asintomáticas con quistes porque con frecuencia tienen *E. dispar* no patógena. Si no es posible conocer la especie exacta de *Entamoeba*, los portadores de quistes deben tratarse solo si manejan alimentos o reciben esteroides; también en el caso de una epidemia de amibiasis.⁵⁶ En los pacientes asintomáticos la concentración de metronidazol en la luz del colon puede ser inadecuada para erradicar las amibas, por lo que debe usarse uno de dos amebicidas intraluminales.²⁶ Puede emplearse paromomicina (25 a 35 mg/kg/día por 7 días) o como alternativa iodoquinol (650 mg vo, tid 20 días). La dosis no debe ser mayor por el riesgo de causar neuropatía óptica. El iodoquinol está contraindicado en pacientes con neuropatía óptica o enfermedad tiroidea. Se recomienda la administración de un esquema de iodoquinol para las personas tratadas por amibiasis intestinal sintomática o extraintestinal.²⁶

La aspiración terapéutica no está indicada en el tratamiento del absceso hepático amibiano, aunque la aspiración diagnóstica puede ser útil en ciertos casos [*ver antes*, Diagnóstico diferencial]. Está indicado el drenaje, que puede lograrse por aspiración cutánea, para las lesiones que no responden al tratamiento médico inicial o con peligro de ruptura inminente.

La prevención de la amibiasis se basa principalmente en la higiene personal, que evita la diseminación de persona a persona. En las comunidades donde la enfermedad es endémica, la previsión y el uso de sanitarios adecuados ha disminuido mucho su diseminación. Es conveniente evitar el consumo de vegetales que crecen en la tierra por la posibilidad de contaminación por heces humanas. El agua puede considerarse segura si se ha hervido o se ha tratado con tabletas de yodo.

COCCIDIOSIS

Los parásitos de la familia *Coccidia* se encuentran en el intestino de varios animales domésticos y salvajes, siendo parásitos unicelulares con ciclos de reproducción sexual y asexual que se llevan a cabo en las células del epitelio intestinal. De todos ellos, tres han demostrado ser patógenos en el humano, *Isospora belli*, *Cryptosporidium* y *Cyclospora cayetanensis*. El contacto con ganado infectado puede provocar la infección con *Cryptosporidium*, y el agua contaminada puede transmitir *I. belli*, *Cryptosporidium* y *C. cayetanensis*.⁵⁹ Los tres parásitos se han identificado como oportunistas en pacientes infectados por VIH.⁶⁰

Isosporiasis

Diagnóstico La infección por *I. belli* se inicia en forma súbita. Los primeros síntomas son fiebre y malestar general, apareciendo después dolor abdominal, diarrea y pérdida de peso. En la mayoría de los casos el proceso se autolimita, aunque se han comunicado infecciones con duración de varios días hasta algunos meses. En estos casos, puede haber diarrea grave, esteatorrea y lesión hepática; sólo rara vez la infección provoca la muerte. En pacientes con SIDA la infección con *I. belli* causa diarrea acuosa crónica y pérdida de peso indistinguible de la enfermedad producida por *Cryptosporidium*.

El examen histológico de las lesiones mucosas muestra acortamiento de las vellosidades, hipertrofia de las criptas y un infiltrado compuesto por eosinófilos, linfocitos y células plasmáticas. Aunque la eosinofilia en sangre periférica es rara en las infecciones por protozoarios, sí se presenta en las coccidiosis. La presencia de ooquistes en las heces establece el diagnóstico, pero es difícil detectarlos en los exámenes de rutina; sin embargo, pueden demostrarse mediante tinción ácido resistente. Si el número de ooquistes en las heces es escaso, la incubación de las heces a temperatura ambiente y por espacio de 24 a 48 horas madura los quistes y facilita su detección; también se recomienda utilizar la técnica de concentración con sulfato de zinc. Los parásitos también pueden observarse en los aspirados y biopsias intestinales.

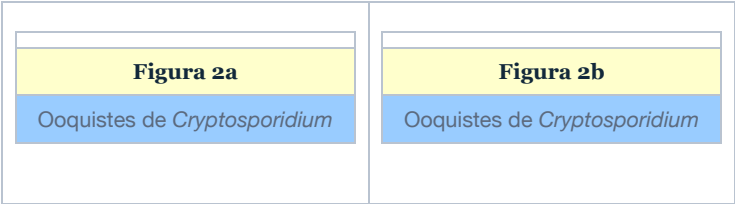
Tratamiento Las infecciones causadas por *I. belli* se tratan con trimetoprim-sulfametoxazol de doble potencia (160 mg de trimetoprim y 800 mg de sulfametoxazol) administrados por vía oral cuatro veces al día durante 10 días y después dos veces al día durante 3 semanas.²⁶ Sin embargo, en los pacientes con SIDA son frecuentes las recaídas y el tratamiento inicial de 10 días debe continuarse con un tratamiento de sostén a largo plazo con una tableta de dosis doble de trimetoprim-sulfametoxazol tres veces a la semana o con la combinación de 25 mg de pirimetamina y 500 mg de sulfadoxina una vez a la semana. En los pacientes con intolerancia a las sulfas ha sido eficaz el tratamiento con pirimetamina (75 mg/día); puede administrarse una dosis de mantenimiento (50 a 75 mg/día) para prevenir las recaídas de las infecciones por *I. belli*.⁶⁰

Cryptosporidiosis

Cryptosporidium habita en el borde en cepillo de la mucosa intestinal y produce enterocolitis en individuos normales o inmunosuprimidos. La infección puede adquirirse al ingerir incluso menos de 100 ooquistes.⁶¹ Se ha demostrado la transmisión a través del agua para beber⁶² y de albercas contaminadas.^{47,63} La criptosporidiosis ha causado epidemias de diarrea en guarderías y puede adquirirse en viajes al extranjero. Debido a que los ooquistes fecales son infecciosos, puede ocurrir diseminación de la infección tanto nosocomial como en el hogar.

Diagnóstico En huéspedes normales la enfermedad comienza después de un periodo de incubación de cerca de una semana. Consiste en diarrea acuosa, no sanguinolenta, acompañada a veces por dolor abdominal, náusea, fiebre, anorexia y pérdida de peso. Los síntomas pueden persistir por 1 a 2 semanas y suelen autolimitarse sin tratamiento. Por el contrario, en los pacientes inmunosuprimidos la criptosporidiosis puede ser persistente y grave. En los pacientes infectados por VIH con cuentas de células T CD4⁺ mayores de 180/mm³ la criptosporidiosis puede ser autolimitada. Sin embargo, en los individuos más inmunosuprimidos, la diarrea secretora, que es crónica y profusa, puede no remitir. *Cryptosporidia* puede contribuir también a enfermedades hepatobiliares, como colecistitis, colangitis y estenosis papilar.

Se pueden preparar concentrados de ooquistes de *Cryptosporidium* mediante un tratamiento previo con la técnica de flotación de azúcar a partir de material fecal. Los ooquistes de *Cryptosporidium* pueden observarse en frotis de heces examinados al microscopio, ya sea con una preparación en fresco de lugol o después de teñir con un anticuerpo monoclonal o el agente modificado Kinyoun [ver figura 2]. Además, las tinciones de fluorescencia directa y los inmunoensayos de muestras de heces pueden aumentar la sensibilidad diagnóstica.



Tratamiento En los pacientes inmunocompetentes la criptosporidiosis es una enfermedad autolimitada y generalmente solo requiere tratamiento de apoyo. Sin embargo, no se ha establecido una quimioterapia eficaz para los pacientes inmunocomprometidos.²⁶ Si se están administrando fármacos inmunosupresores, la suspensión de éstos puede resolver la diarrea. En algunos pacientes infectados por VIH la paromomicina puede tener un beneficio parcial en el tratamiento de la criptosporidiosis.²⁶

Ciclosporidiosis

Cyclospora parece tener una distribución geográfica amplia y se ha descrito enfermedad atribuible a este protozooario en Estados Unidos, Latinoamérica, Africa, Europa y Asia.⁶⁴ Los estudios epidemiológicos indican que el agua contaminada,⁵⁹

así como las frambuesas importadas,⁶⁵ pueden ser la fuente de infección. Se requieren más estudios para definir otros modos de transmisión. El periodo de incubación es de alrededor de una semana.⁵⁹

Diagnóstico Muchos pacientes infectados han presentado diarrea, síntomas gripales, y síntomas comunes a otros patógenos del intestino delgado, incluyendo flatulencia y eructos. La enfermedad puede consistir en un episodio único o tener recurrencias, y son frecuentes la diarrea prolongada, la anorexia y los síntomas del tubo digestivo alto. La fatiga prolongada y la pérdida de peso también son comunes.

Las biopsias de intestino delgado permiten detectar el parásito en las células epiteliales y detectar inflamación yeyunal, que se asocia con aumento en el número de linfocitos intraepiteliales, atrofia de las vellosidades e hiperplasia de las criptas.¹⁴³ No hay leucocitos ni sangre en las heces, lo que sugiere que la enfermedad se produce por mecanismos no invasores. El diagnóstico puede hacerse por detección de los ooquistes en el excremento que, como los ooquistes de *Cryptosporidium*, son aparentes con tinción ácido resistente. Aunque los ooquistes de *Cyclospora*, que miden entre 8 y 10 micras de diámetro, son más grandes que los de *Cryptosporidium*, se requiere tener cuidado para no confundir estos dos protozoarios. La microscopía fluorescente es un método rápido y sensible para detectar ooquistes autofluorescentes.⁶⁷ Pueden encontrarse ooquistes de *Cyclospora* en pacientes infectados por VIH.⁶⁰

Tratamiento El trimetoprim-sulfametoxazol (160 mg de trimetoprim y 800 mg de sulfametoxazol) dos veces al día durante 7 días ha demostrado ser eficaz para la ciclosporiasis.²⁶ Sin embargo, los pacientes infectados por VIH pueden requerir una dosis mayor (4 veces al día por 7 días) y un tratamiento de mantenimiento por tiempo prolongado (tres veces por semana). Como en el caso de la criptosporidiosis, debe pensarse en infección por *Cyclospora* en cualquier paciente con diarrea prolongada, anorexia y síntomas del tubo digestivo alto.

INFECCION POR *DIENTAMOEBIA FRAGILIS*

A diferencia de las otras amibas, *Dientamoeba fragilis* no tiene una etapa de quistes. El trofozoíto no resiste la acidez del estómago, por lo que aún no se ha podido explicar cómo aparece la infección en el hombre. Es posible que los huevecillos del nemátodo *Enterobius vermicularis* acarrean los trofozoítos de *Dientamoeba fragilis*, puesto que es frecuente que ambas infecciones coexistan. *D. fragilis* produce una enfermedad caracterizada por dolor abdominal, anorexia y evacuaciones disminuidas de consistencia. Como en el caso de las infecciones por *Isoospora*, pero no de otras infecciones por protozoarios, puede existir eosinofilia.⁶⁸ El estado de trofozoíto es muy frágil y difícil de detectar; para mejorar su detección, las muestras de excremento deben conservarse con fijador de alcohol polivinílico, fijador de acetato de sodio-ácido acético-formalina o líquido de Schaudinn, y deben examinarse después de su tinción permanente. La infección por *D. fragilis* puede tratarse con tetraciclina (500 mg qid durante 10 días), paromomicina (25 a 30 mg/kg por día en tres dosis durante 7 días) o iodoquinol (650 mg tid durante 20 días).²⁶

INFECCION POR *BLASTOCYSTIS HOMINIS*

Aunque antes se consideraba a *Blastocystis hominis* una levadura no patógena, en la actualidad algunos investigadores consideran que este microorganismo es un protozoario capaz de causar infección intestinal. Esta creencia parte del hallazgo de la presencia de grandes cantidades de microorganismos *B. hominis* en las heces del paciente con diarrea sin que se logre identificar otra causa. Sin embargo, otros investigadores han fracasado en confirmar estas observaciones,⁶⁴ y no han encontrado concordancia entre el número de microorganismos en las heces, el grado de diarrea y la resolución de los síntomas después del tratamiento de la infección por *Blastocystis*. Mientras se resuelve la patogenicidad de *B. hominis*, los pacientes con diarrea que excretan este microorganismo en sus heces deben estudiarse para descartar infecciones parasitarias, bacterianas o virales. Si la diarrea es de suficiente magnitud para justificar tratamiento, se puede usar iodoquinol en dosis de 650 mg tres veces al día durante 20 días, o metronidazol en dosis de 750 mg tres veces al día por lo días.²⁶

Los microsporidios, que son organismos intracelulares obligados formadores de esporas, pertenecen a un phylum distinto de protozoarios que incluye muchos géneros capaces de infectar a huéspedes vertebrados e invertebrados. Las infecciones humanas por microsporidios se han detectado sólo hasta hace poco y a la fecha se han identificado cuatro géneros (*Enterocytozoon*, *Encephalitozoon*, *Pleistophora* y *Nosema*) como causa de enfermedad en humanos, en especial en individuos infectados por VIH.⁷⁰ Estos microsporidios se distinguen por su tamaño, morfología nuclear y modo de división, así como por el sitio de proliferación intracelular (los microsporidios se multiplican libres en el citoplasma a dentro de vacuolas unidas a la membrana). A pesar de la ubicuidad de estos organismos en otras especies, no se sabe la manera como se infectan los humanos. Debido a que casi todas las infecciones por microsporidios detectadas en humanos ocurren en huéspedes inmunosuprimidos, no se conoce la frecuencia con la que se infectan los pacientes inmunocompetentes o si en éstos últimos las infecciones son asintomáticas o autolimitadas.

El cuadro clínico de la enfermedad atribuible a los microsporidios es amplio y el estado de la enfermedad parece depender de la especie infectante y de la función inmunológica del huésped. Las infecciones causadas por microsporidios más frecuentes son las de *Enterocytozoon bienewisi* en pacientes infectados por VIH. Entre los pacientes con infección por VIH, cada vez se reconocen más infecciones intestinales por *E. bienewisi* y *Encephalitozoon intestinalis* (antes *Septata intestinalis*) que causan diarrea crónica.^{71,72} En estos pacientes *E. bienewisi* y *E. intestinalis* pueden infectar las vías biliares, causando colangitis. Las especies *Encephalitozoon* han provocado queratoconjuntivitis caracterizada por queratopatía epitelial con puntillero burdo en pacientes infectados por VIH, mientras que las especies *Vittaforma* y *Nosema* se han relacionado con queratitis del estroma en algunos pacientes VIH seronegativos. Los microsporidios *Encephalitozoon* se han asociado también con peritonitis, hepatitis o infecciones nasales y sinusales en pacientes infectados por VIH y las especies *Trachipleistophora* y *Pleistophora* han causado miositis.

El tamaño tan pequeño de los microsporidios, que son organismos gram positivos con esporas maduras que miden 0.5 a 2 por 1 a 4 micras, dificulta la detección del parásito, y muchas infecciones han requerido de examen del tejido por microscopía electrónica para realizar el diagnóstico. Las esporas intracelulares pueden detectarse también por microscopía de luz si los tejidos se tiñen con hematoxilina-eosina, Giemsa o tinción de Gram. Los microsporidios intestinales parecen distribuirse en parches y pueden no detectarse en los tejidos biopsiados, pero un método basado en la tinción del cromotipo y los métodos de tinción de fluorocromo Uritex 2B facilitan la detección de las esporas en frotis de heces o de aspirado duodenal.

Para las infecciones intestinales con *E. intestinalis*, el albendazol oral es benéfico y curativo. Las infecciones por *E. bienewisi* responden menos, aunque los pacientes pueden presentar mejoría sintomática sin erradicación de la infección.^{71,72} Para la queratoconjuntivitis causada por *Encephalitozoon hellem* se emplea el tratamiento tópico con suspensión de fumagilina.²⁶

Infecciones por amibas de vida libre

Aunque algunas amibas como *E. histolytica* no pueden sobrevivir y replicarse fuera de los animales huéspedes, la mayor parte de las amibas son de vida libre en el suelo y el agua. Las amibas del género *Naegleria* y *Acanthamoeba* pueden causar meningitis aguda, meningoencefalitis aguda y meningoencefalitis granulomatosa crónica.⁷³

Las especies *Acanthamoeba* se reconocen cada vez más como causa de queratitis⁷⁴ y, en un pequeño número de pacientes infectados por VIH, de enfermedad diseminada con manifestaciones cutáneas.⁷⁵ Estos microorganismos han sido aislados del agua, polvo del aire, tuberías calientes y soluciones salinas empleadas para limpiar los lentes de contacto. Los factores relacionados con el desarrollo de queratitis amibiana incluyen la falta de desinfección de lentes de contacto, el antecedente de traumatismo corneal leve y la exposición a tierra o agua estancada. Las lesiones suelen ser crónicas y muy dolorosas y

consisten en uveítis anterior variable, erosión epitelial, escleritis y queratitis infiltrativa del estroma, que a menudo tiene forma de anillo. Las lesiones son refractarias a los medicamentos antimicrobianos habituales y deben distinguirse de la queratitis producida por virus herpes simple. El diagnóstico se confirma por el examen microscópico de raspados corneales teñidos con Giemsa o tricrómico y mediante el uso de tinción indirecta con anticuerpos inmunofluorescentes de raspados corneales. Las amibas pueden cultivarse al inocular el tejido corneal en agar no nutritivo sembrado con *E. coli*.

La queratitis por *Acanthamoeba* puede ser tratada con esquemas tópicos con uno o varios fármacos como biguanida de polihexametileno, isetionato de propamidina y clotrimazol.⁷⁴

Leishmaniasis

Los protozoarios del género *Leishmania*, parásitos intracelulares obligados, producen una amplia gama de enfermedades en el hombre, que van desde la forma visceral generalizada, hasta las lesiones difusas o circunscritas de la piel y membranas mucosas. Cuatro especies de *Leishmania* parasitan al hombre: *L. donovani*, *L. tropica*, *L. mexicana* y *L. braziliensis*. Los síndromes clínicos que resultan de la infección dependen tanto del tropismo de la especie de protozoarios como de la respuesta inmunológica, principalmente celular, del huésped.

LEISHMANIASIS VISCERAL

Etiología y epidemiología

El complejo de especies *L. donovani* incluye varias especies (v.gr., *L. infantum* y *L. chagasi*). Estas especies causan la leishmaniasis visceral o kala-azar, que es endémica en varias zonas de la India, China, Centro y Sudamérica, Este y Oeste de Africa, y de los países que circundan el Mediterráneo. Los vectores son moscas del género *Phlebotomus* y la especie varía en las diferentes áreas. En la India no se conocen reservorios no humanos, pero en las otras regiones se ha observado la infección de otros mamíferos, como perros, zorros y roedores salvajes.

Patogenia

La mordedura del insecto introduce en el huésped promastigotes flagelados de *L. donovani*. Después de ser fagocitados por macrófagos del sistema reticuloendotelial, se transforman en amastigotes que se reproducen dentro de las células fagocíticas. Los amastigotes, que se liberan al morir la célula huésped, se diseminan por vía hematógena e infectan otras células reticuloendoteliales en el hígado, el bazo, los ganglios linfáticos, la médula ósea y la piel.

Diagnóstico

Cuadro clínico Los síntomas tienen un desarrollo gradual a lo largo de varios meses después de la infección; la enfermedad se caracteriza por debilidad, mareo, pérdida de peso, diarrea y estreñimiento. Casi siempre hay fiebre, que presenta dos elevaciones diarias, y en algunas ocasiones se acompaña de calosfríos y diaforesis. Conforme la enfermedad progresa hay crecimiento del hígado y del bazo; este último llega a alcanzar la fosa iliaca. Cuando los macrófagos de la médula ósea son parasitados se desarrollan anemia y leucopenia. El paciente trombocitopénico sangra por las encías, la nariz y el tubo digestivo, en la piel pueden aparecer equimosis y petequias. La muerte es secundaria a infecciones bacterianas agregadas, anemia grave o hemorragia incontrolable. La infección latente se vuelve a manifestar durante la inmunopresión y la leishmaniasis visceral puede desarrollarse como infección oportunista en pacientes infectados por VIH. En estos pacientes los parásitos pueden localizarse en sitios no habituales, incluyendo la laringe y el tubo digestivo.

Estudios de laboratorio Los hallazgos de laboratorio que sugieren el diagnóstico de leishmaniasis visceral, cuando se observan en un paciente con fiebre, hepatosplenomegalia e historia de haber visitado las zonas endémicas, son los

siguientes: anemia, leucopenia, trombocitopenia, hiperglobulinemia e hipoalbuminemia. El diagnóstico definitivo requiere del cultivo del microorganismo en medio de Novy-MacNeal-Nicolle (NNN) o algún otro medio específico, o bien la observación microscópica de los cuerpos de Leishman Donovan (amastigotes) en los frotis de tejido. En la mayoría de los casos el diagnóstico puede establecerse examinando aspirados de médula ósea. También es muy sensible para el diagnóstico la punción esplénica, pero tiene mucho riesgo. Otros lugares de donde puede obtenerse material para el diagnóstico son el hígado o los ganglios linfáticos afectados.

Tratamiento

El estibogluconato de sodio (antimonio pentavalente) es el tratamiento de elección para la mayoría de los casos de leishmaniasis, y está disponible en los EUA como Pentostam a través del Servicio de Medicamentos de los CDC en EUA (404-639-3670 en días hábiles y 404-639-2888 durante la noche y fines de semana) [ver cuadro, Información sobre infecciones por protozoarios en internet].²⁶ Cuando el tratamiento inicial del kala-azar con estibogluconato de sodio fracasa, puede emplearse anfotericina B o pentamidina.²⁶ El kala-azar resistente al estibogluconato de sodio puede también responder al tratamiento con anfotericina B liposomal.⁷⁶

LEISHMANIASIS CUTÁNEA Y MUCOCUTÁNEA

Etiología y epidemiología

La leishmaniasis cutánea del Viejo Mundo es causada por tres especies de *Leishmania* que pertenecen al complejo *L. tropica*: *L. tropica* existe en el Medio Oriente y en el litoral del Mediterráneo, *L. major* se encuentra en el Medio Oriente, Arabia, la antes Unión Soviética, India y la región Sub-Sahara de Africa, y *L. aethiopica* se encuentra sobre todo en Etiopía y Kenya. Las moscas del género *Phlebotomus* son los vectores principales, aunque el contacto directo con una persona enferma puede también ser infectante. Las infecciones que son causadas por *Leishmania* pueden ser adquiridas por viajeros, así como por personal militar y otras personas que residan en áreas endémicas. El personal militar asignado al Medio Oriente puede adquirir leishmaniasis cutánea por *L. major*, así como infecciones viscerales por *L. tropica*.

La leishmaniasis del Nuevo Mundo se debe a infección por parásitos pertenecientes al grupo *L. mexicana* o *L. viannia*. El cuadro clínico varía de acuerdo con la naturaleza del microorganismo infectante, que a su vez es específico de las diferentes regiones de América del Norte, del Centro y del Sur [ver tabla 2]. En las áreas de Centro y Sudamérica la infección por microorganismos del complejo *L. mexicana* produce una leishmaniasis cutánea. Se han informado algunos casos de leishmaniasis autóctona de este tipo en Texas. La infección con algunas de las cepas de *L. viannia* que son endémicas en varias áreas de Sudamérica, causa leishmaniasis cutánea, pero con el tiempo pueden evolucionar a una forma mucocutánea. La forma mucocutánea de esta leishmaniasis (espundia) afecta principalmente la mucosa nasal y de la orofaringe, y en algunos casos puede ser mortal. Todos estos parásitos de leishmania del Nuevo Mundo son también flebotomos, aunque el contacto directo con una persona enferma también puede transmitir la infección. Varios mamíferos de vida salvaje son los reservorios naturales del microorganismo.

Tabla 2 Leishmaniasis cutáneas del Nuevo Mundo

<i>Parásito</i>	<i>Enfermedad que produce en el hombre</i>	<i>Zonas geográficas</i>
Complejo de <i>Leishmania braziliensis</i>		
<i>L. braziliensis</i>	En general produce unas o pocas lesiones, que son muy grandes, persistentes y desfigurantes; es frecuente que afecte a la mucosa nasofaríngea (espundia).	Brasil, Perú, Ecuador, Bolivia, Venezuela, Paraguay, Colombia y norte de Argentina
<i>L. guyanensis</i>	Pian bois; lesiones cutáneas múltiples que a menudo se diseminan a lo largo de los linfáticos.	Guyana, surinam, Guyana Francesa y norte de Brasil.
<i>L. panamensis</i>	En general se produce una lesión única que ocasionalmente se disemina por vía infática; es raro que afecte la nasofaringe	Panamá, y posiblemente Costa Rica y Colombia
<i>L. peruviana</i>	Uta, Lesiones cutáneas únicas y autolimitadas; no afecta a la nasofaringe.	Vertiente occidental de los Andes peruanos; región montañosa de Argentina.
Complejo de <i>Leishmania mexicana</i>		
<i>L. mexicana</i>	Afecta con frecuencia al pabellón auricular (úlceras de los chicleros, úlcera de la Bahía); erosiones cutáneas únicas o pocas, sin afectar a la nasofaringe; la leishmaniasis cutánea difusa es rara .	México, Belice, Guatemala y sur de los Estados Unidos .
<i>L. amazonensis</i>	La infección del hombre es muy rara; las lesiones son únicas o escasas, pero puede producir leishmaniasis cutánea difusa .	Cuenca del Amazonas y áreas vecinas en Brasil, Trinidad, Venezuela, Panamá.
<i>L. pifanoi</i>	Leishmaniasis cutánea simple y difusa.	Venezuela.
<i>L. garnhami</i>	Leishmaniasis cutánea simple.	Andes venezolanos.
<i>Leishmania spp.</i> (indeterminadas)	Leishmaniasis cutánea simple y difusa.	República Dominicana.

Patogenia

Tanto la leishmaniasis del Viejo Mundo como la del Nuevo Mundo se inician con la mordedura de un flebotomo, que inyecta los promastigotes al huésped. Entonces el microorganismo penetra en los macrófagos y en las células endoteliales, se convierte en amastigotes y se multiplica. En el sitio de la picadura se desarrolla una respuesta inflamatoria granulomatosa.

Con la isquemia local la lesión se ulcera y la infección bacteriana del área necrótica extiende la ulceración.

En la leishmaniasis cutánea del Viejo Mundo el periodo de incubación dura semanas o meses, después de los cuales se forma una pápula en el lugar de la picadura. La lesión inicial puede resolverse espontáneamente, pero en general progresa hacia la ulceración, formándose una placa eritematosa circular, con diámetro de varios centímetros y borde elevado [ver figura 3]. La infección bacteriana agregada puede producir linfadenopatía regional. Las lesiones suelen ser únicas, pero las picaduras múltiples pueden producir varias lesiones concomitantes. La resolución de las lesiones es lenta y en ocasiones tarda más de un año.

Figura 3
Leishmaniasis: lesión cutánea

Diagnóstico

Cuadro clínico La infección por *L. mexicana* produce una o varias lesiones localizadas en las áreas expuestas del organismo, como la cara y los pabellones auriculares.⁷⁷ Las úlceras cicatrizan en forma espontánea en un periodo de 6 meses, pero si se localizan en los pabellones auriculares pueden causar gran destrucción tisular. La infección por *L. viannia* provoca lesiones en la piel o mucosas que pueden ser múltiples y muy grandes, sobre todo cuando tienen infección agregada por bacterias. Las lesiones cutáneas causadas por *L. braziliensis* cicatrizan en forma espontánea con mucho menos frecuencia que las ocasionadas por *L. mexicana*.⁷⁷ En ocasiones las lesiones se diseminan por los vasos linfáticos de los brazos o piernas, o se extienden en forma local y afectan las mucosas. Después de un periodo de meses o años pueden encontrarse lesiones metastásicas en las mucosas de nariz y boca. Las úlceras en estos lugares pueden erosionar el tabique nasal y el paladar duro y blando. Algunos pacientes mueren por desnutrición o infecciones bacterianas agregadas.

La leishmaniasis cutánea difusa se ha observado en Etiopía, Venezuela, Brasil y la República Dominicana. En estos casos el nódulo inicial no se ulcera, sino que aparecen múltiples nódulos diseminados en todo el cuerpo. En las lesiones los microorganismos son muy abundantes. Esta forma diseminada de leishmaniasis se asocia con un defecto en la inmunidad celular, similar al que se observa en la lepra lepromatosa.

Estudios de laboratorio El diagnóstico definitivo se basa en la observación de amastigotes en frotis de tejidos teñidos en forma adecuada [ver figura 4], obtenidos mediante la biopsia o raspado del borde de las úlceras. Otra alternativa diagnóstica consiste en cultivar las amastigotes en medio NNN, inoculándolo en forma directa con material de las úlceras. El uso de sondas de ADN basado en el ADN cinetoplástico del parásito ha permitido la detección de microorganismos que podrían pasar desapercibidos en la sección histológica o los cultivos. Así mismo, esta técnica constituye un método rápido para determinar si la especie es *L. mexicana* o *L. viannia*. A diferencia de los amastigotes de *L. tropica* y *L. mexicana*, que son abundantes en las lesiones y fáciles de cultivar, los amastigotes de *L. viannia* son escasos y difíciles de cultivar, sobre todo en el paciente con leishmaniasis monocutánea. Los microorganismos de las tres especies no pueden distinguirse por su morfología y cuando se desea el diagnóstico de la especie deben utilizarse estudios inmunológicos especializados, enzimáticos o del ácido nucleico del parásito. La prueba cutánea (intradermoreacción) con leishmanina es positiva en todos los casos, excepto en la leishmaniasis cutánea diseminada.

Figura 4
Amastigotes

Tratamiento

Aunque los compuestos anionales pentavalentes, estibogluconato de sodio [*ver antes*, Leishmaniasis visceral] y antimonato de meglumina (Glucantime), son los tratamientos de elección para la leishmaniasis cutánea del Nuevo y Viejo Mundo,²⁶ no se han establecido en definitiva los esquemas terapéuticos óptimos con éstos u otros agentes. Las diferentes especies y cepas geográficas de *Leishmania* responden en forma distinta al tratamiento y tienen diferente capacidad para causar enfermedad mucosa o cicatrizar en forma espontánea. Además, es difícil distinguir las especies infecciosas solo por clínica. Por lo tanto, no se ha logrado avanzar en el desarrollo de esquemas de tratamiento adecuados. La División de Enfermedades Parasitarias de los CDC de los EUA proporcionan orientación sobre el tratamiento de la leishmaniasis [*ver cuadro*, Información sobre infecciones por protozoarios en internet].

Tripanosomiasis

La infección por el protozoario flagelado *Trypanosoma cruzi* produce la tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas, que tiene una forma aguda y otra crónica.⁷⁸

Etiología y epidemiología

Dos fases de *T. cruzi* son capaces de infectar a los mamíferos, los tripanosomas, que se encuentran en la sangre, y los amastigotes, que se localizan dentro de las células infectadas. Varios géneros de chinches, triatomídeos o reduvídeos transmiten el parásito; estos vectores se conocen comúnmente como chinches asesinas por ser predatorias de otros insectos u hemicípteros por su predilección por morder la cara de sus víctimas. Los reservorios no humanos son gatos, perros, ratas, mapaches y armadillos. El patrón de transmisión de *T. cruzi* es diferente según la zona y depende de la especie de reduvídeo que prevalezca en la región, de los reservorios silvestres y domésticos y de las viviendas. Los insectos vectores habitan los orificios y nichos de las paredes, y los cancelos de las puertas de las viviendas mal construidas. Los animales infectados que habitan en los alrededores de las viviendas rurales son los que transmiten el agente a los vectores. Por las noches los vectores salen y se alimentan de la sangre de las personas que duermen, produciéndoles picaduras en las áreas expuestas, principalmente la cara. Durante el acto de chupar sangre, los insectos defecan, y sus heces contienen tripanosomas metacíclicos en estado infectante, que entran en el huésped a través de la herida producida por la picadura, por lesiones cutáneas, o atravesando la mucosa de las conjuntivas y los labios.

Aunque en los Estados Unidos existen los vectores reduvídeos, y también se han demostrado mamíferos infectados, parece ser que las condiciones generales de vivienda impiden que aparezca la transmisión a los humanos. Sólo se han notificado algunos pocos casos autóctonos de enfermedad de Chagas en los Estados Unidos.⁷⁸ En las zonas rurales de Centro y Sudamérica las infecciones son frecuentes cuando las condiciones del medio propician el contacto entre el vector y el huésped humano. Además, la infección se puede transmitir a través de transfusiones de sangre o sus productos, a través de la placenta y, en raros casos, por la ingestión de alimentos contaminados con deyecciones infectadas.

Patogenia

Se han descrito dos formas de enfermedad de Chagas. La forma aguda se desarrolla inmediatamente después de la infección, y afecta sobre todo a los niños de las áreas endémicas.⁷⁸ Después de algunos días de inóculo, aparece una lesión eritematosa indurada en el lugar de entrada del microorganismo que se denomina chagoma. Cuando el lugar de entrada es la conjuntiva ocurre una conjuntivitis unilateral, edema periocular y linfadenopatía preauricular que en conjunto constituyen el denominado signo de romaña. Después de dos semanas los tripanosomas aparecen en la sangre y a través de ella infectan las células, principalmente las de origen mesenquimatoso, donde se multiplican en su forma de amastigotes. La proliferación excesiva produce un pseudoquistes celular, que al romperse libera tanto tripanosomas como amastigotes.

Diagnóstico

Cuadro clínico Durante esta fase aguda el huésped experimenta un cuadro de fiebre continua o intermitente, una erupción evanescente semejante a la del sarampión, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, edema sin fovea en la cara y extremidades, nódulos subcutáneos dolorosos denominados chagomas hematógenos y, en los niños, diarrea. En los casos graves puede presentarse miocarditis y meningoencefalitis mortales. La fase aguda de la enfermedad es autolimitada, los síntomas desaparecen y los parásitos ya no pueden detectarse en la sangre del huésped.

La forma crónica de la enfermedad de Chagas se hace aparente después de una infección aguda o más frecuente subclínica. En general se observa en la segunda o tercera décadas de la vida y progresa en las décadas posteriores. Las complicaciones crónicas de la enfermedad de Chagas son producto de la destrucción de los ganglios del sistema nervioso autónomo, y de la miositis; la patogenia de tales lesiones se desconoce. El órgano que con mayor frecuencia se afecta es el corazón,⁷⁸ que sufre hipertrofia biventricular y miocarditis con infiltrado mononuclear. Los trastornos del ritmo que se asocian al daño cardíaco suelen ser bloqueo de rama derecha del haz de His, bloqueo completo o incompleto de la conducción aurículoventricular y presencia de contracciones ventriculares prematuras. Ha ocurrido muerte súbita en pacientes con enfermedad de Chagas, y también defunciones por complicación de insuficiencia cardíaca congestiva.

El tubo digestivo es el segundo lugar de afección en frecuencia.⁷⁸ La enfermedad produce denervación, con los consiguientes trastornos de la motilidad y dilatación, siendo frecuente encontrar megaesófago y megacolon.

Las infecciones congénitas producen nacimientos prematuros, con niños que presentan hepatoesplenomegalia, distensión abdominal, cardiomegalia, megaesófago y meningoencefalitis. En los pacientes infectados por VIH la reactivación de la enfermedad de Chagas puede provocar masas cerebrales y, en pacientes con infecciones agudas, encefalitis necrosante.

Estudios de laboratorio En la fase aguda de la enfermedad de Chagas es usual encontrar leucocitosis superior a 18,000/mm³ (con un 70 a 90 por ciento de linfocitos), además de detectarse el parásito en la sangre. Se han podido observar los parásitos en movimiento en exámenes de sangre fresca sin teñir; cuando los frotis se tiñen con Giemsa, los parásitos se observan con forma de una C mayúscula. Si los frotis no muestran parásitos, se recomienda centrifugar varios centímetros cúbicos de sangre, lisando previamente los eritrocitos, y realizando nuevos frotis con sedimento. Los microorganismos pueden cultivarse en muestras de sangre en medio NNN o en agar sangre. Otra alternativa es inocular a algún roedor de laboratorio con sangre problema y vigilar estrechamente la aparición de parasitemia. La técnica de laboratorio más sensible que existe es el xenodiagnóstico, que por desgracia no es accesible a todos los laboratorios. La técnica consiste en alimentar reduvídeos cultivados en laboratorio con la sangre del paciente, si la sangre ingerida por los insectos contiene tripanosomas los insectos se infectarán, lo que se detecta por examen subsecuente de las heces en busca de los parásitos. La sangre que contiene tripanosomas es un material infeccioso y debe manejarse con precaución. Los CDC pueden realizar, a solicitud del médico, una prueba de fijación de complemento que es de ayuda diagnóstica en la fase aguda.

En la fase crónica de la enfermedad de Chagas la radiografía de tórax puede mostrar cardiomegalia biventricular y datos de insuficiencia cardíaca congestiva. Es frecuente encontrar alteraciones electrocardiográficas. De los otros métodos, sólo el xenodiagnóstico es capaz de detectar la parasitemia. La prueba de fijación de complemento puede ser positiva, pero sólo indica una infección previa, y no establece una correlación entre los hallazgos clínicos y una enfermedad de Chagas activa.

Tratamiento

Aún no se ha establecido el tratamiento óptimo de la enfermedad de Chagas. El nifurtimox (disponible por medio de los CDC) elimina la parasitemia [ver cuadro, Información sobre infecciones por protozoarios en internet]. Se recomienda su

administración en pacientes con fase aguda y en pacientes con fase crónica y parasitemia demostrada.²⁶ Los efectos colaterales son frecuentes, incluyendo anemia hemolítica en pacientes con deficiencia de G6PD, neuritis periférica y psicosis. Las complicaciones cardiovasculares y gastrointestinales de la fase crónica se manejan con medicamentos, aunque en ocasiones se requiere cirugía para el megacolon.

TRIPANOSOMIASIS AFRICANA

Etiología y epidemiología

La tripanosomiasis africana o enfermedad del sueño, es una parasitosis aguda o crónica causada por hemoflagelados del género *Trypanosoma*. La enfermedad es endémica en un ancho cinturón que atraviesa África Ecuatorial. Dos variedades infectan al hombre: la tripanosomiasis del África Occidental se presenta en los bosques de la porción Occidental y Central de África, y es causada por *T. brucei gambiense*, un parásito que no tiene reservorio animal importante. En cambio, *T. brucei rhodesiense*, que produce la enfermedad del sueño de África Oriental, sí tiene reservorios animales, en especial de vida salvaje. Los visitantes de los parques nacionales tienen riesgo de adquirir este tipo de tripanosomiasis.⁷⁹ Ambas tripanosomiasis africanas son transmitidas por varias especies de moscas tsé-tsé (del género *Glossina*).

Diagnóstico

Cuadro clínico Después de un período de incubación que varía entre unos cuantos días a un par de semanas, aparece el chancro tripanosómico en el lugar de la picadura de la mosca tsé-tsé, localizado en áreas expuestas de la piel.⁷⁹ El chancro en un principio es una pápula, que evoluciona en 2 semanas hacia un nódulo doloroso e inflamado que se resuelve espontáneamente. Aunque el chancro tripanosómico es común en pacientes no africanos, rara vez se observa en pacientes africanos.

Sigue después la fase hemolinfática de la enfermedad, en la que los protozoarios invaden el torrente sanguíneo y los ganglios linfáticos. Los síntomas que acompañan esta fase se desarrollan con lentitud en los africanos y consisten en fiebre, linfadenopatía, debilidad y cefalea. En cambio, en los no africanos el inicio es súbito y a menudo coincide con el desarrollo del chancro. En estos últimos llaman la atención los periodos febriles que duran de 1 a 7 días, y que recurren después de cortos periodos afebriles. A la fiebre se asocian otros síntomas: calosfríos, cefalea, malestar general y anorexia. La linfadenopatía, con ganglios blandos y no dolorosos, es más frecuente en la tripanosomiasis de África Occidental, e incluye los ganglios de las cadenas cervicales posteriores (signo de Winterbottom). También se presenta una erupción típica, que se observa mejor en los individuos de color claro, y aparece entre la sexta y octava semana de la infección, caracterizada por máculas eritematosas, circinadas y evanescentes, de predominio en el tronco.

La siguiente fase en la tripanosomiasis africana es la invasión del sistema nervioso central, produciendo una meningoencefalitis o meningomielitis difusa. En la tripanosomiasis del África Occidental, que tiene una evolución muy lenta, los síntomas de la enfermedad del sueño se desarrollan varios años después de la infección. La debilidad e indiferencia al medio evolucionan hacia el coma y la muerte por inanición o enfermedades intercurrentes. Por el contrario, en la tripanosomiasis del África Oriental la evolución es más rápida y la fase neurológica se presenta en forma temprana. Aún antes de que exista afección del sistema nervioso central es frecuente encontrar somnolencia, cambios de la personalidad y dificultad para concentrarse. En la tripanosomiasis del África Oriental puede haber pancarditis durante la fase aguda, que puede producir la muerte antes de la fase neurológica. Debido a que la tripanosomiasis del África Oriental puede adquirirse al visitar los parques y reservas de animales y es una enfermedad aguda y febril, es frecuente que se confunda con el paludismo. La enfermedad del sueño debe considerarse en el diagnóstico diferencial de cualquier proceso febril que aparece en el paciente que regresa de un área endémica.

Estudios de laboratorio El recuento leucocitario es normal, pero puede existir una mononucleosis de 50 al 70 por

ciento. Los niveles séricos de IgM se elevan de 1 a 2 semanas después del comienzo de la parasitemia y pueden alcanzar hasta 7 veces los valores normales. El diagnóstico definitivo se hace por observación de los tripanosomas en la sangre, médula ósea, líquido de los ganglios infectados o líquido cefalorraquídeo previamente centrifugado. Los microorganismos teñidos con Wright, Giemsa o tinción de Leishman, pueden observarse en los frotis tomados del chancro hasta 48 horas antes de que aparezcan en la sangre. Si el examen en sangre periférica no es diagnóstico, los protozoarios pueden encontrarse en aspirados de ganglios linfáticos infectados, o en leucocitos del sobrenadante de una muestra de sangre centrifugada. Incluso en los casos en que no hay síntomas neurológicos, debe investigarse la enfermedad del sistema nervioso central mediante punción lumbar, y aun cuando no se observen los tripanosomas en el centrifugado del líquido cefalorraquídeo, la elevación del recuento celular, de las proteínas o de la fracción IgM, habla en favor de enfermedad neurológica.

Tratamiento El eflornitine ha demostrado ser eficaz para las infecciones por *T. brucei gambiense*,^{2,23} incluso las que son refractarias al agente arsenical melarsoprol. El eflornitine es el tratamiento de elección para los estadios hemolinfático temprano y tardío del SNC de la tripanosomiasis de Africa Occidental.²⁶ Debido a que este medicamento puede causar anemia, leucopenia y trombocitopenia, deben realizarse citologías hemáticas dos veces por semana durante el tratamiento. El eflornitine no ha sido eficaz para las infecciones por *T. brucei rhodesiense*. El estadio temprano de la tripanosomiasis de Africa Oriental se trata con suramina, y el estadio de SNC con melarsoprol.²⁶ Ambos medicamentos pueden solicitarse en los EUA en el Servicio de Medicamentos de los CDC [ver cuadro, Información sobre infecciones por protozoarios en internet].

Reconocimientos

Figura 1 Seward Hung.

Bibliografía

1. Joiner KA, Dubremetz JF: *Toxoplasma gondii*: a protozoan for the nineties. Infect Immun 61:1169, 1993 [PMID 8454321]
2. Teutsch SM, Juranek DD, Sulzer A, et al: Epidemic toxoplasmosis associated with infected cats. N Engl J Med 300:695, 1979 [PMID 763300]
3. Benenson MW, Takafuji ET, Lemon SM, et al: Oocyst-transmitted toxoplasmosis associated with ingestion of contaminated water. N Engl J Med 307:666, 1982 [PMID 7110216]
4. Krick JA, Remington JS: Current concepts in parasitology: toxoplasmosis in the adult-an overview. N Engl J Med 298:550, 1978 [PMID 342953]
5. Stray-Pedersen B: A prospective study of acquired toxoplasmosis among 8,043 pregnant women in the Oslo area. Am J Obstet Gynecol 136:399, 1980

6. Beach PG: Prevalence of antibodies to *Toxoplasma gondii* in pregnant women in Oregon. J Infect Dis 140:780, 1979
7. Guerina NG, Hsu H, Meissner C, et al: Neonatal serologic screening and early treatment for congenital *Toxoplasma gondii* infection. N Engl J Med 330:1858, 1994 [PMID 7818637]
8. Wong S, Remington JS: Toxoplasmosis in pregnancy. Clin Infect Dis 18:853, 1994 [PMID 8086543]
9. Hohlfield P, Daffos F, Costa J, et al: Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with a polymerase-chain-reaction test on amniotic fluid. N Engl J Med 331:695, 1994 [PMID 8058075]
10. McAuley J, Boyer KM, Patel D, et al: Early longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis: the Chicago Collaborative Treatment Trial. Clin Infect Dis 18:38, 1994 [PMID 8054436]
11. McCabe R, Remington JS: Toxoplasmosis: the time has come (editorial). N Engl J Med 318:313, 1988
12. Daffos F, Forestier F, Capella-Pavlovsky M, et al: Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis. N Engl J Med 318:271, 1988 [PMID 3336419]
13. Nussenblatt RB, Belfort R Jr: Ocular toxoplasmosis. JAMA 271:304, 1994 [PMID 8295291]
14. McCabe RE, Brooks RG, Dorfman RF, et al: Clinical spectrum in 107 cases of toxoplasmic lymphadenopathy. Rev Infect Dis 9:754, 1987 [PMID 3326123]
15. Mawhorter SD, Efron D, Blinkhorn R, et al: Cutaneous manifestations of toxoplasmosis. Clin Infect Dis 14:1084, 1992 [PMID 1600010]
16. Montoya JG, Remington JS: Studies on the serodiagnosis of toxoplasmic lymphadenitis. Clin Infect Dis 20:781, 1995 [PMID 7795074]
17. Luft BJ, Remington JS: Acute *Toxoplasma* infection among family members of patients with acute lymphadenopathic toxoplasmosis. Arch Intern Med 144:53, 1984 [PMID 6691774]
18. Hunter CA, Remington JS: Immunopathogenesis of toxoplasmic encephalitis. J Infect Dis 170:1057, 1994

19. Luft BJ, Naot Y, Araujo FG, et al: Primary and reactivated toxoplasma infection in patients with cardiac transplants: clinical spectrum and problems in diagnosis in a defined population. *Ann Intern Med* 99:27, 1983 [PMID 6344718]
20. Israelski DM, Remington JS: Toxoplasmosis in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 17(suppl2):S423, 1993
21. Pomeroy C, Filice GA: Pulmonary toxoplasmosis: a review. *Clin Infect Dis* 14: 863, 1992 [PMID 1576281]
22. Shepp DH, Hackman RC, Conley FK, et al: *Toxoplasma gondii* reactivation identified by detection of parasitemia in tissue culture. *Ann Intern Med* 103:218, 1985 [PMID 3893254]
23. Hofflin JM, Remington JS: Tissue culture isolation of *Toxoplasma* from blood of a patient with AIDS. *Arch Intern Med* 145:925, 1985 [PMID 3994469]
24. Luft BJ, Remington JS: Toxoplasmic encephalitis in AIDS. *Clin Infect Dis* 15: 221, 1992
25. Rabaud C, May T, Amiel C, et al: Extracerebral toxoplasmosis in patients infected with HIV: a French national study. *Medicine (Baltimore)* 73:306, 1994 [PMID 7984082]
26. Luft BJ, Brooks RG, Conley FK, et al: Toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immune deficiency syndrome. *JAMA* 252:913, 1994
27. Wallace MR, Rossetti RJ, Olson PE: Cats and toxoplasmosis risk in HIV-infected adults. *JAMA* 269:76, 1993 [PMID 8416410]
28. Richards FO Jr, Kovacs JA, Luft BJ: Preventing toxoplasmic encephalitis in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 21 (suppl 1):S49, 1995
29. Milligan SA, Katz MS, Craven PC, et al: Toxoplasmosis presenting as panhypopituitarism in a patient with the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Med* 77:760, 1984
30. Knobel H, Guelar A, Graus F, et al: Toxoplasmic encephalitis with normal CT scan and pathologic MRI. *Am J Med* 99:220, 1995 [PMID 7625428]
31. Pierce MA, Johnson MD, Maciunas RJ, et al: Evaluating contrast-enhancing brain lesions in patients with AIDS by using positron emission tomography. *Ann Intern Med* 123:594, 1995

32. Potasman I, Resnick L, Luft BJ, et al: Intrathecal production of antibodies against *Toxoplasma gondii* in patients with toxoplasmic encephalitis and the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med* 108:49, 1988 [PMID 3337515]
33. Shaw GM, Harper ME, Hahn BH: HTLV-III infection in brains of children and adults with AIDS encephalopathy. *Science* 227:177, 1985 [PMID 2981429]
34. Cohn JA, McMeeking A, Cohen W, et al: Evaluation of the policy of empiric treatment of suspected *Toxoplasma* encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 86:521, 1989 [PMID 2712059]
35. Araujo FG, Remington JS: Antigenemia in recently acquired acute toxoplasmosis. *J Infect Dis* 141:144, 1990
36. Rougier D, Ambroise-Thomas P: Detection of toxoplasmic immunity by multipuncture skin test with excretory-secretory antigen. *Lancet* 2:121, 1985 [PMID 2862318]
37. Lane HC, Laughon BE, Falloon J: Recent advances in the management of AIDS-related opportunistic infections. *Ann Intern Med* 120:945, 1994 [PMID 7909657]
38. Wynn RF, Leen CLS, Brettle RP: Azithromycin for cerebral toxoplasmosis in AIDS. *Lancet* 341:243, 1993 [PMID 8093526]
39. Kovacs JA: Efficacy of atovaquone in treatment of toxoplasmosis in patients with AIDS. The NIAID-Clinical Center Intramural AIDS Program. *Lancet* 340:637, 1992
40. Morris JT, Kelly JW: Effective treatment of cerebral toxoplasmosis with doxycycline. *Am J Med* 93:107, 1992 [PMID 1626560]
41. The TE Study Group: Assessment of therapy for *Toxoplasma* encephalitis. *Am J Med* 82:907, 1987
42. Leport C, Raffi F, Matheron S, et al: Treatment of central nervous system toxoplasmosis with pyrimethamine/sulfadiazine combination in 35 patients with the acquired immunodeficiency syndrome: efficacy of long-term continuous therapy. *Am J Med* 84:94, 1988 [PMID 3337134]
43. Rolston KVI, Hoy J: Role of clindamycin in the treatment of central nervous system toxoplasmosis. *Am J Med* 83:551, 1987
44. Dannemann BR, Israelski DM, Remington JS: Treatment of toxoplasmic encephalitis with intravenous clindamycin. *Arch Intern Med* 148:2477, 1988 [PMID 3190380]

45. Dannemann B, McCutchan JA, Israelski D, et al: Treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS: a randomized trial comparing pyrimethamine plus clindamycin to pyrimethamine plus sulfadiazine. *Ann Intern Med* 116:33, 1992 [PMID 1727093]
46. Luft BJ, Harner R, Korzun AH, et al: Toxoplasmic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 329:995, 1993 [PMID 8366923]
47. Podzamczar D, Miro JM, Bolao F, et al: Twice-weekly maintenance therapy with sulfadiazine- pyrimethamine to prevent recurrent toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 123:175, 1995 [PMID 7598298]
48. Rolston KVI: Clindamycin in cerebral toxoplasmosis (letter). *Am J Med* 85:284, 1988
49. Caumes E, Bocquet H, Guermonprez G, et al: Adverse cutaneous reactions to pyrimethamine/sulfadiazine and pyrimethamine/clindamycin in patients with AIDS and toxoplasmic encephalitis. *Clin Infect Dis* 21:656, 1995 [PMID 8527561]
50. Murphy K, Groarke M, O'Shaughnessy E, et al: Pyrimethamine alone as long-term suppressive therapy in cerebral toxoplasmosis. *Am J Med* 96:95, 1994 [PMID 8304371]
51. Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA, et al: A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced immunodeficiency infection. *N Engl J Med* 332:693, 1995
52. Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, et al: Once-weekly administration of dapsone/pyrimethamine vs. aerosolized pentamidine as combined prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 20:531, 1995
53. Ruebush TK II, Breman JG, Kaiser RL, et al: Selective primary health care: XXIV. Malaria. *Rev Infect Dis* 8:454, 1986
54. Wyler DJ: Malaria: overview and update. *Clin Infect Dis* 16:449, 1993
55. Zucker JR, Barber AM, Paxton LA, et al: Malaria surveillance-United States, 1992. *MMWR CDC Surveill Summ* 44(5):1, 1995
56. Guerrero IC, Weniger BC, Schultz MG: Transfusion malaria in the United States, 1972-1981. *Ann Intern Med* 99:221, 1983 [PMID 6349456]
57. Hulbert TV: Congenital malaria in the United States: report of a case and review. *Clin Infect Dis* 14:922, 1992

58. Thompson RG, Harper IA: Malaria in returning travellers (letter). *Br Med J* 1:1468, 1977 [PMID 861694]
59. Singal M, Shaw PK, Lindsay RC, et al: An outbreak of introduced malaria in California possibly involving secondary transmission. *Am J Trop Med Hyg* 26:1, 1977 [PMID 320891]
60. Transmission of *Plasmodium vivax* malaria-San Diego County, California, 1988 and 1989. *MMWR* 39:91, 1990
61. Brook JH, Genese CA, Bloland PB, et al: Brief report: malaria probably locally acquired in New Jersey. *N Engl J Med* 331:22, 1994 [PMID 8202097]
62. Layton M, Parise ME, Campbell CC, et al: Mosquito-transmitted malaria in New York City, 1993. *Lancet* 346:729, 1995 [PMID 7658873]
63. Lobel HO, Campbell CC, Schwartz IK, et al: Recent trends in the importation of malaria caused by *Plasmodium falciparum* into the United States from Africa. *J Infect Dis* 152:613, 1985
64. Svenson JE, MacLean JD, Gyorkos TW, et al: Imported malaria: clinical presentation and examination of symptomatic travelers. *Arch Intern Med* 155:861, 1995 [PMID 7717795]
65. White NJ, Warrell DA, Chanthavanich P, et al: Severe hypoglycemia and hyperinsulinemia in falciparum malaria. *N Engl J Med* 309:61, 1983
66. McLaughlin GL, Ruth JL, Jablonski E, et al: Use of enzyme-linked synthetic DNA in diagnosis of falciparum malaria. *Lancet* 1:714, 1987 [PMID 2882132]
67. Sethabutr O, Brown AE, Panyim S, et al: Detection of *Plasmodium falciparum* by polymerase chain reaction in a field study. *J Infect Dis* 166:145, 1992 [PMID 1607686]
68. Beadle C, Long GW, Weiss WR, et al: Diagnosis of malaria by detection of *Plasmodium falciparum* HRP-2 antigen with a rapid dipstick antigen-capture assay. *Lancet* 343:564, 1994 [PMID 7906328]
69. Tracey KJ: TNF and Mae West or: death from too much of a good thing. *Lancet* 345:75, 1995
70. Wyler DJ: Malaria chemoprophylaxis for the traveler. *N Engl J Med* 329:31, 1993

71. Drugs for parasitic infections. Med Lett Drugs Ther 32:23, 1990
72. Treatment with quinidine gluconate of persons with severe *Plasmodium falciparum* infection: discontinuation of parenteral quinine from CDC Drug Service. MMWR 40(RR-4):21, 1991
73. Phillips RE, Warrell DA, White NJ, et al: Intravenous quinidine for the treatment of severe falciparum malaria: clinical and pharmacokinetic studies. N Engl J Med 312:1273, 1985 [PMID 3887162]
74. Miller KD, Greenberg AE, Campbell CC: Treatment of severe malaria in the United States with a continuous infusion of quinidine gluconate and exchange transfusion. N Engl J Med 321:65, 1989
75. Hoffman SL, Rustama D, Punjabi NH, et al: High-dose dexamethasone in quinine-treated patients with cerebral malaria: a double-blind, placebo-controlled trial. J Infect Dis 158:325, 1988 [PMID 3042874]
76. Warrell DA, Looareesuwan S, Warrell MJ, et al: Dexamethasone proves deleterious in cerebral malaria: a double blind trial in 100 patients. N Engl J Med 306: 313, 1982 [PMID 7033788]
77. Phillips P, Nantel S, Benny WB: Exchange transfusion as an adjunct to the treatment of severe falciparum malaria: case report and review. Rev Infect Dis 12:1100, 1990 [PMID 2267486]
78. Gordeuk V, Thuma P, Brittenham G, et al: Effect of iron chelation therapy on recovery from deep coma in children with cerebral malaria. N Engl J Med 327:1473, 1992 [PMID 1406879]
79. Nosten F, ter Kuile FO, Luxemburger C, et al: Cardiac effects of antimalarial treatment with halofantrine. Lancet 341:1054, 1993 [PMID 8096959]
80. Hien TT, White NJ: Qinghaosu. Lancet 341:603, 1993 [PMID 8094838]
81. Watt G, Shanks GD, Edstein MD, et al: Ciprofloxacin treatment of drug-resistant falciparum malaria. J Infect Dis 164:602, 1991 [PMID 1869847]
82. McClean KL, Hitchman D, Shafran SD: Norfloxacin is inferior to chloroquine for falciparum malaria in northwestern Zambia: a comparative clinical trial. J Infect Dis 165:904, 1992
83. Sadig ST, Glasgow KW, Drakeley CJ, et al: Effects of azithromycin on malarial indices in the Gambia. Lancet 346:881, 1995

84. Shmuklarsky MJ, Boudreau EF, Pang LW, et al: Failure of doxycycline as a causal prophylactic agent against *Plasmodium falciparum* malaria in healthy nonimmune volunteers. *Ann Intern Med* 120:294, 1994 [PMID 8291822]
85. Pruthi RK, Marshall WF, Wiltsie JC, et al: Human babesiosis. *Mayo Clin Proc* 70:853, 1995 [PMID 7643639]
86. Persing DH, Herwaldt BL, Glaser C, et al: Infection with a babesia-like organism in Northern California. *N Engl J Med* 332:298, 1995 [PMID 7816065]
87. Weiss LM, Wittner M, Wasserman S, et al: Efficacy of azithromycin for treating *Babesia microti* infection in the hamster model. *J Infect Dis* 168:1289, 1993 [PMID 8228366]
88. Kappus KD, Lundgren RG Jr, Juranek DD, et al: Intestinal parasitism in the United States: update on a continuing problem. *Am J Trop Med Hyg* 50:705, 1994 [PMID 8024063]
89. Overturf GD: Endemic giardiasis in the United States-role of the daycare center. *Clin Infect Dis* 18:764, 1994
90. Moldwin RM: Sexually transmitted protozoal infections: *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, and *Giardia lamblia*. *Urol Clin North Am* 19:93, 1992
91. Mintz ED, Hudson-Wragg M, Mshar P, et al: Foodborne giardiasis in a corporate office setting. *J Infect Dis* 167:250, 1993 [PMID 8418177]
92. Quick R, Paugh K, Addiss D, et al: Restaurant-associated outbreak of giardiasis. *J Infect Dis* 166:673, 1992
93. Chute CG, Smith RP, Baron JA: Risk factors for endemic giardiasis. *Am J Public Health* 77:585, 1987
94. Moore AC, Herwaldt BL, Craun GF, et al: Surveillance for waterborne disease outbreaks-United States, 1991-1992. *MMWR CDC Surveill Summ* 42:1, 1993 [PMID 8232179]
95. Dykes AC, Juranek DD, Lorenz RA, et al: Municipal waterborne giardiasis: an epidemiologic investigation: beavers implicated as a possible reservoir. *Ann Intern Med* 92:165, 1980
96. Brodsky RE, Spencer HC Jr, Schultz MG: Giardiasis in American travelers to the Soviet Union. *J Infect Dis* 130:319, 1974 [PMID 4413575]

97. Nash TE, Herrington DA, Losonsky GA, et al: Experimental human infections with *Giardia lamblia*. J Infect Dis 156:974, 1987 [PMID 3680997]
98. Clyne CA, Eliopoulos GM: Fever and urticaria in acute giardiasis. Arch Intern Med 149:939, 1989
99. Hopkins RS, Juranek DD: Acute giardiasis: an improved clinical case definition for epidemiologic studies. Am J Epidemiol 133:402, 1991 [PMID 1994703]
100. Lengerich EJ, Addiss DG, Juranek DD: Severe giardiasis in the United States. Clin Infect Dis 18:760, 1994
101. Gunasekaran TS, Hassall E: Giardiasis mimicking inflammatory bowel disease. J Pediatr 120:424, 1992
102. Zimmerman SK, Needham CA: Comparison of conventional stool concentration and preserved-smear methods with Merifluor Cryptosporidium/Giardia Direct Immunofluorescence Assay and ProSpecT Giardia EZ Microplate Assay for detection of Giardia lamblia J Clin Microbiol 33:1942, 1995
103. Alles AJ, Waldron MA, Sierra LS, et al: Prospective comparison of direct immunofluorescence and conventional staining methods for detection of *Giardia* and *Cryptosporidium* spp. in human fecal specimens. J Clin Microbiol 33:1632, 1995
104. Drugs for parasitic infections. Med Lett Drugs Ther 37:99, 1995
105. Craft JC, Murphy T, Nelson JD: Furazolidone and quinacrine: comparative study of therapy for giardiasis in children. Am J Dis Child 135:164, 1981 [PMID 7468550]
106. Burtin P, Taddio A, Ariburnu O, et al: Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 172:525, 1995 [PMID 7856680]
107. Addiss DG, Juranek DD, Spencer HC: Treatment of children with asymptomatic and nondiarrheal *Giardia* infection. Pediatr Infect Dis J 10:843, 1991 [PMID 1823546]
108. Pickering LK, Morrow AL: Commentary. Pediatr Infect Dis J 10:846, 1991
109. Ongerth JE, Johnson RL, Macdonald SC, et al: Backcountry water treatment to prevent giardiasis. Am J Public Health 79:1633, 1989 [PMID 2817191]

110. Petri WA Jr, Clark CG, Diamond LS: Host-parasite relationships in amebiasis: conference report. J Infect Dis 169:483, 1994 [PMID 7908923]
111. Adams EB, MacLeod IN: Invasive amebiasis: I. Amebic dysentery and its complications. Medicine (Baltimore) 56:315, 1977
112. Chun D, Chandrasoma P, Kiyabu M: Fulminant amebic colitis: a morphologic study of four cases. Dis Colon Rectum 37:535, 1994 [PMID 8200230]
113. Adams EB, MacLeod IN: Invasive amebiasis: II. Amebic liver abscess and its complications. Medicine (Baltimore) 56:325, 1977
114. Peters RS, Gitlin N, Libke RD: Amebic liver abscess. Annu Rev Med 32:161, 1981 [PMID 7013659]
115. Katzenstein D, Rickerson V, Braude A: New concepts of amebic liver abscess derived from hepatic imaging, serodiagnosis, and hepatic enzymes in 67 consecutive cases in San Diego. Medicine (Baltimore) 61:237, 1982 [PMID 6806561]
116. Gomersall LN, Currie J, Jeffrey R: Amoebiasis: a rare cause of cardiac tamponade. Br Heart J 71:368, 1994 [PMID 8198889]
117. Veliath AJ, Bansal R, Sankaran V, et al: Genital amebiasis. Int J Gynaecol Obstet 25:249, 1987
118. Ralls PW, Barnes PF, Radin DR, et al: Sonographic features of amebic and pyogenic liver abscesses: a blinded comparison. AJR Am J Roentgenol 149:499, 1987 [PMID 3303877]
119. Radin DR, Ralls PW, Colletti PM, et al: CT of amebic liver abscess. AJR Am J Roentgenol 150:1297, 1988
120. Ralls PW, Henley DS, Colletti PM, et al: Amebic liver abscess: MR imaging. Radiology 165:801, 1987 [PMID 3317504]
121. Elizondo G, Weissleder R, Stark DD, et al: Amebic liver abscess: diagnosis and treatment evaluation with MR imaging. Radiology 165:795, 1987 [PMID 2891154]
122. McAuley JB, Herwaldt BL, Stokes SL, et al: Diloxanide furoate for treating asymptomatic *Entamoeba histolytica* cyst passers: 14 years' experience in the United States. Clin Infect Dis 15:464, 1992 [PMID 1520794]

123. Van Allan RJ, Katz MD, Johnson MB, et al: Uncomplicated amebic liver abscess: prospective evaluation of percutaneous therapeutic aspiration. *Radiology* 183:827, 1992 [PMID 1584941]
124. Ralls PW, Barnes PF, Johnson MB, et al: Medical treatment of hepatic amebic abscess: rare need for percutaneous drainage. *Radiology* 165:805, 1987 [PMID 3317505]
125. Singh JP, Kashyap A: A comparative evaluation of percutaneous catheter drainage for resistant amebic liver abscesses. *Am J Surg* 158:58, 1989 [PMID 2662790]
126. DeHovitz JA, Pape JW, Boncy M, et al: Clinical manifestations and therapy of *Isospora belli* infection in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 315:87, 1986 [PMID 3487730]
127. Pape JW, Verdier R-I, Johnson WD Jr: Treatment and prophylaxis of *Isospora belli* infection in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 320:1044, 1989
128. Weiss LM, Perlman DC, Sherman J, et al: *Isospora belli* infection: treatment with pyrimethamine. *Ann Intern Med* 109:474, 1988 [PMID 3261956]
129. MacKenzie WR, Hoxie NJ, Proctor ME, et al: A massive outbreak in Milwaukee of *Cryptosporidium* infection transmitted through the public water supply. *N Engl J Med* 331:161, 1994
130. McAnulty JM, Fleming DW, Gonzalez AH: A community-wide outbreak of cryptosporidiosis associated with swimming at a wave pool. *JAMA* 272:1597, 1994 [PMID 7966870]
131. Jokipii L, Jokipii AMM: Timing of symptoms and oocyst excretion in human cryptosporidiosis. *N Engl J Med* 315:1643, 1986 [PMID 2431315]
132. Koch KL, Phillips DJ, Aber RC, et al: Cryptosporidiosis in hospital personnel: evidence for person-to-person transmission. *Ann Intern Med* 102:593, 1985 [PMID 3885814]
133. Newman RD, Zu SX, Wuhib T, et al: Household epidemiology of *Cryptosporidium parvum* infection in an urban community in northeast Brazil. *Ann Intern Med* 120:500, 1994 [PMID 8311373]
134. DuPont HL, Chappell CL, Sterling CR, et al: The infectivity of *Cryptosporidium parvum* in healthy volunteers. *Cryptosporidium parvum* *N Engl J Med* 332:855, 1995

135. Current WL, Reese NC, Ernst JV, et al: Human cryptosporidiosis in immunocompetent and immunodeficient persons: studies of an outbreak and experimental transmission. *N Engl J Med* 308:1252, 1983
136. Wolfson JS, Richter JM, Waldron MA, et al: Cryptosporidiosis in immunocompetent patients. *N Engl J Med* 312:1278, 1985 [PMID 4039408]
137. Flanigan T, Whalen C, Turner J, et al: *Cryptosporidium* infection and CD4 counts. *Ann Intern Med* 116:840, 1992 [PMID 1348918]
138. Navin TR, Juranek DD: Cryptosporidiosis: clinical, epidemiologic, and parasitologic review. *Rev Infect Dis* 6:313, 1984 [PMID 6377439]
139. Ma P, Villanueva TG, Kaufman D, et al: Respiratory cryptosporidiosis in the acquired immune deficiency syndrome: use of modified cold Kinyoun and Hemacolor stains for rapid diagnoses. *JAMA* 252:1298, 1994
140. Teixidor HS, Godwin TA, Ramirez EA: Cryptosporidiosis of the biliary tract in AIDS. *Radiology* 180:51, 1991 142. Kehl KS, Cicirello H, Havens PL: Comparison of four different methods for detection of *Cryptosporidium* species. *J Clin Microbiol* 33:416, 1995
141. Kehl KS, Cicirello H, Havens PL: Comparison of four different methods for detection of *Cryptosporidium* species. *J Clin Microbiol* 33:416, 1995 [PMID 7536216]
142. White AC Jr, Chappell CL, Hayat CS, et al: Paromomycin for cryptosporidiosis in AIDS: a prospective, double-blind trial. *J Infect Dis* 170:419, 1994 [PMID 8035029]
143. Ortega YR, Sterling CR, Gilman RH, et al: *Cyclospora* species-a new protozoan pathogen of humans. *N Engl J Med* 328:1308, 1993 [PMID 8469253]
144. Hoge CW, Shlim DR, Rajah R, et al: Epidemiology of diarrhoeal illness associated with coccidian-like organism among travellers and foreign residents in Nepal. *Lancet* 341:1175, 1993
145. Huang P, Weber JT, Sosin DM, et al: The first reported outbreak of diarrheal illness associated with *Cyclospora* in the United States. *Ann Intern Med* 123:409, 1995 [PMID 7639439]
146. Bendall RP, Lucas S, Moody A, et al: Diarrhoea associated with *Cyanobacterium* -like bodies: a new coccidian enteritis of man. *Lancet* 341:590, 1993 [PMID 8094829]
147. Pape JW, Verdier RI, Boncy M, et al: *Cyclospora* infection in adults infected with HIV: clinical manifestations, treatment, and prophylaxis. *Ann Intern Med* 121:654, 1994

148. Hoge CW, Shlim DR, Ghimire M, et al: Placebo-controlled trial of co-trimoxazole for *Cyclospora* infections among travellers and foreign residents in Nepal. *Lancet* 345:691, 1995
149. Frenkel JK: Sarcosporidiosis. *Hunter's Tropical Medicine*, 6th ed. Strickland GT, Ed. WB Saunders Co, Philadelphia, 1984, p 611
150. Beaver PC, Gadgil RK, Morera P: *Sarcocystis* in man: a review and report of five cases. *Am J Trop Med Hyg* 28:819, 1979 [PMID 114067]
151. Bunyaratvej S, Bunyawongwiroj P, Nitiyanant P: Human intestinal sarcosporidiosis: report of six cases. *Am J Trop Med Hyg* 31:36, 1982 [PMID 6800273]
152. Walzer PD, Judson FN, Murphy KB, et al: Balantidiasis outbreak in Truk. *Am J Trop Med Hyg* 22:33, 1973
153. Swartzwelder JC: Balantidiasis. *Am J Dig Dis* 17:173, 1950
154. Yang J, Scholten TH: *Dientamoeba fragilis*: a review with notes on its epidemiology, pathogenicity, mode of transmission, and diagnosis. *Am J Trop Med Hyg* 26:16, 1977
155. Preiss U, Ockert G, Broemme S, et al: On the clinical importance of *Dientamoeba fragilis* infections in childhood. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 35:27, 1991 [PMID 1880405]
156. Spencer MJ, Garcia LS, Chapin MR: *Dientamoeba fragilis*: an intestinal pathogen in children? *Am J Dis Child* 133:390, 1979
157. Grendon JH, Digiacomio RF, Frost FJ: *Dientamoeba fragilis* detection methods and prevalence: a survey of state public health laboratories. *Public Health Rep* 106:322, 1991
158. Vannatta JB, Adamson D, Mullican K: *Blastocystis hominis* infection presenting as recurrent diarrhea. *Ann Intern Med* 102:495, 1985 [PMID 4038860]
159. Markell EK, Udkow MP: *Blastocystis hominis*: pathogen or fellow traveler? *Am J Trop Med Hyg* 35:1023, 1986
160. Grossman I, Weiss LM, Simon D, et al: *Blastocystis hominis* in hospital employees. *Am J Gastroenterol* 87:729, 1992 [PMID 1590309]

161. Weiss LM: . . . and now microsporidiosis (editorial). *Ann Intern Med* 123:954, 1995
162. Weber R, Bryan RT, Owen RL, et al: Improved light-microscopical detection of microsporidia spores in stool and duodenal aspirates. *N Engl J Med* 326:161, 1992 [PMID 1370122]
163. Molina JM, Oksenhendler E, Beauvais B, et al: Disseminated microsporidiosis due to *Septata intestinalis* in patients with AIDS: clinical features and response to albendazole therapy. *J Infect Dis* 171:245, 1995 [PMID 7798674]
164. Weber R, Sauer B, Spycher MA, et al: Detection of *Septata intestinalis* in stool specimens and coprodiagnostic monitoring of successful treatment with albendazole. *Clin Infect Dis* 19:342, 1994
165. Dieterich DT, Lew EA, Kotler DP, et al: Treatment with albendazole for intestinal disease due to *Enterocytozoon bieneusi* in patients with AIDS. *J Infect Dis* 169:178, 1994 [PMID 8277179]
166. Orenstein JM, Chiang J, Steinberg W, et al: Intestinal microsporidiosis as a cause of diarrhea in human immunodeficiency virus-infected patients: a report of 20 cases. *Hum Pathol* 21:475, 1990
167. Molina J-M, Sarfati C, Beauvais B, et al: Intestinal microsporidiosis in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic unexplained diarrhea: prevalence and clinical and biologic features. *J Infect Dis* 167:217, 1993
168. Pol S, Romana CA, Richard S, et al: Microsporidia infection in patients with the human immunodeficiency virus and unexplained cholangitis. *N Engl J Med* 328:95, 1993 [PMID 8416439]
169. Willson R, Harrington R, Stewart B, et al: Human immunodeficiency virus 1-associated necrotizing cholangitis caused by infection with *Septata intestinalis*. *Gastroenterology* 108:247, 1995 [PMID 7806048]
170. Weber R, Kuster H, Keller R, et al: Pulmonary and intestinal microsporidiosis in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am Rev Respir Dis* 146:1603, 1992 [PMID 1456583]
171. Didier ES, Didier PJ, Friedberg DN, et al: Isolation and characterization of a new human microsporidian, *Encephalitozoon hellem* (n. sp.), from three AIDS patients with keratoconjunctivitis. *J Infect Dis* 163:617, 1991
172. Terada S, Reddy KR, Jeffers LJ, et al: Microsporidian hepatitis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 107:61, 1987 [PMID 3109297]

173. Zender HO, Arrigoni E, Eckert J, et al: A case of *Encephalitozoon cuniculi* peritonitis in a patient with AIDS. Am J Clin Pathol 92:352, 1989 [PMID 2505609]
174. Lacey CJ, Clarke AM, Fraser P, et al: Chronic microsporidian infection of the nasal mucosae, sinuses and conjunctivae in HIV disease. Genitourin Med 68:179, 1992 [PMID 1607196]
175. DeGirolami PC, Ezratty CR, Desai G, et al: Diagnosis of intestinal microsporidiosis by examination of stool and duodenal aspirate with Weber's modified trichrome and Uvitex 2B strains. J Clin Microbiol 33:805, 1995 [PMID 7540626]
176. Diesenhouse MC, Wilson LA, Corrent GF, et al: Treatment of microsporidial keratoconjunctivitis with topical fumagillin. Am J Ophthalmol 115:293, 1993 [PMID 8117342]
177. Liu LX, Weller PF: An update on antiparasitic drugs. N Engl J Med (in press)
178. John DT, Howard MJ: Seasonal distribution of pathogenic free-living amebae in Oklahoma waters. Parasitol Res 81:193, 1995 [PMID 7770424]
179. Stehr-Green JK, Bailey TM, Visvesvara GS: The epidemiology of *Acanthamoeba* keratitis in the United States. Am J Ophthalmol 107:331, 1989 [PMID 2929702]
180. D'Aversa G, Stern GA, Driebe WT Jr: Diagnosis and successful medical treatment of *Acanthamoeba* keratitis. Arch Ophthalmol 113:1120, 1995 [PMID 7661744]
181. Radford CF, Bacon AS, Dart JK, et al: Risk factors for *Acanthamoeba* keratitis in contact lens users: a case-control study. BMJ 310:1567, 1995 [PMID 7787645]
182. Sison JP, Kemper CA, Loveless M, et al: Disseminated *Acanthamoeba* infection in patients with AIDS: case reports and review. Clin Infect Dis 20:1207, 1995 [PMID 7620001]
183. Moore MB, McCulley JP: *Acanthamoeba* keratitis associated with contact lenses: six consecutive cases of successful management. Br J Ophthalmol 73:271, 1989 [PMID 2540794]
184. Ishibashi Y, Matsumoto Y, Kabata T, et al: Oral itraconazole and topical miconazole with debridement for *Acanthamoeba* keratitis. Am J Ophthalmol 109:121, 1990 [PMID 2154105]

185. Larkin DF, Kilvington S, Dart JK: Treatment of *Acanthamoeba* keratitis with polyhexamethylene biguanide. *Ophthalmology* 99:185, 1992 [PMID 1553206]
186. Andrade TM, Carvalho EM, Rocha H: Bacterial infections in patients with visceral leishmaniasis. *J Infect Dis* 162:1354, 1990 [PMID 2230265]
187. Rosenthal E, Marty P, Poizot-Martin I, et al: Visceral leishmaniasis in 50 HIV-1 infected patients. *Int Conf AIDS* 10:160 (abstr.), 1994
188. Laguna F, Garcia-Samaniego J, Soriano V, et al: Gastrointestinal leishmaniasis in human immunodeficiency virus-infected patients: report of five cases and review. *Clin Infect Dis* 19:48, 1994
189. Siddig M, Ghalib H, Shillington DC, et al: Visceral leishmaniasis in the Sudan: comparative parasitological methods of diagnosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 82:66, 1988 [PMID 3176153]
190. Mishra M, Biswas UK, Jha DN, et al: Amphotericin versus pentamidine in antimony-unresponsive kala-azar. *Lancet* 340:1256, 1992 [PMID 1359322]
191. Badaro R, Falcoff E, Badaro FS, et al: Treatment of visceral leishmaniasis with pentavalent antimony and interferon gamma. *N Engl J Med* 322:16, 1990 [PMID 2104665]
192. Davidson RN, Croft SL, Scott A, et al: Liposomal amphotericin B in drug-resistant visceral leishmaniasis. *Lancet* 337:1061, 1991 [PMID 1673494]
193. Wali JP, Aggarwal P, Gupta U, et al: Ketoconazole in the treatment of antimony- and pentamidine-resistant kala-azar (letter). *J Infect Dis* 166:215, 1992 [PMID 1607703]
194. Magill AJ, Grogl M, Gasser RA Jr, et al: Visceral infection caused by *Leishmania tropica* in veterans of Operation Desert Storm. *N Engl J Med* 328:1383, 1993 [PMID 8292114]
195. Norton SA, Frankenburg S, Klaus SN: Cutaneous leishmaniasis acquired during military service in the Middle East. *Arch Dermatol* 128:83, 1992 [PMID 1739291]
196. Furner BB: Cutaneous leishmaniasis in Texas: report of a case and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 23:368, 1990
197. Herwaldt BL, Arana BA, Navin TR: The natural history of cutaneous leishmaniasis in Guatemala. *J Infect Dis* 165:518, 1992 [PMID 1538157]

198. Navin TR, Arana FE, de Merida AM, et al: Cutaneous leishmaniasis in Guatemala: comparison of diagnostic methods. Am J Trop Med Hyg 42:36, 1990 [PMID 2301704]
199. Grogl M, Thomason TN, Franke ED: Drug resistance in leishmaniasis: its implication in systemic chemotherapy of cutaneous and mucocutaneous disease. Am J Trop Med Hyg 47:117, 1992 [PMID 1322070]
200. Martinez S, Marr JJ: Allopurinol in the treatment of American cutaneous leishmaniasis. N Engl J Med 326:741, 1992 [PMID 1738379]
201. Guderian RH, Chico ME, Rogers MD, et al: Placebo controlled treatment of Ecuadorian cutaneous leishmaniasis. Am J Trop Med Hyg 45:92, 1991 [PMID 1651060]
202. Navin TR, Arana BA, Arana FE, et al: Placebo-controlled clinical trial of meglumine antimonate (Glucantime) vs localized controlled heat in the treatment of cutaneous leishmaniasis in Guatemala. Am J Trop Med Hyg 42:43, 1990 [PMID 2405727]
203. Navin TR, Arana BA, Arana FE, et al: Placebo-controlled clinical trial of sodium stibogluconate (Pentostam) versus ketoconazole for treating cutaneous leishmaniasis in Guatemala. J Infect Dis 165:528, 1992 [PMID 1311351]
204. Kirchhoff LV: American trypanosomiasis (Chagas' disease)-a tropical disease now in the United States. N Engl J Med 329:639, 1993
205. Hagar JM, Rahimtoola SH: Chagas' heart disease in the United States. N Engl J Med 325:763, 1991
206. Gluckstein D, Ciferri F, Ruskin J: Chagas' disease: another cause of cerebral mass in the acquired immunodeficiency syndrome. Am J Med 92:429, 1992 [PMID 1558089]
207. Oddo D, Casanova M, Acuna G, et al: Acute Chagas' disease (*Trypanosomiasis americana*) in acquired immunodeficiency syndrome: report of two cases. Hum Pathol 23:41, 1992
208. Cattand P, deRaadt P: Laboratory diagnosis of trypanosomiasis. Clin Lab Med 11:899, 1991
209. Gear JHS, Miller GB: The clinical manifestations of Rhodesian trypanosomiasis: an account of cases contracted in the Okavango swamps of Botswana. Am J Trop Med Hyg 35:1146, 1986
210. Foulkes JR: Human trypanosomiasis in Africa. Br Med J 283:1172, 1981

211. Van Nieuwenhove S: Advances in sleeping sickness therapy. *Ann Soc Belg Med Trop* 72(suppl 1):39, 1992

Figuras

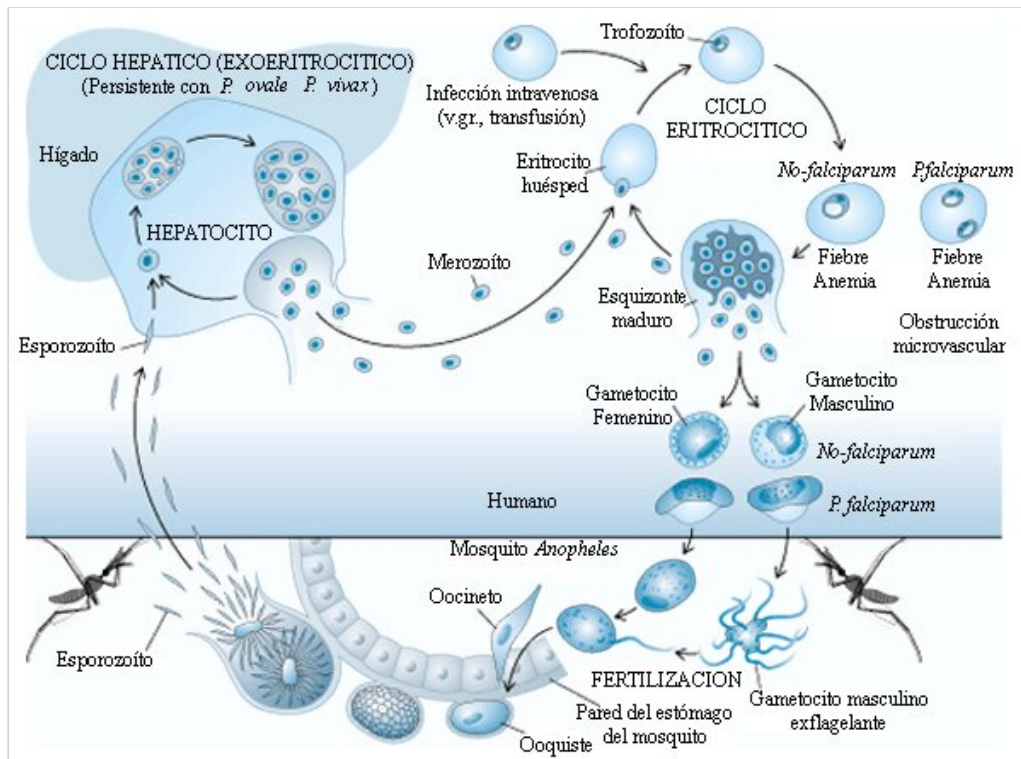


Figura 1 Ciclo vital de *Plasmodium*. Las cuatro especies de paludismo humano, *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae* pueden transmitirse por picaduras de mosquito *Anopheles* o introducirse por vía sanguínea (v.g., congénita, por transfusión y por compartir agujas). Solo dos especies, *P. vivax* y *P. ovale* permanecen en el hígado. Los síntomas se desarrollan al infectarse los eritrocitos (ciclo eritrocítico), alrededor de 1 semana o más después de la picadura del mosquito. Los agentes usados para la quimiopprofilaxis o el tratamiento del paludismo actúan sobre el ciclo eritrocítico, solo la primaquina erradica los ciclos exoeritrocíticos de *P. vivax* y *P. ovale*.

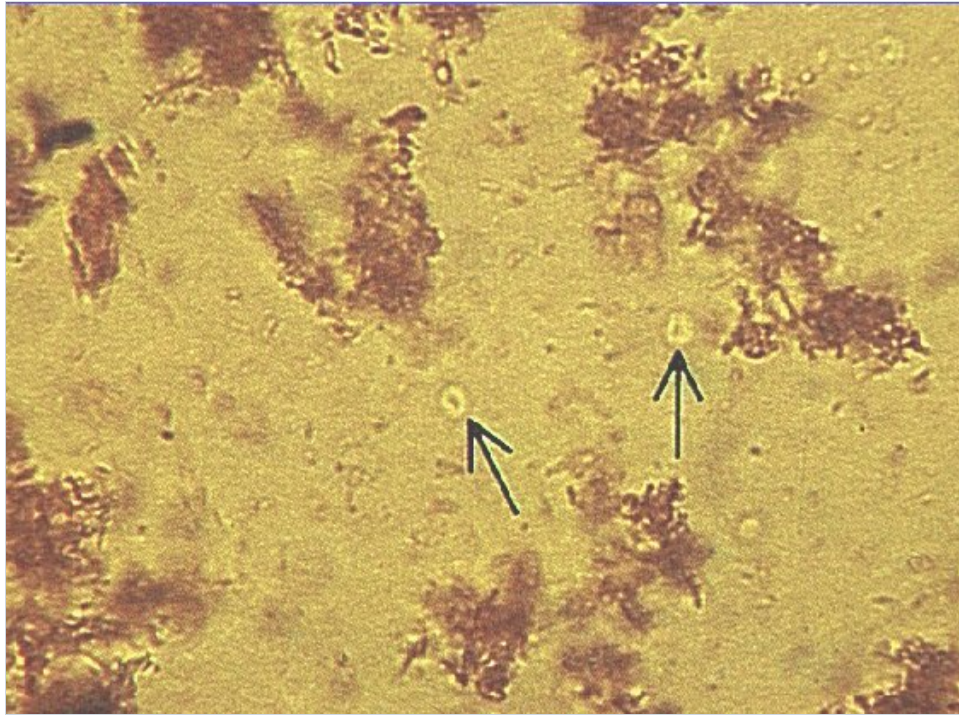


Figura 2a Ooquistes de *Cryptosporidium* (a) Se observan en esta preparación en fresco de heces en yoduro, ooquistes de *Cryptosporidium* que aparecen como estructuras no teñidas (flechas), mientras que las levaduras y los detritos se tiñen de café. (b) Con la tinción modificada ácido resistente de Kinyoun los ooquistes se tiñen de rojo. Los ooquistes miden alrededor de 5 a 6 μm de diámetro.

b

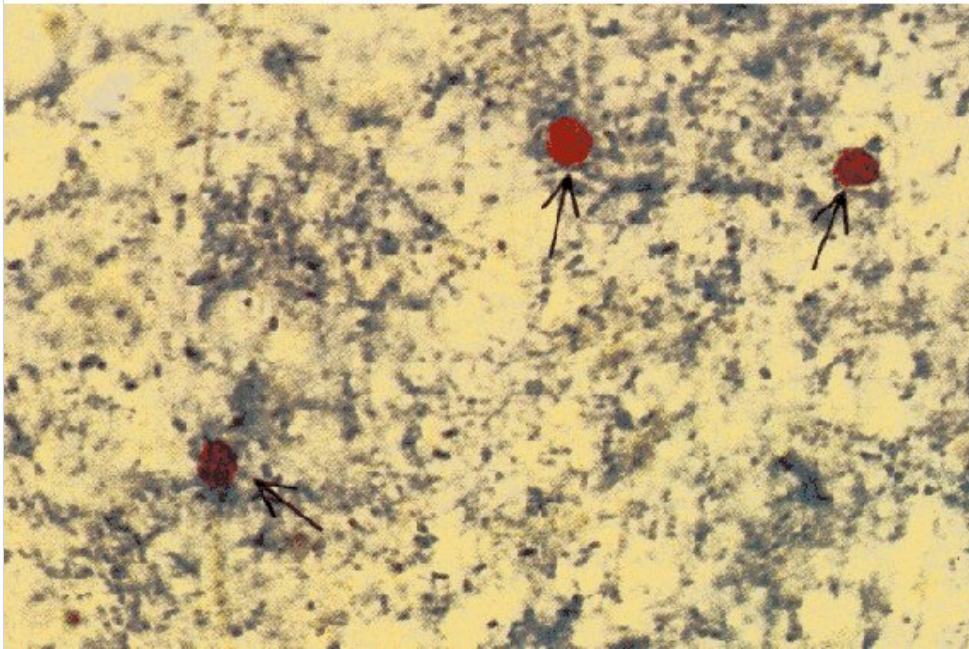


Figura 2b Ooquistes de *Cryptosporidium* (a) Se observan en esta preparación en fresco de heces en ioduro, ooquistes de *Cryptosporidium* que aparecen como estructuras no teñidas (flechas), mientras que las levaduras y los detritos se tiñen de café. (b) Con la tinción modificada ácido resistente de Kinyoun los ooquistes se tiñen de rojo. Los ooquistes miden alrededor de 5 a 6 μm de diámetro.



Figura 3 Leishmaniasis: lesión cutánea En la mano de este paciente podemos observar una lesión localizada y única de leishmaniasis cutánea del Viejo Mundo, que adquirió en África oriental.

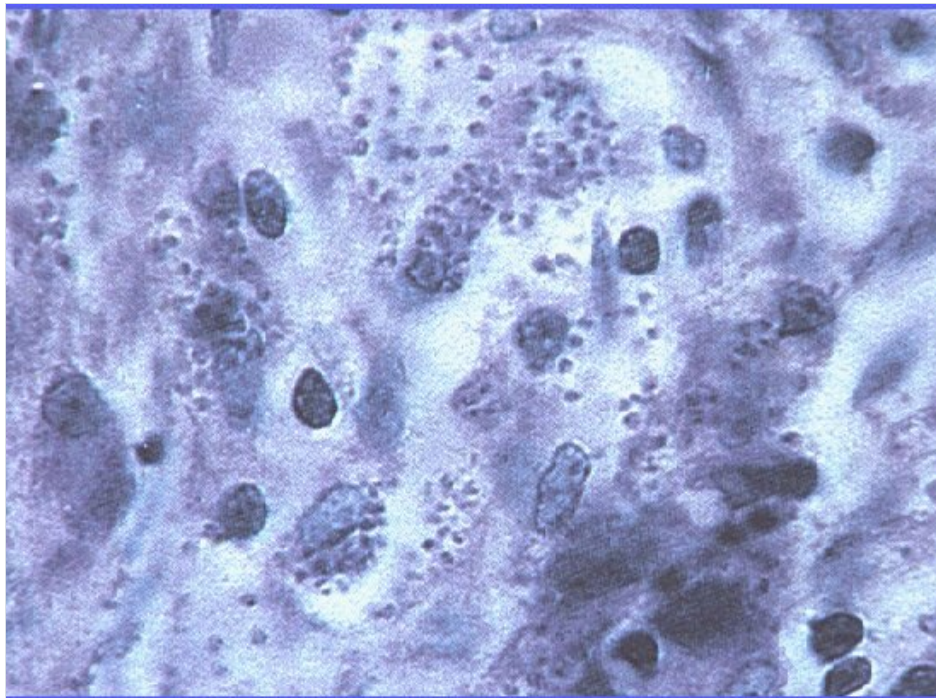


Figura 4 Amastigotes En esta microfotografía de una biopsia tisular tomada de un paciente con leishmaniasis cutánea del Viejo Mundo, y que fue teñida con Giemsa, podemos observar los amastigotes.

XXXV INFECCIONES POR HELMINTOS

DR. PETER F. WELLER

Consideraciones generales

Los helmintos pertenecen a dos *phyla*: Nematelminetos, que incluye a los nemátodos (áscaris) y Platelminetos, que incluye a los céstodos (tenias) y a los tremátodos (duelas). Los parásitos helmintos difieren de los protozoarios en varios aspectos. Primero, los protozoarios son organismos unicelulares, mientras que los helmintos son multicelulares y poseen órganos diferenciados. Segundo, la mayoría de los helmintos no se replican dentro del huésped humano, sino que desarrollan alguna de sus fases biológicas dentro del humano y maduran fuera de él. Durante su ciclo de vida fuera del humano, los helmintos existen como organismos de vida libre o como parásitos de alguna otra especie, y maduran hacia nuevas fases de desarrollo capaces de reinfectar al humano. Por lo tanto, con muy pocas excepciones (i.e., los parásitos capaces de reinfección interna), el aumento en el número de helmintos adultos que residen en el huésped humano requiere de reinfección exógena.

Un tercer atributo común a los helmintos pero no a los protozoarios es una tendencia a causar eosinofilia en los tejidos y sangre de los humanos infectados. La magnitud de la eosinofilia suele correlacionar con la extensión de la invasión tisular por las larvas o los adultos. Por ejemplo, en varias infecciones por helmintos, como la paragonimiasis, la esquistosomiasis aguda y las infecciones por *Ascaris* y uncinarias, la eosinofilia es mayor durante las fases tempranas de la infección, cuando la migración de las larvas infectantes y su progresión subsecuente a otras fases de desarrollo a través de los tejidos es mayor. En las infecciones establecidas suele existir infiltración de eosinófilos alrededor de los helmintos en el tejido, pero la eosinofilia en sangre puede ser intermitente, leve o ausente. Incluso puede no haber eosinofilia en las infecciones establecidas que se encuentran bien localizadas en los tejidos (v.gr., quiste equinocócico intacto) o confinadas dentro de la luz del tubo digestivo (v.gr., *Ascaris* y tenias). En algunas infecciones establecidas puede existir eosinofilia episódica. La fuga intermitente de líquido de los quistes equinocócicos puede originar aumentos temporales en la eosinofilia en sangre, así como síntomas atribuibles a reacciones alérgicas o anafilácticas (v.gr., urticaria y broncoespasmo). En algunas helmintiasis, como la loiasis y la gnatostomiasis, la migración de los parásitos adultos puede asociarse con aumento de la eosinofilia. Algunas infecciones establecidas, como la triquinosis, varias formas de filariasis, la anisakiasis, la gnatostomiasis, la larva migrans visceral y la equinococosis, son capaces de inducir eosinofilia, pero no pueden diagnosticarse con el estudio de excremento. Los nemátodos intestinales que ocasionan con más frecuencia eosinofilia persistente y no se detectan en el examen de las heces son las uncinarias y *Strongyloides stercoralis* [ver adelante, Infecciones por nemátodos intestinales].¹

Triquinosis

La triquinosis, causada por el nemátodo *Trichinella spiralis*, se adquiere ingiriendo carne infectada de cerdo o de algunos carnívoros. Cuando la infección es ligera o moderada puede ser asintomática o causar molestias mínimas, pero cuando es grave se caracteriza por mialgias, edema periorbitario, eosinofilia y, en raros casos, la muerte.

ETIOLOGIA Y EPIDEMIOLOGIA

T. spiralis parasita a los animales carnívoros de todo el mundo, con excepción de Australia y algunas islas del Pacífico. Se transmite por el consumo de carne que contiene larvas enquistadas del parásito. En el ciclo silvestre los parásitos se

transmiten a los carnívoros que consumen cadáveres de animales infectados; en cambio, en el ciclo de vida doméstico, los cerdos se infectan al ingerir alimentos contaminados con larvas. La mayoría de los casos de triquinosis en humanos se debe a la ingestión de carne de cerdo contaminada.^{2,3} Aunque el ganado vacuno no constituye un huésped natural del parásito, la carne de res ha producido brotes epidémicos, debido a adulteración intencionada con carne de cerdo, o bien como resultado accidental al utilizar la misma maquinaria para moler las dos carnes. Con menor frecuencia la triquinosis humana se ha podido atribuir al consumo de carne de caballo⁴ o de carnívoros salvajes, como osos, morsas y jabalíes.

En los Estados Unidos no se inspecciona rutinariamente la carne de cerdo en busca de larvas de triquina, pero las leyes prohíben alimentar a los cerdos con desperdicios no cocinados, y esta medida ha reducido en gran medida la transmisión de la enfermedad. La mayoría de los casos en los Estados Unidos se atribuyen a puerco adquirido en el comercio. La incidencia de infección por *Trichinella* en los cerdos de la región noreste de este país ha aumentado,⁵ lo cual puede explicar el aumento en la prevalencia de triquinosis en los estados de New England y del Atlántico medio.² En los Estados Unidos se reportan cada año alrededor de 50 casos de triquinosis, en ocasiones fatal, pero es muy probable que muchos casos más, sobre todo leves, no se diagnostiquen.^{2,3}

Las larvas en el puerco pueden volverse no infectantes por calor a temperatura de 77 °C. El congelamiento a -15°C durante tres semanas, como en un congelador doméstico, destruye también las larvas de la carne. Sin embargo, las cepas árticas del parásito, que pueden estar presentes en la carne de morsa u oso, son más resistentes al congelamiento y pueden permanecer viables.

PATOGENIA Y CUADRO CLINICO

La gravedad del cuadro clínico correlaciona con el número de larvas ingeridas. La mayoría de las infecciones tienen una densidad de una a diez larvas por gramo de músculo y carecen de sintomatología importante. En otros casos el número de larvas puede ser mayor de 50 por gramo de músculo, y en estos casos la sintomatología refleja las dos fases que atraviesa el parásito en su desarrollo.

Fase intestinal

Las larvas enquistadas son liberadas de la carne que se consumió por efecto del ácido del estómago y las enzimas pépticas, y maduran hasta gusanos adultos, que se introducen en las vellosidades intestinales. Cuatro a cinco días después los adultos producen larvas que entran en la circulación. Durante la fase entérica, que dura entre uno y siete días, los pacientes permanecen asintomáticos o experimentan náusea, vómito, constipación y dolores abdominales. La diarrea prolongada, que dura hasta varias semanas, en pacientes con triquinosis ártica puede ser causada por infecciones secundarias en pacientes infectados y sensibilizados previamente.⁶

Fase muscular

Después de la fase intestinal las larvas son transportadas por el torrente sanguíneo a los diversos órganos del cuerpo. En la fase temprana muscular es común encontrar en el paciente edema facial y periorbitario, hemorragias subconjuntivales y retinianas, así como en los lechos subungueales.

Tres semanas más tarde las larvas comienzan a enquistarse en los músculos y los pacientes experimentan mialgias, edema muscular con debilidad, fiebre y eosinofilia. Con menor frecuencia es posible observar cefalea, tos, disnea, disfagia y lesiones cutáneas de tipo macular o papular. Aunque las larvas sólo se enquistan en el músculo estriado, pueden presentarse reacciones inflamatorias en el corazón, pulmones y sistema nervioso central.^{7,8} Las muertes se producen principalmente por miocarditis. En la mayoría de los pacientes los síntomas remiten lentamente después de la tercera semana de infección.

DATOS DE LABORATORIO

Se desarrolla eosinofilia en más del 90 por ciento de los pacientes con triquinosis asintomática. La afección muscular sintomática suele asociarse con aumento de las enzimas musculares séricas (aspartato aminotransferasa [AST, antes TGO], alanino aminotransferasa [ALT, antes TGP] y creatina cinasa). Como en otras infecciones invasoras por helmintos, puede inducirse elevación de IgE. Los resultados de las pruebas serológicas son positivos en la mayoría de los pacientes con infección aguda, pero los títulos diagnósticos de anticuerpos pueden no aparecer sino hasta la tercera semana de infección.

El diagnóstico definitivo depende de la identificación de las larvas en el músculo y en raras ocasiones en la sangre y el líquido cefalorraquídeo. La posibilidad de identificar las larvas en una biopsia de músculo es mayor cuando se toman en cuenta los tres siguientes aspectos: la muestra debe tomarse de un músculo que tenga afección clínica, debe tomarse cerca de la inserción tendinosa, donde la densidad de las larvas es mayor, y, finalmente, debe tomarse después de la tercera semana, cuando aumenta el tamaño, el número y la resistencia de las larvas a la digestión. Una porción del músculo biopsiado debe enviarse a estudio histopatológico, y otra debe comprimirse entre dos laminillas y observarse en el microscopio en busca de larvas. Debido al gran volumen de músculo que puede examinarse con esta técnica, es más sensible que el estudio histopatológico para detectar las larvas. Una gran parte de la muestra puede someterse a digestión con pepsina y ácido clorhídrico con objeto de liberar las larvas enquistadas.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

La triada clínica de edema periorbitario, mialgias y eosinofilia, sugiere fuertemente el diagnóstico de triquinosis. La mayoría de los pacientes que sufren la enfermedad tienen historia de consumo de carne de cerdo o de mamíferos salvajes. Cuando las otras personas que han consumido la misma carne incriminada en un caso de triquinosis desarrollan síntomas o eosinofilia, proporcionan confirmación epidemiológica al diagnóstico. Los pacientes con infecciones leves pueden tener síntomas mínimos, o éstos pueden sugerir un diagnóstico diferente a la triquinosis, como diarrea, influenza o polimiositis.⁹ En raras ocasiones la afección del SNC puede sugerir meningitis aséptica o encefalitis.¹⁰

TRATAMIENTO

El tratamiento específico de la triquinosis no es satisfactorio. Afortunadamente, la mayoría de los casos son autolimitados y no ponen en peligro la vida, por lo que el reposo en cama, los analgésicos y los antipiréticos son suficientes para aliviar las mialgias y la fiebre. En los casos graves en que se detecta afección cardíaca, neurológica o pulmonar, está indicado el tratamiento con esteroides, por lo general de 40 a 60 mg de prednisona diariamente. Con frecuencia se administra prednisona con mebendazol (200 a 400 mg t.i.d. durante tres días, que se aumenta a 400 a 500 mg t.i.d. durante 10 días).¹¹

Infecciones intestinales por nemátodos

ASCARIDIASIS, ENTEROBIASIS, UNCINARIASIS Y TRICOCEFALOSIS

Además de *Strongyloides stercoralis* (ver adelante) otros cuatro nemátodos causan infecciones intestinales con frecuencia: áscaris, oxiuros, uncinarias y tricocéfalos [ver tabla 1]. En el caso de las uncinarias, tricocéfalos y áscaris, es necesario que los huevecillos que se expulsa en la materia fecal, pasen cierto tiempo en la tierra, para que adquieran sus propiedades infectantes. Por lo tanto, estas infecciones se presentan con mayor frecuencia en las zonas rurales, que carecen de sanidad adecuada. Por el contrario, los oxiuros son infectantes desde que se expulsan en las heces, y la transmisión ocurre de persona a persona.

Tabla 1 Nemátodos intestinales

Estado infectante	<i>Ascaris lumbricoides</i>	<i>Enterobius vermicularis</i>	<i>Uncinariasis (Necator Americanus o Ancylostoma duodenale)</i>	<i>Tricocefalosis (Trichuris trichiura)</i>	<i>Estrongiloidosis (Strongyloides stercoralis)</i>
Vía de infección	Huevecillo	Huevecillo	Larva	Huevecillo	Larva filiforme
Penetración intestinal	Oral	Oral	Percutánea	Oral	Percutánea o interna con autoinfección persistente
Estado de larva	Después de la ingestión del huevecillo	Ninguna	Durante la infección inicial	Ninguno	Durante la infección inicial y durante la autoinfección persistente
Estado adulto	Con migración aberrante	Raro, a través del aparato genital femenino	Ninguno	Ninguno	Ninguna
Síntomas principales	Casi ninguno, en ocasiones obstrucción GI o biliar por los helmintos adultos	Prurito perianal o ninguno	Por lo general ninguno, anemia por deficiencia de hierro en la infestación severa	Por lo general ninguno, síntomas GI o anemia por deficiencia de hierro en la infestación severa	En la infección no complicada ninguno o síntomas GI y lesiones cutáneas, en la enfermedad diseminada síntomas relacionados con afección GI, pulmonar o de otros órganos, con posible bacteremia
Fase diagnóstica	Huevecillos en las heces	Huevecillos de la piel perianal obtenidos en una cinta de acetato de celulosa	Huevecillos en heces frescas, larvas en antiguas	Huevecillos en las heces	Larvas rabditiformes en las heces, larvas filariformes en el aspirado duodenal, secreciones pulmonares, excremento u otros líquidos y tejidos
Indicaciones para tratamiento	Presencia de parásitos adultos	Síntomas	Gran cantidad de parásitos,	Síntomas con la infestación severa	Presencia del parásito

			anemia por deficiencia de hierro		
Tratamiento (dosis para adulto)	Mebendazol (100 mg v. o b.i.d. durante 3 días) o Pamoato de pirantel (11 mg/kg v.o. en una sola dosis, máximo 1 g/día) o Citrato de piperacina (75 mg/kg v.o. una vez al día durante 2 días, máximo 3.5 g/día)	Mebendazol (100 mg v.o. en una sola dosis) o Pamoato de pirantel (11 mg/ kg v.o. en una sola dosis, máximo 1 g/día) En ambos casos, repetir el tratamiento dos semanas después	Mebendazol (100 mg v.o. b.i.d. por 3 días) o Pamoato de pirantel (11 mg/kg v.o. en una dosis, máximo 1 g/día)	Mebendazol. (100 mg v.o. b.i.d durante 3 días)	Tiabendazol (25 mg/kg v.o.b.i.d.. durante 2 días o, en caso de enfermedad diseminada, por 5 días)

Cuadro clínico

La infección por uncinarias, ya sea *Ancylostoma duodenale* o *Necator americanus*, es más probable cuando coexisten las siguientes condiciones: prácticas sanitarias que permiten la contaminación del suelo con heces humanas, suelo lo suficientemente húmedo para que sobrevivan las larvas, y contacto humano con el suelo contaminado. Entre los individuos con riesgo se incluyen los niños, jardineros, plomeros o electricistas, que tienen contacto con el suelo y el personal de infantería.¹² Los huevos de uncinaria se excretan en las heces, eclosionan en el piso y liberan larvas que se desarrollan hasta una fase infectante. La penetración percutánea de la larva es el principal modo de infección humana, pero también puede adquirirse infección por *A. duodenale* a través de su ingestión oral. La penetración de la larva a través de la piel suele producir una erupción prurítica maculopapular en cada sitio de entrada, y en los individuos infectados previamente pueden presentarse trayectos serpiginosos por la migración intracutánea de la larva, como en la larva migrans cutánea. De la piel, las larvas de uncinaria viajan a través del torrente sanguíneo hacia los pulmones. Al igual que la larva de *Ascaris*, la larva de uncinaria entra al alvéolo, asciende por el árbol traquebronquial hacia la faringe y es deglutida. El desarrollo de *A. duodenale* puede detenerse durante varios meses antes de que la larva llegue a los pulmones para su maduración subsecuente. Aunque el paso de las larvas por el pulmón puede inducir una neumonitis eosinofílica temporal, este fenómeno es mucho menos frecuente con las uncinarias que con los áscaris.¹³ Las larvas y los gusanos adultos causan en el tubo digestivo diversos síntomas, incluyendo náusea, diarrea, vómito, dolor abdominal (que con frecuencia aumenta en el posprandio) y mayor flatulencia. Sin embargo, el principal daño a la salud consiste en la pérdida de hierro secundaria al 0.1 a 0.4 ml de sangre que ingiere diario cada helminto adulto. En los huéspedes desnutridos esta pérdida de sangre puede causar anemia por deficiencia de hierro severa.

A. lumbricoides es el helminto intestinal más prevalente, infectando hasta a un billón de humanos. Cada adulto hembra puede producir hasta 200,000 huevos por día. Después de excretarse por las heces, los huevos son muy resistentes al medio ambiente, y pueden permanecer viables hasta por seis años. Al exponerse a un suelo cálido y húmedo, los huevos

fertilizados se vuelven embrionarios e infectantes. En la mayor parte de los casos la transmisión ocurre por ingestión de huevos fertilizados depositados en las manos sucias, por productos agrícolas contaminados con materia fecal u otros comestibles contaminados, o por geofagia. La infección es más común en sitios con poca higiene. En las regiones con concentraciones importantes de huevos de *Ascaris* en el suelo, éstos pueden diseminarse en el aire, ser inhalados y deglutidos después con las secreciones respiratorias.

De los huevos deglutidos eclosionan las larvas en el intestino en uno a dos días, y se transforman en larvas de segunda fase, que son transportadas por vía hematógena al hígado y los pulmones. Entre una y dos semanas después de la infección las larvas del lecho capilar penetran al alveolo y se transforman en larvas de tercera fase, que ascienden por el árbol traqueobronquial, son deglutidas y regresan al intestino. Estas larvas maduran hacia adultos machos y hembras adultos, de 10 a 30 cm de longitud. Las hembras adulto fertilizadas comienzan a producir huevos a los dos a tres meses después de la infección inicial.

Las manifestaciones clínicas de la ascariasis ocurren durante la migración temprana de las larvas o en las infecciones intestinales establecidas. Durante la fase de migración transpulmonar pueden desarrollarse infiltrados pulmonares eosinófilos, con frecuencia migratorios (síndrome de Löffler), en especial en el huésped sensibilizado previamente.¹³ Los gusanos adultos que se localizan en el intestino no suelen causar síntomas, aunque pueden contribuir a la desnutrición. Con muy poca frecuencia los *Ascaris* adultos pueden causar dos complicaciones graves. En las infecciones severas, en especial en niños, las masas de adultos apelmazados pueden provocar obstrucción intestinal parcial o completa.¹⁴⁻¹⁶ El segundo tipo de complicación puede desarrollarse incluso cuando está presente un solo adulto si el gusano migra de su localización normal dentro de la luz intestinal. La migración aguda o recurrente de uno o más gusanos adultos en las vías biliares puede ocasionar obstrucción que provoca colecistitis acalculosa, colangitis piógena, pancreatitis o abscesos hepáticos.¹⁷⁻¹⁹ Los *Ascaris* adultos no penetran ni perforan el intestino a menos que la pared esté adelgazada o ulcerada por enteritis tifoídica u otras enfermedades.²⁰

La infección severa con *Trichuris trichiura* (tricocéfalo) provoca molestias gastrointestinales o induce anemia por deficiencia de hierro. El síntoma cardinal de la infección por enterobios es el prurito perianal, pero algunos pacientes infectados permanecen asintomáticos. Con frecuencia el prurito empeora por la noche, cuando los gusanos tienden a migrar. Es poco frecuente que la migración de adultos hacia el interior del aparato genital femenino cause vaginitis o inflamación peritoneal asociada con formación de granulomas.¹⁰

Datos de laboratorio y tratamiento

Las infecciones intestinales por áscaris, uncinarias o tricocéfalos suelen diagnosticarse con facilidad al encontrar los huevos del parásito responsable en el examen de heces. Durante la fase pulmonar de *Ascaris* o la infección por uncinarias, se realiza el diagnóstico al encontrar larvas en las secreciones respiratorias. Los estudios de excremento suelen ser negativos durante la fase pulmonar porque esta fase es temprana, semanas o meses antes de que los helmintos adultos maduren lo suficiente como para liberar huevos. Las muestras positivas de heces en la fase respiratoria indican infección prolongada. Por lo tanto, en la neumonitis eosinofílica, los estudios negativos de excremento no excluyen una etiología parasitaria. Los *Ascaris* adultos pueden detectarse en las series radiográficas de tubo digestivo; los gusanos adultos se delinean con el material de contraste y en las placas tardías puede detectarse el tubo digestivo del parásito como una línea delgada con medio de contraste ingerido. El ultrasonido permite detectar los adultos en el intestino delgado, facilitando el diagnóstico de *Ascaris* como causa de síntomas abdominales.²¹ Los helmintos localizados en las vías biliares pueden detectarse por ultrasonido²² o por colangiopancreatografía endoscópica.²³ En ocasiones los pacientes pueden observar la salida de helmintos adultos, largos y lisos con el excremento, o pueden toser y vomitar un parásito adulto.

Debido a que los huevos de los enterobios son depositados por la hembra adulto en la piel perianal, los estudios de excremento no suelen aportar datos. Las infecciones por enterobios se diagnostican aplicando un fragmento de cinta de

acetato de celulosa en la piel perianal por la mañana y examinándola en una laminilla para detectar los huevos. Los adultos pueden observarse por anoscopía o colonoscopia, y las uncinarias adultos pueden detectarse por endoscopia del intestino delgado.

El tratamiento consiste en mebendazol y pamoato de pirantel, agentes antihelmínticos de amplio espectro y bien tolerados [ver tabla 1 para la dosis recomendada]. Debido a que el mebendazol puede ser teratogénico, está contraindicado durante el embarazo.

El tratamiento contra *Ascaris* es indispensable para prevenir las raras complicaciones secundarias a la migración aberrante de los helmintos adultos. En las infecciones severas el mebendazol puede causar migración de los adultos, por lo que en estos casos el citrato de piperazina, que paraliza a los helmintos, es el antihelmíntico de elección. Los helmintos adultos de *Ascaris* que causan obstrucción biliar y pancreática deben ser extirpados por medio de endoscopia.²³

El tratamiento de los enterobios debe repetirse dos semanas después del inicial, aunque la reinfección es frecuente. Antes de administrar el tratamiento deben iniciarse medidas de higiene como baño frecuente y corte de uñas, para disminuir la oportunidad de reinfección. Debido a que el resto de la familia suele estar infectada y esto puede provocar la reinfección, está indicado el tratamiento simultáneo de todos los habitantes del domicilio.

La anemia causada por las uncinarias responde al hierro.

ESTRONGILOIDIASIS

Aunque *Strongyloides stercoralis* es el nemátodo intestinal con menor prevalencia en los Estados Unidos, tiene una distribución amplia en las zonas tropicales y subtropicales. La infección por *Strongyloides* es más frecuente en los estados del sureste, en personas que viven en instituciones de asistencia con malas medidas sanitarias, y en inmigrantes, militares veteranos y otras personas que han radicado o viajado a las zonas endémicas. *Strongyloides* es uno de los pocos helmintos capaces de reinfectar al huésped en forma endógena; puede multiplicar su número en el huésped sin que ocurra reinfección a partir de larvas de vida libre. Como resultado de esta reinfección, el parásito persiste en el huésped por décadas, como ha podido demostrarse en algunos veteranos de la Segunda Guerra Mundial.²⁵ Si la inmunidad del huésped se suprime, el ciclo de reinfección interna queda sin control y se producen sobreinfecciones, con enfermedad clínica grave, y a menudo mortal.^{26, 27}

Patogenia y cuadro clínico

Los huevecillos de *Strongyloides* se transforman en el intestino en larvas rhabditiformes, que pueden seguir tres vías [ver figura 1]. Dos de ellas se producen después de que son excretadas en las heces. Las larvas pueden evolucionar en la tierra hacia larvas filariformes, que son infectantes, ya sea en forma inmediata o después de un periodo de vida libre. Las larvas filariformes penetran en el huésped a través de la piel y son llevadas a los pulmones por la corriente sanguínea. Allí penetran a los alveolos y ascienden por la tráquea, para ser deglutidas más tarde, permitiendo que el adulto se desarrolle y viva en el intestino delgado. La tercera vía ocurre cuando una larva rhabditiforme madura en el intestino a la forma filariforme, y penetra en la sangre a través de la pared del colon o la piel perianal, completando más tarde su ciclo de maduración de la manera previamente descrita. Esta última vía puede aumentar el número de parásitos y permitir que la infección se vuelva crónica.

Figura 1
Ciclo vital de <i>Strongyloides stercoralis</i>

La invasión de la pared del intestino delgado por los gusanos adultos produce dolor abdominal, a menudo localizado en el mesogastrio y de características parecidas a las de la úlcera péptica, pero que se agrava con el consumo de alimentos. También pueden presentarse diarrea, náusea, vómitos y, con menor frecuencia, urticaria, asma y pérdida de peso. Si la infección es densa, aparecen malabsorción, hemorragia intestinal y enteropatía perdedora de proteínas. Si la infección es crónica, los síntomas pueden desaparecer o presentarse en forma ligera e intermitente, incluyendo diarrea, dolor abdominal y urticaria recurrente que se localiza por lo general en las nalgas y muñecas. Raras veces puede presentarse en forma de *larvas currens*, que consiste en una erupción serpigínea, elevada y pruriginosa que sigue el trayecto de migración de la larva en la piel perianal, glútea o de otras regiones del cuerpo.

La estrogiloidiasis diseminada se presenta en pacientes con neoplasias malignas, o con inmunocompromiso por desnutrición o administración de esteroides e inmunosupresores.^{26, 27} La estrogiloidosis diseminada es poco frecuente en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), aunque sí se encuentra esta parasitosis en pacientes infectados por el virus linfotrópico a células T humanas tipo I (HTLV I). En estos pacientes el ciclo de autoinfección produce gran cantidad de larvas filariformes que se diseminan a partir del colon y pueden invadir prácticamente cualquier órgano. El daño producido por las larvas en la pared colónica permite el paso de bacterias al torrente sanguíneo, muchas veces arrastradas por el paso de las larvas, que producen septicemia y neumonía graves. Esta progresión de hechos produce un síndrome de sobreinfección en el huésped inmunocomprometido, con frecuencia fatal.

Datos de laboratorio y tratamiento

La estrogiloidiasis produce eosinofilia, que puede ser mínima en la forma crónica y estar ausente en el síndrome de sobreinfección. El dolor o molestia mesogástrica y la presencia de eosinofilia en un paciente que recibirá inmunosupresores obliga a descartar la posibilidad de infección por *Strongyloides*. Para ello, deben examinarse en forma seriada muestras de excremento, utilizando técnicas de concentración. Las larvas de *S. stercoralis* pueden confundirse con las de uncinaria, que son morfológicamente muy similares. Cerca del 25 por ciento de los pacientes con estrogiloidiasis tienen exámenes coproparasitológicos negativos. En estos pacientes la muestra del contenido duodenal, por aspiración de líquido duodenal o por la prueba de la cuerda *Enterotest*, suele revelar larvas. La prueba de inmunosorción ligada a enzimas (ELISA) es una prueba diagnóstica especialmente útil.²⁸ Cuando existe superinfección, las larvas de *Strongyloides* pueden encontrarse en otros líquidos, como el de drenaje quirúrgico y expectoración, y las heces pueden contener larvas filariformes y rhabditiformes.

La estrogiloidosis debe tratarse por la posibilidad de hiperinfección subsecuente fatal. Se administra tiabendazol, 25 mg/kg por vía oral dos veces al día, hasta un máximo de 3 g por día, durante dos días. Para la enfermedad diseminada el medicamento se indica por lo menos durante cinco días.¹¹ Con frecuencia el tiabendazol se asocia con efectos colaterales no placenteros y no siempre es útil.²⁹ Aunque no están autorizados en los Estados Unidos, el ivermectin y el albendazol son agentes eficaces. Deben obtenerse exámenes seriados de excremento algunas semanas y meses después del tratamiento para confirmar la erradicación del parásito.

TRICOESTRONGILIASIS

Los seres humanos pueden infectarse con algunas especies del género *Trichostrongylus*. La infección es más frecuente en Asia, y se produce después de consumir alimentos contaminados con larvas infectantes. Los parásitos adultos se adosan a las paredes del intestino delgado, y por lo común no producen síntomas. Los huevecillos de *Trichostrongylus* son más grandes y con extremos menos redondeados que los huevecillos de la uncinarias; a pesar de ello, se producen a menudo confusiones que ocasionan errores diagnósticos y terapéuticos. El tratamiento de la tricoestrongiliasis es a base de tiabendazol (25 mg/kg dos veces al día por dos días), pamoato de pirantel (11 mg/kg en una sola dosis, que no debe exceder de 1 g), o mebendazol (100 mg 2 veces al día por tres días).¹¹

CAPILARIASIS

La gran mayoría de las infecciones humanas por *Capillaria* son causadas por *C. philippinensis*, que es endémica en el noreste de las Filipinas y Tailandia. El adulto, que mide de 3 a 4 mm de longitud, habita en el intestino delgado. La capilariasis intestinal sintomática se caracteriza por dolor abdominal y diarrea; sin embargo, cuando la infección es grave se produce edema, pérdida de las masas musculares, malabsorción de grasas y azúcares y una enteropatía perdedora de proteínas.³⁰ Si se dejan sin tratamiento, las infecciones graves son mortales después de un curso de varios meses. La capilariasis puede tratarse adecuadamente con mebendazol, 200 mg cada 12 horas por vía oral, por espacio de 20 días.¹¹

UNCINARIAS CANINAS

Además de *A. braziliense*, una uncinaria canina que puede causar larva migrans cutánea [ver adelante, Larva migrans visceral], otras dos uncinarias caninas provocan infecciones en humanos. *A. ceylonicum*, un parásito que es frecuente en caninos y felinos de los trópicos y subtropicos, puede provocar infecciones intestinales en humanos. Como las uncinarias humanas, los adultos sexualmente maduros y que depositan huevos, pueden causar pérdida de sangre y deficiencia subsecuente de hierro.

La mayoría de las infecciones humanas por *A. caninum*^{31,32} se han detectado en Australia, y existe el reporte del caso de un niño en Nueva Orleans.³³ Las características clínicas han sido variables, desde obstrucción intestinal aguda hasta infecciones subclínicas. Es común la enteritis eosinofílica, y algunos pacientes han presentado dolor abdominal agudo, hemorragia rectal o diarrea. En la mayoría de los pacientes se han obtenido helmintos adultos, casi siempre uno solo, durante la cirugía o la colonoscopia. Los helmintos inmaduros no producen huevos, por lo que la infección no se detecta por estudio del excremento. Una prueba serológica de ELISA ha ayudado al diagnóstico. Como en las infecciones por uncinarias humanas [ver tabla 1], el mebendazol es eficaz. Se ha atribuido foliculitis persistente a la infección por *A. caninum*,³⁴ pero aún no se ha delimitado el espectro global de enfermedad causado por este parásito canino tan común.

Infecciones por nemátodos tisulares

ANISAKIASIS

La anisakiasis es una infección zoonótica que se desarrolla en personas que consumen peces infectados con anisalina o parásitos relacionados.^{35,36} El término anisakiasis se emplea para denominar a la infección por especies *Anisakis*, que existen en el músculo de la caballa, el arenque y el salmón. La infección causada por especies *Pseudoterranova* (antes denominada *Phocanema*) se conoce como anisakiasis por gusanos del bacalao. Los parásitos *Pseudoterranova* se encuentran sobre todo en este pez, aunque también se han detectado en el músculo del gado, halibut, pez plano, hexagramo, pez piedra del Pacífico (cubera roja del Pacífico) y calamar. Las larvas de tercera fase infectantes se destruyen por calor a 60°C, congelamiento comercial o congelamiento a -20°C durante tres días. El salado, el ahumado en frío y el marinado no suelen destruir las larvas de *Anisakis* o *Pseudoterranova*.³⁷

El número de casos de anisakiasis detectados en Estados Unidos, Japón, Europa y otros países ha aumentado en los últimos años quizá debido a tres circunstancias.^{35,36} Primero, los platillos elaborados con pescado crudo, incluyendo el sushi, el sashimi y el salmón lomi lomi, se han vuelto muy populares en muchas regiones del mundo. Segundo, la población de mamíferos marinos, incluyendo los lobos marinos y las focas, ha aumentado por su protección legal, y estos animales son huéspedes definitivos de los nemátodos de anisakina, que en una fase más tardía de su vida infectarán a los peces. Tercero, cada vez se piensa más en esta posibilidad, en especial en Japón, y se emplea más el endoscopio como modalidad diagnóstica.

Además, de los nemátodos de anisakina, otros parásitos, incluyendo *Diphyllobothrium latum* [ver adelante, Infecciones por cestodos, Tenia de los peces], la duela intestinal *Nanophyetus salmincola*, y los nemátodos larvales eustrongilides, pueden adquirirse por comer pescado crudo.³⁸ Las larvas eustrongilides tienen una coloración característica rojo brillante y en raras ocasiones han provocado perforación intestinal en humanos.³⁹

Patogenia y manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la infección después de la ingestión del pescado que contenía larvas vivas de anisakina depende en parte del género del parásito infectante y de la localización anatómica de la larva. Es típico que, en los Estados Unidos, la infección por especies *Pseudoterranova*, se vuelva aparente cuando un paciente expectora un gusano vivo, casi siempre 48 horas después de haber comido el pez crudo o mal cocinado. Algunos pacientes sufren dolor epigástrico leve, cosquilleo faríngeo y tienen la sensación del helmineto en la orofaringe o el esófago proximal. En los Estados Unidos la infección se ha relacionado pocas veces a enfermedad grave. Por el contrario, en Japón, la anisakiasis por gusanos del bacalao se asocia a invasión gástrica, no intestinal.³⁵ Algunas horas después de la ingestión del pescado las larvas pueden invadir la mucosa gástrica y producir intenso dolor epigástrico que recurre cada cinco o 10 minutos. Los pacientes pueden presentar náusea, vómito, urticaria y cosquilleo faríngeo. La endoscopia revelará las larvas invasoras y la mucosa edematosa y hemorrágica, con frecuencia en la pared posterior del estómago.

Las infecciones con *Anisakis* pueden causar afección gástrica o intestinal. La invasión de la mucosa gástrica produce el mismo síndrome clínico de la anisakiasis por gusanos del bacalao, pero sin la sensación de cosquilleo faríngeo. Los datos patológicos de la endoscopia son también iguales.⁴⁰ La invasión de la mucosa intestinal por las larvas puede provocar dolor abdominal, fiebre, náusea, vómito y diarrea.³⁵ Las larvas pueden originar una reacción granulomatosa rica en eosinófilos en la submucosa y con poca frecuencia penetran el peritoneo. La presentación clínica de la anisakiasis intestinal puede semejar la de la apendicitis aguda, pero también puede confundirse con úlceras gastrointestinales o neoplasias, enfermedad aguda de Crohn o ileítis isquémica.

Datos de laboratorio y tratamiento

En la anisakiasis gástrica suele existir eosinofilia, y con frecuencia se detecta sangre oculta en el líquido gástrico o el excremento. En la anisakiasis intestinal puede no existir eosinofilia, pero sí leucocitosis. En cualquier forma de anisakiasis, la historia de ingestión reciente de pescado crudo antes del inicio de los síntomas sugiere el diagnóstico. El diagnóstico definitivo de la anisakiasis que afecta al estómago o al intestino proximal puede realizarse con endoscopia, que revelará las larvas invasoras.^{35,40} Las larvas de los gusanos del bacalao recuerdan un cordón grueso amarillento, mientras que las de *Anisakis* son finas y blanquecinas. La extirpación endoscópica de las larvas es el único tratamiento. Los estudios radiográficos pueden ayudar a identificar la anisakiasis gástrica.⁴⁰ En la anisakiasis intestinal estos estudios muestran engrosamiento del área del intestino afectada y pueden demostrar las larvas.⁴¹

Aunque con frecuencia se realiza cirugía por una probable apendicitis en pacientes con anisakiasis intestinal, la cirugía puede no ser necesaria si se considera el diagnóstico correcto a tiempo. Con cuidados conservadores la enfermedad puede autolimitarse y los pacientes se recuperarán sin cirugía.⁴¹ No se ha evaluado la eficacia de los medicamentos antihelmínticos para la anisakiasis humana. Se han desarrollado pruebas inmunológicas, pero su utilidad en el diagnóstico de la anisakiasis aguda no se ha definido todavía.

LARVA MIGRANS VISCERAL

Cuando el huésped humano no definitivo se infecta con parásitos que en condiciones normales infectan a animales, como ocurre en ocasiones, los parásitos no maduran por completo, pero las larvas introducidas pueden persistir e inducir una reacción inflamatoria. Por ejemplo, el síndrome de larva migrans cutánea (erupción serpiginosa), se desarrolla cuando las

larvas de varios parásitos, incluyendo la uncinaria del perro o del gato, *A. braziliense*, penetra en la piel humana, formando lesiones cutáneas pruriginosas y serpiginosas que corresponden a los trayectos de las larvas.⁴² Los síntomas pueden amilorarse por medio de la administración oral o tópica de tiabendazol.¹¹ En forma análoga, el síndrome de larva migrans visceral se desarrolla cuando las larvas de nemátodos parásitos de animales migran hacia los tejidos humanos. Un áscaris del mapache *Baylisascaris procyonis*,⁴³ ha causado larva migrans visceral con meningoencefalitis eosinofílica fatal, pero la larva migrans visceral casi siempre es causada por áscaris del gato o perro.

Toxocara canis, un helminto canino, es un parásito frecuente de los perros en Estados Unidos. Aunque menos del 20 por ciento de los perros adultos están infectados, la migración transplacentaria de las larvas en las personas infectadas produce una incidencia de más del 80 por ciento de infección en las crías entre dos y seis meses de edad.⁴⁴ Tanto las crías como la madre lactante excretan gran número de huevecillos de *T. canis* en el mes que sigue después del parto. La prevalencia de *Toxocara cati* en los gatos es menor que la de *T. canis* en los perros; las crías de los gatos no se infectan antes del nacimiento.

Después de que los huevecillos de *Toxocara* son eliminados en las heces, deben pasar alrededor de tres semanas para que sean infectantes, y después permanecen viables por varios meses. La infección en humanos se adquiere al consumir los huevecillos viables que se encuentran en la tierra; el contacto directo con los animales no es una fuente de infección, debido a que los huevecillos requieren cierto tiempo para ser infectantes. La historia de consumo de tierra se asocia fuertemente con la posibilidad de infección. Los niños con geofagia constituyen el grupo de alto riesgo para adquirir la enfermedad; la tierra de los parques y jardines públicos puede contener huevecillos de *Toxocara*.

Patogenia y cuadro clínico

Después de ingerir huevecillos viables de *Toxocara*, se liberan larvas que penetran la mucosa gastrointestinal. Estas son llevadas al hígado por la circulación portal, y de allí se diseminan en la circulación general. Cuando las larvas llegan a vasos de pequeño calibre y no pueden seguir adelante, salen de ellos y migran a través de los tejidos. Así, las manifestaciones clínicas del síndrome de larva migrans visceral son consecuencia del daño tisular inducido por las larvas de *Toxocara*, y de la reacción inflamatoria granulomatosa eosinofílica que produce el huésped. Muchas de las infecciones son leves y de curso subclínico, pero cuando son sintomáticas adoptan uno de los dos patrones siguientes: visceral y ocular.⁴⁴ En la forma visceral los pacientes tienen entre uno y cinco años de edad, y en general proporcionan historia de geofagia. Sus manifestaciones clínicas incluyen malestar general, pérdida de peso, irritabilidad, mareo, tos, fiebre, hepatomegalia y erupciones cutáneas pruriginosas. El daño neurológico puede producir convulsiones y trastornos en el comportamiento. Aunque las muertes son raras, cuando se presentan se deben a daño grave en el sistema nervioso central y el miocardio.

En forma ocular los pacientes tienen más edad. El promedio es de 7.5 años, pero el rango incluye adultos jóvenes. Son raros tanto la historia de geofagia, como de un síndrome de larva migrans visceral previo. Los síntomas más frecuentes son estrabismo y disminución de la agudeza visual. La lesión ocular característica es un granuloma blanquecino y elevado, que mide de uno a dos diámetros papilares, y se localiza en el polo posterior de la retina; otras formas menos frecuentes de presentación son la endoftalmitis y la uveítis. La lesión puede confundirse con un retinoblastoma y causar una enucleación innecesaria del globo ocular.

Datos de laboratorio y tratamiento

Los datos de laboratorio típicos de la forma visceral del síndrome son leucocitosis con eosinofilia (generalmente mayor de 30 por ciento, e hipergamaglobulinemia (IgG, IgM e IgE). En muchos de los pacientes la enfermedad también produce elevación de las isohemaglutininas anti-A y anti-B, lo que apoya el diagnóstico. En los pacientes con síntomas pulmonares, casi la mitad muestra alteraciones (infiltrados transitorios) en la radiología de tórax. Los hallazgos que mencionamos anteriormente son poco comunes en la forma ocular. Una prueba de ELISA ha demostrado ser sensitiva o específica, tanto

para la forma visceral como para la ocular, y puede ayudar en el diagnóstico de los casos subclínicos que sólo se presentan con eosinofilia.⁴⁴

La forma visceral de la enfermedad es autolimitada, y no requiere tratamiento. Los esteroides se reservan para los casos graves con afección del miocardio, los pulmones y el sistema nervioso central, así como para la forma ocular, con objeto de disminuir el proceso inflamatorio. En ocasiones se han utilizado antihelmínticos como tiabendazol y dietilcarbamazina, pero su efectividad no está demostrada en ninguna de las dos formas del síndrome.

INFECCION POR *ANGIOSTRONGYLUS CANTONENSIS*

En ciertos casos la infección en humanos por *Angiostrongylus cantonensis* puede producir una meningitis eosinofílica.^{45, 46}

La rata es el huésped definitivo del parásito, pero los estados de larva se desarrollan en moluscos, que sirven como huéspedes intermediarios. El ser humano adquiere la infección ya sea consumiendo moluscos infectados (caracoles), o bien consumiendo huéspedes mal cocinados (camarones, jaibas, anfibios, y ciertos peces marinos) que habían consumido previamente a los moluscos. En los Estados Unidos *A. cantonensis* es endémico únicamente en Hawai, pero este helminto también se localiza en las Islas del Pacífico, el sureste de Asia (incluyendo Taiwan, Filipinas e Indonesia), en Australia y en Cuba. Se han informado casos de meningitis eosinofílica en todos estos sitios.

Patogenia y cuadro clínico

Después de ingerir la larva, ésta migra al sistema nervioso central, donde muere, pero a su paso induce una reacción inflamatoria eosinofílica. El síntoma más común, por el que el paciente busca atención médica, es una intensa cefalea bitemporal. Más de la mitad de los pacientes sufren además rigidez de nuca, vómito o parestesias. Otras manifestaciones más raras son parálisis de los músculos extraoculares, convulsiones y fiebre. Aunque unos pocos pacientes mueren, en general los síntomas remiten espontáneamente en una a dos semanas, excepto las parestesias, que llegan a persistir por varios meses.⁴⁶

Datos de laboratorio y tratamiento

Es común que se encuentre eosinofilia en sangre periférica, pero puede ser muy discreta y no estar presente al inicio de la enfermedad. En el líquido cefalorraquídeo (LCR), la cuenta celular oscila entre 150 y 1,500 leucocitos mm³, de los cuales más del 20 por ciento son eosinófilos. Las proteínas en el LCR están elevadas, y la glucosa se encuentra en los límites inferiores de la normalidad. En raras ocasiones se han podido encontrar las larvas de *A. cantonensis* en el LCR. Tampoco se dispone de pruebas serológicas específicas, por lo que el diagnóstico se basa en el cuadro clínico y la historia epidemiológica compatibles, junto con una pleocitosis con predominio de eosinófilos en el LCR. Los eosinófilos pueden pasar desapercibidos si no se tiñen en forma adecuada, y además, también se encuentran en otras entidades.⁴⁶ No se dispone de tratamiento específico para la meningitis eosinofílica por *A. cantonensis*; ni los esteroides ni los antibióticos son útiles. En la mayoría de los pacientes la enfermedad es autolimitada y el pronóstico es bueno.^{46, 47}

MAMONOGAMOSIS (SYNGAMOSIS)

Los nemátodos del género *Mammomonogamus* (*Syngamus*) habitan la tráquea del ganado vacuno y otros herbívoros. Aunque se desconoce el ciclo de vida del parásito, se cree que la infección en humanos es producida por la ingestión de los huéspedes intermediarios del parásito. Se han informado varias docenas de casos de la enfermedad, la mayoría de ellos en la zona del Caribe. Los pacientes sufren de una tos crónica, no productiva, pero no desarrollan eosinofilia en sangre periférica, ni se encuentran lesiones parenquimatosas en las radiografías del tórax.⁴⁸ El diagnóstico se hace cuando se encuentra algún parásito adulto en la expectoración o durante una broncoscopia, o bien cuando se detectan huevecillos en

la expectoración o las heces. El tratamiento consiste en extraer los parásitos mediante broncoscopia.

GNATOSTOMIASIS

Los nemátodos del género *Gnathostoma* son de distribución cosmopolita, y tienen su habitat natural en el intestino de los carnívoros. La mayoría de las infecciones en humanos han sido informadas en Asia, y son debidas a *G. spinigerum*. Recientemente se han informado casos en Sudamérica.⁴⁹ Las larvas infectantes se localizan en los tejidos de peces de agua dulce, anguilas, ranas y serpientes, así como en aves y cerdos alimentados con peces infectados. La investigación de cualquiera de estos animales produce infección en el hombre. La larva no puede llegar a la madurez en el huésped humano. De uno a dos días después del consumo se producen náusea, vómito y urticaria. Si las larvas penetran en el hígado, producen dolor e inflamación en el cuadrante superior derecho del abdomen. Después, las larvas migran a través de las cavidades abdominales o torácica. La eosinofilia es muy alta a principio de la enfermedad y disminuye aproximadamente al mes, cuando las larvas alcanzan el tejido celular subcutáneo. Posteriormente, las larvas producen focos de inflamación y edema, de trayecto serpiginoso, en el tejido subcutáneo y la piel. En raras ocasiones las larvas penetran en el sistema nervioso central, donde producen una meningitis eosinofílica.⁴⁶ El tratamiento definitivo requiere de la extirpación de las larvas, pero esto no siempre es posible. Se ha sugerido como tratamiento adyuvante el albendazol, en dosis de 400 a 800 mg/día por vía oral durante 21 días.¹¹

DRACUNCULIASIS

Dracunculus medinensis, el gusano de guinea, infecta personas en la India, Africa central y occidental y en el suroeste de Asia. La infección se produce después de ingerir agua que contiene microcrustáceos de la especie *Cyclops*, que albergan las larvas del parásito. Una vez dentro, alcanzan el estado adulto en tejidos subcutáneos. Después de la cópula, los adultos machos mueren, pero las hembras migran hacia las extremidades, en donde emergen aproximadamente un año después de que se produjo la infección. Su aparición puede ir precedida uno o dos días por fiebre, urticaria y disnea, y se caracteriza por la formación de una vesícula dolorosa y pruriginosa, que después se rompe. Las larvas se liberan de la vesícula rota si el sitio entra en contacto con el agua, como ocurre cuando el paciente se sumerge en los riachuelos al ir a buscar agua. El ciclo se completa cuando las larvas son ingeridas por el huésped intermediario, el microcrustáceo del género *Cyclops*.

Las manifestaciones clínicas de la dracunculiasis se relacionan con la emergencia del parásito hembra y consisten en síntomas premonitorios y vesículas. Es frecuente que exista infección bacteriana agregada en el sitio de la vesícula rota, y que se extienda en forma retrógrada a lo largo del parásito. Aunque el metronidazol (250 mg t.i.d. durante 10 días) disminuye la inflamación que acompaña a la aparición de los helmintos, este efecto parece deberse a su acción antiinflamatoria, más que helmintocida. El método convencional de enrollar varios centímetros del helminto que emerge alrededor de un palito cada día hasta que ha salido por completo es un tratamiento útil, pero la extracción quirúrgica es más rápida y eficaz.⁵⁰ Una asociación internacional intenta erradicar esta infección humana.⁵¹

FILARIASIS

Algunos nemátodos transmitidos por insectos, las filarias, causan infecciones crónicas en el hombre [ver tabla 2]. Las filarias más importantes en la clínica son las que causan la oncocercosis, la loiasis y la filariasis linfática. Otras filarias de menor importancia son: *Masonella ozzardi*, *Tetrapetalonema perstans* (antes llamada *Dipetalonema perstans*), y *Tetrapetalonema streptocerca* (antes llamada *Dipetalonema streptocerca*); estas especies producen pocas infecciones en humanos, e incluso se ha puesto en duda su patogenicidad.

Tabla 2 Filarias que parasitan al hombre

	<i>Distribución</i>	<i>Vector</i>	<i>Patología</i>	<i>Localización de los gusanos adultos</i>	<i>Localización de las microfilarias</i>
<i>Wuchereria bancrofti</i>	Mundial, en los trópicos	Mosquito	Linfática; pulmonar	Tejido y vasos linfáticos	Sangre
<i>Brugia malayi</i>	Sureste de Asia	Mosquito	Linfática; pulmonar	Tejido y vasos linfáticos	Sangre
<i>Brugia timori</i>	Indonesia	Mosquito	Linfática	Tejido y vasos linfáticos	Sangre
<i>Onchocerca volvulus</i>	Africa, Centro y Sudamérica	Simúlido	Piel; ojos	Nódulos en tejidos subcutáneos	Piel; tejido subcutáneo
<i>Loa loa</i>	Africa	Mosca del caballo (tábano)	Subcutánea	Tejido subcutáneo	Sangre
<i>Tetrapetalonema perstans</i>	Africa, Sudamericana	Jejenes	Desconocida; probablemente alérgica	Cavidades corporales	Sangre
<i>Mansonella ozzardi</i>	Centro y Sudamérica	Jejenes; tábanos	Desconocida	Cavidades corporales	Sangre; piel
<i>Tetrapetalonema streptocerca</i>	Africa	Jejenes	Desconocida	Tejido conjuntivo	Piel

Filariasis linfática

Las filariasis más comunes son las producidas por las especies que habitan los vasos linfáticos; tres especies infectan al ser humano. La más común es *Wuchereria bancrofti*, amplia mente distribuida en las regiones tropicales. *Brugia malayi* se encuentra en el sureste de Asia, y *Brugia timori* en algunas partes de Indonesia. Los mosquitos son los huéspedes intermedios del parásito e inoculan las larvas infectantes mediante su picadura. Las larvas evolucionan hacia formas adultas que habitan los vasos linfáticos y los tejidos. Los descendientes de éstas, denominados microfilarias, están cubiertos por una vaina y circulan en el torrente sanguíneo. En la mayoría de las regiones endémicas las microfilarias de *Wuchereria bancrofti* circulan en mayor número durante la noche; sin embargo, en las regiones del Pacífico Sur no se detecta esta variación diurna. Probablemente se requieren miles de picaduras de mosquito para producir una verdadera microfilaremia. El periodo de incubación para *Wuchereria bancrofti* varía entre tres meses, hasta ocho a 12 meses.

Patogenia y cuadro clínico La mayoría de las manifestaciones clínicas de las filarias linfáticas pueden atribuirse a la reacción inflamatoria que inducen los gusanos adultos, pero se conoce poco la inmunopatogenia de la enfermedad.⁵² Muchos de los pacientes con microfilaremia cursan asintomáticos, aunque es común encontrar crecimiento ganglionar en las axilas, en las epitrócleas y en las regiones inguinal y femoral.

Las manifestaciones clínicas más importantes de las filariasis linfáticas son de dos tipos: inflamatorias y obstructivas. Las manifestaciones inflamatorias, a menudo recurrentes, son linfadenitis, linfangitis, funiculitis, orquitis y epididimitis.⁵² Una presentación típica es la tríada compuesta por linfadenitis, linfangitis y fiebre.⁵³ A diferencia de la linfangitis bacteriana que es ascendente, la linfangitis en la filiarisis avanza en forma centrípeta, dirigiéndose hacia abajo de las extremidades. La fiebre es de magnitud variable; puede alcanzar los 40°C (104°F) y asociarse con calosfríos. Los episodios recurrentes pueden acompañarse de síntomas constitucionales, como náusea y vómito. Es frecuente encontrar urticaria y áreas localizadas de eritema. Cada episodio puede durar entre siete y 10 días antes de que se resuelva espontáneamente. En las filariasis causadas por el género *Brugia* pueden formarse abscesos sobre los canales linfáticos afectados.

La fase obstructiva de las filariasis se desarrolla después de varias décadas de exposición al parásito y refleja el compromiso linfático, pero se sabe poco de su mecanismo de producción. Pueden ocurrir datos inflamatorios durante la fase obstructiva. Las características de esta fase son formación de hidroceles, quiluria y elefantiasis de las extremidades y, con menos frecuencia, de las mamas.^{52,53}

En algunos pacientes con filiarisis linfática se presenta una eosinofilia pulmonar tropical.⁵⁴ Esta entidad se caracteriza por ataques paraxísticos de broncoespasmo de predominio nocturno, por eosinofilia pulmonar y sanguínea, y por títulos elevados de anticuerpos antifilarias de las clases IgG, IgM y, especialmente, IgE. La eosinofilia pulmonar tropical debe distinguirse de la neumonitis eosinofílica transitoria denominada síndrome de L[sinvcircumflex]ffler. Esta última es producto de la migración transpulmonar de las larvas de *Ascaris*, *Strongyloides* y, con menos frecuencia, de uncinarias [ver antes, Infecciones por nemátodos intestinales].

Datos de laboratorio y tratamiento El diagnóstico definitivo de la filiarisis linfática requiere de la demostración de las microfilarias en la sangre. Los frotis teñidos en forma adecuada permiten visualizar las microfilarias, pero desafortunadamente es necesario examinar grandes volúmenes de sangre, previamente concentrada mediante centrifugación, seguida por lisis de los eritrocitos, o bien mediante filtración con filtros Nucleopore. En las zonas endémicas donde las microfilarias tienen su ciclo nocturno, la búsqueda de las microfilarias se hace en muestras de sangre tomadas después de la medianoche, o bien una hora después de administrar una dosis provocativa de 100 mg de dietilcarbamazina. Es raro encontrar microfilarias en pacientes con elefantiasis o eosinofilia pulmonar, y es común que tampoco se detecten en pacientes con manifestaciones obstructivas o inflamatorias de la enfermedad. Las pruebas serológicas ayudan en el diagnóstico. La eosinofilia leve y las elevaciones de la IgE sérica son frecuentes en la filiarisis linfática, que puede tratarse con dietilcarbamacina, 2 mg/kg por vía oral tres veces al día durante dos a tres semanas. El tratamiento con ivermectina⁵⁵ o con una dosis única de dietilcarbamacina (6 mg/kg)⁵⁶ también es eficaz para eliminar la microfilaremia.

Oncocercosis

El agente causal de la oncocercosis, *Onchocerca volvulus*, es endémico en África Ecuatorial, en gran medida en ciertas regiones de México y Guatemala, y con algunos pequeños focos en Arabia Saudita, Yemen, Brasil, Ecuador y Venezuela. Los vectores son los simúlidos, moscas del género *Simulium*.

La oncocercosis se presenta en una área de varios kilómetros a los lados de los riachuelos de corrientes rápidas, donde los simúlidos anidan. El ciclo vital de *Onchocerca volvulus* es muy similar al de las especies que causan filiarisis linfática. Sin embargo, los gusanos adultos residen en el tejido subcutáneo, a menudo formando nódulos fibrosos. Las microfilarias carecen de vaina y son liberadas por las hembras, acumulándose en la piel y tejidos subcutáneos.

Cuadro clínico Como la piel es el sitio más frecuentemente afectado en la oncocercosis, el síntoma predominante es el prurito. Con el tiempo se desarrollan otras lesiones dérmicas con arrugas, pérdida de la elasticidad, hipo o hiperpigmentación, pápulas y vesículas, así como zonas de dermatitis eccematosa. En el tejido subcutáneo pueden palparse

nódulos firmes, no dolorosos, rodeados de tejido fibroso, que contienen en su interior al parásito. En América Central los nódulos se localizan predominantemente en la cabeza, mientras que en África ocurren sobre las prominencias del cuerpo. Las lesiones cutáneas se acompañan de linfadenopatía regional. Cuando se presenta afección ocular, la enfermedad es más grave, y tiene el riesgo de producir ceguera. En estos casos la sintomatología incluye conjuntivitis y fotofobia. El acumulo de células inflamatorias alrededor de las microfilarias muertas produce una queratitis puntiforme, que usualmente se resuelve sin secuelas. Es posible que se desarrollen lesiones graves, como la queratitis esclerosante y las lesiones coriorretinianas, que son las responsables de la ceguera. También han informado casos de uveítis, iridociclitis y, con menor frecuencia, lesiones del nervio óptico.

Datos de laboratorio y tratamiento El principal método diagnóstico consiste en aislar las microfilarias de la piel. Para ello se toma una pequeña biopsia de piel, mediante excisión o punción, y se incuba por algunas horas en solución salina o medio de cultivo tisular. Debe tenerse cuidado de no contaminar la piel con sangre, que pudiera hacer crecer microfilarias de otras especies. Los estudios preferidos para llevar a cabo la biopsia son las regiones escapular y glútea, y en los africanos, también las piernas. Una cuenta de más de 100 microfilarias/mg de piel indica una infección grave. Otro método diagnóstico, denominado prueba de Mazzotti, consiste en administrar una dosis provocativa de dietilcarbamazina (50 mg), que induce la aparición de síntomas consistente en prurito, erupción, fiebre y conjuntivitis. Debe tenerse cuidado cuando se utiliza esta reacción, porque los individuos altamente parasitados pueden tener reacciones graves. La eosinofilia es muy marcada en la oncocercosis.

El tratamiento de la oncocercosis ha mejorado mucho con el advenimiento de la ivermectina. Una sola dosis de este medicamento es eficaz y no se asocia con las reacciones inmediatas oculares, cutáneas y sistémicas que complican el tratamiento con dietilcarbamazina, que era el agente empleado antes para tratar la oncocercosis. La ivermectina, administrada por vía oral en dosis de 150 µg/kg, ocasiona mejoría sintomática y eliminación de las microfilarias de la piel. Esta dosis se repite cada seis a 12 meses.¹¹

Loiasis

Loa loa es una filaria endémica en los bosques lluviosos del centro y occidente de África, y es transmitida por moscas del género *Chrysops* (moscas de los caballos y los ciervos). Los gusanos adultos se localizan en el tejido subcutáneo. Las microfilarias de estas especies tienen vaina, y circulan en la sangre con una periodicidad que tiene su punto máximo al mediodía.

Muchos de los pacientes con loiasis tienen microfilaremia asintomática. Los principales síntomas clínicos tienen relación con la migración de los parásitos adultos en el tejido subcutáneo, donde producen lesiones recurrentes denominadas nódulos de Calabar, que consisten en nodulaciones eritematosas, acompañadas de edema, de hasta 10 cm de diámetro, y que desaparecen espontáneamente en periodos de uno a tres días. La infección puede tener una presentación dramática cuando el gusano migra en el globo ocular bajo la conjuntiva.

Por el contrario, los pacientes que adquieren loiasis después de estancias breves en África central y occidental muestran respuestas inmunológicas y clínicas diferentes.⁵⁷ Suelen no tener microfilaremia detectable, pero pueden sufrir episodios más graves y pruriginosos de angioedema, además de que sus respuestas inmunológicas son intensas, con elevación de anticuerpos antifilaria, de aumento en la concentración de IgE en suero y eosinofilia prominente, con frecuencia mayor de 3,000 eosinófilos/mm³.

Para el diagnóstico, es necesario observar las microfilarias en la sangre previamente filtrada en Nucleopore; sin embargo, no siempre es posible detectarlas. La eosinofilia es muy marcada, llegando hasta el 50 por ciento del total de leucocitos. Los títulos de anticuerpos antifilaria se encuentran siempre elevados. En ausencia de microfilaremia, el diagnóstico puede sospecharse por el cuadro clínico, la historia epidemiológica y la eosinofilia. El tratamiento consiste en dietilcarbamazina (6

mg/kg/día) por vía oral durante tres semanas.¹¹ Los pacientes con microfilaremia deben tratarse al inicio con dietilcarbamacina durante tres días (50 mg el primer día, 50 mg t.i.d. el segundo y 100 mg t.i.d. el tercer día) seguido del esquema completo de tres semanas. Los efectos adversos suelen ser leves e incluyen la ocurrencia frecuente de prurito y el desarrollo de nódulos subcutáneos pronto después del inicio del tratamiento. Algunos pacientes con microfilaremia severa (> 50,000 microfilarias/ml) han sufrido encefalopatía fatal después del tratamiento con dietilcarbamacina.

La dietilcarbamacina, administrada en una dosis de 300 mg por vía oral una vez por semana, es un agente profiláctico eficaz contra la loiasis en personas que planean visitas prolongadas a áreas de Africa en las que esta infección es endémica.⁵⁸

Infecciones por filarias zoonóticas

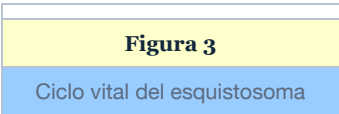
Aunque no existen filarias que produzcan infección humana en el territorio continental de los Estados Unidos, hay una gran variedad que infecta animales. En raras ocasiones estos parásitos pueden ser transmitidos al hombre por los insectos vectores. Dentro del huésped humano alcanzan la forma adulta y se sitúan en los mismos órganos que ocupan en sus huéspedes naturales. De esta forma, *Dirofilaria immitis*, o filaria cardiaca del perro, que es endémica en las costas del Pacífico y el Golfo, en el Valle del Mississipi y en California, se localiza en las arterias pulmonares cuando infecta al hombre. Alrededor del parásito se produce una reacción granulomatosa que forma un nódulo. Algunos pacientes experimentan síntomas, que consisten en malestar general y torácico, fiebre no muy alta, tos y ocasionalmente hemoptisis. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes las lesiones se detectan como imágenes en moneda en las radiografías de tórax. En estos casos no existe eosinofilia y las pruebas serológicas para filariasis son negativas. En ausencia de una prueba diagnóstica confiable para la drofilariasis pulmonar, la biopsia pulmonar sirve tanto para fines diagnósticos como terapéuticos.

Otras filarias zoonóticas son *D. tenuis*, que causa abscesos subcutáneos, y *B. beaveri*, que produce linfadenopatía focal. No se requiere tratamiento para estas infecciones, ni para *D. immitis*. Se ha notificado el desarrollo de linfedema generalizado en un niño inmunodeficiente con una infección zoonótica por *Brugia*.⁶⁰

Infecciones por tremátodos

ESQUISTOSOMIASIS

La esquistosomiasis, una infección crónica por trématodos, y constituye un problema de salud a nivel mundial. Hay tres especies que infectan al ser humano: *Schistosoma mansoni*, *S. japonicum* y *S. haematobium*. El primero se encuentra en Africa, Arabia, Sudamérica y algunas partes del Caribe; *S. japonicum* en Japón, China y las Filipinas; y *S. haematobium* en Africa y el Medio Oriente. Dos especies menores, *S. mekongi* y *S. intercalatum*, se encuentran sobre todo en Indochina continental y en Africa occidental, respectivamente. La transmisión de la esquistosomiasis es posible en los Estados Unidos porque no existe el caracol de aguas dulces que sirve como huésped intermediario [ver figura 3]. Sin embargo, es posible encontrar la enfermedad en inmigrantes o viajeros que han visitado las zonas endémicas.



Cuadro clínico

Existen tres etapas en la esquistosomiasis clínica. La primera, o dermatitis esquistosómica, se presenta en forma aguda el mismo día en que la cercaria penetra la piel. Puesto que esta se presenta pocos días después de adquirida la infección, no se

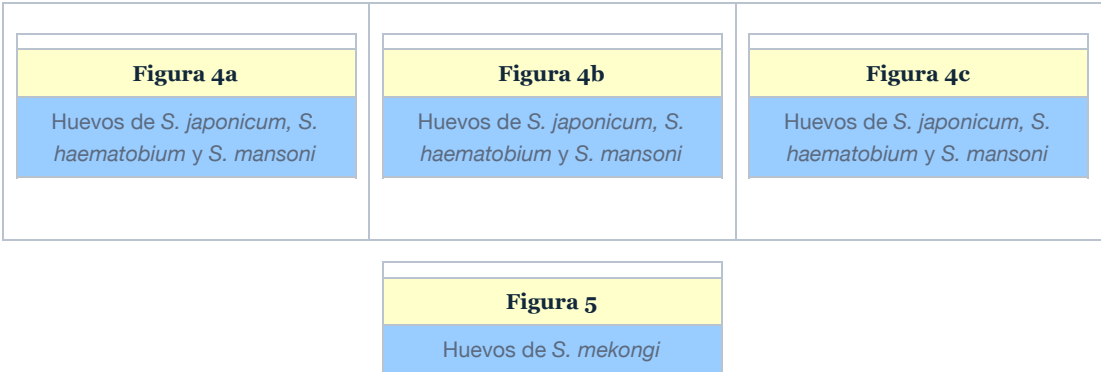
observa en los Estados Unidos; pero una reacción similar, denominada dermatitis del nadador, se observa en personas expuestas a esquistosomas animales en aguas dulces o marinas.⁶¹ En este caso, los esquistosomas penetran en la piel, pero mueren y no prosigue la enfermedad.

La segunda etapa de la enfermedad, o fiebre de Katayama, se presenta de cuatro a ocho semanas después de una infección densa y presumiblemente primaria. Los síntomas que la caracterizan son fiebre, tos, hepatoesplenomegalia, malestar general, mialgias, urticaria y eosinofilia.⁶²

La esquistosomiasis crónica, tercera etapa, es causada por el depósito de huevecillos en el intestino, la vejiga y el hígado. En la infección por *S. haematobium* los síntomas principales son hematuria terminal, disuria y micciones frecuentes. Posteriormente aparece pielonefritis e hidronefrosis por la fibrosis, que produce obstrucción e infección. En las infecciones por *S. mansoni*, *S. mekongi* y *S. japonicum*, las manifestaciones clínicas consisten en fiebre, malestar general, dolor abdominal, diarrea o hepatoesplenomegalia. Los huevecillos de *S. mansoni*, *S. mekongi* o *S. japonicum* son atrapados antes de los sinusoides hepáticos, produciendo una reacción granulomatosa que induce hipertensión portal y en forma secundaria várices esofágicas. La circulación puede llevar entonces los huevecillos del hígado a los pulmones y producir hipertensión pulmonar. Puede producirse la muerte por hemorragia secundaria a ruptura de várices, pero casi nunca se observa encefalopatía porque el parénquima hepático está respetado. Otras secuelas menos frecuentes de la esquistosomiasis crónica son los pólipos intestinales, el carcinoma de la vejiga e infecciones persistentes por *Salmonella*. También es posible observar manifestaciones neurológicas secundarias al depósito aberrante de huevecillos en el sistema nervioso central; los huevecillos de *S. japonicum* pueden embolizar al sistema nervioso central y producir granulomas cerebrales, en tanto que los huevecillos de *S. haematobium* y *S. mansoni* producen mielitis transversa al afectar los segmentos torácico y lumbar de la médula espinal.⁶³

Datos de laboratorio y tratamiento

El diagnóstico debe sospecharse por la historia de exposición previa, aun cuando haya ocurrido muchos años antes, asociada con síntomas gastrointestinales o urinarios, hepatoesplenomegalia, eosinofilia, o cualquier combinación de ellos. La tomografía computada, la imagen por resonancia magnética (IRM) o el ultrasonido pueden detectar la fibrosis y calcificación hepática periportal, las calcificaciones de la pared del colon y los cambios en la vejiga y ureter causados por esquistosomiasis. Las pruebas serológicas pueden ayudar a confirmar el diagnóstico; la prueba de inmunofluorescencia indirecta para los antígenos de esquistosoma asociados al intestino es especialmente sensible para la detección de la esquistosomiasis aguda. El examen de excremento debe incluir la búsqueda de huevecillos de todas las especies de *Schistosoma* [ver figuras 4 y 5]. Para encontrar *S. haematobium* debe obtenerse orina entre las 10:00 AM y las 2:00 PM. Si las muestras de orina y heces son negativas, el examen microscópico de las muestras de biopsia de mucosa rectal puede demostrar huevecillos de todas las especies.



El praziquantel se usa para tratar infecciones ocasionadas por cualquiera de las cinco especies de *Schistosoma*. Para *S. haematobium* y *S. mansoni* se administran dos dosis de 20 mg/kg por vía oral en un día. Para *S. japonicum* y *S. mekongi*, la dosis es de 20 mg/kg administrada por vía oral tres veces en un día. La eficacia, la escasez de efectos colaterales y la conveniencia del tratamiento en un solo día con el praziquantel, hace que este medicamento sea de elección para todas las formas de esquistosomiasis.¹¹ Además del praziquantel, los esteroides son benéficos para los pacientes con esquistosomiasis de la médula espinal⁶³ y esquistosomiasis aguda.⁶⁴

PARAGONIMIASIS

Las personas que desarrollan paragonimiasis adquieren la enfermedad al consumir crustáceos crudos, salados o curtidos en vino (jaibas y camarones) infestados con metacercarias de los parásitos pulmonares del género *Paragonimus*. *P. westermani* es endémico en China, Corea, Japón, las Filipinas y Taiwan. Otras especies de *Paragonimus* pueden afectar al hombre en Africa y Centro y Sudamérica. Aunque la paragonimiasis es rara en los Estados Unidos, se ha presentado en personas de Missouri infectadas por especies *Paragonimus* indígenas.⁶⁵

Las metacercarias se desenquistan en el duodeno, y atraviesan la pared intestinal hacia la cavidad peritoneal. La mayor parte de ellas atraviesan también el diafragma y alcanzan los pulmones. Alrededor del parásito se produce una reacción inflamatoria que involucra neutrófilos y eosinófilos, y más tarde, mononucleares. Conforme se necrosa el parénquima pulmonar se forma una capa de tejido fibroso alrededor de la duela. Entre cinco y seis semanas después de su ingestión el parásito ha madurado y empieza a producir huevecillos. Esto causa que la cápsula se hinche y se rompa, a menudo hacia la luz de un bronquiolo. Se produce entonces la presentación clínica más típica de la paragonimiasis, que consiste en la expectoración de un esputo café o hemoptoico, que está constituido por la mezcla de los huevecillos, la células inflamatorias y sangre. El estado general del paciente es bueno, pero cursa con tos crónica, dolor pleurítico o diaforesis nocturna.

Las duelas jóvenes pueden migrar hacia sitios extrapulmonares. Si alcanzan el sistema nervioso central, producen signos y síntomas de lesión ocupativa en el cerebro o la médula espinal, y pueden calcificarse.^{66, 67} Con menos frecuencia los parásitos se localizan en el tejido subcutáneo o el peritoneo.

En las etapas tempranas de la infección, que coinciden con la migración de las larvas, existe eosinofilia. Las radiografías del tórax muestran infiltrados transitorios, de predominio basal, como en el síndrome de Löffler. Más tarde la eosinofilia desaparece, y las lesiones radiográficas evolucionan a cavernas, sombras mal definidas que semejan estrías o borlas de lana, y lesiones cavitadas que semejan burbujas.⁶⁸ También pueden encontrarse reacciones pleurales con o sin derrame, y neumotórax. El examen de la expectoración, que tiene aspecto gelatinoso, hemoptoico y purulento, revela los huevecillos operculados de *Paragonimus*. Los huevecillos que se degluten aparecen en las heces, por lo que el examen del excremento puede ser de ayuda diagnóstica, sobre todo en los niños. La paragonimiasis puede semejar una tuberculosis pulmonar, tanto clínica como radiológicamente. Su diagnóstico debe sospecharse en personas con un cuadro clínico compatible que provengan de áreas endémicas.⁷⁰ Una prueba serológica de fijación de complemento está disponible a través de los Centros para el Control de las Enfermedades (CDC), en EUA.

El praziquantel, aunque aún en fase de experimentación, ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de la paragonimiasis. La dosis es de 25 mg/kg por vía oral, tres veces durante uno a dos días.¹¹

CLONORQUIASIS

La infección con *Clonorchis sinensis*, o duela hepática china, es endémica en el Lejano Oriente, principalmente en el Sur de China, Japón, Hong Kong, Taiwan, Corea y Vietnam. La infección se adquiere consumiendo pescado crudo o mal cocinado que contenga metacercarias enquistadas. Las larvas, liberadas por la tripsina en el duodeno, migran hacia el conducto biliar

común, y de ahí al resto del árbol biliar. En él maduran hacia gusanos adultos, y pueden vivir por más de 20 años. Con frecuencia es posible hallar parásitos adultos en la vesícula biliar y los conductos pancreáticos.

En la fase aguda de la infección el epitelio del árbol biliar sufre aumento en su descamación, lo que es seguido por hiperplasia y aumento en la producción de mucina. La hiperplasia puede progresar hacia cambios adenomatosos, y con la infección crónica se produce fibrosis alrededor de los conductos. Clínicamente, el síndrome de clonorquiasis aguda se caracteriza por fiebre, calosfríos y hepatomegalia dolorosa, y se manifiesta cerca de una semana después de la ingestión del pescado contaminado. Más tarde, la mayoría de los pacientes con infecciones leves, y algunos con infecciones graves, cursan asintomáticos.⁷¹ En raras ocasiones los parásitos adultos bloquean los conductos pancreáticos, produciendo pancreatitis. Al ocluir el drenaje de la bilis, los parásitos también contribuyen al desarrollo de colangitis supurativa. La clonorquiasis predispone a la formación de cálculos biliares y a la colangitis piógena recurrente; así mismo, se ha asociado con la aparición de colangiocarcinoma.⁷²

Ocurre leucocitosis, eosinofilia prominente y elevación de la concentración de fosfatasa alcalina en la clonorquiasis aguda sintomática. Con frecuencia se detecta por ultrasonido dilatación difusa de los pequeños conductos biliares intrahepáticos, con o sin dilatación de los conductos intra o extrahepáticos de gran calibre. Las duelas adultas pueden observarse dentro de la vesícula por ultrasonido y en los conductos biliares por colangiografía.⁷³ En la clonorquiasis asintomática crónica no existe eosinofilia y las pruebas funcionales y el gamagrama hepáticos son normales. La formación de huevecillos comienza dos a tres semanas después de la infección, y estos pueden encontrarse en las heces o por aspirado de material duodenal. No se dispone aún de pruebas serológicas diagnósticas. Debe pensarse en el diagnóstico en pacientes con antecedente de viajes o residencia en el Lejano Oriente, que han ingerido pescado mal cocinado y que tienen un síndrome clínico compatible.

El praziquantel, que se considera aún como un medicamento experimental para la clonorquiasis, parece ser eficaz y bien tolerado. Se administra en dosis de 25 mg/kg por vía oral tres veces al día durante un día.¹¹ Las complicaciones de la infección por *C. sinensis*, incluyendo cálculos, colangitis y pancreatitis se manejan al principio en forma médica, aunque puede requerirse drenaje quirúrgico.

OPISTORQUIASIS

La opistorquiasis consiste en la infección por *Opisthorchis felineus*, que se encuentra en Europa Central y del Este, Siberia y algunas partes de Asia, o por *O. viverrini*, que es endémico en Tailandia y Camboya. Los huéspedes definitivos de ambas especies son los gatos y otros carnívoros de vida salvaje. Los seres humanos pueden adquirir la infección consumiendo pescado mal cocinado que contengan las metacercarias del parásito. Las larvas se liberan en el duodeno y migran a los conductos biliares, donde maduran. El cuadro clínico de la opistorquiasis es muy similar al de la clonorquiasis, y entre las complicaciones se incluye el desarrollo de colangiocarcinomas.^{74, 75} El diagnóstico se establece demostrando los huevecillos en las heces o aspirados duodenales. El tratamiento, aún experimental, consiste en 25 mg/kg de praziquantel, por vía oral, en tres dosis administradas el mismo día.¹¹ Para las complicaciones sépticas del árbol biliar se requiere de la utilización de antibióticos.

FASCIOSIS

La duela hepática de las ovejas y el ganado, *Fasciola hepatica*, constituye un problema veterinario, y en ocasiones puede afectar al hombre. El parásito tiene una amplia distribución mundial, que incluye Europa, China, Africa y Latinoamérica. A pesar de que el parásito afecta las ovejas y el ganado en las porciones meridional y occidental de los Estados Unidos, las infecciones autóctonas son muy raras. El hombre se infecta generalmente al consumir plantas acuáticas en las que se ha enquistado la forma infectante del parásito.

Después de ingeridas, las metacercarias alcanzan el peritoneo atravesando la pared del duodeno y migran hacia el hígado, penetrando en su cápsula y parénquima; más tarde penetran en los conductos biliares, en los que maduran después de lapsos de tres a cuatro meses. La fasciolosis aguda se presenta durante el tiempo de penetración y maduración del parásito. Los síntomas pueden ser mínimos, o incluir fiebre, malestar general, dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen y hepatomegalia. Con menor frecuencia se han informado prurito, urticaria, tos seca y anemia.^{75, 76}

Una vez que las duelas han madurado, ocurren hiperplasia y dilatación de los conductos biliares, así como fibrosis periductal. La sintomatología de la etapa crónica de la enfermedad es variable, y puede presentarse con las mismas manifestaciones de la etapa aguda. Es raro que se produzcan obstrucciones del árbol biliar, colecistitis y cirrosis biliar. En contadas ocasiones las duelas también migran hacia otros órganos, como los pulmones, los músculos y el sistema nervioso central.

Cuando se ingiere hígado mal cocinado de ovejas y cabras, que contiene duelas jóvenes, se produce una enfermedad denominada halzoun, que predomina en el Medio Oriente. En este caso las larvas se fijan a la faringe y producen una masa inflamatoria que condiciona disfagia y disnea.

En la fasciolosis aguda los datos de laboratorio consisten en leucocitosis con eosinofilia marcada, y pruebas de función hepática con patrón de colestasis. Los huevecillos se detectan hasta el tercer mes de la infección en las heces, o si existe un gran índice de sospecha, en aspirados de bilis. Por lo tanto, la triada de fiebre, eosinofilia y hepatomegalia sugiere fasciolosis. Una historia de investigación de vegetales potencialmente contaminados apoya el diagnóstico. Aunque se dispone de pruebas serológicas, éstas dan reacción cruzada con otras helmintiasis. En la TC pueden observarse lesiones nodulares hepáticas de menor densidad.^{77,78} En la fasciolosis crónica la magnitud de las alteraciones en las pruebas de función hepática y los colangiogramas correlaciona con la magnitud de la obstrucción biliar y del daño hepatocelular.

Aunque el praziquantel es eficaz para otras infecciones por duelas, no lo es para la fasciolosis. En su lugar se emplea el bitionol,⁷⁹ administrado en dosis de 30 a 50 mg/kg en días alternos durante 10 a 15 dosis, tanto para la fasciolosis aguda como crónica.¹¹

DUELAS INTESTINALES

Fasciolopsiosis

La enfermedad denominada fasciolopsiosis se produce por la ingestión de la duela intestinal *Fasciolopsis buski*, que se encuentra en muchas partes de Asia. Esta duela parasita principalmente el intestino del cerdo. La infección en humanos se produce por la ingestión de plantas acuáticas que tienen metacercarias enquistadas del parásito. Las metacercarias se liberan en el duodeno, crecen hasta alcanzar 7 cm de longitud, y se adosan a la mucosa del intestino delgado proximal. En estos sitios el parásito produce inflamación y ulceración. Las infecciones leves son asintomáticas, pero las formas importantes se asocian con dolor abdominal, úlceras, hemorragia, obstrucción intestinal y edema facial y generalizado.⁸⁰ Es frecuente encontrar eosinofilia en sangre periférica. El diagnóstico se hace por la demostración del gusano adulto, o, con mayor frecuencia, de sus huevecillos en las heces, los que son difíciles de distinguir de los huevecillos de *Fasciola hepática*. La fasciolopsiosis se trata, en forma experimental, con praziquantel, 25 mg/kg, por vía oral, en tres dosis administradas en un sólo día.¹¹

Otras duelas intestinales

Otras duelas intestinales pueden infectar al hombre cuando consume pescado crudo o mal cocinado. La primera, *Metagonimus yokogawai*, se encuentra en el Lejano Oriente e Indonesia; y la segunda, *Heterophyes heterophyes*, en Túnez, Egipto y el Lejano Oriente. Los parásitos adultos miden de 2 a 3 cm, y también se adosan a la mucosa intestinal. Si la

población de parásitos es densa, pueden presentarse dolor abdominal y diarrea.⁸¹ El diagnóstico se hace identificando los huevecillos en las heces (son muy parecidos a los del género *Clonorchis*). El tratamiento consiste en praziquantel, 25 mg/kg, por vía oral, tres veces en un solo día.¹¹

Infecciones por cestodos

TENIA DEL PESCADO

Las personas pueden adquirir la tenia del pescado al consumirse pescado crudo o mal cocido, que contenga plerocercoides de cualquier especie del género *Diphyllbothrium*, incluyendo *D. latum*. La incidencia de difilobotriasis y anisakiasis ha aumentado debido a la popularidad que han adquirido los platillos preparados con pescado crudo, como es el sushi, el sashimi, el ceviche y el arenque verde holandés. Las especies que se capturan en los Estados Unidos, incluyendo la perca dorada y el lucio, pueden transmitir la enfermedad, lo mismo que el salmón.⁸² Las infecciones en el hombre cursan habitualmente asintomáticas, aunque algunos pacientes pueden sufrir dolor abdominal, anorexia, náusea y pérdida de peso. La tenia compite con el huésped por la vitamina B₁₂, por lo que algunos pacientes pueden desarrollar anemia megaloblástica y neuropatía por deficiencia de esta vitamina. El diagnóstico se hace identificando los huevos operculados en las heces, o recobrando proglótidos de las heces después de administrar una purga salina. El tratamiento consiste en praziquantel (5 a 10 mg/kg, en una sola dosis), que aún se considera experimental, o niclosamida (para adultos 2 g administrados en una sola dosis en forma de tabletas masticables).¹¹

TENIA DEL CERDO

Taenia solium, o tenia del cerdo, causa dos tipos de enfermedad en el hombre, dependiendo de la etapa del parásito que se ingiera. Si lo que se ingiere son cisticercos contenidos en carne de cerdo mal cocinada, se adquiere una teniasis del intestino que puede producir dolor abdominal, pérdida de peso y debilidad. Los pacientes pueden referir que han observado los proglótidos en su excremento, y los huevecillos también pueden identificarse en él. Los huevecillos pueden detectarse con más frecuencia aplicando cinta transparente de acetato de celulosa en la piel perianal y examinando la cinta como se describió en el caso de los oxiuros [*ver antes*, Infecciones por nemátodos intestinales].

Como los huevecillos de *T. solium* son indistinguibles de los de *T. saginata* (tenia del ganado vacuno), el diagnóstico diferencial entre las dos especies requiere de la recuperación de proglótidos maduros. Para los adultos, el diagnóstico de la teniasis por *T. solium* consiste en administrar 2 g de niclosamida por vía oral en una sola dosis.¹¹ Se recomienda administrar un laxante de tres a cuatro horas después, con objeto de disminuir la posibilidad de regurgitación de los huevecillos.

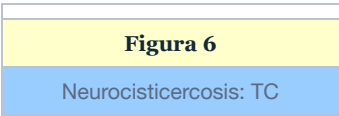
La cisticercosis, que es la segunda enfermedad producida por *T. solium*, se adquiere al ingerir los huevecillos del parásito. En una persona que no tiene un parásito adulto, la infección proviene de comida contaminada con heces humanas que contengan huevecillos. En cambio, en personas que tienen la tenia en su intestino, la infección puede provenir de contaminación ano-mano-boca, o bien regurgitación de los proglótidos maduros hacia el estómago y duodeno. La mayoría de las infecciones se presentan en países en desarrollo, en donde son frecuentes las infecciones intestinales por *T. solium*. Sin embargo, la experiencia ha demostrado que en Estados Unidos puede desarrollarse cisticercosis en pacientes que nunca han viajado al extranjero si los miembros de su familia, sus trabajadores domésticos u otras personas le han transmitido la infección a través de huevecillos de *T. solium*.^{84,87}

Los huevecillos eclosionan en el estómago y en la porción superior del intestino y las oncósferas resultantes circulan en la sangre hacia los diversos tejidos. Los cisticercos se desarrollan sobre todo en el tejido subcutáneo, el músculo esquelético y el cerebro, así como en otros órganos, incluyendo los ojos, el corazón, el hígado y los pulmones. Los cisticercos en desarrollo despiertan poca reacción del huésped, pero conforme comienzan a degenerar, por lo común después de varios

años, se presenta inflamación. Al final los quistes, que varían en diámetro de 0.5 a 2.0 cm, sufren necrosis y se calcifican.

Los signos y síntomas clínicos dependen del órgano afectado, la localización específica del cisticerco dentro del órgano y la viabilidad del céstodo. Las formas más graves de cisticercosis son la ocular, cardíaca y neurológica. En regiones endémicas la cisticercosis es la causa más frecuente de crisis convulsivas.⁸⁸ El uso de la tomografía computada y la IRM ha facilitado el diagnóstico de la cisticercosis del SNC,^{89,90} ayuda a delimitar las diversas formas de neurocisticercosis,^{89,91-93} y constituye un medio para evaluar el tratamiento.^{89,94,95} Los cisticercos pueden localizarse en el parénquima cerebral, dentro de los ventrículos, en la superficie o base del cerebro o dentro del espacio subaracnoideo. Las manifestaciones de la neurocisticercosis, que pueden ser muy variadas dependiendo del sitio de las lesiones y la evolución de las reacciones inflamatorias, incluyen crisis convulsivas y deficiencias focales, hidrocefalia, aracnoiditis e hipertensión intracraneana.

La TC puede no detectar las lesiones tempranas, que tienen la misma densidad radiográfica que el cerebro, pero se observan lesiones hipodensas y en anillo reforzado con medio de contraste cuando se presenta inflamación alrededor del quiste. Al ocurrir esclerosis se desarrolla una lesión quística y la pared del quiste puede calcificarse. Al final, los quistes degenerados son remplazados por lesiones calcificadas pequeñas (1 a 4 mm de diámetro) dentro del cerebro [ver figura 6].



El diagnóstico de certeza de cisticercosis requiere de la biopsia de un quiste. Deben buscarse quistes en el tejido subcutáneo y el músculo, que tienen una apariencia radiográfica de arroz cocido cuando se han calcificado. Aunque los signos y síntomas de la neurocisticercosis no son específicos, el diagnóstico se basa en las lesiones quísticas múltiples o calcificadas en la TC en un paciente que vive en un área endémica. Los CDC cuentan con una prueba serológica, que permite detectar anticuerpos en el suero y LCR. Sin embargo, la prueba de ELISA para anticuerpos puede ser negativa en hasta el 20 por ciento de los pacientes con cisticercosis⁹⁶ y puede ser falsa positiva en los que tienen equinococosis. Una prueba de inmunoblot y electrotransferencia ligada a enzimas es muy sensible para detectar anticuerpos en los pacientes que tienen varias lesiones intracraneales, y menos en los que padecen solo una lesión o lesiones calcificadas.^{90,97} El examen del excremento puede detectar huevecillos de *Taenia* que indican infección concomitante con el céstodo, pero que no significan cisticercosis per se.

El tratamiento de la cisticercosis puede ser médico o quirúrgico. Los pacientes que solo tienen lesiones calcificadas en los tejidos blandos o el SNC no requieren de tratamiento médico. La extirpación quirúrgica fue alguna vez la única opción terapéutica para los quistes viables, pero el praziquantel y el albendazol han demostrado ser eficaces para la neurocisticercosis, y el albendazol es tan eficaz o mejor como el praziquantel.^{89,95,98} El albendazol se administra en dosis de 15 mg/kg/día en tres dosis divididas durante 28 días y el praziquantel en dosis de 50 mg/kg/día en tres dosis divididas durante 15 días.¹¹ Debido a que el tratamiento puede causar reacciones inflamatorias alrededor de los cisticercos, la cisticercosis ocular y medular no suelen tratarse de esta manera. En los pacientes con neurocisticercosis se administran esteroides como dexametasona (4 a 16 mg/día) o prednisona (60 a 100 mg/día) uno o dos días antes y durante el tratamiento con albendazol o praziquantel para minimizar las reacciones inflamatorias. Los pacientes que reciben medicamentos anticonvulsivantes deben continuarlos durante el tratamiento para la cisticercosis, pero muchos pueden suspenderlos algún tiempo después.⁹⁹ Debe realizarse TC tres a seis meses después del tratamiento para evaluar la viabilidad de los quistes y se repetirá el tratamiento si quedan quistes viables.

TENIA DEL GANADO VACUNO

Taenia saginata, o tenia del ganado vacuno, produce infección en personas que han consumido carne de res cruda o mal

cocinada, que contiene los cisticercos. La infección es habitualmente asintomática, pero puede manifestarse por dolor abdominal, pérdida de peso, aumento del apetito y expulsión del proglótidos en las heces. Como ya se mencionó, la detección de huevecillos en las heces o en la piel perianal detecta la infección por céstodos, pero para distinguir la especie de *Taenia* es necesario identificar los proglótidos. El tratamiento consiste en praziquantel o niclosamida, en la misma dosis que para la infección intestinal por *T. solium*.¹¹ La infección por *T. saginata* no causa cisticercosis en los humanos.

HIMENOLEPIASIS

Hymenolepis nana, una tenia que mide 25-40 cms de largo y 1mm de ancho, tiene distribución cosmopólita. En los Estados Unidos es más frecuente en los estados del sur, en pacientes que viven en instituciones de asistencia y en niños. A diferencia de lo que ocurre con otros parásitos, la himenolepiasis utiliza al mismo huésped para el desarrollo de sus etapas de larva y adulto. La infección se disemina por vía fecal-oral, y los huevecillos son infectantes desde el momento en que se excretan. La oncosfera, que se produce del huevecillo, penetra las vellosidades intestinales y forma un ceroquiste, que más tarde regresa a la luz intestinal y evoluciona hacia la tenia adulta. Los huevecillos se liberan de la porción distal del adulto, que vive en promedio un año. Los huevecillos pueden causar reinfección interna. Las infecciones leves suelen ser asintomáticas; la diarrea y el dolor abdominal son los principales síntomas de una infección importante. El diagnóstico se establece identificando los huevecillos en las heces. El tratamiento consiste en praziquantel, que se administra en una dosis de 25 mg/kg, y que se considera aún como tratamiento experimental. También puede administrarse niclosamida en forma de tabletas masticables. La dosis para adultos es de 4 g en un día, seguida de 1 g/día durante seis días. Para niños que pesan más de 34 kg (75 lb), se administra 1.5 g el primer día, seguido de 1 g/día durante seis días. Para los niños que pesan entre 11 y 34 kg (24 a 75 lb), se administra 1 g el primer día, seguido de 0.5 g/día durante seis días.¹¹

OTRAS TENIASIS

La infección humana por *H. diminuta*, una tenia de ratas y ratones, se produce cuando se ingieren insectos, como las moscas, que contienen los ceroquistes del parásito. La infección es más frecuente en los niños, y produce pocos síntomas. El diagnóstico y tratamiento es igual al descrito para *H. nana* (ver antes).

También son los niños los que sufren con mayor frecuencia infecciones por *Dypylidium caninum*, una tenia de los perros. La infección se adquiere consumiendo insectos infectados (moscas y piojos). Los parásitos adultos se desarrollan y viven en el intestino, y miden de 15 a 70 cm de longitud. Los síntomas intestinales son leves, y pueden estar ausentes. El diagnóstico se establece observando los huevecillos o los proglótidos en las heces. El tratamiento para adultos consiste en praziquantel (5 a 10 mg/kg en una ocasión) o 2 g de niclosamida, administrada en una sola dosis como tabletas masticables.¹¹

La infección humana con la tenia del perro del género *Multiceps* causa un síndrome llamado cenurosis, semejante a la cisticercosis.^{100,101} En la actualidad la extirpación quirúrgica es la base del diagnóstico y el tratamiento.

La esparganosis es una infección por larvas de las tenias del género *Spirometra*, que están muy relacionadas con el género *Diphyllobothrium*. La mayoría de las infecciones se han informado en el Lejano Oriente. La infección es causada por consumo de agua que contiene microcrustáceos del género *Cyclops*, que contienen las larvas procercoides (esparganas) del parásito. La infección también puede adquirirse al comer carne de peces, anfibios y serpientes que contienen larvas del parásito, o cuando la carne de dichos animales se aplica sobre la piel a manera de cataplasmas. Después de ingeridas, las larvas procercoides migran al tejido subcutáneo, donde forman nódulos indoloros, que crecen poco a poco a lo largo de los meses. Las larvas pueden migrar hacia el sistema nervioso central.^{102,103} Es frecuente encontrar eosinofilia en sangre periférica. El diagnóstico y el tratamiento consiste en la extirpación de los nódulos que contienen los parásitos.

ENFERMEDAD HIDATIDICA

La equinocosis en los humanos puede ser causada por infección por *Echinococcus granulosus*, que causa la enfermedad del quiste hidatídico, *E. multilocularis*, que ocasiona la enfermedad del quiste alveolar o *E. vogeli*, que causa la enfermedad hidatídica poliquística y que se encuentra solo en algunas regiones del América central y del sur. Los céstodos adultos de *E. granulosus* viven en el intestino de perros y lobos. Los huevecillos infectantes se expulsan en las heces de estos animales y pueden ser ingeridos por huéspedes intermediarios como las ovejas, los vacunos o los humanos. El ciclo se mantiene cuando los perros o lobos se alimentan de cadáveres de huéspedes intermediarios. La infección por *E. granulosus* es más prevalente en los países criadores de ganado bovino y vacuno. También se encuentra en ciertos estados del oeste de Estados Unidos, Alaska y Canadá, en donde se han notificado casos de infección humana autóctona.

Después de que se ingieren los huevecillos, las oncosferas son transportadas en el torrente sanguíneo hacia el hígado, los pulmones y otros órganos. Con frecuencia se desarrollan quistes uniloculares en el hígado, que pueden contener quistes hijos. El segundo sitio más común de afección son los pulmones. En los niños la afección pulmonar puede ser más frecuente que la hepática. Los quistes hidatídicos uniloculares crecen en forma concéntrica, aumentando de 1 a 5 cm en su diámetro por año, dependiendo del órgano en donde se localicen. El quiste puede tener gran tamaño antes de causar síntomas, que casi siempre son secundarios a su efecto de masa. Pueden ocurrir fracturas patológicas o síntomas neurológicos cuando las lesiones se encuentran en el hueso o el SNC, respectivamente. Cuando los quistes se rompen, los pacientes pueden presentar broncoespasmo, urticaria o anafilaxia.¹⁰⁴ La eosinofilia en sangre, que no suele ser muy alta, puede aumentar. Los quistes rotos en el pulmón o hígado puede comunicarse hacia las vías bronquiales o biliares, con salida de su contenido.¹⁰⁵ Debido a que los quistes contienen múltiples protoescolices infectantes, su ruptura puede causar infección diseminada y generar nuevos quistes a partir de cada protoescolix liberado.

E. multilocularis vive en los intestinos de los zorros y perros. Los huéspedes intermediarios son los ratones y otros mamíferos pequeños. Este parásito es exclusivo del Hemisferio Norte, incluyendo a Europa, Canadá y Alaska y los estados del norte y centro de los Estados Unidos.¹⁰⁶ Puesto que los quistes de *E. multilocularis* carecen de cápsula, crecen invadiendo los tejidos adyacentes, y forman quistes multiloculados con aspecto en panal de abeja. El hígado es el órgano preferido por el parásito, y si su afección es grande, pueden presentarse ictericia a hipertensión portal.

El diagnóstico de enfermedad hidatídica puede apoyarse en los resultados de los estudios radiográficos.¹⁰⁷ Las placas simples detectan los quistes pulmonares,¹⁰⁸ pero no en otros órganos, a menos que estén calcificados, proceso que ocurre sobre todo en los quistes hepáticos. En la TC y la IRM,^{107,109-112} los quistes equinocócicos se aprecian como quistes bien definidos de paredes gruesas o delgadas y que pueden tener calcificación en anillos. En las lesiones más antiguas, en las que los escolices y los quistes hijos forman arenilla hidatídica que se deposita en la porción inferior del quiste, puede observarse una capa de líquido. Un dato patognomónico en la TC de un quiste intacto es la presencia de quistes hijos que están libres dentro del quiste o adheridos a la capa interna germinal. En las radiografías simples y en la TC puede detectarse la separación y colapso de las paredes del quiste y la introducción de aire en el espacio entre estas paredes (como signo del menisco, del arco doble o del lirio acuático).

Las pruebas serológicas pueden ser útiles para hacer el diagnóstico de equinocosis, pero no tienen una sensibilidad o especificidad uniforme.¹¹³ Primero debe realizarse una prueba sensible, como ELISA o hemaglutinación indirecta. Debido a la posibilidad de reacciones falsas positivas por reacción cruzada con otras infecciones por helmintos, la especificidad se confirma con una prueba menos sensible pero más específica, como el inmunoblot antígeno específico o la prueba de difusión en gel para el arco 5 específico de *Echinococcus*. Incluso con estas pruebas, el cinco a 25 por ciento de los pacientes con neurocisticercosis tienen resultados falsos positivos. Por el contrario, las pruebas negativas no excluyen el diagnóstico porque alrededor del 50 por ciento de los pacientes con quistes pulmonares aislados y el 10 a 15 por ciento de los que tienen quistes hepáticos no presentan anticuerpos antiequinocosis detectables. Aunque la fuga de líquido del quiste se asocia con riesgo de anafilaxia o diseminación de la infección, la aspiración percutánea del quiste de un paciente seronegativo, guiada por TC o ultrasonido, permite aislar protoescolices o membranas hidatídicas, que son diagnósticos.¹¹⁴

El tratamiento definitivo para la equinococosis consiste en la extirpación quirúrgica de los quistes de *E. granulosus* y la resección de los tejidos que contienen quistes de *E. multilocularis*.¹¹⁵⁻¹¹⁷ Debe tenerse cuidado durante la cirugía para no derramar el contenido de los quistes, lo que puede diseminar la infección. Antes de la extirpación el quiste debe ser aspirado y se instilarán soluciones esclerizantes, como etanol o solución salina hipertónica. Sin embargo, no se ha establecido por completo la necesidad de emplear éstas últimas, ya que pueden causar intoxicación alcohólica, hipernatremia y, en las lesiones hepáticas comunicantes, colangitis esclerosante.¹¹³ La administración de albendazol durante la cirugía puede disminuir el riesgo de infección diseminada secundaria,¹¹⁸ pero se requiere más experiencia para evaluar los beneficios del tratamiento médico antes, durante y después de la cirugía.

Para los pacientes que no son candidatos a cirugía las opciones son tratamiento médico y aspiración e instilación percutánea. La experiencia ha demostrado que la aspiración guiada por ultrasonido y la instilación de una solución esclerizante, como etanol al 95 por ciento, cetrimida o solución hipertónica, puede ser un tratamiento satisfactorio.¹¹⁹⁻¹²² El uso de albendazol en forma concomitante a la aspiración puede causar mayor reducción en el tamaño del quiste.¹²³ Aunque la aspiración e instilación suelen ser seguras, se requiere más experiencia para definir cuál es la eficacia y seguridad de este tratamiento a largo plazo. El tratamiento médico para los pacientes con lesiones equinocócicas también puede ser útil, aunque ni el mebendazol, o el albendazol han sido siempre eficaces,¹²⁴⁻¹²⁶ parece que el albendazol puede dar resultados satisfactorios.^{127,128}

Bibliografía

1. Weller PF: Eosinophilia in travelers. *Med Clin North Am* 76:1413, 1992
2. Bailey TM, Schantz PM: Trends in the incidence and transmission patterns of trichinosis in humans in the United States: comparisons of the periods 1975-1981 and 1982-1986. *Rev Infect Dis* 12:5, 1990
3. *Trichinella spiralis* infection-United States, 1990. *MMWR* 40:57, 1991
4. Ancelle T, Dupouy-Camet J, Bougnoux M-E, et al: Two outbreaks of trichinosis caused by horsemeat in France in 1985. *Am J Epidemiol* 127:1302, 1988
5. Schad GA, Leiby DA, Duffy CH, et al: Swine trichinosis in New England slaughterhouses. *Am J Vet Res* 46:2008, 1985
6. MacLean JD, Poirier L, Gyorkos TW, et al: Epidemiologic and serologic definition of primary and secondary trichinosis in the Arctic. *J Infect Dis* 165:908, 1992
7. Fourestie V, Douceron H, Brugieres P, et al: Neurotrichinosis: a cerebrovascular disease associated with myocardial injury and hypereosinophilia. *Brain* 116:603, 1993

8. Compton SJ, Celum CL, Lee C, et al: Trichinosis with ventilatory failure and persistent myocarditis. Clin Infect Dis 16:500, 1993
9. Santos Durán-Ortiz J, García-de la Torre I, Orozco-Barocio G, et al: Trichinosis with severe myopathic involvement mimicking polymyositis: report of a family outbreak. J Rheumato 19:310, 1992
10. Mawhorter SD, Kazura JW: Trichinosis of the central nervous system. Semin Neurol 13:148, 1993
11. Drugs for parasitic infections. Med Lett Drugs Ther 35:111, 1993
12. Kelley PW, Takafuji ET, Wiener H, et al: An outbreak of hookworm infection associated with military operations in Grenada. Mil Med 154:55, 1989
13. Weller PF: Parasitic pneumonias. Respiratory Infections: Diagnosis and Management, 2nd ed. Pennington JE, Ed. Raven Press, New York, 1988, p 583 .
14. Sasaki J, Seidel JS: Ascariasis mimicking an acute abdomen. Ann Emerg Med 21:217, 1992
15. Ochoa B: Surgical complications of ascariasis. World J Surg 15:222, 1991
16. Chrungoo RK, Hangloo VK, Farouqi MM, et al: Surgical manifestations and management of ascariasis in Kashmir. J Indian Med Assoc 90:171, 1992
17. Khuroo MS, Zargar SA, Yattoo GN, et al: *Ascaris*-induced acute pancreatitis. Br J Surg 79:1335, 1992
18. Khuroo MS, Zargar SA, Mahajan R: Hepatobiliary and pancreatic ascariasis in India. Lancet 335:1503, 1990
19. Hamaloglu E: Biliary ascariasis in fifteen patients. Int Surg 77:77, 1992
20. Efem SEE: *Ascaris lumbricoides* and intestinal perforation. Br J Surg 74:643, 1987
21. Malde HM, Chadha D: Roundworm obstruction: sonographic diagnosis. Abdom Imaging 18:274, 1993
22. Khuroo MS, Zargar SA, Yattoo GN, et al: Sonographic findings in gallbladder ascariasis. J Clin Ultrasound 20:587, 1992

23. Khuroo MS, Zargar SA, Yattoo GN, et al. Worm extraction and biliary drainage in hepatobiliary and pancreatic ascariasis. *Gastrointest Endosc* 39:680, 1993
24. Genta RM, Woods KL: Endoscopic diagnosis of hookworm infection. *Gastrointest Endosc* 37:476, 1991
25. Pelletier. LL Jr: Chronic strongyloidiasis in World War II Far East ex-prisoners of war. *Am J Trop Med Hyg* 33:55, 1984
26. Longworth DL, Weller PF: Hyperinfection syndrome with strongyloidiasis. Remington JS, Swartz MN, Eds. *Current Clinical Topics in Infectious Diseases*, Vol 7. McGraw-Hill Book Co, New York, 1986, p 1
27. Genta RM, Miles P, Fields K: Opportunistic *Strongyloides stercoralis* infection in lymphoma patients: report of a case and review of the literature. *Cancer* 63:1407, 1989
28. Gam AA, Neva FA, Krotoski WA: Comparative sensitivity and specificity of ELISA and IHA for serodiagnosis of strongyloidiasis with larval antigens. *Am J Trop Med Hyg* 37:157, 1987
29. Grove DI: Treatment of strongyloidiasis with thiabendazole: an analysis of toxicity and effectiveness. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 76:114, 1982
30. Cross JH: Intestinal capillariasis. *Clin Microbiol Rev* 5:120, 1992
31. Schad GA. Hookworms: pets to humans (editorial). *Ann Intern Med* 120:434, 1994
32. Croese J, Loukas A, Opdebeeck J, et al: Human enteric infection with canine hookworms. *Ann Intern Med* 120:369, 1994
33. Khoskoo V, Schantz P, Craver R, et al: Dog hookworm: a cause of eosinophilic enterocolitis in humans. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* (in press)
34. Miller AC, Walker J, Jaworski R, et al: Hookworm folliculitis. *Arch Dermatol* 127:547, 1991
35. Oshima T: Anisakiasis-is the sushi bar guilty? *Parasitology Today* 3:44, 1987
36. Deardorff TL, Kayes SG, Fukumura T: Human anisakiasis transmitted by marine food products. *Hawaii Med J* 50:9, 1991

37. Fontaine RE: Anisakiasis from the American perspective (editorial). JAMA 253:1024, 1985
38. Schantz PM: The dangers of eating raw fish. N Engl J Med 320:1143, 1989
39. Wittner M, Turner JW, Jacquette G, et al: Eustrongylidiasis-a parasitic infection acquired by eating sushi. N Engl J Med 320:1124, 1989
40. Sugimachi K, Inokuchi K, Ooiwa T, et al: Acute gastric anisakiasis: analysis of 178 cases. JAMA 253:1012, 1985
41. Shirahama M, Koga T, Ishibashi H, et al: Intestinal anisakiasis: US in diagnosis. Radiology 185:789, 1992
42. Davies HD, Sakuls P, Keystone JS: Creeping eruption: a review of clinical presentation and management of 60 cases presenting to a tropical disease unit. Arch Dermatol 129:588, 1993
43. Fox AS, Kazacos KR, Gould NS, et al: Fatal eosinophilic meningo-encephalitis and visceral larva migrans caused by the raccoon ascarid *Baylisascaris procyonis*. N Engl J Med 312:1619, 1985
44. Glickman LT, Magnaval JF: Zoonotic roundworm infections. Infect Dis Clin North Am 7:717, 1993
45. Koo J, Pien F, Kliks MM: Angiostrongylus (Parastrongylus) eosinophilic meningitis. Rev Infect Dis 10:1155, 1988
46. Weller PF, Liu LX: Eosinophilic meningitis. Semin Neurol 13:161, 1993
47. Kliks MM, Palumbo NE: Eosinophilic meningitis beyond the Pacific Basin: the global dispersal of a peridomestic zoonosis caused by *Angiostrongylus cantonensis*, the nematode lungworm of rats. Soc Sci Med 34:199, 1992
48. Correa de Lara T de A, Barbosa MA, Rodrigues de Oliveira M, et al: Human syngamosis: two cases of chronic cough caused by *Mammomonogamus laryngeus*. Chest 103:264, 1993
49. Rusnak JM, Lucey DR: Clinical gnathostomiasis: case report and review of the English-language literature. Clin Infect Dis 16:33, 1993
50. Rohde J, Sharma BL, Patton H, et al: Surgical extraction of guinea worm: disability reduction and contribution to disease control. Am J Trop Med Hyg 48:71, 1993

51. Hopkins DR, Ruiz-Tiben E, Kaiser RL, et al: Dracunculiasis eradication: beginning of the end. *Am J Trop Med Hyg* 49:281, 1993
52. WHO Expert Committee on Filariasis. Lymphatic filariasis: diagnosis and pathogenesis. *Bull World Health Organ* 71:135, 1993
53. Weller PF, Arnow PM: Paroxysmal inflammatory filariasis: filarial fevers (editorial). *Arch Intern Med* 143:1523, 1983
54. Ottesen EA, Nutman TB: Tropical pulmonary eosinophilia. *Annu Rev Med* 43:417, 1992
55. Ottesen EA, Vijayasekaran V, Kumaraswami V, et al: A controlled trial of ivermectin and diethylcarbamazine in lymphatic filariasis. *N Engl J Med* 322:1113, 1990
56. Kazura J, Greenberg J, Perry R, et al: Comparison of single-dose diethylcarbamazine and ivermectin for treatment of bancroftian filariasis in Papua New Guinea. *Am J Trop Med Hyg* 49:804, 1993
57. Klion AD, Massougboji A, Sadeler BC, et al: Loiasis in endemic and nonendemic populations: immunologically mediated differences in clinical presentation. *J Infect Dis* 163:1318, 1991
58. Nutman TB, Miller KD, Mulligan M, et al: Diethylcarbamazine prophylaxis for human loiasis. Results of a double-blind study. *N Engl J Med* 319:752, 1988
59. Asimacopoulos PJ, Katras A, Christie B: Pulmonary dirofilariasis: the largest single-hospital experience. *Chest* 102:851, 1992
60. Orihel TC, Beaver PC: Zoonotic *Brugia* infections in North and South America. *Am J Trop Med Hyg* 40:638, 1989
61. Mulvihill CA, Burnett JW: Swimmer's itch: a cercarial dermatitis. *Cutis* 46:211, 1990
62. Hiatt RA, Sotomayor ZR, Sanchez G, et al: Factors in the pathogenesis of acute schistosomiasis mansoni. *J Infect Dis* 139:659, 1979
63. Haribhai HC, Bhigjee AI, Bill PLA, et al: Spinal cord schistosomiasis: a clinical, laboratory and radiological study, with a note on therapeutic aspects. *Brain* 114:709, 1991
64. Lambertucci JR: A new approach to the treatment of acute schistosomiasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 84(Suppl 1):23, 1989

65. Pachucki CT, Levandowski RA, Brown VA, et al: American paragonimiasis treated with praziquantel. N Engl J Med 311:582, 1984
66. Kadota T, Ishikura R, Tabuchi Y, et al: MR imaging of chronic cerebral paragonimiasis. AJNR Am J Neuroradiol 10(suppl 5):S21, 1989
67. Cha SH, Chang KH, Cho SY, et al: Cerebral paragonimiasis in early active stage: CT and MR features. AJR Am J Roentgenol 162:141-149, 1994
68. Im JG, Whang HY, Kim WS, et al: Pleuropulmonary paragonimiasis: radiologic findings in 71 patients. AJR Am J Roentgenol 159:39-43, 1992
69. Rangdaeng S, Alpert LC, Khiyami A, et al: Pulmonary paragonimiasis: report of a case with diagnosis by fine needle aspiration cytology. Acta Cytol 36:31, 1992
70. Yee B, Hsu JI, Favour CB, et al: Pulmonary paragonimiasis in Southeast Asians living in the central San Joaquin Valley. West J Med 156:423, 1992
71. Strauss WG: Clinical manifestations of clonorchiasis: a controlled study of 105 cases. Am J Trop Med Hyg 11:625, 1962
72. Ona FV, Dytoc JN: *Clonorchis*-associated cholangiocarcinoma: a report of two cases with unusual manifestations. Gastroenterology 101:831, 1991
73. Lim JH: Radiologic findings of clonorchiasis. AJR Am J Roentgenol 155:1001, 1990
74. Wykoff DE, Chittayasothorn K, Winn MM: Clinical manifestations of *Opisthorchis viverrini* infections in Thailand. Am J Trop Med Hyg 15:914, 1966
75. Harinasuta T, Pungpak S, Keystone JS: Trematode infections. Opisthorchiasis, clonorchiasis, fascioliasis, and paragonimiasis. Infect Dis Clin North Am 7:699, 1993
76. Price TA, Tuazon CU, Simon GL: Fascioliasis: case reports and review. Clin Infect Dis 17:426, 1993
77. Pulpeiro JR, Armesto V, Varela J, et al: Fascioliasis: findings in 15 patients. Br J Radiol 64:798, 1991

78. Han JK, Choi BI, Cho JM, et al: Radiological findings of human fascioliasis. *Abdom Imaging* 18:261, 1993
79. Bacq Y, Besnier JM, Duong TH, et al: successful treatment of acute fascioliasis with bithionol. *Hepatology* 14:1066, 1991
80. Plaut AG, Kampanart-Sanyakorn C, Manning GS: A clinical study of *Fasciolopsis buski* infection in Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 63:470, 1969
81. Adams KO, Jungkind DL, Berquist EJ, et al: Intestinal fluke infection as a result of eating sushi. *Am J Clin Pathol* 86:688, 1986
82. Ruttenber AJ, Weniger BG, Sorvillo F, et al: Diphyllbothriasis associated with salmon consumption in Pacific Coast states. *Am J Trop Med Hyg* 33:455, 1984
83. Curtis MA, Bylund G: Diphyllbothriasis: fish tapeworm disease in the circumpolar north. *Arctic Med Res* 50:18, 1991
84. Schantz PM, Moore AC, Munoz JL, et al: Neurocysticercosis in an Orthodox Jewish community in New York City. *N Engl J Med* 327:692, 1992
85. Kruskal BA, Moths L, Teele DW: Neurocysticercosis in a child with no history of travel outside the continental United States. *Clin Infect Dis* 16:290, 1993
86. Locally acquired neurocysticercosis-North Carolina, Massachusetts, and South Carolina, 1989-1991. *MMWR* 41:1, 1992
87. Ehnert KL, Roberto RR, Barrett L, et al: Cysticercosis: first 12 months of reporting in California. *Bull Pan Am Health Organ* 26:165, 1992
88. Medina MT, Rosas E, Rubio-Donnadieu F, et al: Neurocysticercosis as the main cause of late-onset epilepsy in Mexico. *Arch Intern Med* 150:325, 1990
89. Shandera WX, White AC Jr, Chen JC, et al: Neurocysticercosis in Houston, Texas: a report of 112 cases. *Medicine (Baltimore)* 73:37, 1994
90. Garcia HH, Herrera G, Gilman RH, et al: Discrepancies between cerebral computed tomography and western blot in the diagnosis of neurocysticercosis. The Cysticercosis Working Group in Peru (Clinical Studies Coordination Board). *Am J Trop Med Hyg* 50:152, 1994

91. Sotelo J, Guerrero V, Rubio F: Neurocysticercosis: a new classification based on active and inactive forms: a study of 753 cases. *Arch Intern Med* 145:442, 1985
92. Rangel R, Torres B, Del Bruto O, et al: Cysticercotic encephalitis: a severe form in young females. *Am J Trop Med Hyg* 36:387, 1987
93. Teitelbaum GP, Otto RJ, Lin M, et al: MR imaging of neurocysticercosis. *AJR Am J Roentgenol* 153:857, 1989
94. Martinez HR, Rangel-Guerra R, Elizondo G, et al: MR imaging in neurocysticercosis: a study of 56 cases. *AJNR Am J Neuroradiol* 10:1011, 1989
95. Del Brutto OH, Sotelo J, Roman GC: Therapy for neurocysticercosis: a reappraisal. *Clin Infect Dis* 17:730, 1993
96. Ramos-Kuri M, Montoya RM, Padilla A, et al: Immunodiagnosis of neurocysticercosis: disappointing performance of serology (enzyme-linked immunosorbent assay) in an unbiased sample of neurological patients. *Arch Neurol* 49:633, 1992
97. Wilson M, Bryan RT, Fried JA, et al: Clinical evaluation of the cysticercosis enzyme-linked immunoelectrotransfer blot in patients with neurocysticercosis. *J Infect Dis* 164:1007, 1991
98. Takayanagui OM, Jardim E: Therapy for neurocysticercosis: comparison between albendazole and praziquantel. *Arch Neurol* 49:290, 1992
99. Vazquez V, Sotelo J: The course of seizures after treatment for cerebral cysticercosis. *N Engl J Med* 327:696, 1992
100. Moon WK, Chang KH, Cho SY, et al: Cerebral sparganosis: MR imaging versus CT features. *Radiology* 188:751, 1993
101. Pau A, Perria C, Turtas S, et al: Long-term follow-up of the surgical treatment of intracranial coenurosis. *Br J Neurosurg* 4:39, 1990
102. Tsai MD, Chang CN, Ho YS, et al: Cerebral sparganosis diagnosed and treated with stereotactic techniques: report of two cases. *J Neurosurg* 78:129, 1993
103. Chang KH, Chi JG, Cho SY, et al: Cerebral sparganosis: analysis of 34 cases with emphasis on CT features. *Neuroradiology* 34:1, 1992
104. Saenz de San Pedro B, Cazaña JL, Cobo J, et al: Anaphylactic shock by rupture of hydatid hepatic cyst: follow-up by specific IgE serum antibodies. *Allergy* 47:568, 1992

105. Lewall DB, McCorkell SJ: Rupture of echinococcal cysts: diagnosis, classification, and clinical implications. *AJR Am J Roentgenol* 146:391, 1986
106. Wilson JF, Rausch RL: Alveolar hydatid disease: a review of clinical features of 33 indigenous cases of *Echinococcus multilocularis* infection in Alaskan Eskimos. *Am J Trop Med Hyg* 29:1340, 1980
107. von Sinner WN: New diagnostic signs in hydatid disease: radiography, ultrasound, CT and MRI correlated to pathology. *Eur J Radiol* 12:150, 1991
108. Jerray M, Benzarti M, Garrouche A, et al: Hydatid disease of the lungs: study of 386 cases. *Am Rev Respir Dis* 146:185, 1992
109. Marani SA, Canossi GC, Nicoli FA, et al: Hydatid disease: MR imaging study. *Radiology* 175:701, 1990
110. von Sinner W, te Strake L, Clark D, et al: MR imaging in hydatid disease. *AJR Am J Roentgenol* 157:741, 1991
111. Taourel P, Marty-Ane B, Charasset S, et al: Hydatid cyst of the liver: comparison of CT and MRI. *J Comput Assist Tomogr* 17:80, 1993
112. Gouliamos AD, Kalovidouris A, Papailiou J, et al: CT appearance of pulmonary hydatid disease. *Chest* 100:1578, 1991
113. Kammerer WS, Schantz PM: Echinococcal disease. *Infect Dis Clin North Am* 7:605, 1993
114. Filice C, Di Perri G, Strosselli M, et al: Parasitologic findings in percutaneous drainage of human hydatid liver cysts. *J Infect Dis* 161:1290, 1990
115. Magistrelli P, Masetti R, Coppola R, et al: Surgical treatment of hydatid disease of the liver: a 20-year experience. *Arch Surg* 126:518, 1991
116. Burgos L, Baquerizo A, Munoz W, et al: Experience in the surgical treatment of 331 patients with pulmonary hydatidosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 102:427, 1991
117. Dogan R, Yuksel M, Cetin G, et al: Surgical treatment of hydatid cysts of the lung: report on 1055 patients. *Thorax* 44:192, 1989
118. Morris DL: Pre-operative albendazole therapy for hydatid cyst. *Br J Surg* 74:805, 1987

119. Acunas B, Rozanes I, Celik L, et al: Purely cystic hydatid disease of the liver. treatment with percutaneous aspiration and injection of hypertonic saline. *Radiology* 182:541, 1992
120. Filice C, Pirola F, Brunetti E, et al: A new therapeutic approach for hydatid liver cysts: aspiration and alcohol injection under sonographic guidance. *Gastroenterology* 98:1366, 1990
121. Gargouri M, Ben Amor N, Ben Chehida F, et al: Percutaneous treatment of hydatid cysts (*Echinococcus granulosus*). *Cardiovasc Intervent Radiol* 13:169, 1990
122. Khuroo MS, Zargar SA, Mahajan R: *Echinococcus granulosus* cysts in the liver: management with percutaneous drainage. *Radiology* 180:141, 1991
123. Khuroo MS, Dar MY, Yattoo GN, et al: Percutaneous drainage versus albendazole therapy in hepatic hydatidosis: a prospective, randomized study. *Gastroenterology* 104:1452, 1993
124. Ammann RW, Ilitsch N, Marincek B, et al: Effect of chemotherapy on the larval mass and the long-term course of alveolar echinococcosis. Swiss Echinococcosis Study Group. *Hepatology* 19:735, 1994
125. Wilson JF, Rausch RL, McMahon BJ, et al: Parasitocidal effect of chemotherapy in alveolar hydatid disease: review of experience with mebendazole and albendazole in Alaskan Eskimos. *Clin Infect Dis* 15:234, 1992
126. Aggarwal P, Wali JP. Albendazole in the treatment of pulmonary echinococcosis. *Thorax* 46:599, 1991
127. Gil-Grande LA, Rodriguez-Caabeiro F, Prieto JG, et al: Randomised controlled trial of efficacy of albendazole in intra-abdominal hydatid disease. *Lancet* 342:1269, 1993
128. el-Mufti M, Kamag A, Ibrahim H, et al: Albendazole therapy of hydatid disease: 2-year follow-up of 40 cases. *Ann Trop Med Parasitol* 87:241, 1993

Figuras

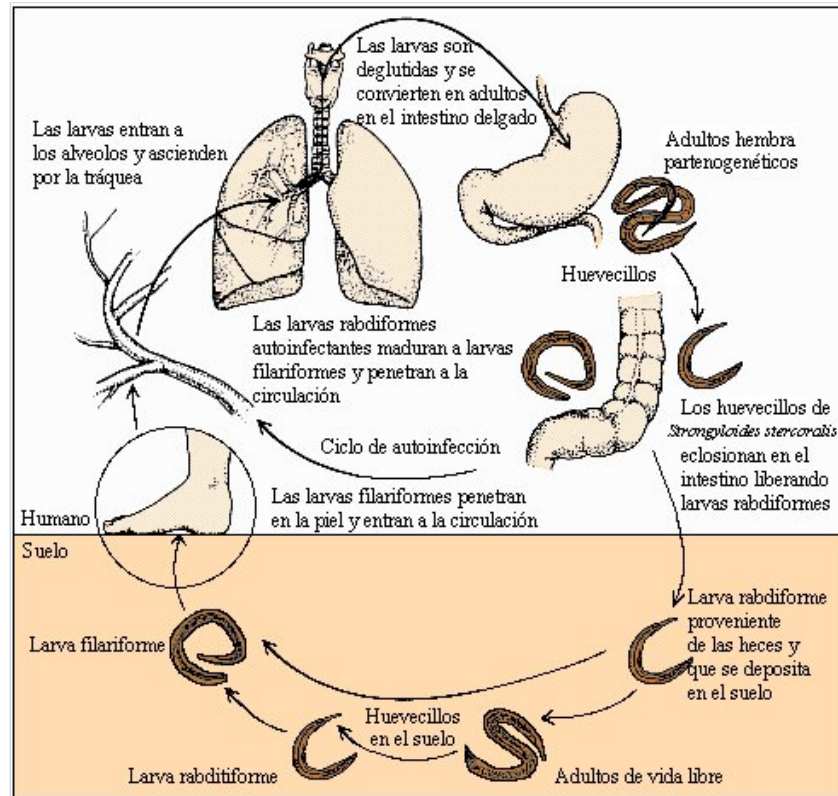


Figura 1 Ciclo vital de *Strongyloides stercoralis*. Las larvas filariformes del nemátodo intestinal *Strongyloides stercoralis* penetran en la piel o las mucosas y entran a la circulación. Las larvas viajan a los pulmones, en donde cruzan el espacio aéreo alveolar y ascienden por las vías traqueobronquiales. Son deglutidas y se desarrollan hasta adultos, que penetran la mucosa del intestino delgado proximal, depositando ahí sus huevecillos. Estos eclosionan dentro del intestino delgado y liberan larvas rabditiformes, que pueden seguir dos caminos: una fase en el suelo o un ciclo de autoinfección. En la fase del suelo, las larvas se liberan con las heces y contaminan el suelo, transformándose en forma directa en larvas filariformes infectantes o desarrollándose como adultos de vida libre que generan nuevas larvas infectantes. En el ciclo de autoinfección, las larvas rabditiformes penetran la pared colónica o la piel perianal y entran a la circulación.

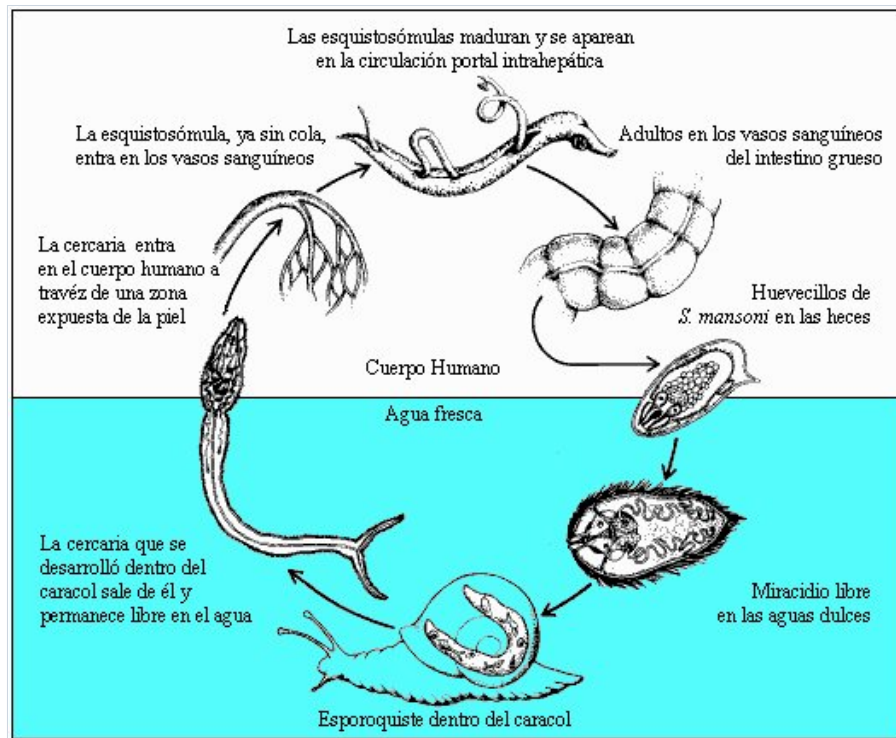


Figura 3 Ciclo vital del esquistosoma. Los caracoles de agua dulce y el cuerpo humano constituyen el ambiente donde se desarrollan los esquistosomas de las especies *S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. haematobium*, *S. mekongi* y *S. intercalatum*. Los huevecillos liberan los miracidios, que penetran en los caracoles, donde maduran a cercarias, que pueden tener vida libre en las aguas. Al penetrar en el hombre a través de la piel, pierden la cola y se convierten en esquistosómulas que se introducen en los vasos sanguíneos. Una vez en la circulación portal intrahepática maduran a formas adultas, macho y hembra, que se aparean y migran (todavía apareados) a varios sitios: *S. mansoni*, *S. intercalatum* y *S. mekongi* hacia los vasos del intestino distal, *S. japonicum* hacia los vasos de todo el intestino y *S. haematobium* a los plexos venosos y alrededor de la vejiga. En estas localizaciones, los adultos continúan poniendo huevecillos, que son llevados al hígado por la circulación portal, o excretados en la orina y las heces.

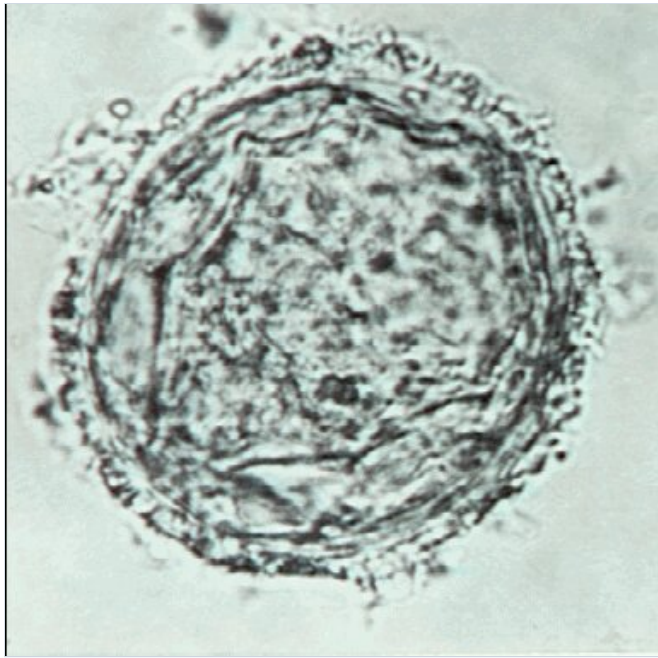


Figura 5 Huevos de *S. mekongi* Este huevecillo de *S. mekongi* se encontró en las heces de un refugiado de Laos residente en los Estados Unidos. Los huevecillos de *S. mekongi* son un poco más grandes que los de *S. japonicum*. El aumento en la microfotografía es de aproximadamente 1,000x.



Figura 4a Huevos de *S. japonicum*, *S. haematobium* y *S. mansoni* El hallazgo de huevecillos de *S. japonicum* (a), *S. haematobium* (b) o *S. mansoni* (c) en el examen microscópico de las evacuaciones, la orina y biopsia de mucosa rectal, confirma el diagnóstico de esquistosomiasis. El aumento en las fotografías es de 400x.



Figura 4b Huevos de *S. japonicum*, *S. haematobium* y *S. mansoni* El hallazgo de huevecillos de *S. japonicum* (a), *S. haematobium* (b) o *S. mansoni* (c) en el examen microscópico de las evacuaciones, la orina y biopsia de mucosa rectal, confirma el diagnóstico de esquistosomiasis. El aumento en las fotografías es de 400x.



Figura 4c Huevos de *S. japonicum*, *S. haematobium* y *S. mansoni* El hallazgo de huevecillos de *S. japonicum* (a), *S. haematobium* (b) o *S. mansoni* (c) en el examen microscópico de las evacuaciones, la orina y biopsia de mucosa rectal, confirma el diagnóstico de esquistosomiasis. El aumento en las fotografías es de 400x.

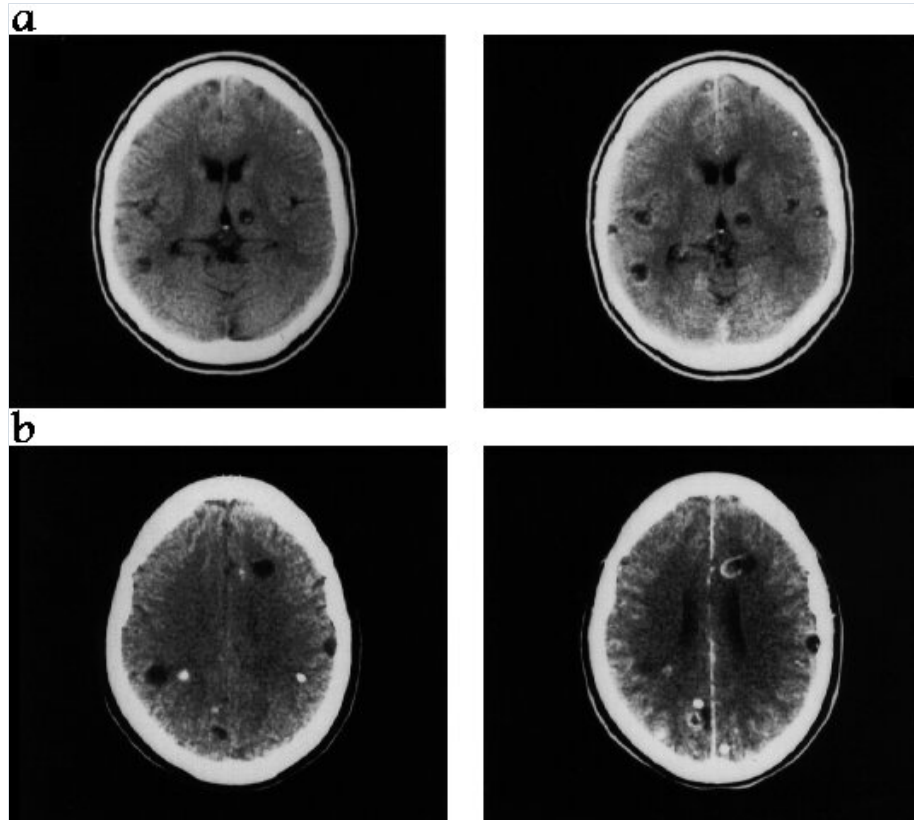


Figura 6 Neurocisticercosis: TC Se muestran las tomografías computadas de dos pacientes (a y b) con crisis convulsivas por neurocisticercosis (las TC de la izquierda no tienen medio de contraste y las de la derecha sí). En ambos casos son evidentes lesiones múltiples quísticas y calcificadas, y el agente de contraste refuerza las lesiones quísticas. La TC del primer paciente (a) muestra múltiples lesiones quísticas con una mancha central más densa que representa el escólex, dato patognomónico de neurocisticercosis.

XXXVI INFECCIONES BACTERIANAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

DR. J.V. HIRSCHMANN

Varias barreras protegen al sistema nervioso central de la infección bacteriana. El cráneo requiere de una fuerza considerable para ser roto y permitir el ingreso de organismos del exterior hacia el cerebro o sus cubiertas. Las estrechas uniones entre las células de la vasculatura cerebral que forman la barrera hematoencefálica limitan el acceso de los patógenos provenientes de la circulación. Las vértebras y la duramadre que envuelven a la médula espinal constituyen fuertes defensas contra las incursiones por microorganismos de áreas contiguas.

A pesar de ello, en ocasiones las bacterias superan o atraviesan estas barreras, causando infecciones del sistema nervioso central (SNC). Estos patógenos suelen llegar por una de tres rutas: (1) penetración por traumatismo o cirugía, (2) migración desde un sitio adyacente de infección o colonización, o (3) diseminación hematógica desde otra localización, por lo general distante. Las principales infecciones bacterianas son la meningitis, el absceso cerebral, el absceso epidural, el empiema subdural y la tromboflebitis séptica de las venas cerebrales.

Meningitis bacteriana aguda

EPIDEMIOLOGIA, ETIOLOGIA Y PATOGENIA

Con el gran éxito de la vacunación para erradicar las infecciones por *Hemophilus influenzae* tipo b en los niños, la meningitis bacteriana aguda, antes más común en la infancia, se ha convertido en una enfermedad que predomina en los adultos.¹ Aunque puede ocurrir en personas sanas, la meningitis bacteriana suele afectar a quienes padecen enfermedades subyacentes, como hipogamaglobulinemia, anemia de células falciformes, alcoholismo, cirrosis e infecciones concomitantes de los oídos, senos paranasales, pulmones o válvulas cardíacas. Los pacientes con esplenectomía o pobre función esplénica tienen riesgo de sepsis fulminante, que suele incluir meningitis, causada por bacterias encapsuladas, principalmente *Streptococcus pneumoniae*. Las personas con deficiencia de algunos componentes del complemento sufren infecciones con *Neisseria meningitidis* y los pacientes con traumatismo craneal que rompe la duramadre pueden desarrollar meningitis, por lo general por *S. pneumoniae*. La meningitis que complica la neutropenia o la cirugía craneal es causada principalmente por bacilos gram negativos y los pacientes con inmunidad mediada por células muy deficiente sufren meningitis por *Listeria monocytogenes* [ver tabla 1]. Una infección viral de las vías respiratorias puede predisponer al paciente a sufrir meningitis al permitir que las bacterias presentes en las vías respiratorias, en especial *N. meningitidis*, entren a la circulación e invadan las meninges.

Tabla 1 Causas de meningitis bacteriana en adultos^{1,2}

Organismo	Frecuencia aproximada
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	40-60%
<i>Neisseria meningitidis</i>	15-25%
<i>Listeria monocytogenes</i>	10-15%
<i>Haemophilus influenzae</i>	5-10%
Otros	5-20%
Cultivo negativo	10-15%

S. pneumoniae causa alrededor del 40 a 60 por ciento de los casos adultos de meningitis bacteriana en los Estados Unidos. En muchos casos la meningitis bacteriana es secundaria a neumonía neumocócica bacterémica. Los otros organismos importantes en los casos adquiridos en la comunidad son *N. meningitidis*, principalmente en adultos jóvenes, *L. monocytogenes*, en inmunosuprimidos o ancianos, *H. influenzae* y los estreptococos del grupo B (*S. agalactiae*). Por lo general los organismos llegan a las meninges por bacteremia desde un sitio en la mucosa o una infección distante. En ocasiones las bacterias entran al espacio subaracnoideo desde un foco adyacente de infección o por inoculación directa por un traumatismo, cirugía o un procedimiento invasivo, como la punción lumbar.

MANIFESTACIONES CLINICAS

La duración de los síntomas antes de que los pacientes soliciten atención médica varía de menos de 24 horas a más de 1 semana. Puede ocurrir un periodo prodrómico que recuerda a una infección viral de las vías respiratorias superiores, incluyendo ardor faríngeo, rinorrea y congestión nasal, en ocasiones acompañado de mialgias. Las características más comunes de la meningitis bacteriana son cefalea, fiebre, rigidez de nuca y datos neurológicos. La fiebre se presenta en alrededor del 95 por ciento de los pacientes con meningitis y típicamente dura 4 a 8 días después de que se ha iniciado el tratamiento apropiado.²⁻⁴ Existe rigidez de nuca en alrededor del 90 por ciento de los enfermos. Dos datos físicos que, al igual que la rigidez de nuca, se deben a la irritación meníngea y a la respuesta neuromuscular a ella son el signo de Kernig (cuando la cadera está flexionada a 90°, el intento de extender la rodilla encuentra resistencia a los 135°) y el signo de Brudzinski (la flexión pasiva del cuello causa flexión de la rodilla y la cadera).⁵ Los cambios mentales van de letargo a confusión, estupor y coma, y ocurren en alrededor del 80 por ciento de los pacientes, aunque son más frecuentes en los ancianos. Ocurren crisis convulsivas, sea focales o generalizadas, en el 10 a 30 por ciento de los pacientes, casi siempre en las primeras 24 horas después del ingreso. Muchas de estas crisis ocurren por supresión alcohólica. Se desarrollan datos neurológicos diferentes a crisis convulsivas en alrededor del 30 por ciento de los pacientes. Estos incluyen parálisis de nervios craneales, afasia y hemiparesia como consecuencia de vasculitis inducida por infección o presión de exudado purulento en las estructuras neurológicas. Solo en ocasiones se observa papiledema y su ausencia no excluye el incremento significativo en la presión intracraneal.

DATOS DE LABORATORIO

La mayoría de los pacientes con meningitis bacteriana aguda tienen leucocitosis y algunos hiponatremia, quizá por un síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética. Los hemocultivos son positivos en alrededor del 50 a 60 por ciento de los casos y siempre son valiosos si se sospecha meningitis bacteriana.

El procedimiento diagnóstico más importante es una punción lumbar para obtener líquido cefalorraquídeo para cuenta de leucocitos, cuenta diferencial de células, nivel total de proteínas, concentración de glucosa, cultivos y tinción de Gram. Se ha vuelto una práctica común el obtener una tomografía computada antes de este procedimiento por dos creencias: la herniación cerebral es un riesgo frecuente en la meningitis y la TC puede predecir con exactitud el desarrollo de herniación cerebral. Ninguna de las dos es correcta. Ocurre herniación en alrededor del 1 por ciento de los pacientes con meningitis bacteriana,² en ocasiones sin una punción lumbar previa.⁶ Las TC con frecuencia son normales en pacientes que después desarrollan herniación cerebral y la mayoría de los pacientes que desarrollan esta complicación demuestran también datos neurológicos focales: pupilas fijas y dilatadas, respiración de Cheyne-Stokes, postura de descerebración, hemiplegia, coma u otra evidencia de herniación antes de la punción lumbar.⁶ Estos signos indican que la herniación no es una complicación de la punción lumbar. En ausencia de estos datos no debe retrasarse la punción lumbar para solicitar una TC en pacientes con sospecha de meningitis bacteriana.

En alrededor del 90 por ciento de los pacientes con meningitis la presión inicial está aumentada a más de 180 mm de agua, en el 20 por ciento a más de 400 y en el 5 por ciento a más de 500. La concentración de proteínas totales del LCR es mayor de 40 mg/dl en el 85 por ciento de los pacientes y la de glucosa menor de 40 mg/dl en alrededor del 60 por ciento.² Cuando se desarrolla meningitis bacteriana en pacientes con diabetes e hiperglucemia la concentración de glucosa en LCR puede ser normal, pero la relación entre la glucosa del líquido y la sanguínea en estos pacientes suele ser menor de 0.31.⁷ La cuenta de leucocitos en el LCR es mayor de 100/mm³ en alrededor del 90 por ciento de los pacientes con meningitis y excede 1,000/mm³ en el 15 a 20 por ciento. Los neutrófilos suelen constituir la mayor parte de los leucocitos (la cuenta diferencial es mayor de 0.80 en el 80 a 90 por ciento de los pacientes), pero en ocasiones predominan los linfocitos, en especial cuando la cuenta de leucocitos es muy baja y en alrededor del 25 por ciento de los pacientes con meningitis causada por *L. monocytogenes*.⁸ Varias condiciones pueden ocasionar neutrofilia con niveles de glucosa baja en el LCR y simular meningitis bacteriana aguda [ver tabla 2].

Tabla 2 Causas de neutrofilia con niveles de glucosa bajos en el LCR

	<i>Causas infecciosas</i>	<i>Causas no infecciosas</i>
Comunes	Meningitis bacteriana	-
Poco comunes	Meningitis viral* (solo en la fase muy temprana)	Meningitis química
	Ciertas infecciones parameningeas	Exógena (v.gr., medio de contraste, detergentes usados para limpiar las agujas)
	Empiema subdural* (por lo general produce un perfil linfocítico con glucosa normal)	Endógenas (liberación de material hacia el LCR de tumores: dermoides, craneofaringiomas)
	Absceso cerebral temprano en fase de cerebritis bacterial*?	Enfermedades poco usuales*
	Infarto cerebrales embólicos* (endocarditis bacteriana)	Fase inicial de la meningitis de Mollaret
	Meningoencefalitis amibiana	Síndrome de Behcet
	Meningitis tuberculosa (solo al inicio de la enfermedad y en un porcentaje pequeño de los casos)	Meningitis por hipersensibilidad
	Leucoencefalitis hemorrágica aguda	Inducida por drogas* (sulfonamidas, tolmetin, ibuprofen, isoniacida)

* Los niveles de glucosa suelen ser normales.

La tinción de Gram es positiva en alrededor del 60 a 90 por ciento de los pacientes con meningitis bacteriana, indicando una concentración en LCR de bacterias que excede 10% organismos/ml. Puede haber una interpretación equivocada, en especial confundiendo neumococos por *Listeria*. En los pacientes con meningitis por *Listeria* la tinción es positiva en solo el 30 por ciento de los casos.⁹

El cultivo del LCR es positivo en alrededor del 80 por ciento de los pacientes con meningitis bacteriana. La administración previa de antibiótico por vía oral tiene poco efecto sobre la cuenta de leucocitos o diferencial, la concentración de proteína o de glucosa, pero disminuye la positividad de la tinción de Gram en alrededor del 20 por ciento y el cultivo en el 30 por ciento.¹⁰ El efecto del tratamiento parenteral parece ser mucho mayor para disminuir la positividad de la tinción de Gram y el cultivo, en especial si se administra más de algunas horas antes de la punción lumbar. En los pacientes con tinciones y cultivos negativos las pruebas de aglutinación de latex en el LCR son muy específicas para *H. influenzae* tipo b, meningococos y neumococos, pero su sensibilidad varía de 50 a 80 por ciento.

Como se mencionó antes, las técnicas de imagen suelen ser innecesarias en la meningitis bacteriana, a menos que se sospechen complicaciones específicas. El espacio subaracnoideo puede observarse distendido en la TC o la IRM; sin embargo, este dato suele ser difícil de interpretar en los adultos, en los que suele ser común cierto grado de atrofia cerebral, en especial en los ancianos. Varios días después de la infección puede ocurrir reforzamiento meníngeo después de la inyección del medio de contraste por la inflamación meníngea y la congestión vascular. El reforzamiento de algunas áreas

de la corteza cerebral suele indicar infarto por oclusión de los vasos inflamados. Puede ocurrir edema cerebral por alteración en la autorregulación cerebrovascular, tromboflebitis de los senos duros, salida de líquido de los vasos dañados o edema citotóxico por células cerebrales lesionadas. En ocasiones se desarrolla hidrocefalia comunicante o no comunicante porque la inflamación obstruye el flujo normal del LCR, sea en las granulaciones aracnoideas en donde se absorbe o en los sitios en donde deja los ventrículos.

TRATAMIENTO

El aspecto más importante del tratamiento es el inicio pronto de antibióticos intravenosos después de la punción lumbar [ver tabla 3].¹¹ En la rara situación en que la punción lumbar se retrasa con justificación, por ejemplo cuando existen signos de herniación cerebral (ver antes), deben obtenerse hemocultivos y comenzar antibióticos, a pesar de que estos pueden reducir la positividad posterior de la tinción de Gram y del cultivo de LCR. El agente antimicrobiano elegido debe ser bactericida contra el patógeno sospechoso y alcanzar buenos niveles en LCR. Los datos de la tinción de Gram del LCR pueden ayudar a elegir el antibiótico; sin embargo, cuando la tinción es negativa la ceftriaxona (2 g IV cada 12 horas o 4 g IV cada 24 horas) pueden ser una buena elección en los adultos.¹² La ceftriaxona proporciona buena cobertura para meningococos, *H. influenzae*, estreptococos del grupo B y *S. pneumoniae*, incluyendo muchas cepas resistentes a penicilina. Cuando se sospecha resistencia a niveles altos de penicilina es prudente administrar vancomicina (2 g cada 12 horas) hasta contar con los cultivos y pruebas de sensibilidad. Si la tinción de Gram del LCR es negativa o si no es posible distinguir entre neumococos y *Listeria*, el paciente debe recibir, además, ampicilina en dosis de 2 g cada 4 horas para cubrir contra *L. monocytogenes*. Aunque los estudios controlados no han establecido la duración óptima del tratamiento antimicrobiano, esta suele ser de 7 días para *H. influenzae* y meningococos y de 10 a 14 para la mayoría de los otros microorganismos. Por lo general no se requiere repetir la punción lumbar durante o después del tratamiento a menos que parezca que el mismo no da resultado.

Tabla 3 Tratamiento antibiótico para la meningitis bacteriana en los adultos

Organismo	Antibiótico	Dosis	Antibióticos alternativos
<i>Streptococcus pneumoniae</i>			
CIM penicilina < 0.1 mg/ml	Penicilina G	4 millones de unidades IV c 4 h	Ceftriaxona, 2g IV c 12 h o cloranfenicol 1g IV c 6 h
CIM penicilina 0.1 – 1.0mg/ml	Ceftriaxona	2g IV C 12 H	Vancomicina 2g IV C 12 H
CIM penicilina > 1.0 mg/ml	Vancomicina	2g IV C 12 H	Meropenem 1g IV c 8 h?
<i>Streptococcus</i>			
Grupos A y B	Penicilina G	4 millones de unidades IV c 4 hr	Ceftriaxona, 2g IV c 12 h o cloranfenicol 1g IV c 6 h
<i>Staphylococcus aureus</i>			
Sensible a meticilina	Nafcilina	2g IV C 4 H	Vancomicina 2g IV c 12 h
Resistente a meticilina	Vancomicina	2g IV C 12 H	No hay una alternativa clara
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicilina	2g IV C 4 H	Trimetoprim (TMP)-sulfametoxazol (SMX): 10-20 mg/kg TMP, 50-100 mg/kg SMX c día en cuatroo dosis divididas
<i>Haemophilus influenzae</i>			
Sensible a ampicilina	Ampicilina	2g IV C 4 H	Ceftriaxona, 2g IV c 12 h o cloranfenicol 1g IV c 6 h
Resistente a ampicilina	Ceftriaxona	2g IV C 12 H	Cloranfenicol 1g IV c 6 h
<i>Neisseria meningitidis</i>	Penicilina	4 millones de unidades IV c 4 h	Ceftriaxona, 2g IV c 12 h o cloranfenicol 1g IV c 6 h
<i>Escherichia coli, klebsiella, Proteus</i> y otros bacilos enterales gram negativos	Ceftriaxona	2g IV C 12 H	Ceftazidima, 2g IV c 8 h
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidima y gentamicina	2g IV C 8 H 2 mg/kg la primera dosis IV, después 1.7 mg/kg IV c 8 h si la función renal es normal (también puede administrarse).	Meropenem, 2 g IV c 8 h y gentamicina intratecal?

Algunos estudios, principalmente en niños infectados por *H. influenzae*, han indicado que los esteroides sistémicos pueden ayudar a disminuir las complicaciones de la meningitis (en especial la pérdida auditiva), quizá al reducir la inflamación.¹¹ La información en adultos es escasa, pero algunos expertos recomiendan dexametasona (0.15 mg/kg IV cada 6 horas por 4 días) en pacientes con tinciones de Gram positivas en el LCR.

COMPLICACIONES Y PRONOSTICO

Pueden ocurrir muchas complicaciones en estos pacientes graves, incluyendo infecciones nosocomiales secundarias como las de pulmón, vías urinarias, tromboembolias venosas sistémicas y efectos adversos por los medicamentos administrados. Sin embargo, las complicaciones sistémicas más comunes ocurren por la infección inicial e incluyen choque séptico, coagulación intravascular diseminada y síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto.¹³ Las complicaciones neurológicas más frecuentes además de las crisis convulsivas y de la alteración mental son el edema cerebral, la hidrocefalia y problemas por alteraciones en los vasos cerebrales.¹⁴ Una de estas complicaciones cerebrovasculares es el angostamiento de las arterias grandes en la base del cerebro. En la meningitis bacteriana la carótida interna, la basilar y las arterias vertebrales y sus ramas quedan cubiertas por un exudado subaracnoideo purulento que puede ocasionar inflamación y constricción vascular. Las arterias más pequeñas presentan irregularidades de los vasos pequeños, oclusión, angostamiento o dilatación, quizá como respuesta a la inflamación adyacente. Puede ocurrir trombosis del seno sagital superior o de las venas corticales. Estas alteraciones pueden causar áreas discretas de daño cerebral (evidenciadas por datos neurológicos focales) o aumento en la presión intracraneana por fuga de los vasos cerebrales (edema vasogénico), inflamación de las neuronas dañadas (edema citotóxico) o aumento en el volumen sanguíneo que ocurre cuando la trombosis de los senos venosos impide el drenaje de sangre desde el cerebro.

La mortalidad por meningitis meningocócica es de alrededor de 10 a 15 por ciento, típicamente mayor (20 a 30 por ciento) que la causada por otros organismos. Los factores asociados con mayor mortalidad incluyen edad avanzada (> 60 años), inicio de crisis convulsivas durante las primeras 24 horas después de la infección y coma u obnubilación al ingresar al hospital. La mayoría de los sobrevivientes se recuperan en forma adecuada. Alrededor del 30 por ciento de los pacientes con meningitis neumocócica tienen secuelas moderadas a severas, incluyendo demencia, crisis convulsivas, pérdida auditiva y alteraciones de la marcha. Alrededor del 20 por ciento tienen problemas leves, como mareo, deterioro ligero de la memoria, cefaleas y fonofobia.¹⁵

Meningitis bacteriana en circunstancias especiales

MENINGITIS BACTERIANA POSTRAUMATICA Y RECURRENTE

Se desarrolla meningitis bacteriana en el 1 por ciento de las personas que reciben atención médica por lesiones craneales contusas, principalmente por accidentes en vehículos de motor.¹⁶ Están en riesgo los pacientes en los que la fuerza del impacto fractura la base del cráneo, desgarró la duramadre, la aracnoides y los tejidos blandos adyacentes. Sin embargo, el traumatismo no necesita ser severo: en el 30 a 40 por ciento de los casos no existen estado de coma o amnesia retrógrada, o son muy breves. El desgarro de la dura crea una fístula entre el espacio subaracnoideo y la cavidad nasal, los senos paranasales o los oídos. El sitio más común para estas comunicaciones anormales es la lámina cribiforme, sin embargo, las lesiones son múltiples en alrededor del 40 por ciento de los casos. Cuando son grandes, estos desgarros son evidentes como rinorrea de LCR; las fugas más pequeñas pueden no reconocerse y el drenaje puede retrasarse o ser intermitente cuando los tejidos ocluyen la laceración de la dura. Cuando el traumatismo debilita pero no desgarró la duramadre, la rinorrea de LCR puede iniciar en forma súbita después de aumentos en la presión del líquido cefalorraquídeo por estornudar, toser o pujar.

Cuando la fístula de la dura ocurre en la fosa craneal media por una fractura del hueso temporal, el LCR puede salir a través del canal auditivo (si la membrana timpánica está rota) o drenar hacia la farínge a través de la trompa de Eustaquio y no detectarse. Las evidencias de fractura en la base del cráneo pueden aparecer poco después de la lesión en forma de hematomas periorbitarios, anosmia, hemotímpano, drenaje hemático por los conductos auditivos o signo de Battle (equimosis por detrás del pabellón auricular).

El intervalo entre la lesión y la meningitis suele ser de menos de 1 mes, pero puede ocurrir infección varios años después. Por lo tanto, es importante obtener datos sobre cualquier traumatismo craneal, incluso si es remoto, en un paciente con meningitis inexplicable. Pueden ocurrir episodios recurrentes de meningitis si la fístula dural no se corrige. La causa más común de meningitis recurrente es *S. pneumoniae*, que provoca alrededor del 65 por ciento de los casos, el resto son principalmente otros estreptococos, *H. influenzae*, meningococos y *Staphylococcus aureus* [ver tabla 4]. Los bacilos enterlaes gram negativos son causas poco comunes, excepto cuando un paciente ha recibido tratamiento antimicrobiano. En la meningitis recurrente existen datos clínicos habituales de meningitis bacteriana, incluyendo fiebre, cefalea y rigidez de cuello, que suelen acompañarse de alteraciones en el estado mental. La mortalidad es comparablemente baja (10 por ciento) quizá porque la fístula permite el drenaje de LCR (aliviando la hipertensión endocraneana) o porque muchos pacientes con traumatismo craneal son jóvenes y por lo demás sanos. La ceftriaxona es una buena opción en los pacientes con meningitis bacteriana posterior a un traumatismo craneal cerrado y cuando la tinción de Gram del LCR es negativa.

Tabla 4 Causas de meningitis recurrente

*Meningitis bacteriana**

- Defectos anatómicos predisponentes
 - Congénitos: meningocele, senos dérmicos
 - Traumáticos : fracturas del cráneo en la lámina cribiforme o el borde petroso
 - Posoperatorios: craneotomía, hipofisectomía transesfenoidal
 - Tumorales: invasión directa a través de la duramadre
 - Síndrome de la silla turca vacía
- Infecciones parameningeas*
 - Mastoiditis, sinusitis osteomielitis del cráneo
- Defectos inmunológicos*
 - Deficiencias de inmunoglobulinas: congénitas o adquiridas (v.gr., mieloma)
 - Estado asplénico: esplenectomía o asplenia funcional (v.gr., anemia de células falciformes)
 - Deficiencias de complemento: C6, C7 ó C8

Meningitis química endógena

- Tumores⁺
 - Craneofaringioma, quiste epidermoide

Meningitis recurrentes no bacterianas poco usual

- Meningitis de Mollaret⁺
- Síndrome de Behcet⁺
- Hipersensibilidad a fármacos⁺
 - Sulfonamidas, ibuprofén⁺
- Lupus eritematoso generalizado⁺
- Uveoencefalitis⁺⁺ (síndrome de Vogt-Koyanagi, síndrome de Harada)

Pleocitosis neutrofílica en el LCR.

⁺Pleocitosis neutrofílica o linfocítica en el LCR.

⁺⁺Pleocitosis linfocítica en el LCR.

La detección de rinorrea de LCR u otorrea permite el diagnóstico de fístula dural. La descarga suele aumentar con los movimientos súbitos, al bajar la cabeza, con la maniobra de Valsalva o al comprimir las venas yugulares. A diferencia de la secreción nasal normal, el líquido no es pegajoso, no se endurece en un pañuelo al secar, puede tener sabor salado y tiene una concentración de glucosa mayor de 30 mg/dl en ausencia de infección. La forma más sensible y específica para identificar el LCR es detectando la b2-transferrina, que solo se encuentra en este líquido corporal.¹⁷

Se han usado varias técnicas para localizar la fuga de LCR. Las TC pueden demostrar el sitio de la fístula al descubrir fracturas sinusales, fragmentos óseos desplazados o aire intracraneal (neumatocefalia). La albúmina marcada con radionúclidos y varios colorantes inyectados en el espacio subaracnoideo pueden fugarse hacia el meato medio y superior de la nariz y ser detectables por medio de algodones colocados en estos sitios. La cisternografía por resonancia magnética, un procedimiento no invasivo y rápido, parece ser muy adecuada para detectar fístulas.¹⁷ Esta tecnología se basa en el hecho de que el LCR da una señal alta en la imagen en T2: la demostración de una señal alta continua a través de la lámina

cribiforme o de los senos paranasales que es semejante a la señal dada por el LCR en las cisternas basales indica una fístula dural.

Debido a que muchas fístulas durales se resuelven en forma espontánea, no suele recomendarse su reparación a menos que el problema persista por 2 a 3 semanas después de la lesión. Los pacientes con fracturas faciales o meningitis constituyen una excepción. Los pacientes con sitios de fractura que son accesibles a través de la nariz típicamente se someten a cierre transnasal con goma de fibrina, fascia lata o colgajos locales. Los pacientes cuyas fístulas son inaccesibles a través de la nariz y aquellos en los que estos procedimientos fallan deben someterse a reparación intracraneana.

Aunque una fístula dural creada por traumatismo craneal contuso es la causa más común de meningitis bacteriana recurrente, en ocasiones puede ocurrir una fuga de LCR denominada espontánea, quizá debida a debilidad congénita o adquirida en la duramadre. Los defectos del cráneo o del piso de la fosa craneal media son otras fuentes potenciales de meningitis recurrente, lo mismo que las complicaciones óseas de las infecciones óticas crónicas. Las malformaciones congénitas pueden causar trayectos sinusales en la dermis que conectan la piel con el LCR. Estos trayectos suelen asociarse con tumores dermoides intradurales. Ocurren con frecuencia en la columna dorsolumbar, aunque pueden presentarse en cualquier sitio a lo largo de la línea media. Las alteraciones en el sitio de salida cutánea pueden incluir pequeños mechones de pelo, un nevo o un orificio por el que sale exudado purulento. Otras condiciones asociadas con meningitis bacteriana recurrente son hipogamaglobulinemia, asplenia y deficiencias de ciertos componentes del complemento, que predisponen en forma especial a meningitis meningocócica.

INFECCIONES DE LAS DERIVACIONES DE LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO

Las derivaciones de líquido cefalorraquídeo, usadas para aliviar la hidrocefalia, suelen consistir en un catéter en el ventrículo, una válvula que regula la presión, un reservorio que suele localizarse justo por fuera del cráneo y un tubo distal que drena el LCR, principalmente hacia el peritoneo, pero en ocasiones hacia la aurícula derecha, la pleura u otros sitios.

Las rutas de infección de la derivación del LCR incluyen implantación de los microbios en el momento de colocar la derivación, entrada a través de una ruptura en la piel sobre la derivación, diseminación hematógena desde un punto distante y diseminación retrógrada de organismos desde el extremo distal (en el peritoneo u otra cavidad corporal).¹⁸ Lo más común es la contaminación del equipo por flora de la piel en el momento de la cirugía. La mayoría de las infecciones ocurren en las primeras semanas después de la inserción de la derivación. La entrada de microbios desde la piel suprayacente quizá siga en frecuencia. Las infecciones retrógradas y hematógenas parecen ser raras, excepto en los casos de derivación ventrículoatrial, en los que el extremo distal se localiza dentro del torrente sanguíneo.

La bacteriología de los organismos que causan las infecciones de las derivaciones de LCR reflejan el probable origen cutáneo de la infección en la mayoría de los casos. Las cepas aisladas con más frecuencia son estafilococos, ocupando las especies coagulasa negativa el 50 a 60 por ciento de los casos y *S. aureus* alrededor del 20 por ciento. Los estreptococos, anaerobios, difteroides y las infecciones polimicrobianas, principalmente de estas y otras especies cutáneas, constituyen la mayoría de los casos restantes. Alrededor del 10 por ciento de las infecciones son causadas por bacilos gram negativos y alrededor del 5 por ciento por los mismos organismos que causan meningitis adquiridas en la comunidad en enfermos sin derivaciones: neumococos, meningococos y *H. influenzae*.

Las manifestaciones de las infecciones de las derivaciones de LCR difieren de los datos habituales de las meningitis bacterianas y dependen del sitio de infección. Suele existir fiebre, aunque no siempre. Cuando ocurre ventriculitis rara vez se desarrolla rigidez de nuca porque el LCR infectado típicamente no se comunica del ventrículo a las meninges. Los cambios mentales incluyen cefalea, náusea, letargo y confusión, y son las alteraciones más comunes; estas pueden resultar por infección en el ventrículo o aumento en la presión intracraneana por obstrucción de la derivación a cualquier altura de su ruta. En ocasiones la evidencia de infección sobre la derivación se detecta por la presencia de dehiscencia de la herida,

celulitis o drenaje purulento. Cuando el extremo distal se localiza en la aurícula puede ocurrir bacteremia, en ocasiones complicada por endocarditis. En la bacteremia crónica, por lo general causada por estafilococos coagulasa negativa, puede desarrollarse enfermedad renal (la llamada nefritis por derivación) producida por depósitos de complejos inmunes en el riñón. Cuando el extremo distal se encuentra en el peritoneo, la infección puede causar peritonitis, manifestada por dolor abdominal, anorexia y fiebre. Con frecuencia la infección es más insidiosa, con grandes quistes que se desarrollan alrededor del extremo del catéter porque el peritoneo inflamado no absorbe el LCR.

Aunque la cuenta de leucocitos en sangre periférica puede estar elevada en casos de infección de la derivación del LCR, con frecuencia es normal. Los hemocultivos característicamente son positivos en pacientes con derivaciones ventriculoatriales infectadas, pero suelen ser negativos cuando el extremo distal se localiza en otro sitio. El cultivo del LCR por aspiración con aguja del reservorio de la derivación o de cualquier líquido en contacto con la misma es la mejor manera de determinar la causa. El LCR suele mostrar pleocitosis, que suele ser leve, y aumento en la concentración de proteínas. La concentración de glucosa típicamente es normal o está ligeramente disminuida. La tinción de Gram puede revelar bacterias, pero con frecuencia es negativa.

El tratamiento de las infecciones de las derivaciones suele incluir la administración de antibióticos sistémicos, retiro de la derivación y colocación temporal de un drenaje ventricular externo para controlar la presión intracraneana (y para proporcionar un conducto para la administración intraventricular de antibióticos). Los antimicrobianos sistémicos preferidos son nafcilina para las cepas sensibles de *S. aureus* y vancomicina para las cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina y los estafilococos coagulasa negativa, con frecuencia aunado a rifampicina por vía oral (600 mg al día). La ceftriaxona se emplea para los bacilos gram negativos sensibles y la ceftazidima es apropiada para los organismos resistentes a ceftriaxona, incluyendo *P. aeruginosa*. Los antibióticos intraventriculares se emplean con frecuencia en pacientes con ventriculitis (por lo general vancomicina en dosis de 10 a 20 mg al día para los organismos gram positivos y gentamicina en dosis de 4 a 8 mg al día para los bacilos gram negativos). Una vez que la infección se ha resuelto (por lo general después de varios días) puede insertarse una nueva derivación.

MENINGITIS NOSOCOMIAL Y MENINGITIS DESPUES DE UNA NEUROCIRUGIA

En ausencia de una neurocirugía reciente la meningitis adquirida en el hospital es muy rara. Un estudio de 51 pacientes hospitalizados sometidos a punción lumbar para excluir meningitis bacteriana no reveló casos, a pesar de la presencia de cambios en el estado mental en el 78 por ciento de los pacientes, fiebre en el 47 por ciento y signos meníngeos o cefalea en el 22 por ciento.¹⁹ Por el contrario, el 92 por ciento de los pacientes con meningitis adquirida en la comunidad tienen signos meníngeos o cefalea. La conclusión es que puede retrasarse con seguridad una punción lumbar en los pacientes hospitalizados que tienen fiebre y cambios en el estado mental a menos que exista cefalea, rigidez de nuca o que el paciente haya sido sometido en forma reciente a una neurocirugía.

Incluso después de la neurocirugía, la meningitis bacteriana es muy poco común, en especial después de la cirugía de columna o la craneotomía. Es un poco menos rara, aunque aún no frecuente, después de los procedimientos transesfenoidales. Durante la neurocirugía las bacterias penetran al espacio subaracnoideo desde sitios contiguos de colonización en la piel y las mucosas. Son factores de origen menos comunes los instrumentos contaminados o las soluciones de irrigación, organismos del aire, violaciones a la técnica estéril y sitios adyacentes de infección. Los factores posoperatorios son las infecciones en el sitio quirúrgico, los catéteres temporales que permiten la entrada de organismos al ventrículo o espacio subaracnoideo y las fugas de LCR. Una causa muy poco común es la diseminación hematógena desde un sitio distante de infección, como los pulmones o las vías urinarias.

Alrededor de la mitad de los casos de meningitis bacteriana seguida de craneotomía o cirugía de columna ocurren en la primera semana de posoperatorio, el 25 por ciento en la segunda semana y el resto después. Con la cirugía transesfenoidal alrededor del 85 por ciento de los casos ocurren en la primera semana. Debido a que la cefalea, la rigidez de nuca y la

alteración de la conciencia son comunes después de la cirugía craneal, el inicio de la meningitis puede no ser obvio. Casi todos los pacientes infectados tienen fiebre, con frecuencia acompañada de empeoramiento del meningismo, deterioro del estado mental y eritema o secreción purulenta en el sitio de incisión. La rinorrea de LCR puede ser aparente en pacientes con defectos de la duramadre.

La cuenta de leucocitos en sangre periférica suele estar elevada, la elevación se acompaña de neutrofilia y aumento de bandas. Los hemocultivos son positivos en el 30 por ciento de los casos. La prueba diagnóstica más importante es la muestra de LCR, por lo general después de obtenida una TC para descartar absceso cerebral u otra colección líquida. En la mayoría de los casos de meningitis posoperatoria las proteínas en el LCR varían de 100 a 500 mg/dl y la cuenta de leucocitos es mayor a 1,000/mm³, con predominio de neutrófilos. La concentración de glucosa disminuye en el 85 por ciento de los casos y la tinción de Gram muestra las bacterias responsables en el 50 a 80 por ciento. Los organismos responsables son principalmente bacilos gram negativos, incluyendo *P. aeruginosa* y especies de *Klebsiella* y *Enterobacter*. Cuando existen drenajes ventriculares predominan los estafilococos coagulasa negativa. Las bacterias aisladas en la meningitis después de la cirugía transesfenoidal son más diversas, reflejando la variedad de la flora de la mucosa nasal, en especial por la hospitalización y el tratamiento antibiótico previo. Se ha reportado meningitis por bacilos gram negativos, estreptococos, estafilococos, difteroides, anaerobios, *Haemophilus* e infecciones polimicrobianas.

El tratamiento antibiótico dependerá de los resultados de la tinción de Gram y el cultivo del LCR. Para los bacilos gram negativos la ceftazidima (2 g IV cada 8 horas) es el fármaco de elección a menos que se sepa que el organismo es sensible a la ceftriaxona. Con frecuencia se combina la ceftazidima con gentamicina intratecal o intraventricular (4 a 8 mg al día). Para los organismos gram positivos la vancomicina parenteral, suplementada con rifampicina oral o parenteral y vancomicina intratecal o intraventricular (10 a 20 mg al día) es un buen esquema. Cuando la tinción de Gram es negativa es adecuado combinar ceftazidima con vancomicina hasta contar con los resultados de los cultivos. Un problema diagnóstico en los pacientes con tinción de Gram negativa es que puede desarrollarse meningitis aséptica varios días después de una cirugía, quizá como respuesta a la sangre en el espacio subaracnoideo. También pueden ocurrir fiebre, rigidez de nuca, náusea, vómito y alteraciones mentales, y los datos de la punción lumbar son semejantes a los de la infección bacteriana, con pleocitosis importante, predominio de neutrófilos, aumento de proteínas y en ocasiones reducción de glucosa. Cuando la distinción entre meningitis bacteriana y aséptica no es clara, un enfoque adecuado consiste en iniciar tratamiento antimicrobiano apropiado y, si los cultivos siguen siendo negativos, suspender los antibióticos y administrar esteroides sistémicos, que parecen útiles en esta forma de meningitis química.²⁰

Absceso cerebral

ETIOLOGIA, PATOGENIA Y FISIOPATOLOGIA

Los abscesos cerebrales pueden originarse de infecciones contiguas, como sinusitis y otitis media, llegando los organismos al cerebro por extensión directa o diseminación retrógrada a través del sistema venoso. Los patógenos de áreas distantes de infección llegan al cerebro por vía hematógena a través de las arterias cerebrales. En ocasiones se desarrollan abscesos después de un traumatismo penetrante o una cirugía y los organismos se inoculan en forma directa hacia el tejido cerebral.

La otitis media crónica es un factor predisponente común, y los abscesos se forman más en el lóbulo temporal o en el cerebelo. Los abscesos secundarios a una sinusitis frontal suelen desarrollarse en el lóbulo frontal, mientras que los originados de sinusitis esfenoidal son típicos del lóbulo temporal. Las infecciones hematógenas de sitios distantes tienden a ser múltiples y a causar supuración en los territorios irrigados por la arteria cerebral media distal. Con frecuencia se originan cuando organismos hematógenos superan los mecanismos ordinarios de filtro del pulmón en condiciones como endocarditis de cavidades izquierdas, infecciones pulmonares y derivaciones de izquierda a derecha cardíacas o pulmonares. En los pacientes con derivaciones, la hipoxemia concomitante con eritrocitosis secundaria puede crear daño cerebral que predisponga a una infección subsecuente. En alrededor del 20 a 30 por ciento de los abscesos cerebrales el

origen de la infección no es aparente.²¹

Los abscesos cerebrales comienzan como áreas de encefalitis localizada (pero mal delimitada) con frecuencia denominadas cerebritis. En esta fase el tejido no se ha licuado y la aspiración con aguja o la cirugía son inútiles. Varios días después ocurre necrosis, con formación de pus en el centro de la infección. Con el tiempo se desarrolla una cápsula de tejido fibroso que delimita la supuración. Sin embargo, las porciones débiles de la pared de la cápsula pueden permitir que la secreción purulenta irrumpa hacia los ventrículos o al tejido cerebral adyacente, formando abscesos satélites.

Los organismos más comunes aislados de los abscesos cerebrales son estreptococos aeróbicos, microaerofílicos o aneróbicos, otras bacterias anaeróbicas, estafilococos y bacilos gram negativos (en especial cuando el absceso se origina de infecciones óticas crónicas).

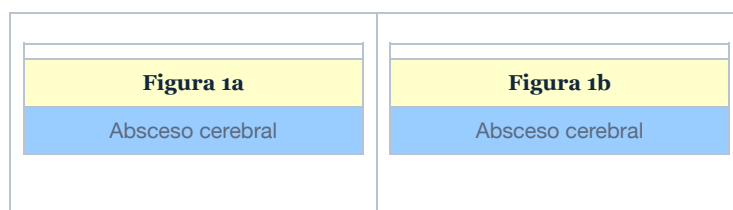
MANIFESTACIONES CLINICAS

La mayoría de los pacientes tienen síntomas durante varios días a semanas antes de solicitar atención médica. La fiebre se presenta en solo el 40 a 50 por ciento de los casos. El síntoma más común es la cefalea, que puede ser difusa o localizada al área del absceso. Otros datos frecuentes son el estado mental alterado, como confusión, comportamiento aberrante y somnolencia, las crisis convulsivas generalizadas o focales y las alteraciones neurológicas específicas, dependiendo del sitio del absceso. En los pacientes con afección del lóbulo temporal pueden ocurrir signos sensoriales o motores contralaterales, afasia y cuadrantopsia homónima superior. En los abscesos cerebelosos son característicos la ataxia en las extremidades ipsilaterales, el nistagmus, los signos de aumento en la presión intracraneana y la marcha atáxica. En los pacientes con afección del lóbulo frontal son comunes la hemiparesia, la afasia y la alteración del estado mental, mientras que el principal dato en los abscesos del lóbulo occipital es la hemianopsia homónima. Los datos típicos de los abscesos del lóbulo parietal incluyen hemianestesia, hemianopsia homónima, menos importancia a una mitad del organismo, alexia y alteración en la percepción espacial. El papiledema es poco frecuente, independientemente de la localización del absceso.

DATOS DE LABORATORIO E IMAGEN

Existe leucocitosis en alrededor del 50 por ciento de los pacientes y elevación en la velocidad de sedimentación globular en el 60 por ciento. No se recomienda la punción lumbar a menos que se sospeche meningitis en forma seria por el pequeño riesgo de herniación cerebral y la baja posibilidad de cultivos positivos. Cuando se realiza, el examen del LCR suele mostrar pleocitosis con mezcla de neutrófilos y linfocitos, niveles elevados de proteínas, glucosa normal y tinción de Gram negativa. Los hemocultivos son positivos en alrededor del 10 a 20 por ciento de los pacientes.

Durante la fase de cerebritis la TC muestra alteraciones de baja densidad con efecto de masa, en ocasiones con reforzamiento en parches. En la IRM los datos característicos son baja densidad en las imágenes en T1 y áreas de intensidad aumentada rodeadas por reforzamiento en parches con el gadolinio en las imágenes de densidad de protones o en T2. En un absceso maduro la TC muestra una lesión hipodensa con un reforzamiento uniforme en anillo y rodeada de una densidad baja que representa edema cerebral [ver figura 1]. En la IRM los abscesos encapsulados aparecen como lesiones redondeadas de baja intensidad con efecto de masa y rodeadas de edema significativo de baja densidad en las imágenes en T1. En las imágenes con densidad de protones y T2 el absceso da una señal de alta intensidad en el centro y en el parénquima circundante como consecuencia del edema cerebral adyacente. Ocurre reforzamiento en anillo con el gadolinio.



TRATAMIENTO Y PRONOSTICO

La mayoría de los pacientes deben someterse a aspiración de la secreción purulenta con aguja guiada por estereotaxia²² o a craneotomía con extirpación del absceso. Cuando es posible es mejor no administrar antibióticos hasta obtener una muestra, para evitar disminuir la positividad de los cultivos. La elección del antibiótico dependerá de la tinción de Gram y del cultivo de la muestra, pero antes de identificar los organismos responsables un tratamiento empírico adecuado debe incluir agentes eficaces contra anaerobios, estreptococos, estafilococos y bacilos gram negativos. Un buen esquema es la combinación de ceftriaxona y metronidazol. Los pacientes con evidencia de edema cerebral significativo deben recibir dexametasona. Algunos pacientes pueden responder al tratamiento antibiótico solo, en especial los que solo tienen cerebritis, aquellos cuyos numerosos abscesos no son susceptibles a drenaje y los que tienen abscesos pequeños y función neurológica estable. La mortalidad es de alrededor del 5 a 10 por ciento. Muchos pacientes tienen problemas neurológicos residuales, principalmente crisis focales.²³

Absceso epidural espinal

ANATOMIA, PATOGENIA Y FISIOPATOLOGIA

El espacio epidural consiste en un área pósterolateral a la médula espinal que contiene grasa y vasos sanguíneos, y un espacio potencial anterior en donde la duramadre se adhiere a los cuerpos vertebrales posteriores. La mayoría de los abscesos epidurales ocurren en la región torácica media y lumbar, en donde el espacio es mayor. Los abscesos cerebrales son menos comunes, en parte porque el espacio epidural es muy pequeño en esta región. Debido a que no existen barreras anatómicas que eviten su extensión superior o inferior, los abscesos tienden a afectar varios segmentos vertebrales adyacentes (en promedio 4).²⁴

Los organismos pueden llegar al espacio epidural desde infecciones contiguas, en especial si existe osteomielitis vertebral, pero también de abscesos retrofaríngeos, del psoas, perivertebrales o perinéfricos. Todas estas infecciones son principalmente anteriores. Los microorganismos también pueden entrar al espacio epidural por traumatismos penetrantes, cirugía y cateterismo epidural por administración de analgésicos. La diseminación hematógena puede ocurrir desde focos infectados distantes, incluyendo la piel y el tejido blando, las vías urinarias, las válvulas cardíacas o las vías respiratorias. Los pacientes con bacteremias frecuentes o prolongadas, como los adictos a drogas intravenosas o los que reciben hemodiálisis, tienen mayor riesgo.²⁵ La diabetes mellitus, el alcoholismo y las enfermedades subyacentes en la región espinal afectada son otros factores predisponentes. Muchos pacientes han reportado traumatismos recientes en la vecindad de la región afectada, sugiriendo hemorragia en el sitio con superinfección subsecuente por una bacteremia. Con frecuencia no se detecta el origen de la infección. Los varones se afectan más que las mujeres, por motivos no bien definidos.

La secreción purulenta y el tejido de granulación en el espacio epidural pueden dañar la médula espinal, en parte por sus efectos de compresión. La mayor presión epidural puede alterar el flujo arterial, causando isquemia, también puede provocar tromboflebitis o trombosis venosa, ocasionando edema e infarto medular.

ETIOLOGIA

S. aureus es responsable de la mayoría de las cepas aisladas en pacientes con abscesos espinales epidurales, siguiendo los

estreptococos y los bacilos gram negativos. Por lo general solo un organismo es responsable pero ocurren infecciones polimicrobianas en alrededor del 5 al 10 por ciento de los casos. *Mycobacterium tuberculosis*, un agente causal ocasional en los Estados Unidos, origina generalmente osteomielitis vertebral adyacente. En estos casos los pacientes pueden tener dolor en la espalda por cierto tiempo (semanas a meses) antes de que aparezcan los síntomas neurológicos. La mayoría de estos pacientes no tienen evidencia de tuberculosis pulmonar en el momento de la infección epidural.

MANIFESTACIONES CLINICAS

El síntoma más común del absceso epidural espinal es el dolor sobre la región afectada. Este es típicamente persistente y no se alivia al modificar la posición o con el reposo en cama. Con frecuencia existe dolor a la palpación y la fiebre es común, aunque no siempre está presente. Con el tiempo los pacientes pueden desarrollar dolor radicular, principalmente a lo largo del nivel afectado de la médula espinal. La siguiente fase suele caracterizarse por debilidad muscular, típicamente paraparesia con afección torácica o cuadriparesia con la infección cervical. En esta fase suelen prevalecer datos de enfermedad de neurona motora superior, incluyendo espasticidad, hiperreflexia y respuestas plantares extensoras. Puede ocurrir pérdida sensorial bilateral y alteración de la función vesical e intestinal. Sin tratamiento se desarrolla parálisis, en ocasiones súbita y casi siempre irreversible.

DATOS DE LABORATORIO

La leucocitosis es común en los pacientes con abscesos epidurales, pero el número de leucocitos puede ser normal, en especial en pacientes que tienen síntomas crónicos. La velocidad de eritrosedimentación globular puede estar aumentada. Por lo general no se recomienda la punción lumbar, excepto cuando se requiere para una mielografía. Sin embargo, cuando se realiza, la muestra típicamente demuestra pleocitosis de hasta algunos cientos de células, por lo general una mezcla de linfocitos y neutrófilos. El nivel de proteínas suele estar elevado, en ocasiones más de 1 g/L cuando el canal espinal está completamente bloqueado. La tinción de Gram y el cultivo suelen ser normales. Los hemocultivos con frecuencia son positivos y es conveniente realizarlos en todos los casos.

DIAGNOSTICO

Cuando el absceso se asocia con osteomielitis vertebral las placas simples de la columna pueden demostrar erosión de los bordes corticales de las vértebras, espacios intervertebrales angostos u obliterados y destrucción ósea. Las mielografías muestran evidencia de bloqueo de la circulación del LCR a nivel del absceso epidural, pero rara vez son necesarias cuando se cuenta con TC o IRM. Las TC detectan bien la osteomielitis vertebral, demostrando espacios intervertebrales angostos, erosión de las placas vertebrales y destrucción ósea de los cuerpos. El absceso epidural se manifiesta como una masa epidural focal de baja densidad, que puede delimitarse mejor por medio de mielografía por TC. Sin embargo, la modalidad de imagen más exacta es la IRM, que muestra una imagen de baja intensidad o isointensa en T1 (cuando se compara con la imagen de la médula espinal) y una señal alta en la densidad de protones o la imagen en T2. Es típico el reforzamiento con gadolinio. La demostración de la extensión de la masa es simple en la IRM con cortes tanto longitudinales como transversos y la osteomielitis vertebral se observa con facilidad como áreas de mayor intensidad en las imágenes T2.

TRATAMIENTO Y PRONOSTICO

El elemento más importante del tratamiento es la neurocirugía urgente para retirar secreción purulenta y tejido de granulación, que, más que el material purulento, en ocasiones es el único hallazgo. Se realizan laminectomías descompresivas en los abscesos epidurales posteriores, mientras que las colecciones anteriores requieren cirugías más complicadas con injertos óseos para lograr estabilidad de la columna. En ocasiones los pacientes con datos neurológicos ausentes o mínimos pueden responder solo a antimicrobianos,²⁶ pero incluso en estos pacientes la cirugía puede ser benéfica cuando los estudios de imagen muestran evidencia significativa de compresión de la médula. En estos pacientes el

organismo debe identificarse por hemocultivo o aspiración del absceso, y los clínicos deben estar concientes de que puede ocurrir deterioro neurológico en forma súbita.²⁷ El tratamiento antibiótico sólo puede también ser apropiado para los pacientes con riesgo quirúrgico alto por los problemas médicos concomitantes y para los pacientes con parálisis de más de 24 horas, en quienes la posibilidad de recuperación neurológica significativa es muy pobre. Si se desconoce el organismo infectante el tratamiento antibiótico empírico debe incluir un agente eficaz contra bacilos gram negativos (v.gr., gentamicina o una cefalosporina de tercera generación) más uno activo contra *S. aureus* (v.gr., una penicilina resistente a penicilinasa, como nafcilina). Cuando existe la posibilidad de *S. aureus* resistente a meticilina debe usarse vancomicina. Los resultados de las muestras quirúrgicas o de los hemocultivos indicarán el antibiótico más adecuado. En general, el tratamiento se continúa por 3 a 4 semanas en ausencia de osteomielitis vertebral y se continúa por 6 a 8 semanas cuando existe osteomielitis. Los pacientes con abscesos epidurales tuberculosos deben recibir quimioterapia antifúngica por lo menos durante 6 meses.

El pronóstico depende de varios factores, principalmente la magnitud de la deficiencia neurológica en el momento de la cirugía. La mala evolución es común cuando existe paresia o, en especial, parálisis. Otras características pronósticas no favorables son la edad avanzada (> 60 años), la compresión sustancial del saco tecal en la neuroimagen y la duración prolongada de los síntomas.²⁸ Alrededor del 40 por ciento de los pacientes se recuperan por completo, el 25 por ciento tiene debilidad residual, el 20 por ciento parálisis permanente y el 15 por ciento fallece.

Empiema subdural

ANATOMIA, PATOGENIA Y FISIOPATOLOGIA

Un empiema subdural es una colección de secreción purulenta en el espacio entre la duramadre y la aracnoides subyacente. Debido a que este espacio no contiene divisiones, excepto cuando los gránulos de la aracnoides se embeben en la duramadre, el material purulento se distribuye con facilidad en la superficie del cerebro. La mayoría de los casos ocurren como complicación de sinusitis en niños mayores y adultos jóvenes, con una predilección marcada por los varones, en quienes ocurre el 75 por ciento de los casos.²⁹ Los senos frontales casi siempre están afectados, por lo general con uno o más de otros senos paranasales. Otra causa es la infección ótica, sea otitis media o mastoiditis, en estos casos el empiema puede localizarse por debajo de la tienda del cerebelo.

La vía habitual por la que los patógenos llegan al espacio subdural a partir de estas infecciones parece ser por la sangre que drena de estos sitios por los senos venosos que se localizan en la duramadre. La tromboflebitis séptica de estos vasos disemina los organismos hacia el espacio subdural, en donde provocan inflamación y formación de pus. También puede ocurrir diseminación directa a partir de infecciones contiguas a través de erosiones de los huesos de los senos paranasales o los oídos. Otras fuentes de organismos infectantes en el empiema subdural son la infección bacterémica de un hematoma subdural previo y la inoculación directa de bacterias en la región como complicación de un traumatismo craneal penetrante o cirugía intracraneal.

Una vez que se infecta el espacio subdural la secreción purulenta puede diseminarse en las convexidades del cerebro ipsilateral, también puede viajar a lo largo de la hoz que separa los dos hemisferios. Las características clínicas se originan por la presión ejercida sobre el cerebro, los efectos sistémicos de la infección y la tromboflebitis séptica diseminada a las venas corticales y subcorticales, causando infarto cerebral o infección.

ETIOLOGIA

Es común el aislamiento de un solo organismo, aunque pueden ocurrir infecciones polimicrobianas. Los patógenos habituales son estreptococos aeróbicos o anaeróbicos y otros anaerobios, en especial con infecciones originadas de sinusitis. En las infecciones posoperatorias suelen aislarse estafilococos y bacilos gram negativos. Alrededor del 20 por ciento de los

cultivos son negativos, quizá por técnicas microbiológicas inadecuadas (en especial bacterias anaeróbicas) o tratamiento antimicrobiano previo.

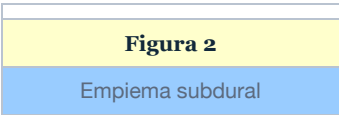
MANIFESTACIONES CLINICAS

Muchos pacientes han tenido una sinusitis previa o una enfermedad de las vías respiratorias altas inespecífica; sin embargo, los síntomas del empiema subdural comienzan en forma súbita. Las manifestaciones más comunes son fiebre, rigidez de cuello y cefalea, que puede ser difusa o localizarse en el área del empiema o en la sinusitis adyacente. Suelen existir alteraciones neurológicas incluyendo hemiparesia, crisis convulsivas, afasia, hemianestesia, hemianopsia y alteraciones del estado mental, como confusión, mareo, desorientación e incluso estado de coma. Puede ocurrir papiledema, que indica aumento en la presión intracraneana y que puede causar también parálisis de los nervios craneales tercero y sexto. Se desarrolla dolor a la presión de los senos paranasales y edema periorbitario, que refleja la sinusitis subyacente. En los empiemas infratentoriales,³⁰ que suelen originarse de infecciones óticas , los datos clínicos incluyen rigidez de cuello, alteración de la conciencia, signos de aumento en la presión intracraneana, otorrea y fiebre. Los pacientes típicamente se deterioran con rapidez.

DATOS DE LABORATORIO E IMAGEN

Con frecuencia existe leucocitosis periférica. La punción lumbar no es adecuada por el riesgo de herniación cerebral si existe aumento en la presión intracraneana, pero con frecuencia se realiza porque los datos clínicos sugieren meningitis bacteriana aguda. Por fortuna, rara vez ocurren complicaciones serias. La presión de apertura está elevada y existe pleocitosis de varios cientos de leucocitos o menor. Con frecuencia se encuentra una mezcla de neutrófilos y linfocitos, cualquiera puede predominar, pero los porcentajes suelen ser semejantes. La proteína está aumentada y la glucosa casi siempre es normal, tanto la tinción de Gram como el cultivo son negativos.

Las TC muestran el empiema como una colección isodensa o de baja densidad sobre un hemisferio y en el espacio interhemisférico, con un borde que refuerza con el contraste [ver figura 2]. Sin embargo la TC puede ser negativa. La IRM es una técnica de imagen más sensible y exacta, revelando el empiema como una masa isointensa en la imagen en T1, pero dando una señal intensa en la imagen de densidad de protones o T2. El borde puede reforzar con gadolinio. Estas técnicas de imagen pueden mostrar también las complicaciones concomitantes, que son relativamente comunes e incluyen abscesos cerebrales, absceso craneal epidural, tromboflebitis cortical e infarto venoso.²⁹



DIAGNOSTICO

La presencia de fiebre, cefalea, rigidez de nuca y signos neurológicos focales, en especial en un adolescente o adulto joven del sexo masculino con sinusitis deben sugerir en forma intensa la presencia de un empiema subdural y la necesidad de un estudio de neuroimagen inmediato, con TC o, de preferencia, IRM. Otros trastornos en el diagnóstico diferencial incluyen meningitis bacteriana, absceso cerebral y encefalitis. La diferencia clínica entre estas infecciones puede ser difícil; sin embargo, los datos focales no son habituales en la meningitis y la rigidez de cuello es poco común cuando existen abscesos cerebrales y encefalitis.

TRATAMIENTO Y PRONOSTICO

El elemento más importante del tratamiento es la extirpación de la secreción purulenta subdural por medio de múltiples orificios de trepanación o de una craneotomía. Aún no es claro cual método es mejor y puede depender de la localización de la infección y del estado neurológico del paciente. Con cualquier procedimiento, pero en especial con los orificios de trepanación, suelen requerirse múltiples cirugías por el drenaje inadecuado del material purulento. El tratamiento antibiótico, que por lo general se continúa por 3 a 4 semanas después de la cirugía, dependerá de la tinción de Gram y el cultivo de la secreción. Puede usarse un esquema empírico consistente en ceftriaxona y metronidazol mientras se esperan los resultados.

El pronóstico depende en gran parte del estado de conciencia del paciente en el momento de la cirugía, y el menor nivel de conciencia se asocia con mal pronóstico. La mortalidad global es de alrededor del 15 por ciento. Ocurren secuelas neurológicas significativas, como alteraciones del habla y hemiparesia, en alrededor del 15 a 20 por ciento de los sobrevivientes y crisis convulsivas en el 30 por ciento. Estas secuelas pueden aparecer mucho tiempo después de la cirugía.

Tromboflebitis séptica de las venas cerebrales principales

Los senos duros drenan sangre del cerebro hacia las venas yugulares. Al igual que las venas cerebrales, estos no tienen válvulas, lo que permite el flujo en cualquier dirección, dependiendo del gradiente de presión prevalente. La tromboflebitis séptica de estos vasos, que puede deberse a supuración intracraneal o diseminación de la infección de las venas extracraneales, causa aumento en la presión intracraneal, edema cerebral focal o infarto cerebral. Por lo general, el sitio inicial de infección es clínicamente obvio en el oído medio, la mastoide, los senos paranasales o la piel de la cara. Los senos sagitales cavernoso, lateral y superior son los vasos más afectados.³¹ En los pacientes con tromboflebitis séptica en cualquier de estos sitios el examen del LCR puede ser normal o detectar datos compatibles con un foco parameningeo de infección: aumento en el nivel de proteínas, niveles normales de glucosa y pleocitosis con mezcla de neutrófilos y linfocitos que rara vez exceden unos pocos cientos de células. El aumento en la presión del líquido también es común en todos los tipos de tromboflebitis séptica.

TROMBOFLEBITIS DEL SENO CAVERNOSO

La tromboflebitis del seno cavernoso con más frecuencia se desarrolla de infecciones en los senos paranasales o en la piel facial, en especial en el tercio medio cerca de los ojos y la nariz. La mayoría se deben a *S. aureus*.³² Otros patógenos son los estreptococos, los bacilos gram negativos y los anaerobios. El primer síntoma suele ser cefalea, que con frecuencia precede a la fiebre y otros datos por varios días. El dolor se desarrolla típicamente en áreas innervadas por las divisiones oftálmica y maxilar del nervio trigémino, que atraviesan el seno cavernoso. Puede demostrarse hiper o hipoestesia en los dermatomas correspondientes a estos nervios. Algunos de los otros datos focales se originan de las venas oftálmicas obstruidas: quemosis unilateral, proptosis y edema del párpado ipsilateral, nariz y frente. Con el tiempo los datos se vuelven bilaterales al extenderse la flebitis hacia el seno cavernoso opuesto. La compresión de los nervios craneales tercero, cuarto y sexto, que ocurre a través del seno cavernoso, causa diversos grados de oftalmoplegia. Las pupilas pueden dilatarse y no reaccionan a la luz. Las venas retinianas se ingurgitan, la agudeza visual disminuye y pueden ocurrir hemorragias y papiledema. En ocasiones ocurre letargo y coma, reflejando aumento en la presión intracraneana y daño neuronal. En ocasiones se desarrolla bacteremia con focos metastásicos de infección.

TROMBOFLEBITIS DEL SENO LATERAL

La tromboflebitis del seno lateral casi siempre es una complicación de la mastoiditis. Los anaerobios, estafilococos y bacilos gram negativos, en especial *Proteus*, son los organismos aislados con más frecuencia. La evolución clínica suele ser subaguda, con síntomas que duran varias semanas. Con frecuencia el dolor de oído y la secreción ótica son los primeros síntomas. La cefalea persistente, severa y unilateral, seguida de náusea y vómito, indica el desarrollo de tromboflebitis del seno lateral. Con frecuencia existen fiebre, calosfríos y manifestaciones de aumento en la presión intracraneana,

incluyendo confusión y papiledema. El dolor a la palpación posauricular, la ingurgitación venosa y el edema representan afección de la vena mastoide emisaria. Puede ocurrir extensión hacia la vena yugular. El examen otoscópico comúnmente revela una membrana timpánica perforada o inflamada. No suelen existir datos neurológicos, excepto por parálisis unilateral del sexto par, que refleja compresión del seno petroso inferior.

TROMBOFLEBITIS DEL SENO SAGITAL SUPERIOR

La tromboflebitis del seno sagital superior complica a la meningitis bacteriana, la sinusitis paranasal, la osteomielitis contigua y la infección dural. Los organismos más comunes son *S. pneumoniae*, otros estreptococos y bacilos gram negativos. La trombosis de solo la porción anterior del seno suele ser asintomática, pero la afección posterior causa aumento en la presión intracraneana. Las características habituales son cefalea aguda, con frecuencia con náusea y vómito, seguida en varios días por confusión y estado de coma. Son comunes las crisis convulsivas focales o generalizadas y la mayoría de los pacientes tienen fiebre. La extensión de la tromboflebitis a las venas corticales puede causar infarto de la corteza subyacente, produciendo manifestaciones neurológicas como crisis focales y hemiparesia.

DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

En la trombosis séptica del seno lateral las placas simples casi siempre revelan mastoiditis. Ciertos datos en la TC sugieren trombosis venosa cerebral, pero la IRM proporciona un estudio mucho mejor. Las venas cerebrales con trombosis aguda no tienen flujo, son isointensas en la imagen en T1 e hipointensas en la imagen en T2. En la trombosis subaguda la metahemoglobina en las venas produce señales intensas en ambas fases.

El tratamiento incluye antibióticos adecuados y en ocasiones cirugía para las áreas de purulencia desde las que se originó la infección. Cuando el organismo infectante se desconoce un buen esquema antibiótico empírico consiste en la combinación de ceftriaxona y metronidazol. Para la trombosis del seno cavernoso, en la que *S. aureus* es muy prevalente, puede agregarse vancomicina si se sospechan cepas resistentes a meticilina.

Cuando la sinusitis paranasal es la causa subyacente, puede requerirse drenaje de los senos infectados para obtener una buena respuesta clínica. En los pacientes con tromboflebitis del seno lateral con frecuencia se requiere mastoidectomía radical y exploración sobre el seno lateral para drenar el material purulento. En los pacientes con tromboflebitis del seno sagital superior el manitol y la dexametasona pueden ayudar a aliviar el edema cerebral severo que con frecuencia existe. El papel de la anticoagulación no se ha establecido, parece valioso en la trombosis del seno cavernoso,³³ pero potencialmente dañino en la tromboflebitis del seno sagital y lateral por los infartos corticales venosos hemorrágicos concomitantes que puede exacerbar. La tromboflebitis séptica de los senos sagital superior y cavernoso se asocian con alta mortalidad, incluso con el tratamiento adecuado; sin embargo, la mayoría de los pacientes con afección del seno lateral tienen un buen pronóstico.

Bibliografía

1. Quagliarello V, Scheld WM. New perspectives on bacterial meningitis. Clin Infect Dis 17:603, 1~3
2. Neu HC: Microbiology of bacterial meningitis pathogens. Antibiot Chemother 45:52, 1992

3. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al: Acute bacterial meningitis in adults: a review of 493 episodes. *N Engl J Med* 328:21, 1993
4. Tenney J: Bacterial infections of the central nervous system in neurosurgery. *Neurosurgery* 19:91, 1986
5. Kaufman B, Trunkel A, Pryor J, et al: Meningitis in the neurosurgical patient. *Infect Dis Clin North Am* 4:677, 1990
6. Adams W, Deaver K, Cochi S, et al: Decline of childhood *Haemophilus influenzae* type b (Hib) disease in the Hib vaccine era. *JAMA* 269:221, 1993
7. Peltola H, Kippi T, Anttila M: Rapid disappearance of *Haemophilus influenzae* type b meningitis after routine childhood immunisation with conjugate vaccines. *Lancet* 340:592, 1992
8. Tunkel A, Scheld WM: Pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis. *Annu Rev Med* 44:103, 1994
9. Geiseler PJ, Nelson KE, Levin S, et al: Community-acquired purulent meningitis: a review of 1,316 cases during the antibiotic era, 1954-1976. *Rev Infect Dis* 2:725, 1980
10. Kubernik T: Eosinophils in the cerebrospinal fluid. *Ann Intern Med* 91:70, 1979
11. Peacock JE Jr, McGinnis MR, Cohen MS: Persistent neutrophilic meningitis: report of four cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 63:379, 1984
12. Sande MA, Tenney LM Jr: Meningitis-Medical Staff Conference, San Francisco General Hospital Center and VA Medical Center, San Francisco. *West J Med* 140:433, 1984
13. Feldman WE: Relation of concentrations of bacteria and bacterial antigen in cerebrospinal fluid to prognosis in patients with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 296:433, 1977
14. Ringelmann R, Heyrn B, Kniehl E: Role of immunological tests in diagnosis of bacterial meningitis. *Antibiot Chemother* 45:68, 1992
15. Weisberg LA: Cerebral computerized tomography in intracranial inflammatory disorders. *Arch Neuro* 137:137, 1980
16. Stovring J, Snyder RD: Computed tomography in childhood bacterial meningitis. *J Pediatr* 96:820, 1980

17. Friedland I, Paris M, Rinderknecht S, et al: Cranial computed tomographic scans have little impact on management of bacterial meningitis. *Am J Dis Child* 146:1484, 1992
18. Papastarnelos A, Tunkel A: Antibacterial agents in infections of the central nervous system and eye. *Infect Dis Clin North Am* 9:615, 1995
19. Radetsky M: Duration of treatment in bacterial meningitis: a historical inquiry. *Pediatr Infect Dis J* 9:2, 1990
20. Talan DA, Hoffmann JR, Yoshikawa TT, et al: Role of empiric parenteral antibiotics prior to lumbar puncture in suspected bacterial meningitis: state of the art. *Rev Infect Dis* 10:365, 1988
21. Appelbaum P: Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: an overview. *Clin Infect Dis* 15:77, 1992
22. McDougal L, Facklarn R, Reeves M, et al: Analysis of multiple antimicrobial-resistant isolates of *Streptococcus pneumoniae* from the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 36:2176, 1992
23. Chandy J: Treatment failure with use of a third-generation cephalosporin for penicillin-resistant pneumococcal meningitis: case report and review. *Clin Infect Dis* 18:188, 1994
24. Peltola H, Anttila M, Renkonen OV, et al: Randomised comparison of chloramphenicol, ampicillin, cefotaxime, and ceftriaxone for childhood bacterial meningitis. *Lancet* 1:1281, 1989
25. McCracken GH Jr, Mize SG, Threlkeld N: Intraventricular gentamicin therapy in gram-negative bacillary meningitis of infancy: report of the Second Neonatal Meningitis Cooperative Study Group. *Lancet* 1:787, 1980
26. Wright PF, Kaiser AB, Bowman CM, et al: The pharmacokinetics and efficacy of an aminoglycoside administered into the cerebral ventricles in neonates: implication for further evaluation of this route of therapy in meningitis. *J Infect Dis* 143:141, 1981
27. Cabellos C, Viladric P, Verdagueer R, et al: A single dose of ceftriaxone for bacterial meningitis in adults: experience with 84 patients and literature view of the literature. *Clin Infect Dis* 20: 1164, 1995
28. Neu HC: Use of cephalosporins in the treatment of bacterial meningitis. *Bacterial Meningitis*. Sande MA, Smith AL, Root RK, Eds. Churchill Livingstone, New York, 1985, p203

29. Schaad U, Kaplan S, McCracken G: Steroid therapy for bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 20:685,1995

30. Horwitz SJ, Boxerbaum B, O'Bell J: Cerebral herniation in bacterial meningitis in childhood. *Ann Neurol* 7:524, 1980

31. Ward JI, Fraser DW, Baraff LJ, et al: Haemophilus influenzae meningitis: a national study of secondary spread in household contacts. *N Engl J Med* 301:122,1979

32. Overturf GD: Treatment of the child with bacterial meningitis. *Current Clinical Topics in Infectious Disease*, Vol 13. Remington JS, Swartz MN, Eds. McGraw-Hill Book Co, New York, 1982, p 218

33. Haemophilus b conjugate vaccines for prevention of Haemophilus influenzae type b disease among infants and children two months of age and older: recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR* 40(RR-1):1, 1991

34. MacGee EE, Cauthen JC, Brackett CE: Meningitis following acute traumatic cerebrospinal fluid fistula. *J Neurosurg* 33:312,1970

35. Langley J, LeBlanc J, Drake J, et al: Efficacy of antimicrobial prophylaxis in placement of cerebrospinal fluid shunts: meta-analysis. *Clin Infect Dis* 17:98,1993

36. McLaurin RL, Frame PT: Treatment of infections of cerebrospinal fluid shunts. *Rev Infect Dis* 9:595, 1987

37. Durna RJ: Therapy of fungal and amebic infections of the central nervous system. *Bacterial Meningitis*. Sande MA, Smith AL, Root RK, Eds. Churchill Livingstone, New York, 1985, p 219

38. DeLouvois J, Gortvai P, Hillel R: Bacteriology of abscesses of the central nervous system: a multicentre prospective study. *Br Med J* 2:981, 1977

39. Drewer MacCarty CS, Welman WE: Brain abscess: a review of recent experience. *Ann Intern Med* 82:571, 1975

40. Case records of the Massachusetts General Hospital (Case 13-1973). *N Engl J Med* 288:674,1973

41. Berg B, Franklin G, Cuneo R, et al: Nonsurgical cure of brain abscess: early diagnosis and follow-up with computerized tomography. *Ann Neurol* 3:474,1978

42. Rosenfeld E, Rowley A: Infectious intracranial complications of sinusitis, other than meningitis, in children: 12-year review. *Clin Infect Dis* 18:750,1994

43. Carpenter J: Brain stem abscesses: cure with medical therapy, case report, and review. C1in Infect Dis 18:219,1994
44. Whelan MA, Hilal SK: Computed tomography as a guide in the diagnosis and follow pofbrainabscess. Radiology 135:663,1980
45. Dill S, Cobbs G, McDonald C: Subdural empyema: analysis of 32 cases and review .C1in 1nfect Dis 20:372, 1995
46. Wackym P A, Cana1is RF , Feuerman T: Subdural empyema of otorhinologicál origin. J Laryngol Otol104:118, 1990
47. Heusner AP: Nontuberculous spinal epidural infections. N EnglJ Med 239:845,1948
48. Garcia R, Baker A, Cunningham M, et al: Lateral sinus thrombosis associated with otitis media and mastoiditis in children. Pediatr Infect Dis 14:617,1995



Figura 1a Absceso cerebral (a) TC de un paciente de 39 años de edad que revela un gran absceso talámico. La tomografía simple muestra el absceso y una zona circundante que puede ser por aumento en la vascularidad o por la formación de una cápsula (flecha). (b) La administración de medio de contraste intravenoso aumenta la definición de la zona circundante (flecha gruesa). También es evidente una zona amplia de edema periaabsceso (flecha delgada). Puede observarse el efecto de masa con claridad por la asimetría de los ventrículos.



Figura 1b Absceso cerebral (a) TC de un paciente de 39 años de edad que revela un gran absceso talámico. La tomografía simple muestra el absceso y una zona circundante que puede ser por aumento en la vascularidad o por la formación de una cápsula (flecha). (b) La administración de medio de contraste intravenoso aumenta la definición de la zona circundante (flecha gruesa). También es evidente una zona amplia de edema periaabsceso (flecha delgada). Puede observarse el efecto de masa con claridad por la asimetría de los ventrículos.



Figura 2 Empiema subdural TC de un paciente de 17 años de edad con un empiema subdural que muestra dos zonas (flechas) que están limitadas al área interhemisférica. Las zonas están rodeadas de bordes de mayor contraste.