

Tularemia

La tularemia (fiebre del conejo, fiebre de la mosca de venado, enfermedad de Ohara, yatooby) es una enfermedad infecciosa de los roedores causada por *Francisella tularensis*. Se transmite a los humanos por la picadura de los insectos, el contacto con animales infectados, la ingestión de carne o agua infectadas o por la inhalación de aire o polvo infectados. *F. tularensis* causa un cuadro febril agudo. La presentación clásica consiste en úlceras glandulares, alteraciones oculoglandulares, neumonía, alteraciones faríngeas y abdominales y síntomas tifoideos (septicemias). La diseminación del patógeno en el interior del organismo puede dar lugar a meningitis o encefalitis con pleocitosis mononuclear, concentraciones elevadas de proteínas y concentraciones bajas de glucosa. Se ha informado de casos de síndrome de encefalitis y síndrome de Guillain-Barré junto con neumonía y pleuritis. La sospecha clínica y las pruebas serológicas contribuyen al diagnóstico. El cultivo y el aislamiento de *F. tularensis* son difíciles. La estreptomina (1 g al día por vía intramuscular durante 10-14 días) es el tratamiento más eficaz. Una alternativa posible a la estreptomina es la gentamicina.

Pasteurellosis

Las pasteurelas son patógenos fundamentalmente animales, cuyo reservorio se encuentra en la nasofaringe y el tracto gastrointestinal de muchos animales domésticos, mamíferos salvajes y pájaros de todo el mundo. Estos microorganismos casi no producen nunca meningitis o absceso cerebral en humanos cuando la infección se disemina por todo el organismo. Las infecciones humanas por *Pasteurella* (generalmente *P. multocida*) pueden consistir bien en una infección focal de las partes blandas, secundaria a la mordedura de un animal, o bien en una infección respiratoria o bacteriemia. El diagnóstico se realiza mediante el cultivo del patógeno causal a partir de una herida, esputo o LCR. El tratamiento consiste en penicilina.

Muermo

El muermo es fundamentalmente una infección equina provocada por *Pseudomonas mallei*. Ocasionalmente, puede infectar a los humanos. La infección en el hombre cursa con supuración, linfadenopatía y enfermedad pulmonar. En el 25% de los casos se observa meningitis o absceso cerebral. El paciente suele tener antecedentes de contacto con caballos, muías, asnos o burros. La transmisión al hombre se produce a través de una herida en la piel o en las mucosas que entra en contacto con la úlcera supurativa del animal. El diagnóstico se realiza mediante examen microscópico del exudado. El tratamiento consiste en la administración de sulfadiazina en una pauta de 100 mg/kg al día en dos dosis durante 3 semanas.

Melioidosis

La melioidosis es una enfermedad causada por un saprófito ampliamente presente en la tierra denominado *Pseudomonas pseudomallei*. Se trata de una enfermedad infecciosa de los animales parecida al muermo. En los seres humanos, la infección, una vez diseminada por todo el organismo, se puede complicar con meningitis o absceso cerebral. Se ha planteado, aunque aún no se ha podido demostrar, que el patógeno inocula una toxina que afecta al SNC, la cual provocaría meningitis séptica, encefalitis del tronco cerebral, debilidad respiratoria o bulbar y neuropatía motora periférica de tipo Guillain-Barré, en ausencia de infección directa del SNC.

Debe sospecharse melioidosis en el paciente con hallazgos radiológicos sugestivos de TBC en los que no se puede encontrar la bacteria de la tuberculosis en las pruebas de tinción. La melioidosis se diagnostica mediante la identificación del organismo causal con tinción bacteriológica y técnicas de cultivo. Los pacientes son seropositivos en las pruebas de ELISA de fluorescencia indirecta de anticuerpos. Las formas septicémicas de la enfermedad se tratan con trimetoprim/sulfametoxazol en combinación con ceftazidima (120 mg/kg al día, primero por vía intravenosa durante 2 semanas y luego por vía oral durante 6 meses).

Linforreticulosis benigna (enfermedad por arañazo de gato)

La linforreticulosis benigna (enfermedad por arañazo de gato) consiste en una adenitis regional progresiva de evolución lenta causada por *Bartonella henselae* o, con menos frecuencia, por *Afipia felis*. En los pacientes inmunocompetentes la enfermedad se asocia con meningitis aséptica y en los infectados por el VIH, con encefalitis, mielitis y radiculoneuritis. Se conocen varias formas clínicas de la linforreticulosis benigna. Los pacientes inmunocompetentes pueden presentar uno o varios episodios de bacteriemia que cursan con fiebre, artralgia, cefalea y meningitis aséptica; sin embargo, en la mayoría de los casos, la enfermedad es autolimitada. Los pacientes infectados por el VIH con infección por *B. henselae* diseminada pueden presentar angiomatosis bacilar (lesiones cutáneas neovasculares proliferativas), que se parecen a los estigmas cutáneos de la verruga peruana y al sarcoma de Kaposi, alteraciones oculoglandulares con adenitis preauricular, granulomas de la conjuntiva o de los párpados, anemia, hepatoesplenomegalia y encefalomiелitis. Se ha conseguido el aislamiento del patógeno mediante cultivo directo en placas de Petri de tejido homogeneizado de las lesiones accesibles, pero el cultivo de *Bartonella* spp. es técnicamente difícil y lento. Se pueden utilizar las pruebas ELISA y la amplificación mediante PCR a partir de tejido infectado. Para el tratamiento de la encefalitis, se recomienda gentamicina por vía intravenosa y doxiciclina, eritromicina o ciprofloxacina por vía oral para tratar la angiomatosis bacilar.

Fiebre por mordedura de rata

La fiebre por mordedura de rata es una enfermedad febril sistémica causada por *Streptobacillus moniliformis*, que se transmite al hombre por la mordedura de la rata u otros roedores de pequeño tamaño. La enfermedad cursa con exantema o lesiones de la piel en forma de púrpura, poliartralgias asimétricas y artritis séptica. Pueden aparecer complicaciones, tales como meningitis, absceso cerebral, endocarditis o miocarditis. El diagnóstico se realiza mediante la visualización o el cultivo del microorganismo causal a partir de sangre, líquido sinovial o material purulento. El tratamiento consiste en penicilina (4 millones de unidades de bencilpenicilina cada 4-6 horas), estreptomina (1 g intramuscular diario durante 7-10 días) o, en el caso de los pacientes alérgicos a la penicilina, una cefalosporina.

INFECCIONES ESTAFILOCÓCICAS

Síndrome del shock tóxico

El síndrome del shock tóxico (TSS, según sus siglas en inglés) está epidemiológicamente relacionado con varias cepas toxígenas de *Staphylococcus aureus*. La enfermedad es multisistémica y cursa con exantema

con descamación, especialmente en las palmas de las manos y las plantas de los pies, fiebre elevada, shock hipovolémico, vómitos o diarrea, insuficiencia renal, hiperemia de la superficie de las mucosas, trombocitopenia, alteraciones de las enzimas hepáticas, mialgia y encefalopatía. El agente causal son varias exotoxinas, principalmente la toxina TSS-1 (TSST-1), producidas por *S. aureus*, un microorganismo que pueden aislarse en los pacientes que presentan TSS. La enfermedad se ha documentado en niños, en mujeres que usan tampones de gran absorción durante la menstruación y en individuos sometidos a intervenciones quirúrgicas ginecológicas y de otro tipo. Las complicaciones neurológicas parecen ser frecuentes en el TSS no relacionado con la menstruación.

Se han descrito confusión, desorientación, agitación y somnolencia no relacionadas con alteraciones metabólicas o anóxicas. Otras manifestaciones neurológicas de la enfermedad son cefalea, alteraciones electroencefalográficas generalizadas, dificultad para concentrarse, alteraciones mnésicas y otros déficits cognitivos. El LCR suele ser normal. Las concentraciones séricas de creatinina están elevadas en más del 50% de los pacientes y se relacionan con la gravedad de la miositis tóxica y la debilidad del paciente durante la fase de convalecencia. Si bien *S. aureus* puede cultivarse a partir de la sangre, las secreciones vaginales o muestras de heridas y cultivos aislados para demostrar la producción de TSST-1, el TSS se define fundamentalmente por sus características clínicas. Durante el proceso diagnóstico, deben excluirse otras enfermedades febriles que cursan con exantema, tales como la rickettsiosis exantemática (fiebre de las Montañas Rocosas), la leptospirosis, la meningococemia, la septicemia por gramnegativos, las virosis exantemáticas y las reacciones a medicamentos. El tratamiento se realiza mediante la reposición de la volemia y la administración de un antibiótico antiestafilocócico resistente a la β -lactamasa, o bien con la administración de clindamicina, 900 mg por vía intravenosa cada 8 horas durante 10-14 días.

Piomiositis tropical

La piomiositis tropical es un síndrome subagudo causado por una infección estafilocócica. Se caracteriza por la aparición espontánea de un absceso bacteriano en las uniones de las fascias de los grandes músculos esqueléticos. Representa entre el 3 y el 4% de todas las hospitalizaciones quirúrgicas en los países del África subsahariana. Si bien la piomiositis estafilocócica en su fase inicial puede responder al tratamiento con una penicilina antiestafilocócica o a la vancomicina, en la mayoría de los casos es necesario proceder al drenaje quirúrgico del absceso. En las regiones de clima templado, se observa una forma diferente de la piomiositis (hiperaguda), causada por una infección estafilocócica del grupo A P-hemolítico. Este tipo de piomiositis es generalmente el signo inicial de una infección diseminada que puede provocar la muerte del paciente denominada TSS estafilocócico. El tratamiento consiste en penicilina o ampicilina, una cefalosporina de tercera generación, drenaje quirúrgico y medidas de apoyo con aumento de la volemia.

INFECCIONES POR BACTERIAS FILAMENTOSAS (ACTINOMICETOSIS)

Nocardiosis

La nocardiosis es una enfermedad local o diseminada, causada por los actinomicetos aerobios *Nocardia asteroides*, *N. otitidiscaurium*

y *N. brasiliensis*, que son patógenos saprófitos que viven en la tierra. La infección se disemina por inhalación, lesiones abiertas de la piel, intestino y procedimientos odontológicos. La primoinfección se manifiesta normalmente como una neumonía con lesiones cavitarias en el pulmón, pero también se observa sinusitis, queratitis, abscesos y fistulas cutáneas, artritis séptica y artrosis vertebral (Corti y Villafañe-Fioti, 2003). Una vez diseminada por todo el organismo, la enfermedad suele afectar al SNC. Las complicaciones neurológicas son absceso cerebral, meningitis y, pocas veces, meningitis hemorrágica. Las manifestaciones neurológicas aparecen en aproximadamente un tercio de los pacientes con lesiones pulmonares. En el 5-7% de los casos se observa infección primaria del SNC. En las pruebas de neuroimagen los abscesos cerebrales en muchas ocasiones son estructuras multiloculadas complejas con extensiones satélites y tienden a horadar los ventrículos o a extenderse al espacio subaracnoideo, por lo que la meningitis está generalmente asociada con abscesos.

En el esputo, el drenaje de las fistulas y las muestras histológicas, *Nocardia* spp. aparece como una bacteria débilmente grampositiva, que se ramifica mediante filamentos. Las concentraciones densas de *Nocardia* tienen el aspecto de las letras chinas. Cuando se realiza tinción con procedimientos acidorresistentes, los resultados son parcialmente positivos. Dado que la nocardiosis es una infección con un curso variable y muchas veces crónico, puede requerirse tratamiento con trimetoprim/sulfametoxazol durante meses. Se recomienda administrar trimetoprim por vía intravenosa (15 mg/kg al día) y sulfametoxazol (75 mg/kg al día), el equivalente a dos comprimidos de doble dosis cada 8 horas. Los fármacos de segunda elección son minociclina, imipenem o un aminoglucósido en combinación con una cefalosporina de tercera generación.

Actinomicosis

La actinomicosis se caracteriza por la aparición de abscesos que cruzan los planos de las fascias y forman senos. Es una causa infrecuente de absceso cerebral. Se trata de una enfermedad causada por una serie de anaerobios grampositivos o bacilos microaerófilos (generalmente de los géneros *Actinomyces israelii* y *A. arachnia*, que colonizan la flora normal de la boca y del tracto genital femenino). La mayoría de las infecciones son cervicofaciales, torácicas, abdominales o pélvicas. La actinomicosis cervicofacial es la forma clínica más común y puede aparecer después de un procedimiento odontológico o un traumatismo de la mucosa oral. Puede también ser una complicación de la caries dental o de una enfermedad periodontal; sin embargo, se observan casos en los que no existen antecedentes de traumatismo ni de factores de predisposición. Los abscesos, los senos de drenaje y el exudado contienen gránulos de color amarillo, denominados gránulos de azufre. Los actinomicetos alcanzan el cerebro por extensión directa de la infección orocervicofacial o por diseminación hematológica. El absceso cerebral es la complicación neurológica más frecuente y puede ser solitario o múltiple. En las pruebas de neuroimagen, se pueden visualizar como un área de realce en forma de anillo (Fig. 57A.10) o como un área de realce más homogénea. En algunos casos, se observa meningitis crónica secundaria a la extensión de la infección desde un foco parameningeo extracranial o desde un absceso parameningeo o paraventricular. También se ha descrito absceso epidural medular, trombosis del seno dural y empiema subdural de la médula espinal.

Los estudios macro y microscópico del pus y de los gránulos, seguimientos de cultivo, establecen el diagnóstico. La actinomicosis es una enfermedad parecida a la nocardiosis, pero en esta última no se ob-



FIGURA 57A. 10 Actinomicosis. RM coronal potenciada en T1 después de la administración de gadolinio que muestra lesión multiloculada con realce en forma de anillo en un paciente con diseminación intracerebral de los abscesos producidos por actinomicosis con origen en una infección del cráneo. La afectación craneal se demuestra por la reabsorción grasa normal en la médula del hueso (*flecha*).

serva formación de gránulos en las vísceras. Por otro lado, la actinomicosis puede afectar a pacientes inmunocompetentes, mientras que la nocardiosis es una enfermedad de individuos inmunodeprimidos. El tratamiento de la actinomicosis consiste inicialmente en 18-24 millones de unidades al día en varias dosis de penicilina por vía intravenosa durante 2-6 semanas, seguido de penicilina o amoxicilina por vía oral durante 6-12 meses. Pueden estar indicados el drenaje y la escisión quirúrgicos. La clindamicina penetra bien en el hueso y, en los casos de afectación ósea, puede ser el fármaco de elección.

INFECCIONES POR BACTERIAS ENTÉRICAS

Salmonelosis

Las especies *Salmonella* son una causa frecuente de meningitis neonatal. Están también asociadas con absceso cerebral, empiema subdural y bacteriemia recidivante en pacientes infectados por el VIH. *Salmonella typhi* y *S. paratyphi* son patógenos que producen fiebre entérica, infección vascular (endotelial) que provoca fistulas aortoduodenales y esta-

dos crónicos de portador. La coagulación intravascular diseminada es una complicación de los casos graves de infección por salmonela. Las principales manifestaciones atípicas de la infección son neumonitis, pericarditis, sacroileitis, artritis y osteomielitis, siendo esta última especialmente frecuente en los pacientes con hemoglobinopatía drepanocítica. Hasta hace poco, se utilizaba cloranfenicol para el tratamiento de la fiebre tifoidea, sin embargo, dado que se han detectado en América Latina, Oriente Próximo y en el sur y el sudeste asiáticos brotes asociados con cepas resistentes, el tratamiento de elección en estas zonas geográficas consiste en ciprofloxacina para adultos (500 mg por vía oral dos veces al día durante 10-14 días) y ceftriaxona para niños (100 mg/kg al día por vía intravenosa o intramuscular) y adultos (1-2 g al día durante 10-14 días). Los antibióticos combinados con corticosteroides durante las primeras 48 horas de la enfermedad pueden mejorar el desenlace clínico en algunos pacientes en estado crítico que presentan *delirium*, estupor, shock o coma.

Shigelosis

Las especies *Shigella* pertenecen a la familia de las *Enterobacteriaceae* y de los patógenos de la disentería bacilar. Se piensa que estas especies causan la encefalopatía tóxica mortal en los niños mediante la toxina Shiga. Este tipo de encefalopatía se presenta clínicamente con cefalea repentina, edema cerebral y descompensación neurológica de evolución rápida, que comienza entre 6 horas y varios días después del inicio de la enfermedad diarreica. La shigelosis se diagnostica mediante cultivo de las heces. La enfermedad entérica y sistémica se trata con ciprofloxacina (500 mg por vía oral dos veces al día en adultos durante 1 a 5 días) o trimetoprim/sulfametoxazol (160 mg de trimetoprim y 800 mg de sulfametoxazol por vía oral dos veces al día en adultos) y medidas de apoyo. Sin embargo, los antibióticos pueden no tener ningún efecto sobre la enfermedad neurológica.

Campylobacteriosis

Campylobacter es una de las bacterias patógenas más frecuentes en los seres humanos en todo el mundo. Causa enfermedades agudas tanto entéricas como sistémicas. Las fuentes de la infección son la leche no hervida, el agua y las aves de corral. *Campylobacter jejuni* es el patógeno más frecuente precedente al síndrome de Guillain-Barré y representa entre un 20 y un 40% de todos los casos. El inicio del síndrome de Guillain-Barré tiene lugar generalmente a las 2-3 semanas de la enfermedad diarreica y se observa en 1 de cada 1.000-2.000 infecciones por *Campylobacter*. La presencia de anticuerpos anti-GMj en los pacientes con síndrome de Guillain-Barré infectados por *C. jejuni* de Penner del serogrupo 19 y de anticuerpos gangliósidos anti-GQ1b en los pacientes con la variante de Miller-Fisher infectados por *C. jejuni* de Lior del serogrupo 7 ha conducido a la hipótesis de que los lipopolisacáridos de estos *Campylobacter* causan enfermedad neuropática mediante mimetismo molecular (Yuki y Odaka, 2005). La infección por *Campylobacter* se diagnostica por el aislamiento e identificación del microorganismo a partir de la sangre o las heces. Las mayoría de las cepas pueden tratarse con eritromicina (250 mg por vía oral cuatro veces al día durante 5-7 días).

Enfermedad de Whipple

El agente causal de la enfermedad de Whipple es *Tropheryma whippelii*. Se trata de una afectación multisistémica, caracterizada por alteraciones gastrointestinales (dolor abdominal, diarrea, pérdida de

peso), artritis, linfadenopatía, síntomas addisonianos (hipotensión arterial, astenia, hiperpigmentación de la piel) y una serie muy amplia de manifestaciones neurológicas, tales como demencia, miórritmia oculofaciomasticatoria, oftalmoplejía supranuclear, meningitis, neuropatía y miopatía (Muir-Padilla y Myers, 2005). En su forma clásica, cursa con alteraciones gastrointestinales y neurológicas coexistentes y el diagnóstico se hace mediante la identificación de los bacilos periódicos positivos para la prueba de Schiff en los macrófagos de los tejidos obtenidos mediante biopsia del duodeno o del yeyuno. La biopsia cerebral, en la que se observa material periódico positivo para la prueba de Schiff, se ha utilizado para establecer el diagnóstico en los casos en los que no hay afectación gastrointestinal coexistente. La enfermedad de Whipple tiene otras muchas formas de presentación clínica y en el diagnóstico diferencial deben incluirse, entre otras, la sarcoidosis, las enfermedades colagenovasculares, los síndromes de malabsorción intestinal, la enfermedad de Addison, la demencia frontotemporal, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la parálisis supranuclear progresiva y la encefalopatía de Wernicke. El tratamiento consiste en trimetoprim/sulfametoxazol a doble dosis por vía oral (160 mg de TMP y 800 mg de SMX) dos veces al día durante un año. En los casos graves se administra trimetoprim/sulfametoxazol tres veces al día durante las 2 primeras semanas combinado con ácido folínico (5 mg/día). Otras opciones de tratamiento para los pacientes que no responden adecuadamente a esta terapia son cloranfenicol por vía oral, ceftriaxona por vía parenteral o penicilina.

PATÓGENOS DEL APARATO RESPIRATORIO

Enfermedades por *Chlamydia*

Las tres especies *Chlamydia* (*Chlamydia psittaci*, *C. trachomatis* y *C. pneumoniae*) son patógenos humanos. Las infecciones producidas por *C. psittaci* son las asociadas con más frecuencia a complicaciones neurológicas.

La psitacosis (u ornitosis) es una infección causada por *C. psittaci* que los pájaros transmiten a los humanos por vía aérea. Las manifestaciones clínicas de presentación son fiebre, tos, mialgia, cefalea y hepatomegalia. Ocasionalmente, se observa parálisis de los pares craneales, mielitis, meningoencefalitis, crisis epilépticas y ataxia cerebela. El LCR contiene pocos o ningún linfocito y concentraciones normales de proteínas, aunque se han documentado concentraciones elevadas en los casos de mielitis. La enfermedad se diagnostica mediante pruebas serológicas y se trata con tetraciclina o eritromicina por vía oral (500 mg cuatro veces al día durante 10-14 días). Si el diagnóstico no es concluyente, es preferible utilizar eritromicina, ya que cubre *Legionella* y *Mycoplasma*, microorganismos que causan también neumonías atípicas con síntomas neurológicos.

C. trachomatis causa enfermedades oculares y venéreas. El tratamiento consiste en eritromicina o tetraciclina, 500 mg cuatro veces al día durante 7-10 días.

Micoplasmosis

Los micoplasmas humanos son *Mycoplasma pneumoniae*, *M. hominis*, *M. urealyticum* y *M. genitalium*. *M. pneumoniae* causa infecciones respiratorias y es responsable de la mayoría de las micoplasmosis de importancia clínica. La mayoría de las veces las manifestaciones clínicas de presentación son enfermedad sistémica, tos y fiebre. Las manifestaciones extrapulmonares son exantema, alteraciones cardíacas, artroalgia,

enfermedades vasculares (fenómeno de Raynaud, oclusión de la arteria carótida interna, accidente vascular cerebral) y síndromes neurológicos (meningitis aséptica, meningoencefalitis, leucoencefalitis, mielitis transversa, síndromes del tronco cerebral, síndrome de Guillain-Barré y neuropatía periférica). El diagnóstico se basa en el cuadro clínico y puede confirmarse mediante demostración de aglutininas en frío o anticuerpos de fijación del complemento. El tratamiento consiste en eritromicina (500 mg cada 6 horas en adultos, 1 g al día en niños mayores y 30 a 50 mg/kg al día en niños pequeños, durante 21 días). La tetraciclina es una alternativa a la eritromicina en adultos y niños de más de 8 años.

Legionelosis

Legionella pneumophila causa la legionelosis neumófila (enfermedad de los legionarios), que puede complicarse con miositis, encefalitis y meningitis. El agente causal se transmite a los humanos desde su hábitat acuático natural por vía aérea o gotas transportadas por el aire, especialmente en lugares en los que se utiliza aire acondicionado o humidificadores. La legionelosis neumófila se caracteriza por neumopatía leve, moderada o grave, enfermedad gastrointestinal, hiponatremia, mialgia o miositis y encefalomielitis. La encefalopatía se manifiesta por alteraciones mentales y es la complicación neurológica más frecuente. También se ha documentado ataxia, parálisis de los pares craneales, alteraciones inflamatorias leves del SNC y alteraciones electroencefalográficas. El diagnóstico se debe sospechar en un paciente con neumonía y esputo purulento con pocos microorganismos o ninguno en la tinción de Gram que no responde al tratamiento con antibióticos aminoglucósidos o (3-lactámicos. El diagnóstico se hace mediante cultivo, pruebas serológicas o sonda de ADN. El tratamiento consiste en eritromicina (1 g por vía intravenosa cada 6 horas hasta que se observe mejoría clínica, seguido de 2 g por vía oral al día en varias dosis durante 3 semanas). La claritromicina, la doxiciclina, la ciprofloxacina y la rifampicina son alternativas a la eritromicina.

Tos ferina

Bordetella pertussis es el agente causal de la tos ferina. Se trata de una infección de las vías respiratorias superiores que cursa con tos paroxística y dificultad respiratoria. La tos ferina es una enfermedad grave en los niños de menos de 1 año y está asociada con crisis epilépticas y encefalopatía. A cualquier edad, el aumento de las presiones intratorácica e intraabdominal, provocado por los accesos violentos de tos, puede producir hemorragias subconjuntivales, de la esclerótica o del SNC. El diagnóstico definitivo se hace mediante aislamiento de *B. pertussis*, pero, dado que este microorganismo es difícil de cultivar, se utiliza una definición de casos (tos de 2 semanas de duración como mínimo en el contexto de un brote epidémico). El tratamiento consiste en eritromicina (40-50 mg/kg al día durante 14 días). Puede ser necesario realizar quimioprofilaxis con eritromicina para las personas que viven con el paciente. Para la inmunización, se utiliza una vacuna compuesta por uno o más componentes del microorganismo combinados con la vacuna antidiftérica y antitetánica.

INFECCIONES CARDÍACAS

Endocarditis

El 3% de las embolias cerebrales procedente de cualquier fuente da lugar a endocarditis infecciosa. Los patógenos más frecuentes son los

enterococos. *Streptococcus viridans*, *S. aureus*, *S. epidermidis* y *Pseudomonas aeruginosa*. En al menos un tercio de todos los casos de endocarditis infecciosa se observa embolismo cerebral, generalmente en la zona irrigada por la arteria cerebral media. Durante la fase activa de la endocarditis, pueden aparecer infartos cerebrales asépticos o hemorrágicos, arteritis, abscesos cerebrales únicos o múltiples, aneurismas micóticos (generalmente localizados en las bifurcaciones de las ramas distales de la arteria cerebral media), hemorragia subaracnoidea o intraparenquimatosa, meningitis y pleocitosis asintomática del LCR.

El hemocultivo es una prueba diagnóstica de gran importancia para la endocarditis, pero puede dar resultados negativos en el 5-30% de los casos, por las siguientes razones: endocarditis micótica, crecimiento lento de microorganismos difíciles de cultivar, tales como *Haemophilus*, variantes de estreptococos o *Brucella*, no cultivar patógenos intracelulares, tales como clamidias o rickettsias; endocarditis con afectación del lado derecho del corazón y tratamiento reciente con antibióticos. El análisis del LCR, cuando está clínicamente indicado, muestra la mayoría de las veces un aumento de los leucocitos polimorfonucleares, eritrocitos, concentraciones elevadas de proteínas y concentraciones normales de glucosa. El tratamiento consiste en antibióticos por vía parenteral durante al menos 4 semanas. La valvuloplastia está indicada en pacientes que han tenido más de un episodio importante de embolia o que no responden a la antibiótico-terapia. Los aneurismas micóticos pueden requerir neurocirugía.

Fiebre reumática

La fiebre reumática es una secuela de las infecciones producidas por los estreptococos del grupo A. Se diagnostica mediante uno o más criterios clínicos (carditis, poliartritis migratoria, nódulos subcutáneos, eritema *marginatum*, corea), junto con cultivo, evidencia de una infección por estreptococos del grupo A o títulos elevados de anticuerpos antiestreptolisina O. El corea infantil (corea de Sydenham) se observa en menos del 10% de los pacientes con fiebre reumática. El inicio puede seguir de inmediato a la primoinfección u ocurrir varios meses más tarde. De acuerdo con las directrices de la American Heart Association, incluso los pacientes que sólo presentan corea deben ser tratados con benzilpenicilina benzatínica profiláctica por vía intramuscular (1,2 millones de unidades una vez al mes) o con penicilina V por vía oral una vez al día para prevenir la recidiva de los episodios de fiebre reumática.

ENFERMEDADES CAUSADAS POR TOXINAS BACTERIANAS

Infecciones neurotóxicas causadas por clostridia: botulismo y tétanos

Clostridia es un bacilo anaerobio grampositivo estricto. Forma esporas resistentes que se encuentran por todas partes. Al contrario de lo que sucede con los patógenos que provocan enfermedades neurológicas mediante la inducción de inflamación o la formación de lesiones ocupantes de espacio, con el consiguiente daño tisular, varias especies de clostridia producen exotoxinas que entran en el sistema nervioso a través de uniones específicas situadas en las terminaciones de los nervios motores. Los síndromes clínicos resultantes consisten en alteraciones motoras que muchas veces se acompañan de disfunción del sistema nervioso autónomo. Por imperativo legal, el botulismo

y el tétanos tienen que ser comunicados a las autoridades sanitarias con el fin de iniciar la correspondiente investigación epidemiológica y obtener antisueros terapéuticos. El conocimiento de sus características clínicas facilita el diagnóstico precoz de estas enfermedades infrecuentes, pero tratables.

Botulismo

El botulismo es una enfermedad poco frecuente que cursa con debilidad aguda generalizada. Es el resultado del bloqueo de la transmisión colinérgica periférica producido por una neurotoxina extremadamente potente secretada por *Clostridium botulinum*. Las esporas de este microorganismo se diseminan en la tierra y en el agua. Existen siete serotipos de toxinas que se corresponden con las siete cepas hasta ahora conocidas de *C. botulinum*. Los serotipos A, B, E y, pocas veces F, provocan la enfermedad en los seres humanos. Los serotipos C y D provocan botulismo en animales y el serotipo G no parece ser patógeno ni en humanos ni en animales. El botulismo transmitido por los alimentos fue descrito en 1895 por Van Ermengen y tiene su origen en la ingestión de alimentos contaminados por la toxina preformada. El botulismo transmitido por las heridas fue descrito por primera vez en 1942 y se produce cuando una herida infectada libera directamente la toxina en los tejidos. La toxina producida *C. botulinum* que coloniza el intestino provoca el botulismo infantil. Con menos frecuencia, la colonización del intestino causa botulismo en los adultos con una alteración gastrointestinal preexistente, tal como la enfermedad intestinal inflamatoria o una intervención quirúrgica reciente en el intestino.

Patogenia y fisiopatología

La toxina del botulismo bloquea la liberación de acetilcolina en las sinapsis periféricas, lo que da lugar a las manifestaciones clínicas características de la enfermedad (parálisis y alteraciones del sistema nervioso autónomo). Con una mediana de dosis letal tan baja como

1 ng/kg en ratones, es la toxina más potente que se conoce. Al contrario de lo que sucede con las esporas de *C. botulinum*, la toxina se altera por el calor. Se sintetiza inicialmente como una única cadena de proteínas de 150 kD y contiene un único enlace de disulfuro. La proteólisis da lugar a cadenas pesadas (100 kD) y ligeras (50 kD). La región terminal C de las cadenas pesadas se une fuerte y específicamente a las membranas presinápticas, mientras que la región terminal N dirige la penetración de la toxina en la neurona motora. Una vez que ha penetrado en la neurona motora, no puede ser ya neutralizada mediante la administración terapéutica de anticuerpos. Después de la translocación a través de las membranas vesiculares hasta el interior del citosol, la escisión del enlace de disulfuro produce la liberación de la cadena ligera, que se encarga de la actividad catalítica de la toxina. La cadena ligera contiene una endopeptidasa de cinc que tiene como diana varias proteínas mediadoras en el proceso de exocitosis. De esta forma, la toxina desencadena un bloqueo irreversible en las sinapsis colinérgicas periféricas. La recuperación requiere la aparición de nuevos terminales nerviosos, lo que explica por qué el botulismo tiene un curso clínico tan prolongado.

Epidemiología

Aunque la enfermedad se observa en todas las zonas geográficas, cinco estados del oeste de Estados Unidos (California, Washington, Colorado, Nuevo México y Oregón) representan más del 50% de to-

dos los casos de brotes epidémicos de botulismo en ese país. El primer caso de botulismo infantil en Estados Unidos se comunicó a las autoridades sanitarias en 1976 y es en la actualidad la forma más frecuente de botulismo en ese país (Brook, 2007). Entre los adultos, el botulismo transmitido por los alimentos es mucho más frecuente que el transmitido por las heridas. Los brotes epidémicos se deben con más frecuencia a alimentos elaborados y conservados en casa que a los productos enlatados de fabricación industrial, siendo las verduras y hortalizas el tipo de alimento que transmite la enfermedad con más frecuencia. Desde finales de la década de 1980, el consumo de drogas por vía intravenosa, especialmente de heroína, se ha asociado con el botulismo transmitido por las heridas. La inyección subcutánea de drogas es la forma más peligrosa. Se trata de una vía de administración utilizada por adictos que no pueden administrarse la droga por vía intravenosa debido al deterioro de las venas. Existen datos de la relación entre el consumo de heroína por vía subcutánea y el aumento importante desde 1990 del botulismo transmitido por las heridas en California.

Manifestaciones clínicas

Cuando la toxina es ingerida o elaborada in situ mediante la colonización del intestino o una herida infectada, aparecen los síntomas iniciales del botulismo: diplopia, ptosis, disartria y disfagia. La debilidad extraocular y de la musculatura bulbar progresa rápidamente hasta afectar a las extremidades (normalmente de forma simétrica) y a los músculos respiratorios. El nivel de consciencia y las funciones cognitivas son normales, a no ser que aparezcan hipoxemia o hipercapnia secundarias a insuficiencia respiratoria. Se produce una disminución de los reflejos, los cuales incluso pueden estar abolidos. La sensibilidad es normal. Este conjunto de signos y síntomas es indicativo de bloqueo neuromuscular. En el botulismo, la alteración de la transmisión colinérgica afecta también a las sinapsis del sistema nervioso autónomo, como se demuestra por los siguientes signos: pupilas dilatadas poco reactivas, sequedad de boca, fleo paralítico y, ocasionalmente, bradicardia.

En el botulismo transmitido por los alimentos, los primeros síntomas son náuseas, vómitos, diarrea y manifestaciones neurológicas iniciales, generalmente a las 12-36 horas después de la ingestión de la toxina. Los síntomas gastrointestinales pueden ser menos perceptibles en las fases iniciales del botulismo transmitido por las heridas. Las manifestaciones clínicas del botulismo infantil varían mucho de un paciente a otro. Los síntomas más frecuentes en los bebés son estreñimiento, debilidad en el reflejo de succión, rechazo del alimento, llanto muy agudo y falta de respuesta a los estímulos del entorno. En muchos casos, el niño está hipotónico. El período de incubación oscila entre pocos días y un mes. Un pequeño porcentaje de muertes súbitas del lactante tiene su origen en el botulismo infantil. En esta forma de la enfermedad, se ha implicado la miel como el posible vector de las esporas de *C. botulinum*. El polvo es también un vector importante para las esporas de este microorganismo; sin embargo, en la mayoría de los casos de botulismo infantil no es posible identificar la fuente.

Diagnóstico

El diagnóstico diferencial del botulismo incluye otras causas de debilidad aguda generalizada. La preservación del nivel de consciencia y la ausencia de signos sensitivos o de las neuronas motoras superiores ayudan a descartar alteraciones agudas del tronco cerebral, tales como accidente vascular cerebral, síndromes desmielinizantes y en-

cefalitis. La parálisis descendente característica del botulismo se parece mucho a la variante de Miller-Fisher del síndrome de Guillain-Barré y presenta características clínicas de polineuropatía diftérica. Sin embargo, en el botulismo la sensibilidad es normal. También lo es el LCR. La electromiografía y los estudios de conducción nerviosa revelan alteraciones sugestivas de bloqueo neuromuscular presináptico, mientras que en las neuropatías desmielinizantes típicas del síndrome de Guillain-Barré y de la difteria se observan características electrofisiológicas específicas y, con frecuencia, concentraciones elevadas de proteínas en el LCR. La afectación pupilar y el fleo ayudan a distinguir el botulismo de la miastenia gravis que cursa con crisis miasténicas. Los estudios electrofisiológicos periféricos, especialmente la estimulación nerviosa repetida, en la miastenia gravis revelan defecto postsináptico en la transmisión neuromuscular (disminución con la estimulación lenta repetida; v. Capítulo 35B) y no las alteraciones electrofisiológicas presinápticas características del botulismo (incremento con la estimulación rápida repetida). El LCR normal y los signos oculares evidentes ayudan a distinguir el botulismo de la poliomiелitis, en la cual la pleocitosis es la norma y la debilidad extraocular y la ptosis son infrecuentes. Las parálisis producidas por las infecciones transmitidas por la picadura de las garrapatas también producen debilidad aguda generalizada, secundaria a una alteración de la transmisión neuromuscular presináptica, pero la debilidad generalmente es ascendente y quedan preservados los músculos extraoculares. La parálisis producida por toxicidad inducida por el marisco y por intoxicación por organofosforados deben también incluirse en el diagnóstico diferencial del botulismo. La intoxicación por organofosforados desencadena un síndrome en el cual predominan las características colinérgicas en vez de las anticolinérgicas. El diagnóstico diferencial del botulismo infantil incluye la septicemia, la neumonía, el marasmo, la desnutrición, el retraso del desarrollo, la miastenia, la poliomiелitis, el síndrome de Guillain-Barré, la encefalitis del tronco cerebral, la meningitis, el hipotiroidismo y las metabopatías.

Los síntomas y los signos sugestivos de bloqueo colinérgico en las sinapsis tanto neuromusculares como del sistema nervioso autónomo son indicativas de botulismo. Durante la elaboración de la anamnesis, debe preguntarse al paciente específicamente sobre la aparición de signos y síntomas en los otros miembros de la familia o amigos y sobre la ingesta de alimentos elaborados y guardados en casa, además de traumatismos recientes e infecciones crónicas. Aunque muchos pacientes con botulismo transmitido por las heridas presentan un foco infeccioso obvio, debe recordarse que la toxina del botulismo es extremadamente potente, por lo que cualquier herida pequeña aparentemente trivial puede provocar la enfermedad.

En el paciente con un cuadro clínico compatible con la enfermedad, el diagnóstico se confirma mediante pruebas para la toxina o cultivo para *C. botulinum*. La detección de la toxina requiere bioanálisis en el ratón, una prueba que puede ser facilitada por las autoridades sanitarias. Las muestras apropiadas para el análisis de la toxina son, en la mayoría de los casos, los alimentos sospechosos, la sangre y las heces, así como el contenido gástrico y el líquido del enema en el caso del botulismo infantil. En los casos de botulismo transmitido por los alimentos, la detección rápida de la fuente de la toxina ayuda a identificar a los individuos que presentan riesgo de desarrollar la enfermedad. Dado que *C. botulinum* es un microorganismo anaerobio estricto, requiere procedimientos especiales de recogida, transporte y cultivo. Los materiales apropiados de cultivo son los alimentos sospechosos de contaminación, las muestras procedentes de las heridas y las heces.

Tratamiento

Una vez que ha sido captada por las neuronas, la toxina del botulismo es invulnerable a la inactivación por anticuerpos y bloquea de forma irreversible el proceso de exocitosis. Por tanto, los esfuerzos terapéuticos para neutralizar la toxina circulante y erradicar la fuente deben empezar antes de que se conozcan los resultados de las pruebas para la toxina y de los cultivos (que pueden tardar varios días). En los adultos, se administra la antitoxina equina trivalente (serotipos A, B y E) si las pruebas iniciales demuestran que el paciente no presenta reacciones de hipersensibilidad. La aspiración nasogástrica y el enema pueden ayudar a eliminar la toxina en los casos de botulismo transmitido por los alimentos. En el botulismo transmitido por las heridas, cualquier herida por pequeña que sea debe ser desbridada. Dado que este procedimiento puede liberar una mayor cantidad de toxina, es prudente proceder a desbridar las heridas después de la administración de la antitoxina. Existe controversia sobre si se deben administrar antibióticos activos frente a *C. botulinum*, ya que la lisis bacteriana puede producir una mayor liberación de toxina. Si el paciente presenta otras infecciones concurrentes que requieren antibioticoterapia, probablemente lo mejor es no utilizar aminoglucósidos siempre que sea posible, porque estos fármacos producen alteraciones de la transmisión neuromuscular presináptica.

Las medidas terapéuticas de apoyo desempeñan un papel muy importante en el tratamiento del botulismo. El paciente debe ser ingresado en la UCI bajo monitorización estricta, incluso aunque no requiera intubación en el momento de la hospitalización, ya que puede aparecer descompensación respiratoria de forma súbita. Las pruebas de función pulmonar en serie realizadas con el paciente en cama son más sensibles que la determinación de los parámetros de los gases en sangre a la hora de decidir si el paciente necesita o no ventilación mecánica, ya que la capacidad respiratoria disminuye antes de que aparezcan la hipoxemia y la hipercapnia. Deben prevenirse las complicaciones características de la inmovilidad prolongada, tales como úlceras de decúbito, desnutrición, neumonía, infecciones del tracto urinario, tromboembolia venosa profunda y depresión y, una vez que han aparecido, deben ser tratadas adecuadamente. En los lactantes, las medidas de apoyo, incluida la ventilación mecánica (necesaria en muchos pacientes) son el eje central del tratamiento. En el tratamiento del botulismo infantil, no suelen administrarse antitoxina ni antibióticos.

Las técnicas modernas de cuidados intensivos han reducido la mortalidad por botulismo del 60 al 10%. Dado que la toxina del botulismo destruye de forma irreversible el mecanismo celular responsable de la liberación de la acetilcolina en las uniones neuromusculares, la recuperación motora dependerá de la aparición de nuevos axones motores, lo cual lleva de semanas a meses. Pueden ser necesarias la ventilación mecánica a largo plazo y la traqueostomía. Algunos pacientes tardan años en recuperarse.

Tétanos

Clostridium tetani secreta tetanospasmina, también conocida como toxina del tétanos, y tetanolisina. La toxicidad de la tetanolisina no está clara. La tetanospasmina bloquea la liberación de los neurotransmisores inhibitorios por parte de las interneuronas de la médula espinal, lo que causa la fuerte contracción muscular característica del tétanos. Las esporas de *C. tetani* pueden sobrevivir durante años en la tierra y en el polvo de las casas. Una vez que han pasado al entorno anaeróbico de una herida que reúna las características apropiadas, el microorganismo se convierte en la forma vegetativa productora de la toxina y puede desencadenar la enfermedad. El tétanos neonatal es una complicación

de la infección umbilical, que generalmente está asociada con un cuidado deficiente del muñón del cordón. Los procedimientos realizados con medidas asépticas deficientes durante el embarazo y los abortos pueden causar tétanos en la madre. Otros factores de predisposición que favorecen el crecimiento de *C. tetani* son los traumatismos penetrantes profundos, las infecciones crónicas de la piel y dentales, las úlceras de decúbito y otras heridas infectadas o necróticas. Si bien en la mayoría de los casos de tétanos se ha producido un traumatismo con anterioridad, la herida responsable no puede identificarse en un 20% de los casos. El tétanos es una enfermedad prevenible que representa un problema importante de salud pública, especialmente en los países subdesarrollados o en vías de desarrollo.

Patogenia y fisiopatología

La tetanospasmina inhibe la liberación de ácido γ -aminobutírico y ácido aminoacético, que son neurotransmisores inhibidores del tronco cerebral y de la médula espinal (Ernst et al, 1997). Existe un solo tipo de neurotoxina del tétanos, al contrario de lo que sucede con la neurotoxina del botulismo. Es interesante observar que, aunque las toxinas del botulismo y del tétanos provocan síndromes clínicos totalmente diferentes, tienen en común muchas características bioquímicas. Ambas son endopeptidasas de cinc de 150 kD, compuestas por cadenas ligeras y pesadas, unidas por un enlace de disulfuro. La especificidad de unión y la translocación residen en la cadena pesada, en las terminaciones C y N, respectivamente. La cadena ligera es la endopeptidasa, cuya función es bloquear el proceso de exocitosis. Al contrario de lo que sucede con la toxina de botulismo, que permanece en el terminal de los axones motores, la toxina del tétanos se desplaza hasta las células de las astas anteriores mediante transporte axónico retrógrado, entra en el espacio intersináptico y penetra en las neuronas inhibitorias. Las alteraciones del proceso de exocitosis en estas neuronas inhibitorias de la médula espinal producen contracciones musculares descontroladas, que son la característica fisiopatológica más importante del tétanos. Se cree que una desinhibición similar tiene lugar en la columna intermediolateral de la médula espinal, que sería responsable de la disfunción del sistema autónomo.

Epidemiología

Tanto en los países desarrollados como en los subdesarrollados se comunica un número de casos de todas las formas de tétanos muy por debajo del realmente existente. El tétanos neonatal sigue siendo un problema importante de salud pública en los países subdesarrollados y en vías de desarrollo. En los países desarrollados, el tétanos es una enfermedad infrecuente gracias a los programas de inmunización con la vacuna antitetánica, generalmente en los niños. En consecuencia, el tétanos ha pasado a ser en los países desarrollados una enfermedad muy poco frecuente en niños y jóvenes, y es ahora fundamentalmente una patología que afecta a personas de edad avanzada. Es interesante observar que las campañas de inmunización han producido también una disminución de la incidencia del tétanos neonatal. Se han detectado brotes epidémicos de tétanos entre los heroinómanos.

Manifestaciones clínicas

El período de incubación característico es de 2 semanas, pero puede oscilar desde unas horas a un mes o más. Las manifestaciones clínicas de presentación son rigidez y espasmos musculares, que pueden acompañarse de hiperactividad del sistema autónomo. El tétanos local, en el

cual los síntomas se limitan a una extremidad, es una forma muy poco frecuente de la enfermedad. Mucho más común es el tétanos generalizado, también denominado enfermedad del trismo, ya que este signo aparece muy precozmente en más del 75% de los casos. El tétanos con origen en heridas infectadas de la cabeza y el cuello puede presentarse con espasmos de la musculatura facial y ocular y se conoce con el nombre de tétanos cefálico. La contracción continua de la musculatura facial da lugar a una mueca burlona característica, conocida como sonrisa sardónica. Otras manifestaciones clínicas precoces son la disfagia y la afectación de la musculatura axial, que, a su vez, provoca rigidez del cuello, rigidez abdominal y dolor de espalda. La afectación precoz de los músculos de la cara, el cuello y el tronco se ha atribuido a los axones más cortos de las motoneuronas que inervan los músculos axiales y craneales, pero no los de las extremidades. El espasmo laríngeo puede afectar a la función respiratoria y hacer que la intubación del paciente sea extremadamente difícil. La contracción continua de los músculos de la espalda provoca opistótonos con postura arqueada de la espalda. Conforme la enfermedad progresa, aparecen espasmos musculares reflejos, producidos por la estimulación sensitiva, el movimiento o las emociones. La exploración física puede ser difícil, ya que provoca espasmos reflejos en el paciente.

Diagnóstico

El diagnóstico diferencial del tétanos incluye la hipocalcemia, la intoxicación por estricnina, las reacciones distónicas a los neurolepticos y antieméticos, la meningitis, la encefalitis (incluida la producida por la rabia), el estatus epiléptico y el abdomen agudo. Las infecciones de la boca y la fractura o dislocación de la mandíbula pueden provocar trismo aislado sin las características generalizadas que se observan en el tétanos. Debe establecerse, si es posible, el estado del paciente con respecto a la inmunización. En la anamnesis deben buscarse posibles antecedentes de infección crónica. La contracción muscular característica de la enfermedad produce un aumento de los niveles séricos de creatinina, pero el tétanos no presenta alteraciones de laboratorio patognomónicas. El LCR es normal. Los resultados de los cultivos realizados a partir de material procedente de una herida deben interpretarse con cautela. Los resultados positivos de los cultivos pueden ser indicativos de colonización de la herida, pero no de la existencia de una verdadera infección con la consiguiente producción de la toxina. Además, en la mayoría de los casos bien establecidos no se ha conseguido aislar *C. tetani* en los cultivos.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento son proteger las vías respiratorias, neutralizar la tetanospasmina circulante, prevenir una mayor producción de la toxina, tratar los espasmos musculares y la disfunción del sistema nervioso autónomo y proporcionar al paciente medidas de apoyo (Ernst et al, 1997; Reddy, 2002). Todos los pacientes con tétanos deben ingresarse en la UCI debido al riesgo de descompensación respiratoria súbita, incluso en los casos leves.

En la mayoría de los casos de tétanos generalizado, la primera medida terapéutica debe ser la intubación endotraqueal, ya que el espasmo laríngeo puede aparecer súbitamente incluso en los casos leves. La inmunoglobulina del tétanos humano, administrada en una sola dosis de al menos 500 UI neutraliza la toxina circulante. Las heridas infectadas deben ser desbridadas después de la administración de la inmunoglobulina del tétanos humano, ya que la desbridación puede originar un aumento de la liberación de la toxina. Se debe administrar metronida-

zol o penicilina para erradicar *C. tetani*. Dado que cantidades muy pequeñas de tetanospasmina pueden causar el síndrome clínico, el organismo del paciente, por lo general, no pone en marcha la respuesta inmunitaria protectora, por lo que debe administrarse a todos los pacientes con tétanos la vacuna antitetánica, bien como una primera vacuna o bien como vacuna de refuerzo (revacunación).

Los datos procedentes de ensayos clínicos son escasos, e indican que el tratamiento del tétanos depende en gran medida de la experiencia clínica de cada centro médico y, en especial, en el caso del tratamiento de la hiperactividad del sistema nervioso simpático. El paciente debe ser ubicado en una habitación tranquila y con poca luz, ya que esto reduce la estimulación sensorial que puede precipitar los espasmos y las crisis de hipertensión arterial. Las benzodiazepinas, tales como diazepam, lorazepam o midazolam por vía intravenosa mejoran la rigidez y los espasmos. Estos fármacos proporcionan también una sedación adecuada, lo cual es importante, ya que los casos graves de tétanos requieren la permanencia del paciente en la UCI durante semanas e incluso meses. La mayoría de los pacientes también requiere tratamiento con bloqueadores neuromusculares como pancuronio o vecuronio para controlar los espasmos. La administración intravenosa de dantroleno y la administración intratecal de baclofeno se han utilizado con éxito para tratar la rigidez muscular y los espasmos. La hipertensión arterial y la taquicardia suelen responder a los betabloqueadores, tales como propranolol o labetalol, aunque el tratamiento puede complicarse por la aparición de hipotensión arterial o parada cardíaca. Como ocurre en el caso de todos los pacientes en estado crítico, el enfermo con tétanos debe recibir medidas de apoyo como atención al estado nutricional, prevención de las úlceras de decúbito y de la trombosis venosa profunda.

Los casos de tétanos son de declaración obligatoria. El tratamiento representa un reto para los neurólogos especializados en cuidados intensivos. Es importante llamar la atención sobre el hecho de que el tétanos puede prevenirse simplemente extendiendo las campañas de vacunación antitetánica y prestando atención a las medidas de asepsia durante el parto y en la atención neonatal. Además, la vacuna antitetánica no es cara y no produce efectos secundarios de importancia.

Complicaciones

Si no se trata, el tétanos produce casi sin excepción la muerte del paciente. La tasa de mortalidad en Estados Unidos entre 1991 y 1994 fue del 25% y es más elevada entre los pacientes de edad avanzada (Izurieta et al, 1997). Las principales complicaciones de la enfermedad son la insuficiencia respiratoria secundaria a espasmo laríngeo, las fracturas óseas causadas por los espasmos musculares intensos y la parada cardíaca producida por la disfunción del sistema nervioso autónomo. Los pacientes que presentan un curso clínico prolongado pueden requerir traqueostomía y pueden presentar crisis epilépticas o cualquier otro síntoma o signo del síndrome de abstinencia a las benzodiazepinas debido a la administración prolongada de estos fármacos. La mayoría de los pacientes que sobreviven a la enfermedad se recuperan completamente. Dado que esta patología está causada por la unión de la toxina del tétanos con los receptores, el estado de inmunodeficiencia no alarga ni acorta la duración de la enfermedad.

Difteria

La difteria es una enfermedad aguda que afecta a la piel o a las amígdalas, la faringe, la laringe, la nariz y otras mucosas, causada por *Cory-*

nebacterium diptheriae. Los efectos potencialmente mortales de la enfermedad dependen de la producción de una exotoxina. Aunque la exotoxina tiene efectos tóxicos sobre todos los tejidos, los efectos más potentes los causa en el corazón y en los nervios periféricos. Aproximadamente el 20% de los pacientes desarrolla miocarditis y neuritis.

La faríngea es la forma clínica más frecuente y cursa con fiebre, dolor de garganta, faringitis membranosa, linfadenopatía cervical y edema. En Canadá, Estados Unidos y Europa, las infecciones cutáneas por *C. diptheriae* son actualmente más frecuentes que las infecciones nasofaríngeas. La difteria cutánea cursa con pústulas o úlceras que no curan, recubiertas de una membrana gris de aspecto sucio. Las complicaciones tóxicas de la infección cutánea son infrecuentes y la neuritis es más frecuente que la miocarditis.

La toxina inhibe la síntesis de proteínas, lo que causa desmielinización segmentaria de los axones mielinizados sensitivos y motores, lo que, a su vez, produce neuropatía periférica y de los pares craneales de carácter tóxico. La aparición de signos precoces (a las 2 semanas del inicio de la enfermedad faríngea) de los pares craneales inferiores es indicativa de alteración de los pares IX y X. En estos casos, se observa parálisis del paladar blando, voz gangosa y regurgitación de líquidos por la nariz. La visión borrosa, secundaria a parálisis ciliar y alteraciones de la acomodación, y la diplopia, secundaria a parálisis de un nervio oculomotor, aparecen en la tercera o cuarta semanas de la enfermedad. La polineuritis periférica es más frecuente en los casos graves y empieza normalmente entre la sexta y séptima semanas, cuando el paciente parece estar, por lo demás, estable. La gravedad de la neuropatía varía mucho de un paciente a otro. La afectación del nervio frénico y del nervio vago después puede producir una parálisis descendente de evolución rápida de la faringe, la laringe y el diafragma. La neuropatía motora subaguda, que afecta en primer lugar a los grupos proximales, a veces evoluciona lentamente, deteniéndose a las 1-2 semanas, o, por el contrario, se generaliza rápidamente hasta producir tetraplejía y parálisis respiratoria. La pérdida de sensibilidad propioceptiva, vibratoria y sensitiva en la piel puede limitarse a las manos o los pies, o bien extenderse por zonas muy amplias del cuerpo. A veces, se observa alteración de los esfínteres. La deservación de la porción cardíaca del nervio vago puede dar lugar a arritmias o alteraciones de los barorreceptores. La difteria primaria cutánea se caracteriza por la aparición precoz de áreas localizadas de insensibilidad que rodean las úlceras de la piel. A continuación, aparece debilidad de los músculos de la zona, antes de que la enfermedad progrese a la forma generalizada.

El diagnóstico concluyente de difteria requiere el aislamiento y la identificación del microorganismo a partir de las zonas infectadas; sin embargo, el tratamiento con la antitoxina de la difteria (suero hiperinmune equino) debe iniciarse tan pronto como se realice el diagnóstico de presunción. La antitoxina de la difteria únicamente neutraliza la toxina circulante antes de entrar en las células. La dosis de antitoxina depende del lugar en el que se haya producido la infección primaria: 20.000-40.000 unidades en el caso de la difteria faríngea de menos de 48 horas de evolución, 40.000-80.000 unidades para la difteria faríngea de más de 48 horas de evolución y 80.000-100.000 unidades para la enfermedad extensa con afectación del cuello. Los pacientes que presenten reacciones de sensibilidad al suero equino deben recibir primero una dosis de prueba en una dilución de 1 a 10 y pueden ser desensibilizados utilizando una dosis progresivamente mayor de antisuero, teniendo siempre a mano adrenalina. Los antibióticos acaban con la producción de toxina e impiden que el microorganismo vuelva a reproducirse. Se recomienda la administración de bencilpenicilina por vía oral o parenteral (100.000 unidades/kg dos veces al día) o eritromicina

(5 mg/kg cuatro veces al día durante 14 días). La recuperación neurológica es lo habitual, aunque las arritmias o la insuficiencia cardíaca pueden producir la muerte del paciente.

La difteria está incluida en la vacuna triple DTP (difteria, tos ferina, tétanos), que se administra en tres dosis a intervalos de 2 meses. La primera dosis se administra entre las 6 y 8 semanas de edad. A los 6-12 meses de la tercera dosis se administra una cuarta dosis y en torno a los 6 años se inmuniza a los niños con la vacuna doble DT (difteria, tétanos).

Bibliografía

- Anderson, M. 2000, Neurology of Whipple's disease, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 68, pp. 2-5
- Antignac, A., Ducos-Galand, M., Guiyoule, A., et al. 2003, Neisseria meningitidis strains isolated from invasive infections in France (1999-2002): phenotypes and antibiotic susceptibility patterns. *Clin Infect Dis*, vol. 37, pp. 912-920
- Avery, R.A., Frank, G., Eppes, S.C. 2005, Diagnostic utility of Borrelia burgdorferi cerebrospinal fluid polymerase chain reaction in children with Lyme meningitis. *Pediatr Infect Dis J*, vol. 24, pp. 705-708
- Bleck, T. P. 2002, Brain abscess and parameningeal infections, in *Current Therapy in Neurologic Disease*, 6th ed, edited by R. T. Johnson, J. W. Griffin, & J. C. McArthur, Mosby, Philadelphia
- Brandtzaeg, P., van Deuren, M. 2002, Current concepts in the role of the host response in Neisseria meningitidis septic shock. *Curr Opin Infect Dis*, vol. 15, pp. 247-252
- Brook, I. 2007, Infant botulism, *J Perinatol*, vol. 27, pp. 175-180
- Centers for Disease Control and Prevention. 1998, 1998 guidelines for treatment of sexually transmitted diseases, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, vol. 47, no. RR-1, pp. 1-111
- Centers for Disease Control and Prevention. 2002, Progress toward elimination of Haemophilus influenzae type b invasive disease among infants and children—United States—1998-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, vol. 51, pp. 234-237
- Chadwick, D. R., & Lever, A. M. 2002, The impact of new diagnostic methodologies in the management of meningitis in adults at a teaching hospital, *QJ Med*, vol. 95, pp. 663-670
- Chang, S.C., Lai, P. H., Chen, W. L., et al. 2002, Diffusion-weighted MRI features of brain abscess and cystic or necrotic brain tumors: comparison with conventional MRI. *Clin Imaging*, vol. 26, pp. 227-236
- Cheng, V. C., Ho, P. L., Lee, R. A., et al. 2002, Clinical spectrum of paradoxical deterioration during antituberculosis therapy in non-HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, vol. 21, pp. 803-809
- Cinque, P., Scarpellini, P., Vago, L., et al. 1997, Diagnosis of central nervous system complications of HIV-infected patients: Cerebrospinal fluid analysis by the polymerase chain reaction, *AIDS*, vol. 11, pp. 1-17
- Cohen, J., & Powderly, W. G. 2003, *Infectious Diseases*, 2nd ed., Saunders, Philadelphia
- Corti, M. E., & Villafañe-Fioti, M. F. 2003, Nocardiosis: a review. *Int J Infect Dis*, vol. 7, pp. 243-250
- Davis, J. E. 2002, Tuberculous meningitis, in *Current Therapy in Neurologic Disease*, 6th ed, edited by R. T. Johnson, J. W. Griffin, & J. C. McArthur, Mosby, Philadelphia
- de Gans, J., & van de Beek, D. 2002, Dexamethasone in adults with bacterial meningitis, *N Engl J Med*, vol. 347, pp. 1549-1556
- Dooley, D. P., Carpenter, J. L., & Rademacher, S. 1997, Adjunctive corticosteroid therapy for tuberculosis: a critical reappraisal of the literature, *Clin Infect Dis*, vol. 25, pp. 872-887
- Ernst, M. D., Klepser, M. E., Fouts, M., & Marangos, M. N. 1997, Tetanus: pathophysiology and management, *Ann Pharmacother*, vol. 31, pp. 1507-1513
- Ferguson, L. E., Hormann, M. D., Parks, D. K., & Yetman, R. J. 2002, *Neisseria meningitidis*: Presentation, treatment, and prevention, *J Pediatr Health Care*, vol. 16, pp. 119-124

- Fitch, M. T., & van de Beek, D. 2007, Emergency diagnosis and treatment of adult meningitis, *Lancet Infect Dis*, vol. 7, pp. 191-200
- Garcia-Monco, J. C., & Benach, J. L. 1995, Lyme neuroborreliosis, *Ann Neurol*, vol. 37, pp. 691-702
- Grandgirard, D., Leib SL. 2006, Strategies to prevent neuronal damage in paediatric bacterial meningitis, *Curr Opin Pediatr*, vol. 18, pp. 112-118
- Halperin, J. J. 2005, Central nervous system Lyme disease, *Curr Neurol Neurosci Rep*, vol. 5:446-452
- Holty, J. E., Bravata, D. M., Liu, H., et al. 2006, Systematic review: a century of inhalational anthrax cases from 1900 to 2005, *Ann Intern Med*, vol. 144, pp. 270-280
- Izurieta, H. S., Sutter, R. W., Strebel, P. M., et al. 1997, Tetanus surveillance-United States, 1991-1994, in CDC Surveillance Summaries (February). *MMWR CDC Surveill Summ*, vol. 46, no. SS-2, pp. 15-25
- Kastenbauer, S., Winkler, F., Pfister, H. W., et al. 2002, Cranial CT before lumbar puncture in suspected meningitis, *N Engl J Med*, vol. 346, pp. 1248-1251
- Katti, M. K. Pathogenesis, diagnosis, treatment, and outcome aspects of cerebral tuberculosis, *Med Sci Monit*, 2004, vol. 10, pp. 215-229
- Koedel, U., Scheld, W. M., & Pfister, H. W. 2002, Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis, *Lancet Infect Dis*, vol. 2, pp. 721-736
- LoBue, P. A., & Catanzaro, A. 1997, Tuberculosis. Part II. The diagnosis of tuberculosis, *Dis Mon*, vol. 43, pp. 185-246
- Lu, C. H., Chang, W. N., Lin, Y. C., et al. 2002, Bacterial brain abscess: Microbiological features, epidemiological trends and therapeutic outcomes, *QJ Med*, vol. 95, pp. 501-509
- Maender, J. L., Tyring, S. K. 2004, Treatment and prevention of rickettsial and ehrlichial infections, *Dermatol Ther*, vol. 17, pp. 499-504
- Mairey, E., Genovesio, A., Donnadieu, E., et al. 2006, Cerebral microcirculation shear stress levels determine Neisseria meningitidis attachment sites along the blood-brain barrier, *J Exp Med*, vol. 203, pp. 1939-1950
- Marra, C. M. 2004, Neurosyphilis, *Curr Neurol Neurosci Rep*, vol. 4, pp. 435-440
- Mathisen, G. E., & Johnson, J. P. 1997, Brain abscess, *Clin Infect Dis*, vol. 25, pp. 763-781
- Muir-Padilla, J., & Myers, J. B. 2005, Whipple disease: a case report and review of the literature, *Arch Pathol Lab Med*, vol. 129, pp. 933-936
- Nelson, R. P., Jr. 2006, Bacterial meningitis and inflammation, *Curr Opin Neurol*, vol. 19, pp. 369-373
- Offit, P. A., & Peter, G. 2003, The meningococcal vaccine—public policy and individual choices, *N Engl J Med*, vol. 349, pp. 2353-2356
- O'Sullivan, C. E., Miller, D. R., Schneider, P. S., & Roberts, G. D. 2002, Evaluation of Gen-Probe amplified mycobacterium tuberculosis direct test by using respiratory and nonrespiratory specimens in a tertiary care center laboratory, *J Clin Microbiol*, vol. 40, pp. 1723-1727
- Quagliarello, V. J., & Scheld, W. M. 1997, Treatment of bacterial meningitis, *N Engl J Med*, vol. 336, pp. 708-716
- Reddy, V. G. 2002, Pharmacotherapy of tetanus-a review, *Middle East J Anesthesiol*, vol. 16, pp. 419-442
- Scheld, W. M., Koedel, U., Nathan, B., & Pfister, H. W. 2002, Pathophysiology of bacterial meningitis: mechanism(s) of neuronal injury, *J Infect Dis*, vol. 186, Suppl 2, pp. S225-S233
- Schuchat, A., Robinson, K., Wenger, J. D., et al. 1997, Bacterial meningitis in the United States in 1995, *N Engl J Med*, vol. 337, pp. 970-976
- Schurr, E., Aleáis, A., de Leseleuc, L., & Abel, L. 2006, Genetic predisposition to leprosy: a major gene reveals novel pathways of immunity to Mycobacterium leprae, *Semin Immunol*, vol. 18, pp. 404-410
- Sebire, G., Cyr, C., & Echenne, B. 2006, Benefit of glucocorticosteroid in the routine therapy of bacterial meningitis in children, *Eur J Paediatr Neurol*, vol. 10, pp. 163-166
- Sejvar, J. J., Tenover, F. C., & Stephens, D. S. 2005, Management of anthrax meningitis, *Lancet Infect Dis*, vol. 5, pp. 287-295
- Sexton, D. J. & Kaye, K. S. 2002, Rocky Mountain spotted fever, *Med Clin North Am*, vol. 86, pp. 351-360
- Small, P. M., & Fujiwara, P. 2001, Medical Progress: Management of tuberculosis in the United States, *N Engl J Med*, vol. 345, pp. 189-200
- Soriano-Gabarro, M., Stuart, J. M., & Rosenstein, N. E. 2002, Vaccines for the prevention of meningococcal disease in children, *Semin Pediatr Infect Dis*, vol. 13, pp. 182-189
- Southwick, F. S. 1995, Septic thrombophlebitis of major dural venous sinuses, *Curr Clin Top Infect Dis*, vol. 15, pp. 179-203
- Suntur, B. M., Yurtseven, T., Sipahi, O. R., et al. 2005, Rifampicin + ceftriaxone versus vancomycin + ceftriaxone in the treatment of penicillin- and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis in an experimental rabbit model, *Int J Antimicrob Agents*, vol. 26, pp. 258-260
- Swartz, M. N. 2001, Recognition and management of anthrax-an update, *N Engl J Med*, vol. 345, pp. 1621-1626
- Temime, L., Boelle, P. Y., Valieron, A. J., & Guillemot D. 2005, Penicillin-resistant pneumococcal meningitis: high antibiotic exposure impedes new vaccine protection, *Epidemiol Infect*, vol. 133, pp. 493-501
- Thwaites, G. E., Nguyen, D. B., Nguyen, H. D., et al. 2004, Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults, *N Engl J Med*, vol. 351, pp. 1741-1751
- Tung, Y. R., Lai, M. C., Lui, C. C., et al. 2002, Tuberculous meningitis in infancy, *Pediatr Neurol*, vol. 27, pp. 262-266
- Tunkel, A. R., & Scheld, W. M. 2002, Corticosteroids for everyone with meningitis? *N Engl J Med*, vol. 347, pp. 1613-1615
- Ustianowski, A. P., & Lockwood, D. N. 2003, Leprosy: current diagnostic and treatment approaches, *Curr Opin Infect Dis*, vol. 16, pp. 421-427
- van de Beek, D., & de Gans, J. 2005, Adjunctive corticosteroids in adults with bacterial meningitis, *Curr Infect Dis Rep*, vol. 7, pp. 285-291
- van de Beek, D., Weisfelt, M., de Gans, J., et al. 2006, Drug Insight: adjunctive therapies in adults with bacterial meningitis, *Nat Clin Pract Neurol*, vol. 2, pp. 504-516
- Watterson, S. A., & Drobniowski, F. A. 2000, Modern laboratory diagnosis of mycobacterial infections, *J Clin Pathol*, vol. 53, pp. 727-732
- Weisfelt, M., Hoogman, M., van de Beek, D., et al. 2006, Dexamethasone and long-term outcome in adults with bacterial meningitis, *Ann Neurol*, vol. 60, pp. 456-468
- Whitney, C. G., Farley, M. M., Hadler, J., et al. 2000, Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States, *N Engl J Med*, vol. 343, pp. 1917-1924
- Wilder-Smith, A., & Memish, Z. 2003, Meningococcal disease and travel, *Int J Antimicrob Agents*, vol. 21, pp. 102-106
- Yuki, N., & Odaka, M. 2005, Ganglioside mimicry as a cause of Guillain-Barre syndrome, *Curr Opin Neurol*, vol. 18, pp. 557-561
- Zhang, Y., Auranen, K., & Eichner, M. 2004, The influence of competition and vaccination on the coexistence of two pneumococcal serotypes, *Epidemiol Infect*, vol. 132, pp. 1073-1081

Se puede encontrar una lista de **lecturas recomendadas** para este capítulo en www.nicp.com.

C A P Í T U L O W INFECCIONES DEL SISTEMA

NERVIOSO

INFECCIONES VÍRICAS

Marylou V. Solbrig y Kenneth L. Tyler

Virus específicos 1467

Herpesvirus 1467

Virus de la poliomielitis y otros enterovirus 1481

Arbovirus 1483

Rabia 1488

Encefalitis vírica por Chandipura 1489

Virus Hendra y Nipah 1489

Sarampión 1490

Rubéola 1491

Paperas 1492

Ortopox virus 1492

Arenavirus 1493

Otros virus que producen fiebre hemorrágica 1493

Papovavirus y leucoencefalopatía multifocal progresiva 1494

Retrovirus: VIH y HTLV tipos I y II 1494

Virus de la gripe 1496

Adenovirus 1497

Parvovirus 1497

Virus de la hepatitis 1497

Existen cientos de virus neurotrópicos que afectan al sistema nervioso central (SNC) o periférico (SNP). En el caso de muchos virus, la afectación del SNC o SNP es la característica predominante de la enfermedad, mientras que en otros la afectación del sistema nervioso representa una complicación infrecuente de la enfermedad generalizada. Las manifestaciones clínicas de la afectación vírica del sistema nervioso son múltiples y pueden incluir meningitis aguda o crónica, encefalitis, mielitis, ganglionitis y polirradiculitis, de forma individual o combinadas. Los virus también pueden desencadenar síndromes autoinmunitarios o inflamatorios parainfecciosos o postinfecciosos del SNC, como la encefalomiелitis diseminada aguda (EDA). Este capítulo trata de la etiología, el diagnóstico y el tratamiento de las virosis que afectan al sistema nervioso.

En la Tabla 57B.1 se presentan los virus que causan enfermedades neurológicas en Estados Unidos con más frecuencia. Se indica la capacidad que tiene cada uno de estos virus de causar meningitis, encefalitis, encefalomiелitis postinfecciosa (EMPI) y mielitis. En la o Tabla 57B.2 se presentan las posibles causas de virosis del sistema nervioso en los pacientes que han viajado recientemente al extranjero. En Estados Unidos, los virus que causan meningitis con más frecuencia incluyen los enterovirus, los virus del herpes simple (VHS) y los arbovirus. Las causas víricas más habituales de encefalitis son el virus del herpes simple y los arbovirus. Sin embargo, es importante saber que incluso con los esfuerzos diagnósticos más modernos, la causa de hasta el 70% de los casos de posible encefalitis vírica siguen siendo de origen desconocido (Glaser et al, 2003; Kupila et al, 2006). En todo el mundo, cada año se producen decenas de miles de muertes por la rabia (Warrell y Warrell, 2004). En Asia, se notificaron hasta 50.000 casos y 10.000 muertes por encefalitis japonesa (EJ) al año (Solomon, 2004). En Estados Unidos, desde 1999 se han producido casi 10.000 casos de enfermedad neu-

roinvasiva por virus del Nilo Occidental, con aproximadamente 900 muertes (Davis et al, 2006; DeBiasi y Tyler, 2006b).

Aunque las características clínicas básicas de la mayoría de los tipos de encefalitis y meningitis víricas suelen ser parecidas, los signos encontrados en la exploración física pueden ayudar a reducir el número de posibles etiologías (Tablas 57B.3 y 57B.4). Es importante tener en cuenta que existen varias enfermedades de etiología no vírica que pueden confundirse con virosis del SNC (Tabla 57B.5) (DeBiasi y Tyler, 2006a). En las Tablas 57B.6, 57B.7 y 57B.8 se presentan el diagnóstico molecular, el tratamiento, la profilaxis y la inmunoterapia de las virosis.

VIRUS ESPECÍFICOS

Herpesvirus

Los herpesvirus son patógenos muy extendidos que pueden infectar a numerosas especies de mamíferos, aves, reptiles y anfibios. Estos virus causan infecciones agudas, pero también pueden permanecer latentes durante mucho tiempo en el organismo del huésped y reactivarse más adelante. Los virus de la familia herpesvirus que causan enfermedades neurológicas en humanos son el VHS tipos 1 y 2, el virus del herpes zóster (VZV), el citomegalovirus (CMV), el virus de Epstein-Barr (VEB), otros virus del herpes humano (HVH-6, HVH-7 y HVH-8) y el virus del herpes B de los simios.

Virus del herpes simple tipos 1 y 2 (VHS-1, VHS-2)

Encefalitis por el VHS (EVHS). La EVHS es la forma más frecuente de encefalitis mortal esporádica en Estados Unidos, con aproxima-

TABLA 57B. 1 Principales patógenos que causan virosis del sistema nervioso en Norteamérica

PATÓGENO		MENINGITIS	ENCEFALITIS	ENCEFALOMIELITIS DISEMINADA AGUDA POSTINFECCIOSA MIELITIS	
Enterovirus distintos al virus de la poliomielitis	Ecovirus	***	*		*
	Virus coxsackie	***	*		*
Arbovirus (Estados Unidos y Canadá)					
Togavirus	Flavivirus				
	Virus del Nilo Occidental	**	***		*
	Virus de la encefalitis de San Luis (VESL)	*	**		**
	Virus Powassan		**		
Alfavirus	Virus de la encefalitis equina del este (VEEE)	*	***		
	Virus de la encefalitis equina del oeste (VEEO)	*	**		
	Virus de la encefalitis equina de Venezuela (VEEV)	**	*		
	Reoviridae: orbivirus	**	*		
Bunyavirus	Virus de la fiebre de Colorado transmitida por las garrapatas				
	Virus de California (La Crosse)	*	**		
	Virus de Jamestown Canyon	*	*		
Virus del herpes	Virus de Snowshoe hare	*	*		
	VHS-1	*	**		*
	VHS-2	**	*		**
	WZ	*	**	*	**
	CMV	*	**		**
	VEB	*	*	*	*
	HVH-6	*	**		*
	HVH-7	*			
	HVH-8		*		
	Herpesvirus B		***		**
Virus de la coriomeningitis linfocítica (VCML)		**	*		**
Virus de las paperas		**	*	*	*
VIH		**	*		*
Virus de la rabia			***	*	*
Virus del sarampión			*	***	*
Virus de la rubéola				*	*
Virus de la poliomielitis (actualmente erradicado en el hemisferio occidental)		*	**	*	***
Adenovirus		*	**		
Virus vacunal				*	
Virus de la gripe				*	*
Virus paragripal		*	*	*	
Rotavirus		*			
Parvovirus B19		*			

CMV: citomegalovirus; EMDA: encefalomieltitis diseminada aguda; HVH: herpesvirus humano; VEB: virus de Epstein-Barr; VHS: virus del herpes simple; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; WZ: virus de la varicela zóster.

damente el 10% de todos los casos de encefalitis que se registran en ese país y con una frecuencia de 1 caso/250.000 habitantes/año (Whitley, 2006). Dado que existe un antivírico (aciclovir) que es eficaz para reducir la morbilidad causada por este tipo de encefalitis, es importante diagnosticar la enfermedad de forma precoz. Las cepas del VHS-1 son el patógeno causal en más del 90% de los casos de EVHS en adultos. Las cepas del tipo 2 son los patógenos que se aíslan con

más frecuencia en la meningitis recidivante o monofásica y en la meningoencefalitis por VHS neonatal adquirida. Tanto el tipo 1 como el tipo 2 se han asociado con mielitis.

Se observa fiebre en aproximadamente el 90% y cefalea en alrededor del 80% de los pacientes con EVHS demostrada por biopsia o por reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Otros signos comunes incluyen desorientación (70%), cambio de la personalidad (70-85%),

TABLA 57B.2 Otros patógenos causantes de las virosis del sistema nervioso (exposición fuera de Estados Unidos)

PATÓGENO	INFECCIÓN VÍRICA	DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA
Virus Nipah		Indonesia, Singapur, India
Fiiovirus	Virus del Ébola	África
	Virus Marburg	
Arbovirus		
Togavirus		
Transmitido por los mosquitos	Virus de la encefalitis equina del este	Caribe y Sudamérica (también en Estados Unidos)
	Virus de la encefalitis equina de Venezuela	Sudamérica (norte y centro) (también en Estados Unidos)
	Virus de la encefalitis de San Luis	Caribe y Sudamérica (norte y centro) (también en Estados Unidos)
	Virus japonés B	Japón, China, sudeste asiático, India
	Virus Kunjin	Australia
	Virus de Murray Valley	Australia y Nueva Guinea
	Virus de Nilo Occidental	África y Oriente Medio (también en algunas zonas de Europa)
	Virus Ilheus	Sudamérica y América central
	Virus Rocio	Brasil
Transmitido por flebótomo	Toscana	Italia, España, Portugal, Francia
Virus transmitidos por las garrapatas	Virus del Lejano Oriente	Este de Rusia
	Virus centroeuropeo	Europa central y del Este, Escandinavia
	Virus de Kyasanur Forest	India
	Virus del mal de Louping	Inglaterra, Escocia y Norte de Irlanda
	Virus Negishi	Japón
	Virus de la primavera-verano de Rusia	Europa del Este, Asia
Bunyavirus	Virus Tahyna	Antigua Checoslovaquia, antigua Yugoslavia, Italia, sur de Francia
	Virus Inkoo	Finlandia
	Virus del Valle del Rift	África del Este
Rabdovirus	Virus de la rabia	Numerosos países desarrollados
Enterovirus	Poliovirus	Nigeria, Afganistán, India (endémico)

www.medilibros.com

TABLA 57B.3 Hallazgos de la exploración física en piel y mucosas sugestivos de virosis del sistema nervioso central

EXANTEMA O ALTERACIÓN DE LAS MUCOSAS	VIRUS	ALTERACIONES ESPECÍFICAS
Erupción vesicular	Enterovirus	«Enfermedad de la mano, el pie y la boca» (máculas/pápulas/vesículas en las palmas de las manos, plantas del pie y nalgas)
	Virus del herpes simple	Vesículas pequeñas (3 mm) agrupadas sobre una base eritematosa
	Virus del herpes zóster	<i>Herpes zóster</i> : vesículas distribuidas por dermatomas <i>Infección primaria por el VZ</i> : múltiples vesículas, pápulas, pústulas en diferentes fases de erupción
Erupción maculopapulosa	Virus de Epstein-Barr	Erupción maculopapulosa difusa después del tratamiento con ampicilina
	Virus del sarampión	Erupción eritematosa maculopapulosa difusa que comienza en la cara/tórax y se extiende luego hacia abajo
	Virus del herpes humano-6	<i>Roséola</i> : erupción maculopapulosa difusa después de 4 días de fiebre elevada
	Virus de la fiebre de Colorado transmitida por las garrapatas	Exantema maculopapuloso en el 50% de los casos
	VCML	A veces se observa junto con linfadenopatía
Eritema multiforme	(Mycoplasma)	Numerosos tipos de exantema
Exantema macular confluyente	Parvovirus	Eritema confluyente en las mejillas (las mejillas tienen aspecto de haber recibido una bofetada), seguido de exantema reticular en las extremidades (fases tardías de la infección)
Púrpura	Parvovirus	Rara vez «síndrome del guante y el calcetín» (lesiones purpúreas en la parte distal de las extremidades)
Faringitis	Enterovirus	Herpangina (vesículas en el paladar blando)
	Adenovirus	Faringoconjuntivitis
Conjuntivitis	Virus de la encefalitis de San Luis	Conjuntivitis
	Adenovirus	Conjuntivitis y faringitis (v. antes)

Tabla 57B.4

Otros hallazgos de la evaluación clínica asociados con virus del sistema nervioso central

HALLAZGO	VIRUS
Alopecia	VCML
Artritis	VCML, parvovirus
Enfermedad de curso bifásico	VCML, virus de la fiebre de Colorado transmitida por las garrapatas
Linfadenopatía	VCML, virus de las paperas
Mastitis	Virus de las paperas
Mononucleosis	CMV, VEB
Mielitis	VNO, virus de la encefalitis de San Luis, WZ, virus del herpes B, VCML
Miocarditis/pericarditis	Enterovirus (virus de las paperas, VCML)
Orquitis/ovaritis	Virus de las paperas (VCML, VEB)
Parestias	Virus de la fiebre de Colorado transmitida por las garrapatas, VCML, virus de la rabia
Parotiditis	Virus de las paperas (VCML)
Neumonía	Virus de la gripe, virus paragripal
Retinopatía	CMV
Temblores, mioclonías	Arbovirus (p. ej., VNO)
Problemas urinarios	Virus de la encefalitis de San Luis, WZ, virus del herpes B, VCML

CMV: citomegalovirus; SNC: sistema nervioso central; VCML: virus de la coriomeningitis linfocítica; VEB: virus de Epstein-Barr; VNO: virus del Nilo Occidental; WZ: virus de la varicela-zóster.

crisis focales o generalizadas (40-67%), alteración de la memoria (25-45%), déficit motor (30-40%) y afasia (33%) (Domingues et al. 1997; Whitley, 2006). La presencia de alucinaciones olfatorias también debería sugerir la posibilidad de una EVHS.

En épocas anteriores, cuando el diagnóstico definitivo de la EVHS dependía de la biopsia cerebral, los pacientes con frecuencia mostraban un descenso del nivel de consciencia en el momento del diagnóstico. Debido a que las pruebas de VHS en el líquido cefalorraquídeo (LCR) por PCR sustituyen a la biopsia cerebral como método de diagnóstico definitivo de la EVHS, ahora los casos se identifican en una fase más precoz de la enfermedad, cuando los pacientes presentan menos depresión del nivel de consciencia. En un estudio, más del 75% de los casos de EVHS demostrada por PCR tenían un valor superior a 12 en la escala de Glasgow (Glasgow Coma Scale, GCS). La GCS es una escala de 15 puntos; las puntuaciones más altas indican un nivel de consciencia más alto (Domingues et al, 1997). Se compara con sólo el 30% con una GCS superior a 10 en el ensayo original Collaborative Antiviral Study Group (CASG) de tratamiento con vidarabina frente a aciclovir.

Es importante saber que ningún signo ni síntoma es patognomónico de EVHS y que múltiples procesos infecciosos e inflamatorios pueden tener la apariencia de una EVHS (Whitley, 2006). El diagnóstico definitivo de EVHS requiere la demostración de ADN vírico en LCR por PCR, o aislar virus, antígeno vírico o ácido nucleico vírico en la autopsia o la autopsia (v. más adelante).

TABLA57B.5 Enfermedades que pueden confundirse con virus del sistema nervioso

ETIOLOGÍA	PATÓGENO	ENFERMEDAD	PRINCIPALES HALLAZGOS DE LA EVALUACIÓN CLÍNICA
Infecciosas	Bacteriosis	Foco parameníngeo (sinusitis, absceso intracraneal)	Pleocitosis muy leve, hallazgos neurológicos focales
		Meningitis bacteriana tratada parcialmente	Tratamiento anterior con antibióticos
		Enfermedad de Lyme	Exposición a garrapatas, artritis, determinadas zonas geográficas, eritema migratorio
		Tuberculosis	Concentraciones muy elevadas de proteínas, hipoalbuminemia
		Leptospirosis	Sufusión conjuntival, ictericia
		Sífilis (secundaria y terciaria)	Cronicidad
		Brucelosis	Exposición a animales de cría
		Enfermedad de Whipple	Síntomas gastrointestinales
		Bartonelosis («enfermedad del arañazo de gato»)	Exposición a un gato, adenopatía
		Listeriosis	Encefalitis del tronco encefálico
	Micosis	Fiebre tifoidea	Exposición, bradicardia
		Criptococosis	Generalmente pacientes inmunodeprimidos
		Coccidioidomicosis	Exposición en el suroeste de Estados Unidos, síntomas pulmonares
		Histoplasmosis	Nódulo en el pulmón
		Blastomycosis	Medio oeste de Estados Unidos, síntomas pulmonares
	Parasitosis	Candidiasis	Pacientes inmunodeprimidos
		Nocardiosis	Pacientes inmunodeprimidos
		Toxoplasmosis	Retinopatía, exposición a un gato
		Cisticercosis	Lesiones calcificadas
		Parasitosis amebiana	Agua dulce: <i>Naegleria</i>
	Rickettsiosis	Malaria (<i>Plasmodium falciparum</i>)	Historia de exposición
		Rickettsiosis exantemática (fiebre de las Montañas Rocosas)	Leucocitopenia, trombocitopenia, hipoalbuminemia, exantema tipo petequia
		Infección por <i>Ehrlichia</i>	V. anteriormente
		Fiebre Q (<i>Coxiella burnetii</i>)	Exposición a ovejas, enfermedad pulmonar natural
		Micoplasmosis	Síntomas pulmonares anteriores

Continúa

Tabla 57B.5

Enfermedades que pueden confundirse con virosis del sistema nervioso (cont.)

ETIOLOGÍA	PATÓGENO ENFERMEDAD	PRINCIPALES HALLAZGOS DE LA EVALUACIÓN CLÍNICA
Parainfecciosas	Encefalomiелitis diseminada aguda (EMDA)	Hallazgos característicos en RM
No infecciosas	Enfermedades del Lupus eritematoso sistémico (LES) tejido conectivo	Exantema malar, afectación orgánica multisistémica
	Sarcoidosis	Adenopatía hilar, eritema nodular
	Síndrome Enfermedad de Behçet	Úlceras genitales/orales, uveítis
	uveomeningícticos	
	Quistes y tumores intracraneales	Episodios recidivantes, tracto del seno cutáneo
	Medicamentos AINE, antibióticos, inmunomoduladores, antiepilépticos	Historia de exposición
	Hemorragia intracraneal	
	Encefalopatía Tóxica o metabólica	

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; RM: resonancia magnética.

Tabla 57B.6

Diagnóstico mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de las virosis del sistema nervioso

VIRUS	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	COMENTARIOS
Adenovirus	Se desconoce		
Virus del dengue	Se desconoce		
Enterovirus	> 95%	> 95%	
Herpesvirus			
CMV	100% en pacientes con inmunodepresión > 60% en la infección congénita por CMV		Es posible obtener resultados cuantitativos
VEB	98,5% como marcador tumoral para la detección del linfoma del SNC en pacientes infectados por el VIH	100%	No está claro cuál es su valor predictivo en sujetos normales
VHS-1 y 2	> 95%	> 95%	Es posible obtener resultados cuantitativos
VHM-6		> 95%	Valor predictivo positivo bajo (30% de resultados positivos en sujetos normales)
WZ	> 95%	> 95%	
VIH	ARN del VIH presente en todas las fases de la enfermedad	Excelente	Los resultados cuantitativos, ¿sirven para realizar un seguimiento de la progresión de la enfermedad? ¿Sirven para realizar un seguimiento de la respuesta al tratamiento? ¿Sirven para realizar un seguimiento de la resistencia a los fármacos?
VLTH-I y II	75%	98,5%	
Virus de la gripe	Se desconoce, pero es mayor que la del cultivo	Se desconoce	
Virus de la encefalitis japonesa		Se desconoce	Se desconoce
Virus JC	50-90% en la LMP	98%	
VCML	Se desconoce	Se desconoce	
Virus de las paperas	Se desconoce	Se desconoce	
Virus del sarampión	Se desconoce	Se desconoce	
Parvovirus B19	Se desconoce	Se desconoce	
Virus de la rabia	100%	Se desconoce	
Virus del Nilo Occidental	70%	Se desconoce	

CMV: citomegalovirus; HTLV: virus linfotrópico de células T humano; HHV: herpesvirus humano; LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva; SNC: sistema nervioso central; VEB: virus de Epstein-Barr; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VHS: virus del herpes simple; VCML: virus de la coriomeningitis linfocítica; WZ: virus de la varicela zóster.