

FIGURA 57A.4 Empiemasubdural. **A**, TC realizada con medio de contraste que muestra infección del seno frontal derecho (*flecha pequeña*) que se ha extendido al espacio subdural derecho (*flecha grande*) y a la frente (*cabeza de flecha*). **B**, En un segundo paciente, la TC realizada con medio de contraste muestra acumulación extraaxial de líquido y desplazamiento de la línea media desproporcionadamente mayor que el tamaño de la acumulación subdural.

Absceso epidural craneal

El absceso epidural craneal es una infección del espacio situado entre la duramadre y el cráneo (Fig. 57A.5). Comienza como una osteomielitis craneal que complica las infecciones de oído, senos paranasales y órbita. Debe diagnosticarse y tratarse con carácter de urgencia. El diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento son similares a los del empiema subdural. Dado que *S. aureus* es una causa frecuente del absceso epidural craneal, especialmente después de un traumatismo o una intervención quirúrgica, los antibióticos elegidos para el tratamiento empírico deben cubrir los estafilococos y los microorganismos aerobios, anaerobios y gramnegativos que se encuentran en los abscesos cerebrales y en el empiema subdural. El absceso cerebral, el empiema subdural y el absceso epidural craneal pueden ocurrir simultáneamente en un mismo paciente.

Trombosis infecciosa del seno venoso

La trombosis infecciosa de las venas cerebrales o de los senos venosos puede ser una complicación de la meningitis o del absceso epidural o subdural cuando la infección se extiende al interior del cráneo a través de las venas extracraneales. Una vez estabilizada, la infección y los trombos se extienden por el sistema venoso, un proceso que se ve facilitado por la ausencia de válvulas en las venas del interior del cráneo. Afortunadamente, los antibióticos han hecho que esta grave complicación de las infecciones faciales, dentales, del oído, de los senos paranasales y de la meningitis sea cada vez menos frecuente. Los patógenos que causan la trombosis infecciosa del seno venoso dependen de la fuente de la infección primaria. En el caso de las sinusitis, los microorganismos más comunes son los estafilococos, los estreptococos aerobios y los microaerófilos, *E. coli* gramnegativa y/o

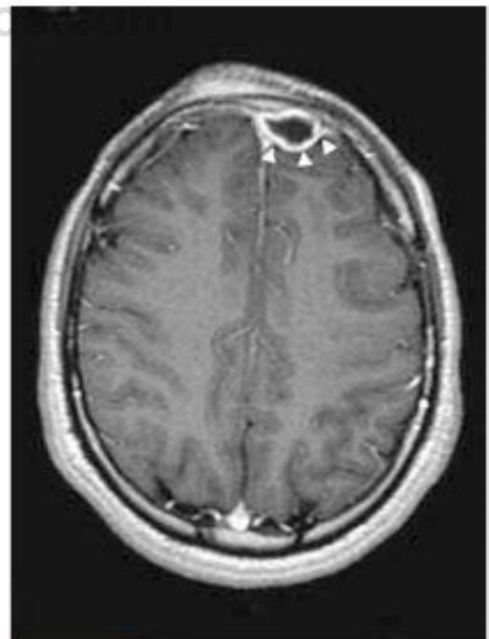


FIGURA 57A.5 Absceso epidural asociado con enfermedad del seno frontal. La RM axial potenciada en T1 después de la administración de gadolinio muestra acumulación epidural con realce de una gruesa cápsula próxima a la superficie interior del hueso frontal (*puntas de flecha*) con edema del tejido blando adyacente.

anaerobios, mientras que *S. aureus* predomina cuando la fuente es una infección facial. La trombosis del seno lateral puede complicar la otitis media y la mastoiditis.

Manifestaciones clínicas

La trombosis puede desarrollarse en el seno cavernoso, sagital superior o lateral, en función del lugar en el que se encuentre la infección primaria. Las manifestaciones clínicas de presentación varían según el lugar afectado e incluyen cefalea, alteraciones mentales, crisis epilépticas, neuropatías de los pares craneales, déficits focales fluctuantes, accidentes vasculares cerebrales de distribución no arterial y aumento de la PIC. La trombosis del seno cavernoso se caracteriza por proptosis ipsilateral y edema facial, hiperemia de la vena retiniana, hemorragia retiniana o papiledema y signos clínicos de afectación de los pares craneales III, IV, VI y división oftálmica del V par. La trombosis del seno lateral (transversal) se acompaña de papiledema, extensión al bulbo yugular con afectación de los pares craneales IX, X y XI y extensión a los senos petrosos con afectación de los pares craneales V y VI. La trombosis del seno sagital está asociada con papiledema, crisis focales o generalizadas, debilidad de las extremidades inferiores, afasia y déficits sensitivos corticales.

Diagnóstico

La TC o la RM pueden mostrar el lugar de la infección primaria o el trombo en el interior del seno, el cual puede visualizarse como un área de hiperdensidad en la TC sin medio de contraste, pero puede pasarse por alto cuando se utiliza RM porque puede aparecer como un área de hipointensidad en las imágenes potenciadas en T2. Puede ser necesario realizar una venografía con RM o una angiografía cerebral con estudios en fase venosa para confirmar el diagnóstico.

Tratamiento

El tratamiento debe centrarse en la infección primaria. Al igual que ocurre en los casos de empiema epidural y subdural, la antibiotioterapia empírica se dirige a los microorganismos grampositivos, incluidos los estafilococos, los bacilos aerobios gramnegativos y los anaerobios. Los anticoagulantes generalmente están contraindicados, ya que los infartos cerebrales venosos son generalmente hemorrágicos; sin embargo, pueden ser de utilidad para prevenir la propagación del trombo, especialmente en las primeras fases del curso clínico. La policitemia, si se presenta, debe tratarse con aumento de la volemia.

Absceso epidural medular

En la mayoría de los casos, el absceso epidural medular es secundario a un foco infeccioso preexistente en otro lugar del organismo. La infección aparece en el espacio epidural por extensión directa de la osteomielitis vertebral o de una infección de las partes blandas (absceso retroperitoneal, mediastínico, perirrenal, pararaquídeo o del psoas) secundaria a traumatismo penetrante o úlceras por decúbito. Los patógenos pueden alcanzar el espacio epidural mediante diseminación hematógena desde la piel o por consumo de drogas por vía intravenosa. En pocos casos la causa es una intervención quirúrgica en la espalda o el abdomen, una PL o la anestesia epidural.

Manifestaciones clínicas

El dolor localizado en la espalda y el dolor radicular son los síntomas iniciales característicos del absceso epidural medular. Muchas veces, estos dos síntomas pasan a un segundo plano ante la rápida evolución de la paraparesia y la tetraparesia. La columna cervical está afectada en el 10-25% de los casos, la torácica en el 50-80% y la lumbar en el 17-38%.

Diagnóstico

La combinación de fiebre, dolor de espalda acompañado de sensibilidad anormal a la palpación en un punto localizado de la columna vertebral y signos de radiculopatía o mielopatía exige una evaluación inmediata del paciente. La concentración leucocítica periférica y la velocidad de sedimentación globular son generalmente, pero no siempre, elevadas. El diagnóstico depende de los resultados de la RM o, si no se dispone de RM, de la mielografía. La RM es la prueba diagnóstica de elección porque es un procedimiento no invasivo y proporciona imágenes de la médula espinal y del espacio epidural en proyección transversal y sagital, así como visualización directa del tejido inflamado (Fig. 57A.6). La PL presenta el riesgo de herniación o diseminación de la infección al espacio subaracnoideo si la aguja atraviesa el absceso. Dado que el desenlace clínico depende en gran medida de la rapidez con la que se establezca el diagnóstico, debe utilizarse mielografía en los pacientes que infundan sospecha de absceso epidural medular cuando no pueda obtenerse RM de urgencia. Los hemocultivos dan resultados positivos en muchos casos y estos resultados se correlacionan bien con los microorganismos causales. El diagnóstico diferencial debe incluir la mielitis transversal y la osteomielitis medular y, con menos frecuencia, el empiema subdural medular, el hematoma epidural, tumores primarios de la médula espinal, metástasis, síndromes de la arteria espinal y discitis. Los casos en los que la infección se ha cronicado pueden confundirse con paquimeningitis medular hipertrófica (fibrosis progresiva dural con compresión de las raíces motoras) asociada con TBC o sífilis.

Tratamiento

Una vez que se ha establecido el diagnóstico mediante RM o mielografía, se requiere descompresión quirúrgica urgente y antibiotioterapia. Se administran antibióticos para *S. aureus* y bacilos gramnegativos hasta que se determine el patógeno o los patógenos causales mediante hemocultivo o cultivo de las muestras obtenidas en la intervención quirúrgica. El microbio más común es *S. aureus* (50-90% de los casos), seguido de los estreptococos y bacilos entéricos gramnegativos (10-20%). Otros patógenos mucho menos frecuentes son *M. tuberculosis*, *Salmonella*, *Listeria*, *Brucella*, *Actinomyces* spp., *Nocardia*, hongos (criptococosis, aspergilosis, mucormicosis, coccidioidomicosis, blastomicosis) y parásitos (cisticercosis, equinocosis, esquistosomiasis). Es frecuente la administración pre y postoperatoria de corticosteroides durante la primera semana de tratamiento. La antibiotioterapia debe mantenerse durante 3-4 semanas en el caso de los abscesos epidurales sin complicaciones y durante 6-8 semanas si hay evidencia de osteomielitis. El pronóstico es bueno si la intervención quirúrgica se realiza en las primeras fases de la enfermedad. En muchos casos, la probabilidad de recuperación neurológica es muy baja si la operación se realiza después de 24 horas del inicio de la parálisis.



FIGURA 57A.6 Absceso epidural medular. RM sagital potenciada en T1 después de la administración de gadolinio en la médula espinal lumbar que muestra acumulación epidural con realce (*cabezas de flecha*) con irregularidades de las placas terminales vertebrales adyacentes sugestivas de discitis, osteomielitis y absceso epidural asociado.

Infecciones de los dispositivos de derivación

La mayoría de las infecciones de los catéteres ventriculares externos, dispositivos de monitorización de la PIC, dispositivos de derivación y reservorio de Ommaya son causadas por *S. epidermidis*, seguido de *S. aureus*. La infección suele aparecer a las 2 semanas de la introducción del *shunt*. Las manifestaciones clínicas son fiebre, infección de la herida y mal funcionamiento del dispositivo de derivación (Fig. 57A.7). Puede no haber signos de meningitis, pero invariablemente se observa pleocitosis del LCR. Si bien la concentración celular puede ser más elevada en el LCR ventricular que en el lumbar, se deben analizar y cultivar ambos líquidos. Dado que la mayoría de estas infecciones son nosocomiales, se debe partir del supuesto de que el patógeno causal es resistente a la metilicina. El tratamiento empírico inicial consiste en vancomicina combinada con una cefalosporina de tercera generación y muchas veces también con un aminoglucósido para cubrir los bacilos gramnegativos. Puede ser necesaria la administración intraventricular de vancomicina y un aminoglucósido, además de la extracción del dispositivo de derivación.



FIGURA 57A.7 Ependimitis secundaria a infección de una derivación. La RM axial potenciada en T1 después de la administración de gadolinio muestra realce anormal en el revestimiento ependimario de los ventrículos laterales dilatados (*puntas de flecha*). El lugar donde se practicó la craneotomía aparece hinchado e infectado, con captación de contraste. Se observa realce dural (*flecha*) una vez eliminada la derivación.

MICOBACTERIOSIS

Tuberculosis

Aunque la tuberculosis (TBC) afecta la mayoría de las veces a los pulmones, puede localizarse en prácticamente todos los órganos y sistemas del organismo. Aproximadamente el 1 % de todos los casos de TBC se complica por enfermedades neurológicas como la meningitis tuberculosa, el tuberculoma y la afectación tuberculosa de la médula espinal con mielopatía (enfermedad de Pott). Los bacilos de la TBC son microorganismos aerobios que infectan a los humanos y a otras especies animales. Las dos especies principales son *Mycobacterium tuberculosis* y *M. bovis*. Otras especies menos frecuentes son *M. africanum* (en África central y occidental) y *M. ulcerans*. La micobacteria atípica y no tuberculosa *M. avium-intracellulare* es un saprofito distribuido por todo el mundo que puede provocar infecciones que afectan a diferentes órganos y sistemas del organismo (incluida meningitis) en pacientes inmunodeprimidos.

Epidemiología y tendencias actuales

La TBC es la enfermedad infecciosa más importante en todo el mundo. Se calcula que un tercio de la población mundial está infectada por el

bacilo de la TBC. Como ocurre con otras infecciosas introducidas en poblaciones vulnerables que no las conocían, la TBC aparece en oleadas o brotes epidémicos. Por desgracia, la ola epidémica de la TBC dura ya más de 300 años y en muchos países de Asia y África aún no ha tocado techo. Se calcula que 8 millones de personas en todo el mundo desarrollan la enfermedad activa cada año. Unos 70.000 enfermos de TBC en todo el mundo contraen meningitis tuberculosa. La mayoría de estos pacientes presenta una meningitis subaguda que, si no se trata, produce rápidamente daño cerebral grave. La infección por el VIH que ha aparecido en las últimas décadas está asociada con un aumento de los casos de TBC y con un riesgo más elevado de TBC extrapulmonar. En Estados Unidos, después de décadas de un descenso constante de las tasas de infección, la TBC reapareció en la década de 1980. La incidencia máxima se alcanzó en 1992, seguida de un descenso constante hasta tasas históricamente bajas en los últimos años (Centers for Disease Control and Prevention, 2000).

Patogenia

La TBC neurológica puede desarrollarse durante la infección primaria (Tung et al, 2002) o reactivarse como consecuencia del estado de inmunodepresión. La meningitis tuberculosa suele seguir un proceso en dos fases. En una primera fase, los bacilos tuberculosos se diseminan por vía hematogena desde los pulmones u otros órganos y forman tubérculos (focos de Rich) en el parénquima cerebral. En la segunda fase, los focos tuberculosos se rompen en el espacio subaracnoideo o ventricular. La meningitis puede aparecer también en el curso de la TBC miliar o de una infección parameningea. El exudado inflamatorio se extiende a lo largo del espacio subaracnoideo y de los vasos de la piamadre hasta el cerebro. La enfermedad de Pott (o TBC de la médula espinal) tiene su origen en la diseminación hematogena de los bacilos tuberculosos a la médula espinal. Causa osteomielitis vertebral, infección de los espacios articulares adyacentes y abscesos paravertebrales.

Meningitis tuberculosa

Manifestaciones clínicas. La meningitis tuberculosa sigue un curso clínico subagudo con febrícula, cefalea y náuseas y vómitos intermitentes. Más adelante, se observa cefalea más intensa, rigidez de nuca, alteraciones del estado mental y parálisis de los nervios craneales (generalmente del III, pero también del II, VII y VIII) (Katti, 2004). Si no se trata, la enfermedad progresa con signos meníngeos más pronunciados, crisis epilépticas y déficits neurológicos focales, como hemiparesia, somnolencia progresiva y signos sugestivos de aumento de la PIC. Otras presentaciones de la meningitis tuberculosa son meningitis aguda, alteraciones cognitivas o del comportamiento sin signos meníngeos, encefalopatía, crisis epilépticas, neuropatías aisladas de los pares craneales, accidente vascular cerebral, aumento de la PIC y meningitis serosa o no infecciosa recidivante. Los signos meníngeos se observan en aproximadamente el 70% de los pacientes, la parálisis de los pares craneales, en el 25% y los déficits neurológicos focales, en el 16-18%. La prueba de derivados de proteínas purificadas (PPD) da resultados positivos en la mitad de los casos y puede encontrarse evidencia de infección torácica activa en algunos pacientes.

Diagnóstico. La identificación de bacilos tuberculosos en la preparación de microscopia para bacilos ácido-alcohol-resistentes (BAAR) del LCR o en el cultivo es diagnóstica de meningitis tuberculosa. La PL seriada y el centrifugado de las muestras aumentan la probabilidad de obtener resultados positivos en la preparación de microscopia

para los BAAR, una prueba que por sí misma es diagnóstica en sólo el 10-30% de los casos. El cultivo del LCR es positivo en el 45-70% de los pacientes, pero a veces es necesario esperar entre 6 y 8 semanas para obtener resultados positivos. Dado que la obtención de un resultado negativo en la preparación de microscopia para los BAAR del LCR no sirve para excluir el diagnóstico de meningitis tuberculosa y que los resultados de los cultivos pueden no estar disponible antes de 6-8 semanas, generalmente se realiza un diagnóstico de presunción a partir de otros criterios clínicos, de tal forma que el tratamiento empírico para la TBC pueda comenzarse lo antes posible. Nuevos medios de cultivo que utilizan sistemas radiométricos y no radiométricos pueden cultivar bacilos TBC con éxito en 7-10 días (Watterson y Drobniewski, 2000).

El análisis del LCR demuestra presión de abertura normal o elevada, elevación de las proteínas (80-400 mg/dl), disminución de la glucosa (< 40 mg/dl) y pleocitosis (promedio: 200-400 leucocitos/pl con predominio de linfocitos). Sin embargo, los pacientes con TBC miliar o tuberculomas en el SNC pueden presentar al principio valores normales en el análisis del LCR. Se han documentado valores de leucocitos en el LCR inferiores a 5/pl en hasta un 11% de los pacientes seropositivos para el VIH y en el 5% de los seronegativos para el VIH con meningitis tuberculosa. En algunos casos, puede observarse en las primeras fases de la enfermedad una respuesta polimorfonuclear o eosinofílica en el LCR. La falta de sensibilidad y especificidad del análisis convencional del LCR y de las preparaciones de BAAR para microscopia ha llevado a los investigadores a buscar nuevas pruebas diagnósticas para la meningitis tuberculosa. Se ha utilizado la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Esta prueba se utiliza actualmente con mucha frecuencia en el proceso diagnóstico de la meningitis tuberculosa y presenta una sensibilidad del 70-75%. También se ha demostrado que el Gene-Probe Amplified *Mycobacterium tuberculosis* Direct Test, un ensayo de ampliación de ácidos nucleicos para usar con muestras respiratorias, ofrece un diagnóstico rápido (en 24 horas) (O' Sullivan et al, 2002). El inmunoenálisis de absorción ligado a enzimas (ELISA, según sus siglas en inglés) y el radioinmunoanálisis para los anticuerpos antimicobacterianos del LCR también se han utilizado para el diagnóstico (LoBue y Catanzaro, 1997).

Asimismo, en el proceso diagnóstico debe incluirse la exploración física para descartar linfadenopatías y hepatoesplenomegalia, examen de la retina para descartar la presencia de tubérculos en la coroides, radiografía de tórax para descartar enfermedad tuberculosa activa en los pulmones, prueba de la tuberculina y estudios de neuroimagen. Los exudados meníngeos basales y en la cisura lateral del cerebro visualizados en TC o RM y el realce con hidrocefalia son sugestivos de meningitis tuberculosa.

El diagnóstico diferencial debe incluir meningitis bacteriana no tratada o tratada sólo parcialmente, otras meningitis granulomatosas (espiroquetas. *Brucella*, la mayoría de los hongos y parásitos tales como *Amoeba*, *Toxoplasma* y tripanosomas), otros síndromes que provocan una respuesta granulomatosa subaguda o crónica (sarcoidosis del SNC, lupus, enfermedad de Behçet, enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada, angitis granulomatosa) y meningitis linfomatosa o carcinomatosa. Se debe considerar la posibilidad de que el paciente sufra meningitis tuberculosa cuando la meningitis bacteriana no responde al tratamiento farmacológico antibacteriano convencional.

Tuberculomas

Los tuberculomas (forma parenquimatosa de la TBC) son lesiones solitarias o múltiples que aparecen en el cerebro o en la médula espinal.

Clinicamente se manifiestan con síntomas y signos sugestivos de una lesión ocupante de espacio. En la TC o la RM, estas lesiones pueden ser de baja o de alta intensidad, con realce en forma de anillo. La enfermedad miliar se caracteriza por lesiones múltiples de pequeño tamaño (1-2 mm). Puede ser necesario realizar biopsia abierta o estereotáctica cuando no es posible hacer el diagnóstico definitivo de TBC a partir de una localización fuera del sistema nervioso. En las zonas geográficas en las que la tasa de prevalencia de la TBC es elevada, puede iniciarse el tratamiento sin necesidad de esperar la confirmación histológica.

Tuberculosis de la columna vertebral

La región media del tórax es la localización más frecuente de la TBC de la columna vertebral. El síntoma más común es el dolor de espalda. En la exploración física pueden encontrarse espasmos de la musculatura paraespinal y deformación cifótica de la columna vertebral (secundaria a aplastamiento vertebral). Las radiografías convencionales muestran disminución de la densidad ósea y destrucción del espacio articular en la enfermedad de larga duración, pero pueden ser normales en las primeras fases. La gammagrafía ósea con radionúclidos facilita la detección de la TBC de la columna vertebral; sin embargo, la mejor modalidad de imagen es la RM, ya que permite la visualización simultánea de la médula espinal. La paraparesia progresiva requiere una intervención quirúrgica urgente. La cirugía también puede estar indicada para la realización de una biopsia si existe duda diagnóstica o para la obtención de cultivos con el fin de determinar la sensibilidad a los antibióticos de los patógenos. El diagnóstico diferencial de las enfermedades bacterianas de la columna vertebral incluye las infecciones por estafilococos, estreptococos y *Salmonella* tífica y otros bacilos gram-negativos, enfermedad paratifoidea y brucelosis. Comparada con otras infecciones óseas, en la espondilitis tuberculosa se observa un grado menor de esclerosis. La TBC esquelética parece ser infrecuente en los pacientes infectados por el VIH.

Tratamiento. El tratamiento farmacológico de la TBC consiste en una combinación de agentes bactericidas para esterilizar las lesiones y evitar la resistencia a la antibioticoterapia. En la Tabla 57A.3 se muestran los medicamentos más utilizados en el tratamiento de la TBC y sus principales efectos adversos. La combinación de fármacos varía según la zona afectada, el contexto clínico y los patrones de resistencia a la antibioticoterapia existentes en cada lugar (Small y Fujiwara, 2001). Un régimen recomendado para el tratamiento inicial de la TBC del SNC consiste en isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol o estreptomycin. La rifampicina, la estreptomycin y la isoniazida (cuando hay inflamación de las meninges) penetran bien en el LCR. Si se observa mejoría clínica satisfactoria a los 2 meses.

el tratamiento con dos o tres fármacos puede cambiar a un régimen con sólo dos fármacos (generalmente isoniazida y rifampicina) durante 10 meses más. En las zonas en la que existe un prevalencia elevada de infección por el VIH y TBC resistente a la antibioticoterapia, el tratamiento de la TBC del SNC se inicia con un régimen formado por entre cinco y siete fármacos hasta que se conocen los resultados de las pruebas de susceptibilidad a la antibioticoterapia. Otros fármacos que pueden usarse son la etionamida (penetra bien en el LCR), la cicloserina, el ácido paraminosalicílico, la tiacetazona, la clofazimina, la ofloxacina y la rifabutina (que es activo frente a las infecciones producidas por *Mycobacterium avium-intercellulare* y penetra bien en el LCR). Se administra piridoxina por vía oral (25-50 mg/día) junto con isoniazida para prevenir la neuropatía. Se recomienda realizar una vez al mes pruebas de visión cromática en los pacientes tratados con etambutol para el seguimiento de la neuropatía óptica de carácter tóxico. Asimismo, es necesario realizar pruebas auditivas una vez al mes cuando se administra estreptomycin y se debe suspender el tratamiento si se observan signos de toxicidad vestibular. También se debe realizar un seguimiento de las concentraciones de enzimas hepáticas, ya que la isoniazida y la rifampicina son hepatotóxicas. Puede continuarse el tratamiento con niveles elevados de enzimas hepáticas si el paciente está anictérico o no presenta otros signos de toxicidad hepática. La rifampicina induce el citocromo p450, por lo que puede alterar los niveles de fenitoína cuando este fármaco se administra de manera concomitante. La rifampicina también acelera el metabolismo de la metadona y puede provocar síntomas de abstinencia en pacientes tratados en programas de mantenimiento con metadona.

Durante el tratamiento es necesario analizar el LCR para realizar un seguimiento de la eficacia del régimen terapéutico y de las concentraciones del fármaco. Los estudios de neuroimagen se realizan a los 2-3 meses del inicio del tratamiento y luego cada 3-6 meses para evaluar la mejoría de las lesiones. Para el tratamiento de los tuberculomas, puede ser necesario mantener la terapia durante 2 años. La farmacoterapia sola es eficaz en la mayoría de los casos de TBC de la columna vertebral sin afectación medular.

Complicaciones. La meningitis TBC, especialmente en sus fases avanzadas, puede ser una enfermedad aguda que pone en riesgo la vida del paciente. Si no se trata, casi siempre es mortal, por lo general a las 3-6 semanas de la aparición de los primeros síntomas. Incluso cuando se trata, se han documentado tasas de mortalidad del 21 y el 33% en pacientes inmunocompetentes e infectados por el VIH, respectivamente. Las complicaciones más frecuentes de la TBC del SNC no tratada, parcialmente tratada o en fase avanzada son hidrocefalia progresiva (Fig. 57A.8), que puede requerir deriva-

TABLA 57A.3 Antimicrobianos utilizados habitualmente en la meningitis tuberculosa		
FÁRMACO	DOSIS (mg/kg/día) Y VÍA	TOXICIDAD MAYOR
Isoniazida	5-10 (máx. 300 mg), oral, añadir piridoxina para prevenir la neuropatía (niños 25 mg/día oral; adultos 50 mg/día oral)	Hepatitis (1-2%), neuropatía (5%), crisis epilépticas
Rifampicina	Niños 15 oral, adultos 10 oral	Hepatitis (1-2%), hipersensibilidad
Pirazinamida	25 (máx. 2,5 g/día) oral	Artralgia (5%), hepatitis (1-5%), hiperuricemia, gota, erupción cutánea
Estreptomycin	Niños 30 intramuscular, adultos 15 (máx. 1 g/día) intramuscular	Pérdida auditiva, inestabilidad vestibular (1-5%)
Etambutol	15-25 (máx. 2,5 g/día) oral	Neuritis óptica (3%), neuropatía (1-2%), erupción cutánea

Adaptado de: Davis, J. E. 2002, 'Tuberculosis meningitis' en *Current Therapy in Neurologic Disease*, 6.ª ed., eds. R. T. Johnson, J. W. Griffin y J. C. McArthur, Mosby, Philadelphia.

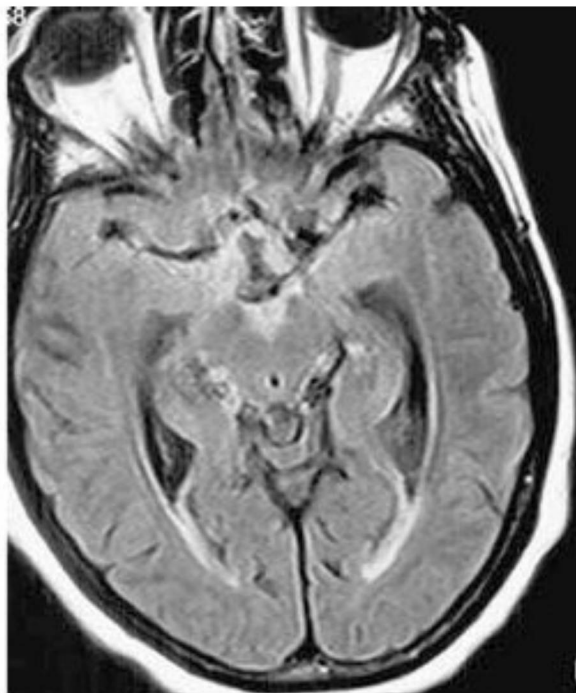


FIGURA 57A.8 Meningitis tuberculosa. Imagen de RM-FLAIR axial que muestra marcada hiperintensidad en las cisternas interpedunculares y astas temporales prominentes en un paciente con hidrocefalia comunicante leve. (Cortesía del Dr. B. Bowen.)

ción, ceguera secundaria a daño del nervio óptico y quiasma de la cisterna supraselar, síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética, edema asociado a tuberculoma y elevación de la PIC, vasculitis, accidente vascular cerebral, aracnoiditis, atrofia de la médula espinal yiringomielia. Las adherencias aracnoideas pueden provocar una alteración de la circulación del LCR o bloqueo ventricular (Fig. 57A.9). En estos casos, puede estar indicada la realización de estudios del flujo del LCR antes de llevar a cabo la derivación.

Aunque aún no se dispone de datos concluyentes procedentes de los ensayos clínicos, el tratamiento con corticosteroides se recomienda para las siguientes indicaciones: 1) aumento de la PIC; 2) meningitis complicada con hidrocefalia, vasculitis o aracnoiditis; 3) concentraciones muy elevadas de proteínas en el LCR y riesgo de bloqueo medular; 4) tuberculoma con edema circundante; 5) lesiones oculares; 6) terapia sustitutiva para el tratamiento de la insuficiencia suprarrenal, y 7) pacientes muy debilitados, infectados por cepas resistentes a la antibioticoterapia. Dooley et al (1997) analizaron los datos procedentes de siete ensayos clínicos realizados entre 1955 y 1991 y concluyeron que el tratamiento adyuvante con corticosteroides mejora el desenlace neurológico en los pacientes con meningitis tuberculosa de gravedad moderada (somnolencia, parálisis de los pares craneales o hemiparesia, pero sin coma). En concreto, el tratamiento con dexametasona a una dosis de 8-12 mg al día (o el equivalente de prednisona), con disminución progresiva de la dosis durante 6-8 semanas, acelera la resolución de las alteraciones del LCR, reduce la aparición de nuevas complicaciones neurológicas y mejora el estado general y neurológico a largo plazo de los pacientes con afectación meníngea intermedia. Otras modalidades terapéuticas son la administración intratecal de estreptomina para el tratamiento de la meningitis y de hialuronidasa intratecal para la aracnoiditis medular.

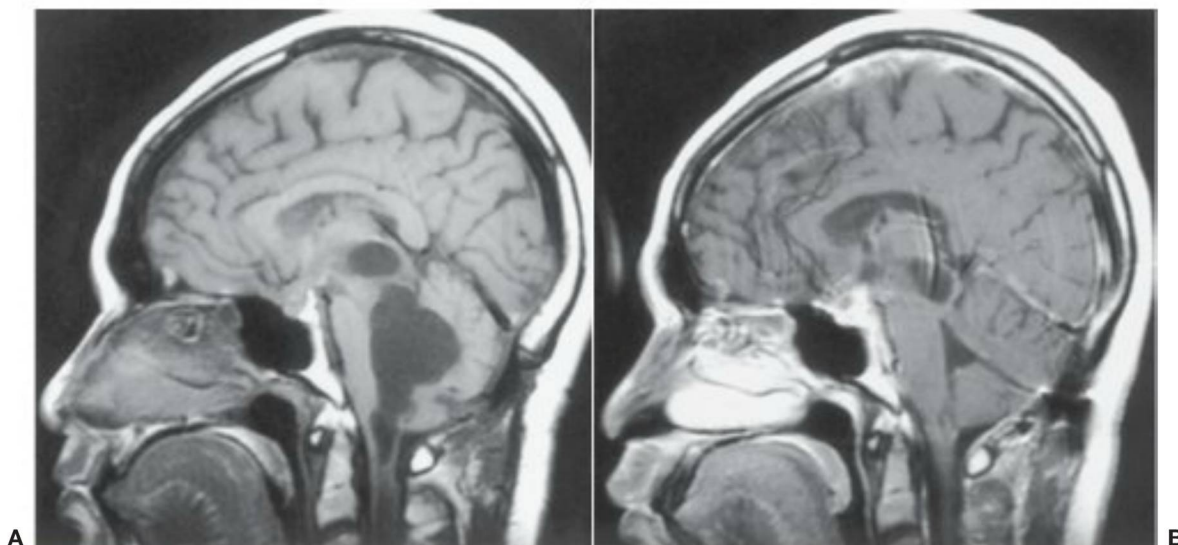


FIGURA 57A.9 Meningitis tuberculosa con adherencias aracnoideas y bloqueo del cuarto ventrículo. Imágenes de RM sagitales potenciadas en T1 antes (**A**) y después (**B**) de la intervención quirúrgica que muestran dilatación del cuarto ventrículo y del tercer ventrículo posterior y siringo en resolución (**B**) después de la realización de derivaciones en el cuarto ventrículo y en el ventrículo lateral derecho.

Prevención. La vacunación consiste en la administración subcutánea de la vacuna del bacilo de Calmette-Guérin (BCG). Se ha informado de una variación muy amplia (6-77%) en el grado de protección que confiere la vacuna, pero parece que es útil para la prevención de la meningitis en los niños de los países desarrollados. Dado que se trata de una vacuna atenuada elaborada a partir de *M. bovis*, está contraindicada en pacientes inmunodeprimidos y no debe administrarse junto a otras vacunas elaboradas con microorganismos vivos.

Lepra (enfermedad de Hansen)

La lepra es una infección de los tejidos superficiales, fundamentalmente de los nervios periféricos y de la piel, causada por la bacteria ácido-alcohol-resistente *Mycobacterium leprae*. Es la causa más común de deformación grave de las manos en todo el mundo y es una causa frecuente de ceguera. A principios de la década de 1980, se calculó que había un total de 10-12 millones de personas afectadas por la lepra en todo el mundo. En 1994, la cifra se redujo a 2,4 millones gracias al uso del tratamiento combinado con varios fármacos. Los casos de lepra se distribuyen de forma no homogénea en el sur y sudeste de Asia, África, América central y Sudamérica. La India, Indonesia, Birmania, Nigeria y Brasil representan casi todos los casos registrados en el mundo. Los factores que contribuyen a la epidemiología de la lepra son la vacunación con el BCG, la prevalencia de *M. tuberculosis* y la presencia en el entorno de una micobacteria atípica. En el este de África, por ejemplo, existe una relación recíproca entre el número de casos de TBC y de lepra. No existen datos suficientes para determinar la relación de comorbilidad entre la lepra y la infección por el VIH.

La lepra se disemina por vía respiratoria y por contacto con la piel. La mayoría de los sujetos expuestos son inmunes por naturaleza a la bacteria causal. Los individuos susceptibles pueden desarrollar alguna de las tres formas de lepra existentes: lepromatosa, dimorfa o tuberculoide. Todos los pacientes con lepra presentan algún grado de afectación del sistema nervioso, que varía en función de la respuesta inmunitaria a la infección. La forma lepromatosa es la más frecuente en África y México y la tuberculoide, en la India. Se ha sugerido la predisposición genética a *M. leprae* y sus formas clínicas (Schurr et al, 2006).

Manifestaciones clínicas

La única manifestación clínica de la lepra es secundaria al tropismo en los nervios periféricos de *M. leprae* y de su preferencia por temperaturas entre 7 y 10 °C por debajo de la temperatura central del organismo humano. El período de incubación es largo y varía entre 6 meses y 40 años. La razón es que la velocidad de crecimiento de la bacteria causal es muy lenta, pues su número se duplica sólo una vez cada 11-13 días. Los primeros signos son áreas de insensibilidad hipopigmentadas en forma de parche en la piel, pérdida de sensibilidad en determinadas áreas de la piel e infiltración cutánea focal o difusa. La pérdida de sensibilidad sigue una secuencia característica, en la que primero se pierde la sensación de calor y frío, a continuación la de dolor y, luego, las sensaciones táctiles. Las sensaciones de vibración y propioceptivas quedan preservadas. Disminuye la sudoración.

Los pacientes que presentan alteraciones de la inmunidad celular desarrollan lepra lepromatosa. Los bacilos se distribuyen ampliamente por la piel y los nervios y producen un síndrome simétrico neurológico y dermatológico. Aparecen máculas pequeñas, infiltraciones, nódulos y pápulas, que afectan en primer lugar a las áreas del cuerpo con temperatura más baja. Se produce un engrosamiento de la superficie de los nervios periféricos, pero la relación estricta entre las lesiones cutáneas

y las áreas de insensibilidad característica de las primeras fases de la lepra tuberculoide no se observa en la forma lepromatosa. Conforme progresa la enfermedad, se va produciendo un empeoramiento de la sensibilidad, aunque ésta queda preservada en las palmas de las manos, las plantas de los pies y la zona media del tórax y de la espalda. Más adelante, comienza la afectación motora. Puede producirse ceguera secundaria a queratitis por exposición causada por lagofthalmos o pérdida de sensibilidad en la córnea, iritis o cataratas causadas por bacterias intraoculares. Aparecen lesiones destructivas del aparato respiratorio por encima de la laringe, testículos, mano y pie, así como enfermedad sistémica difusa, que puede causar linfedema, hepatoesplenomegalia, nefritis y amiloidosis renal. En pacientes con lepra lepromatosa no tratada de América central y Sudamérica se ha descrito el fenómeno de Lucio, ulceraciones tórpidas de las extremidades inferiores o de todo el cuerpo, secundarias a vasculitis e infarto de las arteriolas.

Los pacientes con buena resistencia desarrollan lepra tuberculoide, que se manifiesta por lesiones multifocales generalmente asimétricas de los nervios y, a veces, de la piel. Comparada con la forma lepromatosa, la lepra tuberculoide está menos diseminada y la pérdida de sensibilidad se limita a unas pocas áreas hipopigmentadas o eritematosas bien definidas y ampliamente distribuidas por el cuerpo con bordes exteriores palpables, pérdida del pelo y anhidrosis. Puede observarse engrosamiento de los nervios que transportan la sensación de las áreas afectadas. El daño del nervio es secundario a la multiplicación de la bacteria dentro de las células de Schwann o al daño granulomatoso del perineurio. Cuando hay afectación de los nervios proximales, se observa un síndrome similar a la mononeuritis múltiple. En la lepra tuberculoide el nervio afectado con más frecuencia es el cubital y todos los nervios en general son más susceptibles de lo normal a las parálisis por presión y los traumatismos. La afectación del nervio radial motor se observa en las fases avanzadas de la enfermedad, debido a que se sitúa profundamente en el brazo y el antebrazo, mientras que su porción superficial sensitiva distal puede engrosarse y ser palpable desde las primeras fases. Se pueden observar granulomas o abscesos dolorosos en el curso de los nervios afectados, lo que requiere tratamiento médico y quirúrgico de urgencia. La pérdida de la sensación en las manos y en los pies da lugar a lesiones traumáticas que no curan de los dedos (neuropatía acrodistrófica). Las lesiones de los nervios del sistema simpático también desempeñan un papel en las alteraciones tróficas y osteoporóticas de los huesos pequeños de las manos y los pies.

La lepra dimorfa es una forma intermedia entre la lepromatosa y la tuberculoide, con características de ambas. Cuando se asemeja a la forma tuberculoide es localizada, y cuando se parece a la lepromatosa, se distribuye por todo el cuerpo. Una variante de la lepra fronteriza es la forma polineurítica de la lepra.

Diagnóstico

El diagnóstico de lepra debe considerarse en los pacientes que presentan adormecimiento o parestesias persistentes o recidivantes o un exantema crónico, atípico y asintomático que no responde al tratamiento convencional. Los nervios palpables que pueden identificarse en la mayoría de los casos son el auricular mayor en el cuello, el cubital en el codo, el mediano en la muñeca, la rama terminal del radial cerca de la muñeca, el peroneo en la cabeza del peroné o delante del tobillo, el tibial posterior por debajo del maléolo interno y el sural en la parte lateral del pie. Las pruebas electrofisiológicas de los nervios periféricos demuestran neuropatía focal o multifocal en los casos de lepra tuberculoide y neuropatía sensitiva más difusa en los casos de lepra lepromatosa. Los estudios de conducción sensitiva del nervio radial

son unos de los indicadores más sensibles de la enfermedad. La ausencia de respuesta a las pruebas de sudoración o a la administración intradérmica de pilocarpina o histamina confirma la afectación nerviosa simpática de la piel.

El diagnóstico se establece mediante la aparición de *M. leprae* en la biopsia de la piel, mucosa nasal o nervios. En el método de incisión y raspado, se tiñen para *V. tuberculina* preparaciones de microscopía procedentes de raspaduras de las lesiones cutáneas. La biopsia cutánea permite la clasificación correcta de la enfermedad y puede repetirse para realizar un seguimiento de la respuesta al tratamiento. La biopsia de los nervios se realiza en los casos en los que se observa afectación únicamente de los nervios o cuando los resultados de la biopsia cutánea no han sido diagnósticos. Se puede utilizar la prueba de la lepromina para determinar el tipo de lepra y evaluar la resistencia del paciente a la enfermedad. Este reactivo consiste en una suspensión de *M. leprae* inactivado y material celular procedente de los tejidos del huésped. Se inyecta por vía subcutánea a una dosis de 0,1 ml. La reacción precoz de Fernández se puede observar a las 48 horas y consiste en una reacción alérgica similar a la de la tuberculina. Se evalúa el grado de eritema e induración. La reacción de Fernández es positiva en todas las formas de lepra. La reacción de Mitsuda se observa a las 4-5 semanas y es un indicador de la resistencia del paciente a la enfermedad. Es positiva en la lepra tuberculoide, ligeramente positiva o negativa en la forma dimorfa y negativa en la forma lepromatosa. Dado que algunos individuos sanos sin exposición al agente causal de la lepra pueden dar positivo en la reacción de Mitsuda, esta prueba no se emplea con fines diagnósticos.

El diagnóstico diferencial de la lepra incluye otras causas de neuropatía hipertrófica (enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo I, enfermedad de Refsum, enfermedad de Dejerine-Sottas, amiloidosis primaria, sarcoidosis, neurofibromatosis, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica), enfermedades que cursan con pérdida distal de la sensibilidad y úlceras y pérdida de los dedos (siringomielia, tabes, seudotabes diabética, frambesia, insensibilidad congénita al dolor) y otras causas de neuropatía periférica y multifocal.

Tratamiento

El tratamiento consiste en la administración de dos fármacos o más y debe iniciarse tan pronto como se realice el diagnóstico y la clasificación como multibacilar o paucibacilar (Ustinowski y Lockwood, 2003). La lepra multibacilar se trata con rifampicina, a una dosis de 600 mg una vez al mes, dapsona (un antagonista del folato), 100 mg al día y clofazimina, 50 mg al día más 300 mg una vez al mes durante un mínimo de 2 años o hasta que la preparación de piel para microscopía dé resultados negativos, lo cual suele ocurrir aproximadamente a los 5 años de iniciarse el tratamiento. Durante el tratamiento a largo plazo, puede aparecer neuropatía inducida por dapsona (una neuropatía sensitiva distal simétrica) y la clofazimina se ha asociado con la aparición de retinopatía. La lepra paucibacilar se trata con 600 mg de rifampicina una vez al mes y 100 mg al día de dapsona durante 6 meses. Otros fármacos utilizados en el tratamiento de la lepra son las tioamidas, las fluoroquinolonas, la minociclina y la claritromicina. La reacción hemolítica a la dapsona puede ser un problema en pacientes con deficiencia de deshidrogenasa glucosa-6-fosfato.

Reacciones y complicaciones

La reacción de reversión o reacción tipo 1 aparece al iniciarse el tratamiento de la lepra dimorfa cuando se produce la liberación de anti-

genos de *M. leprae*. El aumento de la inmunidad celular hace que la lepra pase de la forma dimorfa a la tuberculoide y el paciente presenta fiebre, inflamación en las lesiones cutáneas preexistentes y neuritis. El tratamiento urgente puede evitar el daño irreversible de los nervios y consiste en 40-60 mg al día de prednisona, con una disminución progresiva de la dosis a lo largo de 2-3 meses. Luego, se continúa con el tratamiento normal de la lepra. Por el contrario, la disminución de la inmunidad celular en un paciente con lepra dimorfa hace que la lepra pase a la forma lepromatosa, una reacción conocida como respuesta de disminución.

El eritema nodular de la lepra o reacción tipo 2 puede ser precipitado por el tratamiento de la lepra lepromatosa, las infecciones intercurrentes o el estrés. El 90% de los pacientes con lepra lepromatosa desarrolla eritema nodular al iniciarse el tratamiento. La liberación de antígenos por parte de las bacterias muertas, combinada con un nivel elevado de anticuerpos circulantes para los antígenos de *M. leprae*, causa una reacción de tipo Arthus, cuyas manifestaciones clínicas son pápulas dolorosas, neuritis, fiebre, uveítis y linfadenitis. Las reacciones leves pueden tratarse con cloroquina o sales de ácido salicílico y las formas más graves, con una pauta corta de corticosteroides. El eritema nodular recidivante se trata con talidomida, un fármaco que inhibe la secreción de TNF- α , a una dosis inicial de 200 a 400 mg una sola vez al día a la hora de acostarse durante 1-2 semanas, seguido de 50-100 mg al día. No debe administrarse talidomida a mujeres en edad reproductiva, ya que puede producir focomelia en el feto. El tratamiento prolongado con talidomida puede originar neuropatía tóxica. Las reacciones oculares, tales como iridociclitis aguda, se tratan con atropina y corticosteroides de uso tópico.

Prevención

No es usual realizar profilaxis farmacológica en las personas que viven con el paciente, aunque ha habido algunas excepciones en niños que habían estado en contacto con una persona afectada por la lepra. En estos casos, la profilaxis consiste en rifampicina durante 6 meses. Para la prevención, se ha utilizado el BCG o las vacunas derivadas de *M. leprae* inactivada o químicamente modificada y cepas de investigación. El efecto protector del BCG varía entre el 80% de los casos en Uganda y el 20-30% en Birmania y la India.

Espiroquetas

Las espiroquetas pertenecen a los géneros *Treponema*, *Borrelia* y *Leptospira*. Son patógenos humanos importantes. Excepto en lo que se refiere a las enfermedades treponémicas endémicas (frambesia, pinta, bejel), todas las espiroquetas producen enfermedades multifásicas o recidivantes con afectación neurológica multifocal, cuya incidencia está creciendo en todo el mundo. El diagnóstico y el tratamiento de estas enfermedades se ven dificultados por la falta de métodos diagnósticos adecuados, el tratamiento incompleto y la posibilidad de recidiva a pesar de la terapia.

Sífilis

La sífilis es una enfermedad multisistémica crónica causada por la espiroqueta *T. pallidum*, que se transmite por vía venérea o verticalmente (es decir, de la madre al niño). La enfermedad de transmisión venérea se caracteriza por episodios de enfermedad activa separados por períodos de latencia, con afectación neurológica en las fases secundaria y tardía. Se calcula que entre el 4 y el 9% de los pacientes

con sífilis no tratada desarrollan neurosífilis sintomática. El 2-3% de ellos presenta sífilis meningovascular, el 2-5%, parálisis general, y el 1-5%, tabes dorsal.

Manifestaciones clínicas

La sífilis primaria se caracteriza por una lesión primaria de la piel o más de una, denominadas chancros, que se desarrollan en el lugar donde se ha producido la inoculación entre 9 y 30 días después de la exposición al microorganismo causal (promedio, 20 días). La existencia de espiroquetas puede demostrarse en la lesión mediante microscopía de campo oscuro. La enfermedad neurológica no es una característica de la sífilis primaria, aunque se ha documentado extensión asintomática de la enfermedad al SNC en el 30% de los pacientes con sífilis en fase inicial.

La sífilis secundaria aparece entre 2 y 12 semanas (4 a 6 de promedio) después del contacto. La infección diseminada se manifiesta clínicamente por síntomas constitucionales como fiebre, malestar general, linfadenopatía generalizada y exantema, y neurológicamente, por meningitis sífilítica o neuropatías de los pares craneales, como pérdida auditiva y alteraciones oculares. Aproximadamente, el 30% de los pacientes con sífilis secundaria desarrolla alteraciones del SNC sugestivas de infección meníngea, pero sólo el 1-2% de los enfermos está sintomático. El análisis del LCR demuestra pleocitosis linfocítica, elevación de las proteínas y una concentración baja o normal de glucosa. Las espiroquetas pueden detectarse mediante microscopía de campo oscuro en las lesiones secundarias de la piel, el LCR o la cámara anterior del ojo. Una vez que se resuelve la segunda fase de la enfermedad, el paciente entra en una etapa latente y asintomática, durante la cual la enfermedad sólo puede detectarse mediante análisis serológico. El LCR en esta fase suele ser normal y las alteraciones son indicativas de neurosífilis asintomática (Tabla 57A.4).

Hasta un tercio de los pacientes no tratados desarrolla sífilis avanzada (sífilis terciaria), que consiste en una enfermedad inflamatoria lentamente progresiva con alteraciones gomosas (granulomatosas), cardiovasculares y neurológicas. Las manifestaciones neurológicas iniciales de la sífilis terciaria consisten en alteraciones meníngeas puras o meningovasculares, con un periodo de latencia de entre 3 y 10 años desde la infección primaria, y alteraciones parenquimatosas, que se observan entre 10 y 30 años después de la infección inicial. La parálisis general está asociada con afectación del parénquima cerebral y la tabes dorsal, con mieloneuropatía sífilítica. Los gomas sífilíticos son lesiones granulomatosas que se manifiestan como lesiones ocupantes de espacio en el cerebro o en la médula espinal y pueden observarse en cualquiera de las fases de la enfermedad diseminada.

La neurosífilis puede presentarse en cualquier fase de la enfermedad diseminada. Los síndromes meníngeos, meningovasculares y parenquimatosos constituyen un proceso continuo, y no afecciones puntuales y separadas. La meningitis sífilítica, la sífilis meningovascular, la parálisis general y la tabes son diferentes expresiones clínicas de los mismos mecanismos patogénicos (invasión meníngea, endarteritis obstructiva e invasión parenquimatosas). Especialmente en la era de los antibióticos, la neurosífilis sintomática puede no presentarse como el síndrome clásico, sino como un cuadro incompleto, mixto y sutil. Todas las complicaciones neurológicas de la sífilis se han documentado en pacientes infectados por el VIH, una enfermedad que puede acelerar el inicio y progresión de la neurosífilis.

La meningitis sífilítica normalmente se observa antes que otras formas de neurosífilis y suele ser asintomática. Algunas complicaciones infrecuentes de la meningitis sífilítica aguda son la neuropatía craneal, la hidrocefalia, la mielitis y la radiculitis lumbosacra. La sífilis meningovascular generalmente se observa entre 4 y 7 años después de la primoinfección (intervalo, 6 meses-12 años). Además de accidentes vasculares cerebrales, la afectación de los vasos sanguíneos grandes

TABLA 57A.4 Algoritmo para el diagnóstico y el tratamiento de la neurosífilis

PUNCIÓN LUMBAR Y ANÁLISIS DEL LCR SI SE DA ALGUNA DE LAS SIGUIENTES CIRCUNSTANCIAS

Evidencia clínica de afectación neurológica sífilítica
Infección por el VIH comórbida y sífilis de duración desconocida
Sífilis terciaria activa fuera del SNC (aortitis, iritis, gomas, etc.)
Falta de respuesta al tratamiento

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA LA SÍFILIS DEL SNC MEDIANTE ANÁLISIS DEL LCR

Pleocitosis del LCR (> 5 células/mm³)
Resultados positivos en la VDRL para el LCR (LCR no contaminado con sangre)
Resultados positivos en la prueba FTA-ABS para el LCR (esta prueba es muy sensible pero menos específica)
No existe una única prueba que por sí sola pueda diagnosticar todos los casos de neurosífilis

RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO

Bencilpenicilina 18-24 millones U/día (3-4 millones U cada 4 horas por vía intravenosa durante 10-14 días) o
Penicilina procainica 2,4 millones U/día por vía Intramuscular más probenecid 500 g por vía oral cuatro veces al día durante 10-14 días o
Ceftriaxona 2 g/día por vía Intramuscular o intravenosa durante 10-14 días más penicilina benzatínica 2,4 millones U por vía Intramuscular, una dosis a las 2 semanas

SEGUIMIENTO DEL PACIENTE

Si se observa pleocitosis del LCR, repetir el análisis del LCR cada mes hasta que la concentración celular sea normal
Si la concentración celular en el LCR no ha disminuido una vez terminado el tratamiento de 6 meses o el LCR no es normal a los 2 años, considerar la posibilidad de volver a tratar al paciente

FTA-ABS: absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes; LCR: líquido cefalorraquídeo; SNC: sistema nervioso central; VDRL: Venereal Disease Research Laboratories.
Adaptado de: Rompalo, A. N. 2002, «Neurosphilis» en *Current Therapy in Neurologic Disease*, 6.ª ed., eds. R. T. Johnson, J. W. Griffin y J. C. McArthur, Mosby, Philadelphia.

y pequeños del cerebro provoca cefalea, vértigo, insomnio, alteraciones de la personalidad y otras manifestaciones psiquiátricas.

La parálisis general progresiva es la forma encefalítica de la neurosífilis. Se presenta generalmente como una demencia progresiva que empieza entre 15 y 20 años después de la infección primaria (intervalo, 3-30 años). También pueden aparecer delirios, apatía, disartria, mioclonía, temblor intencional, crisis epilépticas, hiperreflexia y pupilas de Argyll Robertson (pupilas pequeñas e irregulares que se contraen con la acomodación, pero no con la luz). Las manifestaciones clínicas de la parálisis general progresiva pueden recordarse utilizando la mnemotécnica en inglés *pareis*: personality, «ffect, reflexes, eye, sensorium, intellect y speech (personalidad, afectos, reflejos, ojos, órganos sensoriales, intelecto y habla).

La *tabes dorsalis* es la forma medular de la sífilis. Se observa aproximadamente a los 15-20 años de la infección primaria (intervalo, 5-50 años). Se caracteriza por dolor fulgurante, disfunción del sistema nervioso autónomo (incontinencia urinaria) y ataxia sensitiva. Los pacientes presentan fuerza normal en las extremidades pero con reflejos abolidos. Se observan alteraciones propioceptivas y signo de Romberg. Hay alteraciones pupilares en más del 90% de los pacientes y las pupilas de Argyll Robertson se observan en aproximadamente el 50% de los casos. Otras manifestaciones clínicas asociadas son la atrofia óptica, la oftalmoplejía, la ptosis, las alteraciones gástricas y de otros órganos (faringe, laringe, intestinos, recto, órganos genitourinarios), disfunción eréctil, incontinencia fecal y alteraciones en la percepción del dolor y de la temperatura que, a su vez, dan lugar a alteraciones tróficas como artropatías (neuropáticas) de Charcot y úlceras perforantes del pie.

Las enfermedades inflamatorias sifilíticas del ojo son la uveítis, la coriorretinitis y la vasculitis. Estas alteraciones pueden presentarse en el contexto de la meningitis sifilítica aguda o de forma aislada como complicaciones de la sífilis secundaria. La atrofia óptica evoluciona durante meses o años y puede coexistir con otras formas de neurosífilis, especialmente la *tabes*. La degeneración del nervio óptico generalmente comienza de forma periférica y se extiende luego al centro del nervio, produciendo constricción progresiva del campo visual, aunque se preserva la agudeza visual. La otitis sifilítica es una manifestación clínica inusual que se presenta como pérdida auditiva no explicada o alteraciones vestibulares, con resultados positivos en las pruebas serológicas para el *treponema*.

Al nacer los neonatos infectados pueden mostrar signos de secreción serosa de la nariz, exantema, condilomas, hepatoesplenomegalia y osteocondritis. Si no se tratan, aparecen los estigmas clásicos: dientes de Hutchinson, nariz en silla de montar, queratitis intersticial, espinillas en sable, retraso mental, pérdida auditiva e hidrocefalia.

Diagnóstico

La sífilis puede diagnosticarse mediante la demostración de espiroquetas en las lesiones de la enfermedad primaria o secundaria o en las primeras fases de la infección congénita. Sin embargo, generalmente se utilizan para el diagnóstico las pruebas serológicas para el *treponema* y los microorganismos no *treponémicos*, que consisten en la fluoroabsorción de anticuerpos para el *treponema*, la microhematoglutinación, la tinción doble de fluoroabsorción para los anticuerpos del *treponema*, la prueba de hematoaglutinación del *treponema* para la sífilis y la inmovilización de *T. pallidum*. Los resultados de estas pruebas son positivos a las 3-4 semanas de la inoculación y, generalmente, siguen siendo positivos durante toda la vida. Las pruebas no *treponémicas* o pruebas de la *reagina* sirven para detectar los anticuerpos para los

lípidos de la membrana de *T. pallidum* mediante antígenos tales como la cardiolipina, la lecitina y el colesterol. Las dos pruebas no *treponémicas* principales son la prueba de laboratorio para la investigación de enfermedades venéreas (VDRL) y la prueba rápida en plasma con *reagina*. Estas pruebas son sensibles, pero menos específicas que las *treponémicas*, y dan resultados positivos a las 5-6 semanas de la exposición. Generalmente, los resultados vuelven a ser negativos un año después del inicio del tratamiento adecuado de la enfermedad.

En los pacientes con neurosífilis clásica se realizan pruebas serológicas y análisis del LCR. Dado que las alteraciones sifilíticas oculares suelen estar asociadas con la neurosífilis, los pacientes con sífilis que presentan este tipo de alteraciones deben someterse a una PL. Los centros para el control y la prevención de las enfermedades de Estados Unidos recomiendan la realización de un análisis del LCR en todos los pacientes con sífilis que presenten síntomas y signos neurológicos u oftalmológicos o enfermedad activa en fase terciaria (aortitis, goma, iritis) o en los que el tratamiento no haya sido eficaz (v. Tabla 57A.4). Además, estos centros aconsejan que los pacientes infectados por el VIH con sífilis latente con duración desconocida se sometan a una PL antes del inicio del tratamiento (Centers for Disease Control and Prevention, 1998; Marra, 2004).

El diagnóstico de neurosífilis se basa en el cuadro clínico y en los resultados del análisis del LCR y de las pruebas serológicas. La pleocitosis mononuclear del LCR (> 5 células/jal) y las concentraciones elevadas de proteínas sugieren un diagnóstico de neurosífilis. La VDRL en el LCR es muy específica y más sensible en la sífilis meningovascular y la parálisis general que en la neurosífilis asintomática y en la *tabes*. Esta prueba puede dar resultados positivos falsos si el LCR está contaminado con sangre, como ocurre cuando se ha producido un traumatismo. La producción intratecal de anticuerpos para el *T. pallidum*, los anticuerpos oligoclonales, los anticuerpos IgM o los productos amplificados mediante PCR pueden aumentar la sensibilidad de los resultados del análisis del LCR (Cinque et al, 1997). Los resultados de la VDRL en el suero pueden ser negativos en hasta un 25% de los pacientes con neurosífilis en fase avanzada, pero las pruebas *treponémicas* dan resultados positivos. El LCR de los pacientes con *tabes* puede presentar alteraciones inflamatorias menos marcadas que en otras formas de neurosífilis.

Las pruebas *treponémicas* dan resultados positivos falsos en la *borreliosis* de Lyme, *trepanomatosi* no venéreas, herpes genital simple, embarazo, lupus, cirrosis alcohólica, escleroderma y enfermedades mixtas del tejido conjuntivo. Las falsas reacciones positivas en las pruebas no *treponémicas* pueden tener su origen en infecciones por *micoplasma* o enterovirus, mononucleosis, embarazo, consumo de drogas por vía intravenosa, TBC avanzada, escarlatina, endocarditis bacteriana subaguda, neumonía vírica, brucelosis, fiebre por mordedura de rata, *borreliosis*, leptospirosis, sarampión, paperas, linfogranuloma venéreo, malaria, tripanosomiasis y varicela. Las reacciones positivas falsas crónicas pueden deberse a malaria, lepra, lupus y otras enfermedades del tejido conjuntivo, consumo de drogas por vía intravenosa, tiroiditis de Hashimoto, artritis reumatoide, cáncer reticuloendotelial y edad avanzada.

El diagnóstico diferencial de la neurosífilis incluye otras enfermedades inflamatorias meningovasculares o granulomatosas del SNC como TBC o meningitis criptocócica, brucelosis, enfermedad de Lyme, sarcoidosis del SNC y vasculitis cerebral.

Tratamiento

El diagnóstico y el tratamiento de la neurosífilis se resumen en la Tabla 57A.4. El tratamiento recomendado consiste en penicilina

acuosa G a dosis de entre 18 y 24 millones de unidades al día por vía intravenosa (3-4 millones de unidades cada 4 horas) durante 10 a 14 días. El tratamiento alternativo, consistente en 2,4 millones de unidades al día de penicilina benzilprocaína por vía intramuscular y 500 mg cuatro veces al día por vía oral de probenecida durante 10-14 días, ha sido asociado con fracasos terapéuticos. En el caso de los pacientes alérgicos a la penicilina, el tratamiento puede consistir en 200 mg dos veces al día de doxiciclina oral durante 4 semanas o pruebas cutáneas para confirmar la alergia y posibilidad de proceder a la desensibilización. Los pacientes con resultados positivos en una prueba serológica para los anticuerpos del treponema y enfermedad neurológica compatible con neurosífilis deben tratarse con penicilina en dosis adecuadas para la neurosífilis, incluso en ausencia de confirmación de la enfermedad mediante análisis del LCR. Debido al secuestro de espiroquetas en el oído interno y a la mala penetración de los antibióticos en éste, la otitis sífilítica puede requerir una mayor duración del tratamiento (entre 6 semanas y 3 meses).

Una vez terminado el tratamiento, debe realizarse un seguimiento de los pacientes con neurosífilis demostrada. La reaparición de los síntomas o signos de la sífilis requiere iniciarlo de nuevo, lo antes posible. El aumento del cuádruple en la concentración de anticuerpos séricos o la disminución de dicha concentración en el LCR superior a 1-32 veces, en al menos cuatro veces, en 12-24 meses, también es una razón para plantearse la posibilidad de cambiar el tratamiento o reiniciar uno nuevo. Si se observó pleocitosis, se debe realizar una PL cada 6 meses hasta que la cifra de células se normalice. En los pacientes en los que la concentración celular no disminuye después de 6 meses de terapia o no vuelve al valor normal después de 2 años, también debe considerarse la posibilidad de cambiar el tratamiento o reiniciarlo.

Respuesta al tratamiento y complicaciones terapéuticas

Las reacciones de Jarisch-Herxheimer son las complicaciones más frecuentes del tratamiento de la sífilis en fase inicial. Las manifestaciones clínicas de esta respuesta sistémica a la liberación de pirógenos estables frente al calor por parte de las espiroquetas son escalofríos, fiebre, hipotensión arterial y leucocitopenia.

La respuesta al tratamiento varía según la cronicidad del daño neurológico causado por la enfermedad. En la sífilis meningovascular, los signos clínicos que persisten 6 meses después del tratamiento generalmente permanecen de forma indefinida. El tratamiento de la parálisis general puede mejorar el funcionamiento cognitivo del paciente y las manifestaciones psiquiátricas en las fases iniciales e, incluso, detener la progresión de la enfermedad en aproximadamente el 50% de los casos en fase avanzada. Los síntomas residuales de la tabes persisten incluso después de que el LCR se haya normalizado y requieren tratamiento sintomático de las deformaciones articulares con dispositivos ortopédicos, mientras que las alteraciones viscerales se tratan con atropina y el dolor con antiepilépticos o amitriptilina. La atrofia óptica y el infiltrado meníngeo perióptico extenso existentes antes del inicio del tratamiento pueden presagiar una pérdida progresiva de la visión durante la terapia. La atención adecuada de una mujer embarazada sífilítica antes de la decimosexta semana de la gestación previene la sífilis congénita.

Enfermedad de Lyme (borreliosis)

La enfermedad de Lyme es una patología sistémica que cursa con manifestaciones dermatológicas, neurológicas y cardíacas. El micro-

organismo causal es *Borrelia burgdorferi* y se transmite mediante las garrapatas de la familia *Ixodidae* (ixódidos). En el este de Estados Unidos la enfermedad es transmitida por *Ixodes dammini* en el oeste, por *Ixodes pacificus*, y en Europa, por *Ixodes ricinus*.

Manifestaciones clínicas

La aparición de alteraciones neurológicas en las fases tanto iniciales como tardías de la enfermedad, la incertidumbre diagnóstica y la posibilidad de recidiva a pesar del tratamiento han llevado a una continua controversia sobre en qué consisten los síndromes neurológicos asociados con la enfermedad de Lyme. Existe un acuerdo bastante amplio sobre los síndromes neurológicos iniciales (meningitis linfocítica, neuropatía de los pares craneales, generalmente parálisis unilateral o bilateral de Bell y radiculitis dolorosa), que pueden observarse solos o en combinación con otros síntomas y signos. La neuritis óptica, la mononeuritis múltiple y el síndrome de Guillain-Barré son manifestaciones menos frecuentes de afectación neurológica en las fases iniciales de la enfermedad. Las complicaciones neurológicas más frecuentes de las fases avanzadas de la enfermedad de Lyme son la encefalomiелitis, con predominio de la afectación de la sustancia blanca, y la neuropatía periférica. La meningitis linfocítica suele ser aguda, pero puede provocar meningitis recidivante o crónica e hidrocefalia comunicante. La radiculoneuritis, que se presenta inicialmente como una alteración dolorosa de las extremidades, puede continuar con exacerbaciones y remisiones durante 6 meses. Puede observarse encefalopatía con alteraciones mnésicas o cognitivas, estados confusionales y demencia progresiva de desarrollo rápido, con resultados normales en el análisis del LCR. El cansancio y otros síntomas psiquiátricos es menos probable que estén relacionados con la enfermedad de Lyme (Halperin, 2005).

La forma de afectación neurológica de la enfermedad de Lyme más frecuente en Europa, la radiculoneuritis (meningoradiculitis linfocítica, síndrome de Bannwarth) es infrecuente en Estados Unidos. Las formas meningíticas pueden confundirse con el linfoma del SNC, dado que el LCR puede contener linfocitos atípicos. El diagnóstico diferencial de la encefalomiелitis por *Borrelia* incluye un primer episodio de esclerosis múltiple. La picadura de garrapatas no infectadas puede producir neuropatías similares (García-Monco y Benach, 1995).

Una serie de alteraciones sistémicas y dermatológicas sugieren el diagnóstico de enfermedad de Lyme. Las manifestaciones dermatológicas de esta enfermedad son el eritema crónico migratorio, una lesión macular indolora que se va extendiendo, que aparece poco después de la infección inicial en aproximadamente dos tercios de los pacientes, y la acrodermatitis crónica atrófica (una decoloración rojo-azulada de las piernas que se observa al año de haberse producido la primoinfección). Otras manifestaciones no neurológicas de la enfermedad de Lyme son el linfocitoma (aparece entre 6 y 12 meses después de la infección), la monoartropatía o poliartropatía recidivante y el bloqueo de la conducción cardíaca de segundo o tercer grado.

Diagnóstico

El mejor indicador clínico de la enfermedad es el eritema crónico migratorio, un exantema que se observa en el 60-80% de los pacientes. El diagnóstico de enfermedad neurológica activa de Lyme se establece mediante anamnesis, síntomas y signos presentes en el cuadro clínico y pleocitosis del LCR, anticuerpos séricos para *B. burgdorferi* y pruebas de producción intratecal de anticuerpos. La serología mediante el método ELISA es una prueba de detección

sistemática inicial y los resultados se confirman mediante inmunotransferencia. También puede utilizarse el cultivo de los microorganismos y la PCR a partir del LCR (Avery et al, 2005).

Tratamiento

La enfermedad de Lyme se trata con antibióticos por vía intravenosa si existe evidencia de que la infección ha cruzado la barrera hematoencefálica. Los antibióticos de primera elección son la ceftriaxona (2 g una vez al día por vía intravenosa) y la penicilina (3-4 millones de unidades cada 3-4 horas por vía intravenosa) durante 2-4 semanas. La tetraciclina y el cloranfenicol son alternativas en el caso de los pacientes alérgicos a la penicilina o a las cefalosporinas. Las reacciones de Jarisch-Herxheimer pueden ocurrir a las 2 horas de iniciarse la antibióticoterapia. El meptazinol (un fármaco con propiedades mixtas agonistas y antagonistas de los opiáceos) puede mitigar la crisis. No está indicado generalmente el uso de corticosteroides. Las indicaciones de los corticosteroides en el tratamiento de las alteraciones neurológicas de la enfermedad de Lyme suelen limitarse a los pacientes tratados con dosis elevadas de antibióticos por vía intravenosa que presentan inflamación importante que no mejora con el tiempo.

Se debe realizar un análisis del LCR al final de la segunda o la cuarta semanas de tratamiento para evaluar la necesidad de continuar la terapia. Seis meses después de la finalización del tratamiento, se vuelve a realizar el análisis del LCR. La producción intratecal de anticuerpos puede persistir durante años después de la finalización satisfactoria del tratamiento y, como signo aislado, no es indicativa de enfermedad activa. Los pacientes en los que la pleocitosis del LCR no se resuelve a los 6 meses de finalizar el tratamiento deben tratarse de nuevo.

La afectación de los nervios periféricos o de los pares craneales sin resultados positivos en el análisis del LCR puede tratarse bien con doxiciclina (100 mg dos veces al día por vía oral durante 14-21 días) o bien con amoxicilina (500 mg cada 8 horas durante 10-21 días).

Fiebre recurrente

El término *fiebre recurrente* hace referencia a dos enfermedades distintas causadas por *Borrelia*: la borreliosis transmitida por piojos y la borreliosis transmitida por garrapatas. Ambas se caracterizan por espiroquemia, episodios de fiebre, síntomas sistémicos y complicaciones neurológicas variables. El piojo del cuerpo humano transmite *B. recurrentis* y las garrapatas del género *Ornithodoros* transmiten otras *Borrelia* spp., como *B. duttoni*.

Manifestaciones clínicas

El hacinamiento de personas en espacios pequeños y la falta de higiene son factores de predisposición de la borreliosis transmitida por los piojos. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad pueden ser leves; sin embargo, se ha documentado fiebre muy elevada con una mortalidad del 40% en situaciones epidémicas. La hepatoesplenomegalia, la ictericia, los síntomas respiratorios (tos y disnea) y la miocarditis se observan con más frecuencia en la borreliosis transmitida por piojos que en la enfermedad transmitida por garrapatas, y las complicaciones neurológicas (meningitis, meningoencefalitis, hemorragia cerebral, neuropatía) aparecen en aproximadamente el 30% de los pacientes con borreliosis transmitida por piojos.

Los síndromes neurológicos asociados con la borreliosis transmitida por garrapatas aparecen después del primer episodio de fiebre o cuando ésta recidiva. La neuritis de los pares craneales es la manifes-

tación neurológica más frecuente. En el 22% de los pacientes se observa debilidad de la musculatura facial. También se han descrito meningitis linfocítica, hemorragia subaracnoidea, encefalitis, déficits neurológicos focales transitorios o permanentes, iritis, iridociclitis, atrofia óptica y neuralgia ciática.

Diagnóstico

El diagnóstico se establece con la demostración de la existencia de *Borrelia* en la sangre periférica de un paciente con fiebre, mediante microscopía de campo oscuro o preparados de sangre para microscopía teñidos con tinción de Wright o de Giemsa. Las concentraciones de *Proteus* OX-K en la prueba de la aglutinina son elevadas. La enfermedad del sistema nervioso se diagnostica mediante la demostración de pleocitosis linfocítica del LCR y niveles elevados de proteínas. Se pueden detectar espiroquetas en el LCR mediante preparación para microscopía o inoculación animal en aproximadamente el 12% de los pacientes que presentan signos clínicos indicativos de enfermedad neurológica. En el oeste de Estados Unidos, el diagnóstico diferencial de la borreliosis transmitida por garrapatas incluye la borreliosis de Colorado y la rickettsiosis exantemática (fiebre de las Montañas Rocosas).

Tratamiento

La borreliosis transmitida por piojos se trata con una única dosis por vía oral (500 mg) de tetraciclina. La eritromicina a la misma dosis es también eficaz. La borreliosis transmitida por garrapatas se trata con tetraciclina o eritromicina por vía oral (500 mg cada 6 horas durante 5-10 días).

Leptospirosis

Muchos animales salvajes y domésticos son portadores de *Leptospira interrogans*. La leptospirosis es una zoonosis que se observa en todo el mundo, transmitida directamente a los humanos por el contacto con la orina de roedores o animales domésticos infectados o indirectamente a través del agua o la tierra infectados por la orina. La gravedad de la enfermedad es muy variable. En los casos graves, se observa ictericia, hemorragias e insuficiencia renal. Aproximadamente un 15% de los pacientes presenta síntomas y signos de meningitis y un porcentaje mucho más elevado tiene linfocitosis del SNC.

Manifestaciones clínicas

En muchos casos la enfermedad sigue un curso bifásico. La primera fase se caracteriza por bacteriemia con fiebre, cefalea, mialgia, náuseas, vómitos y dolor abdominal. La diseminación de los microorganismos durante la fase aguda produce invasión meníngea, durante la cual las leptospiras pueden cultivarse a partir de la sangre o del LCR, pero no de la orina. En la segunda semana, aparece la fase inmunitaria, una vez que el paciente ha puesto en marcha la respuesta de los anticuerpos a los patógenos. Esta fase se caracteriza por enfermedad sistémica más grave, con meningitis, uveítis, exantema y, en los peores casos, síndromes hepatorenales y hemorrágicos. Entre el 80 y el 90% de los pacientes presentan alteraciones del LCR compatibles con meningitis aséptica. El análisis del LCR demuestra pleocitosis linfocítica, niveles elevados de proteína y niveles normales de glucosa, pero en esta fase las leptospiras ya no se encuentran en el LCR. La presión del LCR suele ser normal, aunque la PL puede mejorar la cefalea. En los casos más graves, se observa también sufusión con-

juntival, miositis con rabdomiólisis, meningoencefalitis o mielitis. La enfermedad de Weil es la forma más grave de leptospirosis y se manifiesta por disfunción hepatorenal, miocarditis, disminución del nivel de consciencia y, a veces, hemorragia cerebral. La arteritis cerebral es una complicación tardía poco frecuente y se piensa que una forma de la enfermedad de moyamoya puede aparecer como resultado de la obstrucción de las arterias carótidas internas en la proximidad del círculo de Willis. Se han documentado casos de síndrome de Guillain-Barré y mononeuritis múltiple en pacientes con leptospirosis. La invasión de los ojos por el microorganismo causal durante la fase aguda puede producir uveítis, semanas o meses después de la recuperación general del paciente.

Diagnóstico

La ictericia, la insuficiencia renal y los niveles séricos elevados de creatinina después de uno o varios episodios febriles son sugestivos de leptospirosis. Los microorganismos pueden aislarse en el hemocultivo o en el cultivo del LCR durante los primeros 10 días de la enfermedad, y en el cultivo de orina durante el primer mes. Los resultados de las pruebas serológicas, mediante procedimientos macroscópicos o de aglutinación microscópica, son positivos a partir de la primera semana.

Tratamiento

La leptospirosis grave se trata con bencilpenicilina a una dosis de 1.5 millones de unidades por vía intravenosa cada 6 horas durante al menos 7 días. Los casos menos graves se tratan con doxiciclina a una dosis de 100 mg dos veces al día durante 5-7 días.

RICKETTSIOSIS Y OTRAS ENFERMEDADES RELACIONADAS

Las rickettsias son patógenos humanos estrictos con apariencia microscópica de coccobacilos. Las principales rickettsias se mantienen en la naturaleza mediante un ciclo formado por un reservorio animal, un insecto vector (piojos, pulgas, ácaros y garrapatas) y los seres humanos. La fiebre Q es una excepción, ya que probablemente se contrae por inhalación. A principios del siglo xx, las rickettsiosis, especialmente el tifus epidémico, fueron frecuentes y representaron un problema importante de salud pública. En la Europa del Este, entre 1915 y 1922, se calcula que hubo 30 millones de casos de tifus y se estima que 3 millones de personas murieron a causa de la enfermedad. Actualmente, como resultado del control de los insectos vectores y de la antibioterapia, las rickettsiosis son enfermedades poco comunes. En Estados Unidos estas enfermedades son bastante infrecuentes, pero son clínicamente importantes, ya que hasta un tercio de los pacientes presenta complicaciones neurológicas, especialmente cefalea y meningoencefalitis. La rickettsiosis exantemática (fiebre de las Montañas Rocosas) es la forma más frecuente en Estados Unidos, con una incidencia aproximada de 200 casos cada año. Todas las rickettsiosis comparten la tríada clínica de fiebre elevada, exantema y cefalea. La meningoencefalitis se observa en algunos casos durante la segunda semana de la enfermedad. Las rickettsias infectan los vasos sanguíneos de pequeño tamaño por todo el cuerpo, lo que da lugar a inflamación y proliferación endotelial, trombosis e inflamación perivascular. La vasculitis es más prominente en la piel, el corazón, la musculatura esquelética, el riñón y el SNC.

Tifus epidémico (transmitido por piojos)

R. prowazekii se transmite por el piojo del cuerpo humano de persona a persona, causando el tifus epidémico. En el este y sur de Estados Unidos se ha planteado la posibilidad de que la infección la transmita un tipo de ardilla, pero no se conoce el insecto vector.

Manifestaciones clínicas

La enfermedad empieza a los 12 días de haberse producido la picadura del piojo con fiebre de inicio súbito, cefalea, dolor en las extremidades, náuseas, vómitos, hinchazón facial y exantema (Sexton y Kaye, 2002). El exantema aparece primero en las axilas y la parte superior del tronco, extendiéndose luego, hasta acabar confluendo y volviéndose hemorrágico; no afecta a la cara, las palmas de las manos ni las plantas de los pies. Durante el episodio de fiebre elevada y constante, el paciente puede tener una expresión ausente o presentar agitación. En los casos graves se observa meningitis o meningoencefalitis con déficits neurológicos focales, delirium o coma. Estas complicaciones neurológicas se presentan hasta en el 50% de los casos. Los microinfartos del tronco cerebral producen acúfenos, hiperacusia, sordera, disfagia y síndromes del mesencéfalo. En los supervivientes se ha descrito mielitis transversa, hemiparesia, neuropatía periférica dolorosa, mutismo acinético y alteraciones psiquiátricas. Las principales complicaciones sistémicas son oclusión vascular y gangrena, miocarditis, shock e infecciones secundarias.

Diagnóstico

La combinación de bajas temperaturas, hacinamiento de personas en lugares pequeños y hábitos higiénicos inadecuados (falta de aseo personal y cambio infrecuente de ropa) constituye la situación ideal para la aparición del tifus epidémico transmitido por los piojos. La sospecha clínica y la demostración serológica de anticuerpos heterófilos para las cepas OX-19 y OX-2 de *Proteus mirabilis* (reacción de Weil-Felix) sugieren el diagnóstico. El LCR puede mostrar una ligera elevación de las proteínas y de los linfocitos, con niveles normales de glucosa. Los laboratorios especializados pueden realizar el diagnóstico mediante el aislamiento del microorganismo causal, aglutinación, ELISA o amplificación por PCR.

Tratamiento

Está indicado un tratamiento específico desde el primer momento para evitar la muerte del paciente. Los tratamientos que han demostrado ser eficaces consisten en cloranfenicol por vía intravenosa (500 mg cada 6 horas durante 7 días), tetraciclina por vía oral o intravenosa (500 mg cada 6 horas durante 7 días) o doxiciclina en una única dosis de 200 mg por vía oral en adultos. Las recidivas se tratan de la misma forma. Se recomienda la vacuna de *R. prowazekii* inactivado con formaldehído para las personas que tengan o puedan tener exposición laboral (Maender y Tying, 2004).

Rickettsiosis exantemática (fiebre de las Montañas Rocosas)

La rickettsiosis exantemática (fiebre de las Montañas Rocosas) es una enfermedad infecciosa causada por *R. rickettsii* y transmitida por garrapatas. Es la forma más virulenta de fiebre exantemática,

con una mortalidad del 20% cuando el tratamiento no se inicia a tiempo. Se observa en el noroeste y este de Estados Unidos y en Canadá, México, Colombia y Brasil. Los brotes pueden predecirse teniendo en cuenta la actividad de las especies de garrapatas ixódidas presentes en cada lugar, tales como *Dermacentor andersoni* (garrapata de la madera) y *Dermacentor variabilis* en el oeste de Estados Unidos, *Amblyomma americanum* (garrapata estrella solitaria) en el sur de Estados Unidos, *Rhipicephalus sanguineus* en México y *A. cajennense* en Brasil y Colombia. Existen otras formas de tifus transmitido por garrapatas, algunas de las cuales se solapan en la misma zona geográfica, como el producido por *R. japonica* en Japón, *R. australis* en Australia, fiebre botonosa mediterránea (*R. conorii*) en Asia, África y área del Mediterráneo y el tifus de la garrapata de Siberia (*R. siberica*).

Manifestaciones clínicas

La enfermedad comienza con fiebre, cefalea, mialgia y molestias gastrointestinales 2-14 días después de la picadura de la garrapata. El exantema aparece primero alrededor de las muñecas y los tobillos entre el tercer y quinto día de la enfermedad, y se extiende luego al antebrazo y plantas de los pies. Los exantemas de tipo petequia o equimosis (indicativos de lesiones microcirculatorias) pueden ocultar la gangrena de los dedos de los pies y de las manos o la rabdomiólisis. Otras complicaciones de la enfermedad son la insuficiencia renal y el edema pulmonar. En los casos graves, se observan manifestaciones neurológicas, como meningitis o meningoencefalitis con microinfartos que provocan déficits neurológicos focales, sordera transitoria, disminución del nivel de consciencia y coma. El análisis del LCR revela concentraciones elevadas de proteínas y pleocitosis linfocítica o polimorfonuclear en aproximadamente el 30% de los pacientes y niveles bajos de glucosa en menos del 10%. El electroencefalograma muestra alteraciones difusas, que pueden persistir durante toda la convalecencia. Las hemorragias en forma de llama, la hiperemia venosa o la oclusión arterial en la exploración oftalmoscópica son indicativas de vasculitis retiniana.

Diagnóstico

R. rickettsii puede demostrarse por inmunofluorescencia directa o tinción con inmunoperoxidasa de una muestra de biopsia cutánea en los pacientes que presentan exantema. Los resultados de otras pruebas de laboratorio pueden mostrar anemia, trombocitopenia, coagulopatía, hiponatremia y degradación del tejido muscular. Las pruebas serológicas sirven para confirmar retrospectivamente el diagnóstico.

La rickettsiosis exantemática y otras infecciones producidas por rickettsias pueden distinguirse mediante pruebas específicas de otras causas de meningoencefalitis asociadas con exposición a insectos que cursan con exantema o fiebre episódica. Así, el diagnóstico diferencial con la meningococcemia se hace mediante hemocultivo y cultivo del LCR; con la fiebre hemorrágica vírica o sarampión hemorrágico, mediante serología; con la borreliosis y tularemia, mediante hemocultivo; con la leptospirosis, por la evidencia clínica o de laboratorio de miositis y hepatitis; con la enfermedad de Lyme, mediante pruebas serológicas; con la malaria, mediante gota de sangre; con la sífilis secundaria, mediante pruebas serológicas; con el síndrome de shock tóxico, mediante hemocultivo o cultivo vaginal, y con la púrpura trombocitopénica y la vasculitis de mediación inmunitaria, mediante los marcadores serológicos de las enfermedades colagenovasculares.

Tratamiento

El tratamiento de la rickettsiosis exantemática consiste en tetraciclina por vía intravenosa u oral (25-50 mg por kg al día) o cloranfenicol (50-75 mg por kg al día) en cuatro dosis, o doxiciclina por vía oral (100 mg dos veces al día durante 7 días, y 2 días más, una vez que el paciente está afebril).

Otras rickettsiosis

El agente causal del tifus murino es *R. typhi*. El microorganismo lo portan las ratas en todo el mundo y transmitido a los humanos por la picadura de la pulga. En las fases iniciales de la enfermedad se observa fiebre, cefalea, mialgia, náuseas y exantema en el tronco en el 18% de los pacientes. Puede aparecer sintomatología neurológica, como confusión, somnolencia, crisis epilépticas, ataxia y déficits focales. El diagnóstico se basa en la sospecha clínica. La reacción de Weil-Felix es la misma que en el caso del tifus transmitido por piojos. El tratamiento consiste en cloranfenicol, tetraciclina o doxiciclina.

La fiebre Q es una enfermedad febril aguda o crónica que se observa en todo el mundo. El patógeno causal es *Coxiella burnetii*. Los reservorios se encuentran en el ganado bovino, ovino y caprino. Si bien *C. burnetii* pertenece a la familia de las rickettsias, la infección causada por este microorganismo difiere de las causadas por otras rickettsias en que, en este caso, se transmite por vía aérea, hay ausencia de exantema en el cuadro clínico y falta de reacción cruzada con los anticuerpos para *Proteus* OX. El síndrome clínico característico consiste en neumonía o hepatitis atípica. También puede observarse endocarditis, osteomielitis vertebral y manifestaciones neurológicas, tales como meningitis aséptica y encefalitis. El diagnóstico se realiza mediante ELISA o pruebas serológicas indirectas de inmunofluorescencia de anticuerpos. En raras ocasiones, *C. burnetii* se ha aislado en el LCR. La fiebre Q no complicada en fase inicial se trata con cloranfenicol, tetraciclina o doxiciclina. En caso de endocarditis, el tratamiento se realiza con rifampicina, trimetoprim/sulfametoxazol o tetraciclina. Existe una vacuna formalinizada para las personas con exposición laboral.

Erliquiosis

Las erliquiosis son infecciones zoonóticas transmitidas por una bacteria intraleucocítica muy relacionada con las rickettsias, que primero fue descubierta como un patógeno canino. Actualmente, dos especies distintas de *Ehrlichia* se han asociado con enfermedades humanas, tales como la meningitis de verano en Estados Unidos. En Japón se ha descubierto una tercera especie que produce una enfermedad parecida a la mononucleosis.

En Estados Unidos la máxima incidencia se observa en verano y otoño. Los pacientes presentan fiebre, cefalea, mialgia, exantema y antecedentes de picadura de garrapata. En algunos casos, la única manifestación clínica de la enfermedad es la meningitis. Algunas de las complicaciones más graves son la insuficiencia renal, la coagulación intravascular diseminada, la cardiomegalia, las infecciones oportunistas, las crisis epilépticas, la encefalopatía y el coma.

La mayoría de los pacientes presenta grados variables de leucocitopenia, trombocitopenia o anemia y alteraciones leves o moderadas de las enzimas hepáticas. El diagnóstico se hace en función de los datos clínicos y epidemiológicos. Es necesario un índice elevado de sospecha clínica. El análisis del suero en la fase tanto aguda como de convalecencia confirma el diagnóstico. La infección en sus fases iniciales puede confirmarse mediante pruebas basadas en la PCR.

El tratamiento consiste en la administración de doxiciclina por vía oral o intravenosa, 100 mg 2 veces al día durante 7 días (Maender y Tying, 2004).

Bartonelosis

La fiebre de Oroya y la verruga peruana son dos formas de la misma enfermedad, la bartonelosis, causada por *Bartonella bacilliformis*. Estas dos formas clínicas se asociaron con la bartonelosis debido al experimento de autoinoculación realizado por el estudiante de medicina peruano Daniel Carrión, quien murió cuando, con la ayuda de un compañero, se inyectó una sustancia extraída de las lesiones cutáneas de la verruga peruana. Carrión contrajo la fiebre de Oroya. Por este motivo, la bartonelosis también se conoce con el nombre de enfermedad de Carrión. La fiebre de Oroya se asocia con encefalitis y trombosis venosa cerebral, y la verruga peruana, con nódulos intracraniales. Estas enfermedades se observan en los valles de los ríos que discurren por la ladera occidental de los Andes, en Perú, Ecuador y Colombia, entre los 610 y 2.440 metros de altitud. El mosquito es el insecto transmisor.

B. bacilliformis puede detectarse en los eritrocitos durante la fase aguda febril y en las preparaciones para microscopia procedentes de la verruga. El diagnóstico diferencial de la fiebre de Oroya incluye la malaria, el tífus y la fiebre tifoidea. El fármaco de primera elección es el cloranfenicol (4 g al día en varias dosis durante al menos 7 días). Las alternativas son la penicilina, la tetraciclina, la estreptomycin y el cotrimoxazol.

ZOONOSIS Y OTRAS ENFERMEDADES RELACIONADAS

Brucelosis

La brucelosis es una zoonosis causada por varias especies de *Brucella* (*B. melitensis*, *B. abortus* y *B. suis*). Es una enfermedad sistémica que cursa con fiebre, osteopatías y artropatías (artritis, sacroileitis, espondilitis, osteomielitis) y alteraciones respiratorias, gastrointestinales, cardíacas y neurológicas. Suele ser una afectación de los animales tanto domésticos como salvajes y se transmite al hombre por ingestión de leche infectada no pasteurizada, por vía aérea o por contacto con animales o productos animales infectados. La enfermedad se observa en todo el mundo, pero es más prevalente en el área del Mediterráneo, Oriente Próximo, India e Iberoamérica. En Estados Unidos es una enfermedad infrecuente, con menos de 100 casos al año desde 1990.

Los primeros síntomas suelen ser cansancio, sensación de que el sudor huele mal, disgeusia y depresión. Si no se trata, aparecen episodios de fiebre en ciclos de 2-4 semanas. La meningitis puede ser una manifestación clínica inicial o aparecer en las fases avanzadas de la enfermedad. También se ha documentado meningitis aguda o crónica, encefalitis, enfermedad meningovascular, alteraciones multifocales de la sustancia blanca, abscesos epidurales y cerebrales, empiema subdural, hipertensión intracraneal, rotura de aneurismas micóticos, hidrocefalia, papiledema, neuropatía de los pares craneales, psicosis, parkinsonismo, radiculopatías (generalmente lumbosacras), mielopatía, neuropatía periférica y miositis. En aproximadamente el 2% de los casos se observa endocarditis.

En las áreas endémicas, la brucelosis figura en el diagnóstico diferencial de casi todas las enfermedades neurológicas. El diagnóstico

definitivo se hace mediante aislamiento de las brúcelas a partir de la sangre, la médula ósea u otros tejidos. Dado que el microorganismo es difícil de cultivar, el diagnóstico se basa en: 1) resultados positivos en la prueba de aglutinación para *Brucella* o en ELISA con títulos elevados de anticuerpos en la sangre; 2) resultados positivos en el análisis del LCR con pleocitosis linfocítica, niveles elevados de proteínas y niveles bajos o normales de glucosa, y 3) respuesta al tratamiento.

La brucelosis no complicada se trata con doxiciclina por vía oral (200 mg al día), junto con estreptomycin por vía intramuscular (1 g al día) durante 12 semanas, u otro aminoglucósido durante las primeras 4 semanas, seguido después de rifampicina (10-15 mg/kg al día) durante 4-8 semanas más. La neurobrucelosis, la endocarditis y otras alteraciones graves de los órganos o huesos se tratan con una combinación de doxiciclina, rifampicina y un aminoglucósido durante al menos 12 semanas. Los niños menores de 8 años se tratan con trimetoprim/sulfametoxazol en combinación con un aminoglucósido y rifampicina. Se han utilizado los corticosteroides como tratamiento adyuvante de la vasculitis y las enfermedades desmielinizantes asociadas con la brucelosis.

Carbunco

El carbunco es una enfermedad causada por el bacilo grampositivo *Bacillus anthracis*. Se trata generalmente de una infección de los animales herbívoros contraída por contacto con las esporas del bacilo presentes en la tierra. Aunque no con mucha frecuencia, el carbunco puede causar meningitis hemorrágica en humanos después de la exposición a animales o productos animales infectados. Las tres formas clínicas principales de la enfermedad son la cutánea, la respiratoria y la gastrointestinal (Swartz, 2001). La meningitis se observa en menos del 5% de los casos. El ataque bioterrorista en Estados Unidos en otoño de 2001 demostró nuestra necesidad de conocer la meningitis por carbunco y su tratamiento (Sejvar et al, 2005). La mortalidad por carbunco inhalado durante el episodio de 2001 fue sustancialmente inferior a la descrita históricamente (Holty et al, 2006). Para poder realizar el diagnóstico de meningitis por carbunco, debe existir un foco primario de infección, tal como una lesión del carbunco cutáneo o infección pulmonar, además de presencia de *B. anthracis* en la sangre y el LCR. El tratamiento consiste en bencilpenicilina (4 millones de unidades cada 4-6 horas durante 7-10 días).

Peste

La peste es una enfermedad causada por *Yersinia pestis*. Se trata de una infección zoonótica de los roedores salvajes, transmitida a los humanos por la picadura de pulgas infectadas. La meningitis es una manifestación poco frecuente de la peste y suele tratarse de una complicación de la peste bubónica, especialmente cuando las bubas se localizan en la axila. La infección en humanos se manifiesta por linfadenitis febril (peste bubónica), septicemia, neumonía o meningitis. La mayoría de los casos de meningitis asociada con la peste se deben a un tratamiento inadecuado de la peste bubónica, la cual aparece a los 9-15 días de terminado el tratamiento; sin embargo, también se observan casos de meningitis primaria. *Y. pestis* puede encontrarse en la tinción y en el cultivo del LCR. El tratamiento de la infección primaria consiste en estreptomycin (30 mg/kg al día en dos dosis por vía intramuscular durante 10 días). La meningitis asociada con la peste se trata con cloranfenicol por vía intravenosa, 25 mg/kg inicialmente, seguido por 60 mg/kg al día en 4 dosis durante 10 días, bien solo o en combinación con estreptomycin.