

mans y *C. gattii* son las únicas especies consideradas patógenas para los humanos. La infección criptocócica inicial se produce por inhalación. Muchos pacientes con criptococosis del SNC tienen datos de infección pulmonar previa, ya sea por clínica o por radiología. El SNC se afecta por diseminación hemática durante la infección aguda o en un estadio posterior, dependiendo de la respuesta inmunitaria del huésped. *Cryptococcus neoformans* tiene un acusado tropismo por las meninges, el cerebro y la médula espinal. La infección criptocócica se produce en todos los grupos y afecta a individuos inmunocompetentes e inmunocomprometidos. La invasividad y gravedad de la infección criptocócica están determinadas por su capacidad para producir una cápsula de polisacárido que resiste la fagocitosis. La cápsula ayuda también al diagnóstico por su fácil visualización en la preparación de tinta china. La resistencia del huésped a la criptococosis depende principalmente de la inmunidad celular intacta; por consiguiente, en la infección por el VIH, la probabilidad de infección criptocócica aumenta de modo espectacular a medida que disminuye el recuento de células T CD4⁺ por debajo de 100 células/jl.

La meningitis es la manifestación clínica más frecuente de la criptococosis. También pueden producirse múltiples criptococomas de pequeño tamaño (Fig. 57C. 1) y un gran granuloma o absceso único y causar síntomas de lesión de masa, crisis epilépticas o déficits neurológicos focales. Pueden producirse lesiones quísticas e hidrocefalia en los pacientes con meningitis criptocócica que sobreviven. La in-

fección criptocócica crónica puede manifestarse con un síndrome pseudodemencial. En la criptococosis diseminada pueden producirse lesiones cutáneas papulosas o ulceradas, lesiones óseas líticas, prostatitis y afectación pulmonar y renal.

Hay diferencias en los rasgos clínicos de la meningitis criptocócica con y sin inmunodepresión intensa (corticoides y sida). En los individuos inmunodeprimidos el curso clínico puede ser rápido, produciéndose meningitis clínica en el transcurso de unos pocos días, que progresa a la muerte en unas pocas semanas. Las diferencias de la meningitis criptocócica en los pacientes con y sin coinfección por el VIH se resumen en la Tabla 57C.2.

Candida

Candida spp. forma parte de la flora humana normal. Rara vez causa enfermedad del SNC a menos que estén alteradas las defensas del huésped. Muchos factores favorecen la diseminación de *Candida* a la sangre y, potencialmente, al SNC, que incluyen un nacimiento prematuro, empleo de antibióticos de amplio espectro, tratamiento con corticoides, tumor maligno, catéteres permanentes, prótesis, neutropenia, diabetes, cirugía abdominal, quemaduras y abuso de drogas por vía parenteral. La neutropenia constituye un factor de riesgo importante para la candidiasis invasiva, por lo que deben considerarse las alteraciones de la serie blanca en cualquier paciente en el que se



FIGURA 57C. 1 Criptococosis del SNC. **A**, Imagen por resonancia magnética axial potenciada en T2 que muestra hidrocefalia y múltiples alteraciones de señal (criptococomas) en los ganglios basales. **B**, Preparación en fresco con tinta china del LCR que muestra levaduras gemantes de *Cryptococcus neoformans* con una cápsula ancha, ópticamente transparente (aumento del original x400). (**B**, Cortesía del Dr. Rungmel S. K. Marak.)

TABLA 57C.2

Meningitis criptocócica con y sin sida

HALLAZGOS	SIDA	SIN SIDA
Síntomas > 2 semanas	Infrecuente	Común
Tinta china positiva	Hasta el 75%	Hasta el 50%
Título de antígeno en LCR > 1:1.024	Común	Infrecuente
Antígeno sérico positivo	Común	Común
Bajo recuento leucocitario en LCR (< 20/mm³)	Muy común	Infrecuente
Bajo recuento de células TCD4+ (< 100/mm³)	Muy común	Infrecuente
Criptococcemia	Común	Infrecuente
Afectación extracraneal	Común	Infrecuente
Lesión en el parénquima cerebral	Común	Poco común
Aumento de la presión intracraneal	Común	Menos común
Tratamiento antifúngico de mantenimiento	Necesario	No necesario

LCR: Líquido cefalorraquídeo; sida: síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

produzca de novo meningitis por *Candida* (Fig. 57C.2). *Candida* es el cuarto organismo aislado con mayor frecuencia de la sangre de los pacientes neutropénicos, y *C. albicans* es la especie patógena de *Candida* más importante. La infección de múltiples órganos, incluido el parénquima cerebral, meninges y ojos, se observa con frecuencia en la enfermedad diseminada. Los microabscesos intracraneales, trombosis de pequeños vasos, vasculitis y microinfartos tienen una predilección por el territorio de la arterial cerebral media. Puede producirse hemorragia intracraneal debido a la rotura de un aneurisma micótico. La coexistencia de infecciones oftalmológicas y dermatológicas proporciona una pista importante para el diagnóstico. Los pacientes con endoftalmitis por *Candida* refieren con frecuencia una vista borrosa, dolor ocular o escotoma. En la exploración del fondo

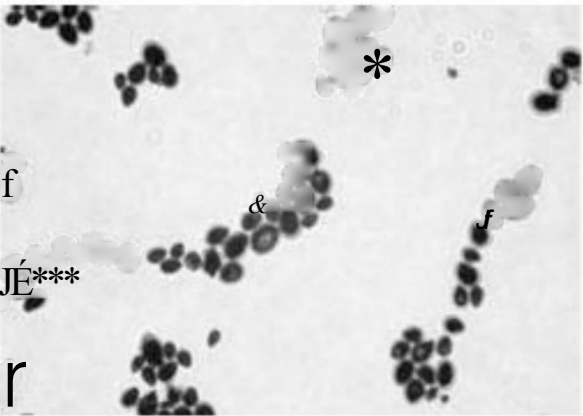


FIGURA 57C.2 Candidiasis del sistema nervioso central en un paciente con neutropenia inducida por tratamiento del cáncer: Tinción de Gram del crecimiento en cultivo a partir del líquido cefalorraquídeo, que muestra células levaduriformes gemantes grampositivas (aumento x400).

de ojo se observan exudados algodonosos blancos en pacientes con endoftalmitis por *Candida*.

Hongos dimórficos

Histoplasma

Se ha identificado *Histoplasma capsulatum* en los excrementos de muchos animales domésticos, aves y murciélagos. La afectación del SNC en la infección por *H. capsulatum* se desarrolla casi siempre por diseminación por vía hemática a partir de un foco en el pulmón, que es la puerta de entrada de la mayoría de los hongos sistémicos. *Histoplasma* puede afectar tanto a huéspedes inmunocompetentes como inmunocomprometidos. La enfermedad es diseminada hasta en el 80% de los pacientes inmunocomprometidos, pero sólo el 20% de ellos tiene afectación del SNC. La mitad de los pacientes con histoplasmosis diseminada han recibido tratamiento inmunodepresor o tienen linfoma, leucemia o sida. La afectación neurológica en la histoplasmosis incluye meningitis subaguda o crónica, cerebritis focal y granuloma del SNC. Aproximadamente en la mitad de los pacientes se produce cefalea, fiebre y rigidez de nuca. La meningitis por *Histoplasma capsulatum* suele observarse en el contexto de la infección diseminada, pero puede producirse por sí misma.

Blastomyces

Blastomyces dermatitidis es un hongo dimórfico no oportunista que, clásicamente, infecta a individuos sanos. Después de la infección pulmonar pueden producirse ambas formas de blastomycosis: la sistémica y la cutánea. La afectación neurológica se produce en el 6 al 35% de los individuos con blastomycosis diseminada y el espectro clínico incluye abscesos intracraneales o medulares y meningitis. La meningitis va acompañada con frecuencia por un rápido deterioro clínico. La infección de las vértebras puede llevar a lesiones osteolíticas que, con frecuencia, son indoloras, pero la infección puede diseminarse al tejido blando contiguo y producir un absceso epidural y granuloma que simula el mal de Pott vertebral. Por alguna razón desconocida, la infección por *Blastomyces* es infrecuente en los pacientes con sida, y la blastomycosis no es una enfermedad que defina el sida.

Coccidioides

Coccidioides immitis es un hongo dimórfico muy infeccioso. La infección comienza con la inhalación de artroconidias presentes en el polvo, con lo que se puede establecer una infección pulmonar primaria. Menos del 0,2% de las infecciones pulmonares se diseminan a sitios extrapulmonares. Hasta un tercio de esta pequeña proporción de pacientes manifiestan meningitis en el transcurso de los 6 meses siguientes. La meningitis por *Coccidioides immitis* suele ser más grave que la meningitis criptocócica, y más de la mitad de los pacientes tratados fallecen en pocos meses. La meningitis coccidiioidea es única entre las meningitis fúngicas principales del SNC, porque causa pleocitosis eosinofílica (eosinófilos > 10 células/mm³) en el 70% de los pacientes. Una meningitis basilar prominente puede dar lugar a hidrocefalia obstructiva y vasculitis e infarto cerebral. *Coccidioides immitis* es causa infrecuente de absceso cerebral, y se han descrito granulomas miliares por *C. immitis*.

Coccidioides immitis puede afectar a individuos sanos, mujeres embarazadas y pacientes con alteraciones de la inmunidad celular, como los que tienen sida, están sometidos a tratamiento con corticoides o tienen una hemopatía maligna. Sin embargo, la conexión entre

la inmunodepresión y la meningitis eococcioidea no es tan fuerte como en la infección por *C. neoformans*. Los grupos raciales afro-americanos y del Sudeste asiático tienen una mayor probabilidad de padecer meningitis después de la infección coccidioidea primaria, lo que sugiere una susceptibilidad genética.

Las localizaciones más habituales de la infección diseminada por *C. immitis* son la piel, las articulaciones y los huesos. Se observan lesiones líticas en el cráneo y las vértebras en un tercio de los pacientes con enfermedad generalizada. El arco vertebral es la localización afectada inicialmente con mayor frecuencia. La afectación del cuerpo vertebral y del espacio discal clásicamente observada en la tuberculosis es infrecuente en la infección por *C. immitis*.

Paracoccidioides

La infección por *Paracoccidioides brasiliensis* es endémica en Centroamérica y Sudamérica, sobre todo en Brasil, donde el organismo reside en el suelo y afecta principalmente a los trabajadores de las áreas rurales. La infección pulmonar suele ser autolimitada en los individuos sanos. La diseminación a partir de un foco pulmonar se produce en pacientes inmunocomprometidos. Son habituales la enfermedad pulmonar progresiva y la afectación extrapulmonar de la piel, ganglios linfáticos y SNC. Se han descrito masas cerebrales y cerebelosas en la infección por *P. brasiliensis*.

Sporothrix schenckii

Sporothrix schenckii se encuentra en todo el mundo en el suelo, plantas, animales salvajes y domésticos e insectos. Se introduce en el cuerpo por la inoculación traumática de la piel. La infección primaria afecta a la piel, el tejido subcutáneo y el sistema linfático. La diseminación más allá de la lesión focal (es decir, piel o pulmones) que da lugar a afectación del SNC, aunque infrecuente, se ha descrito en pacientes con sida, síndrome mielodisplásico, abuso de alcohol y en pacientes sometidos a tratamiento con corticoides.

Hongos filamentosos

Aspergillus

Aspergillus spp. tiene predilección por crecer en cereales almacenados y en vegetación en descomposición. *Aspergillus fumigatus*, *A. terreus* y *A. flavus* causan infección en el SNC. *Aspergillus* afecta principalmente a los senos paranasales, y causa neumonitis por hipersensibilidad. En los pacientes inmunocomprometidos con aspergilosis invasiva, del 10 al 20% llegan a padecer afectación del SNC, de los cuales el 80% fallece en el estadio agudo (Lin et al, 2001). La aspergilosis del SNC se produce con mayor frecuencia por diseminación hemática, pero también se ha descrito en pacientes inmunocomprometidos aspergilosis cerebral primaria, aspergilosis rinocerebral (Fig. 57C.3) y la diseminación directa a partir de otitis externa. La aspergilosis del SNC puede manifestarse como lesión solitaria o lesiones múltiples, meningitis y, con menor frecuencia, aneurisma miótico, absceso dural, mielitis e invasión de las arterias carótidas o vertebrales (Kleinschmidt-DeMasters, 2002). Los pacientes con aspergilosis del SNC suelen experimentar fiebre persistente, alteraciones del estado mental, deficiencias neurológicas focales y, con menor frecuencia, síntomas meníngeos. La inflamación es menos pronunciada en los pacientes gravemente inmunodeprimidos, que con frecuencia tienen enfermedad fatal rápidamente progresiva.

Cigomicetos (mucormicosis)

Los hongos cigomicetos crecen sobre la vegetación en descomposición y alimentos con un alto contenido en azúcar. Algunos de los géneros más comunes de cigomicetos incluyen *Mitcor* spp., *Rhizopus* spp. y *Absidia* spp. La infección por cigomicetos suele ser esporádica, con una distribución mundial. La diabetes y la acidosis son las afectaciones predisponentes más habituales; sin embargo, los tumores malignos, los corticoides en dosis elevadas, el trasplante renal, el abuso de drogas por vía intravenosa y el tratamiento con quelantes de hierro en la hemocromatosis predisponen también a esta infección. En ocasiones infrecuentes no se detecta factor predisponente alguno (Verma et al, 2006). La mucormicosis causa manifestaciones pulmonares y cutáneas. La invasión rinoorbitocerebral y la mucormicosis cerebral se producen generalmente después de traumatismos craneoencefálicos u orbitarios. *Mitcor* invade a través de los vasos, produciendo lesiones isquémicas oclusivas en localizaciones anatómicamente adyacentes. Dentro del SNC, la cigomicosis causa una reacción tisular necrosante aguda y trombosis de los vasos vecinos. Es frecuente la trombosis del seno cavernoso y de la arteria carótida interna. Una secreción regional negra, al igual que de las fosas nasales, indica necrosis del tejido subyacente, y debe sugerir el diagnóstico de mucormicosis (Fig. 57C.4). Las manifestaciones oculares debidas a la oclusión de la arteria central de la retina u oftálmica causan ceguera, palidez del disco en la exploración del fondo de ojo, úlcera corneal, gangrena ocular e infarto coroideo.

Hialohifomicetos (hongos no pigmentados)

Scedosporium apiospermum es la especie más prominente de este grupo con respecto a la infección del SNC. Tiene una distribución mundial en el suelo y en el agua contaminada. Es la causa principal de micetoma y ocasional de meningitis. Varios casos de casi ahogo han dado lugar a neumonía y meningitis debidas a *S. apiospermum* (telemorfo, *Pseudallescheria boydii*), presumiblemente por aspiración de agua contaminada. La neumonía puede servir como nido de infección que lleva a la diseminación del hongo al SNC, aunque también puede producirse la extensión directa a través de la placa cribosa. En pacientes con grave inmunodepresión y neutropenia, *Fusarium* spp. puede causar infección diseminada, pero rara vez invade el SNC.

Hongos dematiáceos (pigmentados)

Los hongos dematiáceos forman un grupo diverso de hongos ambientales con capacidad para producir melanina en la pared celular. El pigmento oscuro se forma tanto in vivo como in vitro, y la colonia fúngica pigmentada en el material histopatológico permite la identificación de estos hongos. La enfermedad causada por hongos dematiáceos se conoce con la denominación de feohifomicosis, o cromomucosis cerebral. Estos hongos de baja virulencia se encuentran en el suelo, en la materia vegetal en descomposición y en la madera. En la mayoría de los pacientes, la infección se limita a una enfermedad local de la piel o de los pulmones. Sin embargo, algunos hongos de este grupo, como *Xylohypha bantiana*, *Cladosporium bantianum*, *Cladosporium trichoides*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Wangiella dermatitis*, *Dactylaria constricta* y *Dreschlera* spp., se asocian con enfermedad del SNC. La afectación del SNC es, clásicamente, en forma de abscesos cerebrales únicos, multiloculares o múltiples (Fig. 57C.5), tanto en huéspedes sanos como inmunocomprometidos, especialmente en los hombres. Un reciente brote de meningitis por *Wangiella dermatitidis*

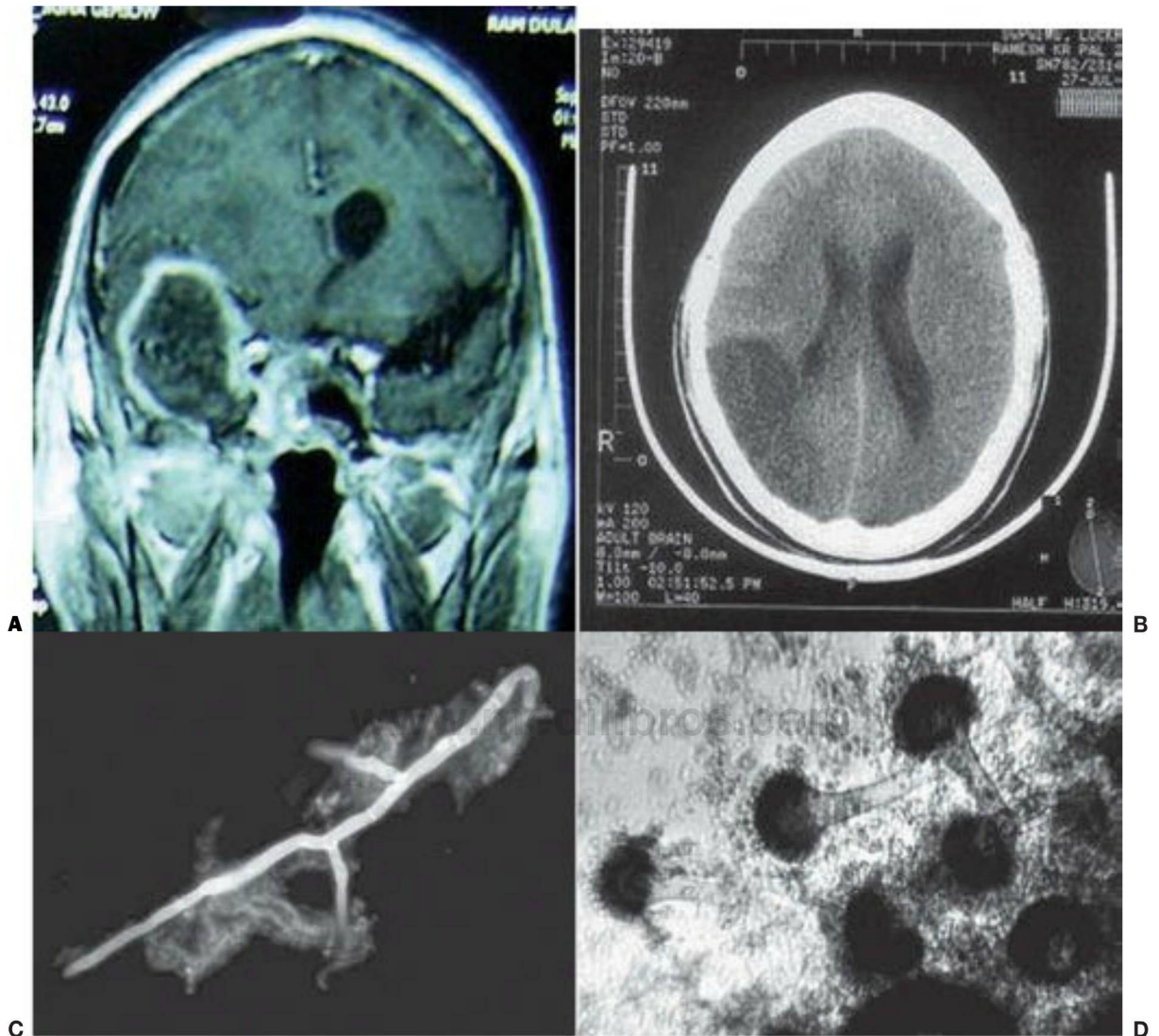


FIGURA 57C.3 Aspergillosis rinocerebral. A, Imagen posgadolinio por resonancia magnética coronal potenciada en T1 que muestra una lesión de masa en el lóbulo temporal derecho con realce periférico y efecto de masa, junto con realce de los senos maxilares y esfenoidales. B, Tomografía computarizada axial del mismo paciente 2 semanas después del tratamiento con anfotericina B, que revela infarto del área parietal derecha. C, Preparación en fresco con KOH del aspirado de un absceso cerebral que muestra hifas fúngicas dicotómicas septadas que se ramifican con ángulos agudos (tinción de blanco calco-flúor x400). D, Preparación de lactofenol azul de algodón del aislado en cultivo que muestra conidióforos no ramificados (X400). (C y D, Cortesía del Dr. Rungmel S. K. Marak.)

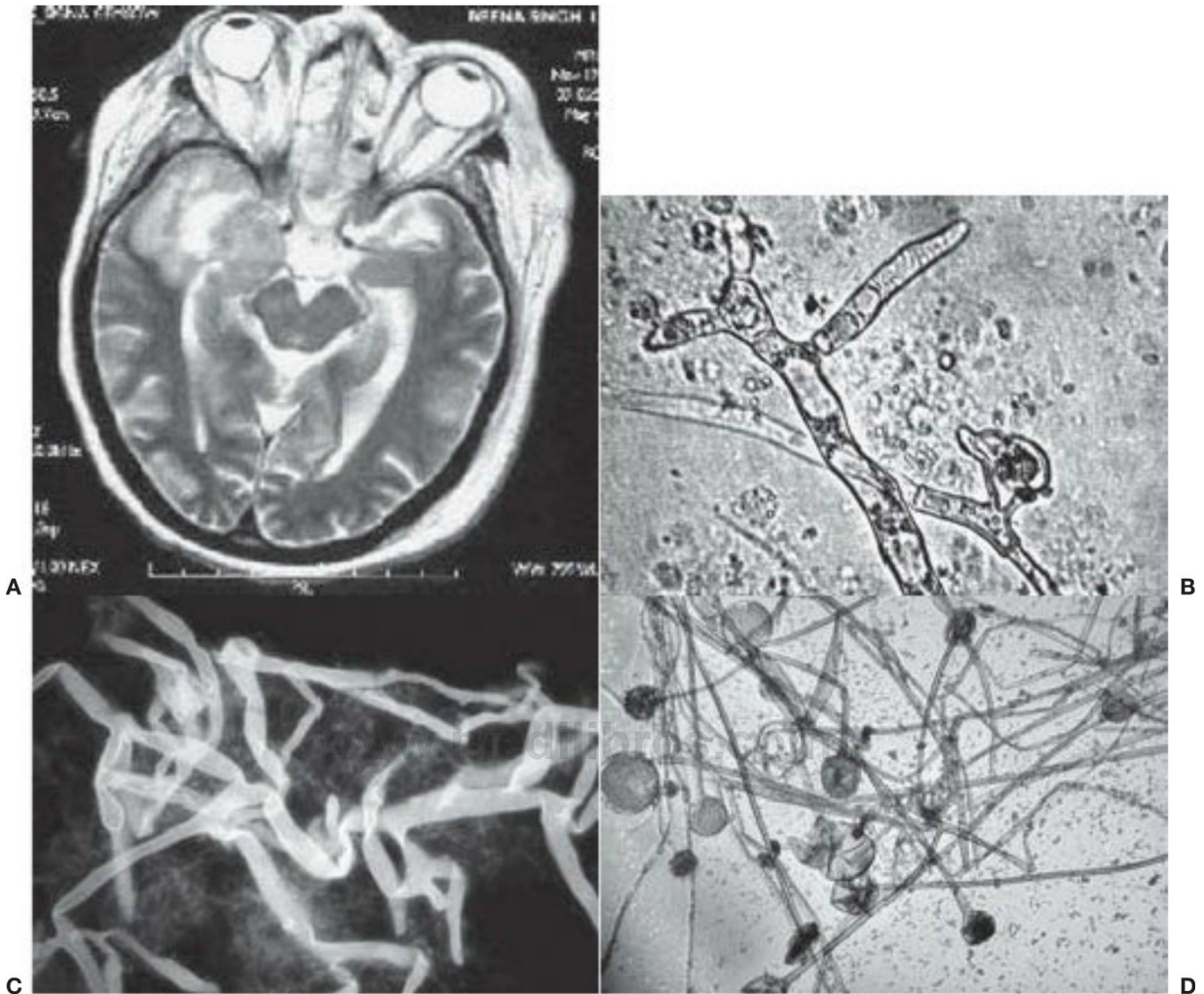


FIGURA 57C.4 Cigomicosis rinoorbitocerebral. A, Imagen por resonancia magnética axial potenciada en T2 que muestra cambios en la señal en los lóbulos temporales, junto con afectación de los senos etmoidales y esfenoidales. B y C, preparación con KOH (B) y tinción de blanco de calco-flúor (C) de la secreción nasal que muestra hifas fúngicas anchas escasamente septadas que se ramifican con ángulos rectos sugestivo de cigomicetos (x400). D, Preparación de lactofenol azul de algodón que muestra rizoides con amplios esporangióforos de *Rhizopus arrhizus*. (B a D, Cortesía del Dr. Rungmei S. K. Marak.)

se asoció con contaminación de corticoides inyectados epiduralmente por dolor radicular. Estos pacientes padecieron meningitis crónica 1 a 3 meses después de la inyección (Centers for Disease Control and Prevention, 2002).

Hongos misceláneos

Una lista parcial de otros hongos que pueden causar infección del SNC incluye *Alternaria* spp., *Cephalosporium* spp., *Cladosporium* spp., *Curvularia* spp., *Emericella nidulans*, *Hansenula anomala*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces* spp., *Penicillium* spp., *Phialo-*

phora spp., *Rhinosporidium* spp., *Sepedonium* spp., *Schizophyllum commune*, *Rhodotorula rubra*, *Ustilagomycosis* spp., *Trichosporon* spp. y dermatofitos.

SÍNDROMES CLÍNICOS

Dado que las infecciones fúngicas del SNC son mucho menos frecuentes que las infecciones bacterianas o víricas, es necesario tener un elevado índice de sospecha para el diagnóstico de la enfermedad fúngica en unos contextos clínicos apropiados. Varios factores geográficos

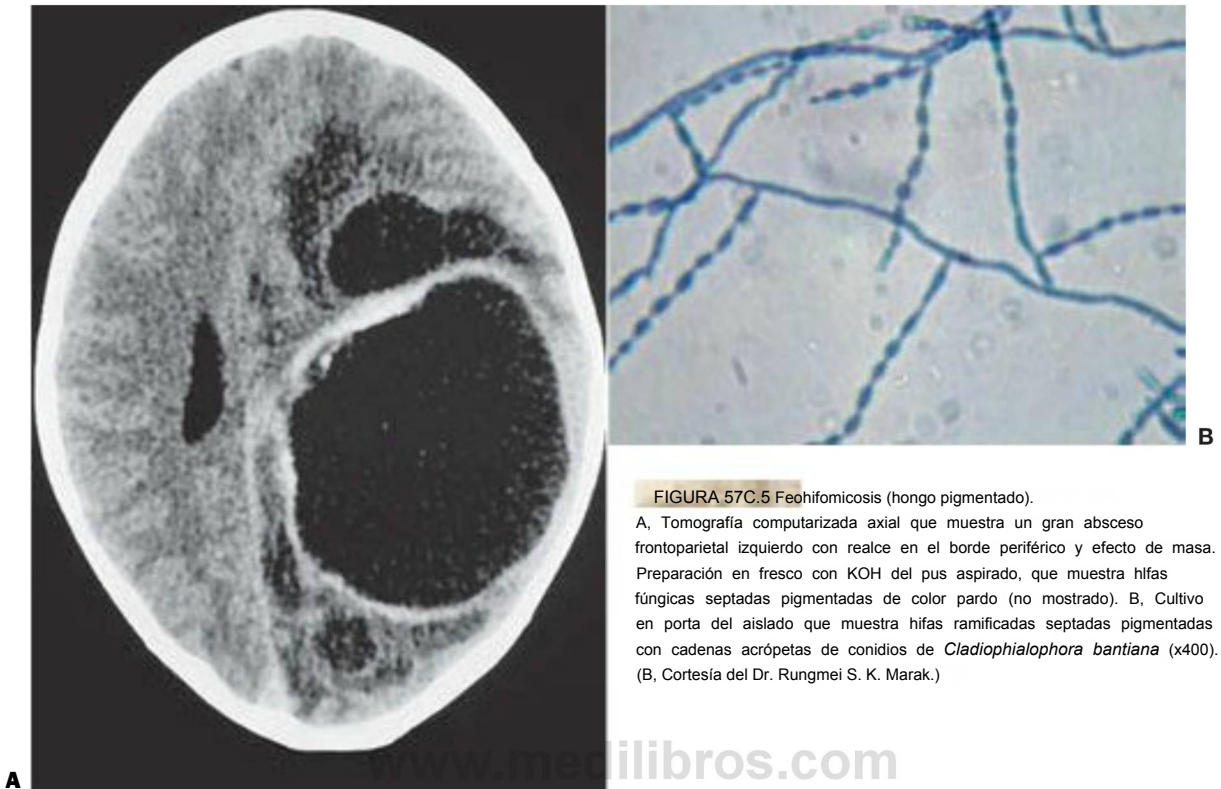


FIGURA 57C.5 Feohifomicosis (hongo pigmentado).

A, Tomografía computarizada axial que muestra un gran absceso frontoparietal izquierdo con realce en el borde periférico y efecto de masa. Preparación en fresco con KOH del pus aspirado, que muestra hifas fúngicas septadas pigmentadas de color pardo (no mostrado). B, Cultivo en porta del aislado que muestra hifas ramificadas septadas pigmentadas con cadenas acrópetas de conidios de *Cladophialophora bantiana* (x400). (B, Cortesía del Dr. Rungmei S. K. Marak.)

y epidemiológicos, como residencia y viajes a áreas en las que son habituales ciertas enfermedades micóticas, ayudan a la investigación de las posibles causas fúngicas de infección en el SCN. Pueden buscarse signos de infección fúngica primaria en los pulmones, que es la vía de entrada primaria para la mayoría de los hongos. La piel y otros órganos se hallan afectados en la infección diseminada. La causa fúngica en los huéspedes inmunocompetentes e inmunocomprometidos debe considerarse por separado. Los hongos que afectan a individuos inmunocompetentes son, principalmente, hongos dimórficos, como *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Coccidioides* y *Paracoccidioides*. Los hongos oportunistas que afectan al sistema nervioso en los individuos inmunocomprometidos incluyen *Cryptococcus*, *Candida*, *Aspergillus* y cigomicetos. Las infecciones oportunistas suelen ser graves y con un curso clínico rápidamente progresivo y una elevada mortalidad.

Las infecciones fúngicas del SNC causan dos síndromes clínicos principales: 1) meningitis y meningoencefalitis, y 2) lesiones focales del SNC. En ocasiones, el accidente vascular cerebral agudo (infarto, hemorragia, trombosis de seno venoso) y los síndromes de la médula espinal (granuloma de la médula espinal o absceso) se asocian con la infección. El modo en que se manifiestan las enfermedades fúngicas del SNC viene determinado en gran medida por las características de crecimiento de las respectivas especies fúngicas durante la invasión sistémica. Los hongos que son levaduras verdaderas causan meningitis (*Cryptococcus*), los hongos formadores de pseudohifas (*Candida*) producen encefalitis y microabscesos y los hongos formadores de

verdaderas hifas (*Aspergillus*) dan lugar a lesiones de masa y accidente vascular cerebral por su angioinvasividad. Sin embargo, estos escenarios no son exclusivos, y con frecuencia se produce una superposición en los síndromes clínicos.

Meningitis y meningoencefalitis

La meningitis es la manifestación clínica más frecuente de las micosis del SNC y puede manifestarse con un curso clínico agudo, subagudo o crónico. La mayoría de los pacientes con meningitis fúngica tiene como manifestación de presentación cefalea crónica y febrícula durante semanas a meses. Puede haber confusión, náuseas, vómitos, vértigo y, ocasionalmente, crisis epilépticas. La localización predominantemente basilar de la meningitis criptocócica da lugar con frecuencia a parálisis de los pares craneales. En la meningoencefalitis fúngica, además de los signos y síntomas meníngeos los pacientes llegan a tener con frecuencia una alteración del estado de la consciencia, crisis epilépticas o signos neurológicos focales. En la meningitis criptocócica, un aumento de la presión intracraneal puede dar lugar a deterioro visual y parálisis de pares craneales con o sin hidrocefalia. También se ha atribuido la pérdida visual a aracnoiditis de la vaina del nervio óptico o a invasión del nervio óptico por criptococos.

La meningitis fúngica debe diferenciarse de las infecciones bacterianas, víricas y otras del SNC, incluida la meningitis piógena parcialmente tratada, meningitis tuberculosa, meningitis inducida por

medicamentos (fármacos antiinflamatorios no esteroideos, trimetoprima-sulfametoxazol, etambutol, inmunoglobulinas intravenosas, etc.) y numerosas infecciones sistémicas, como paludismo, VIH, neurocisticercosis, brucelosis, tripanosomiasis, sepsis, fiebre tifoidea, leptospirosis, endocarditis infecciosa y rickettsiosis, así como meningitis carcinomatosa y lupus eritematoso sistémico.

Lesiones focales del sistema nervioso central

Las lesiones fúngicas focales del SNC incluyen granuloma del parénquima cerebral, absceso, síndrome rinocerebral, infarto y lesión compresiva de la médula espinal. Las lesiones de tipo masa de origen fúngico se observan sobre todo en huéspedes inmunodeprimidos, aunque también puede observarse el absceso cerebral debido a hongos dematiáceos y cigomicetos en sujetos inmunocompetentes (Verma et al, 2006). En muchos pacientes con enfermedad grave prolongada, los granulomas y microabscesos por *Candida* se descubren en la autopsia. Los pacientes con absceso cerebral fúngico presentan con frecuencia cefalea, fatiga, fiebre, crisis epilépticas, alteración del estado mental y signos neurológicos focales (es decir, hemiplejía, hemianestesia o afasia). Los signos clínicos con frecuencia no resultan de utilidad para diferenciar un absceso fúngico de un absceso bacteriano o una lesión neoplásica.

El síndrome rinocerebral está causado por cigomicetos, *Aspergillus* y *Pseudoallescheria boydii*. Estos hongos invaden las paredes de los grandes y pequeños vasos causando vasculitis necrosante y dando lugar a infección gangrenosa crónica de los senos paranasales, órbita y tejidos adyacentes. Los pacientes tienen como forma de presentación dolor facial y orbitario, cefalea, secreción nasal sanguinolenta o manchada de sangre, úlceras nasales o palatales necróticas, proptosis, pérdida visual con o sin edema de papila y trombosis del seno cavernoso. La extensión de la lesión a los lóbulos frontales puede dar lugar a hemorragia intracerebral o trombosis arterial e infarto cerebral. En un paciente con una lesión de masa debe evitarse la punción lumbar, porque puede producirse hernia del encéfalo. El granuloma y el absceso epidural vertebral pueden presentarse como radiculopatía, mielopatía o ambas. Se ha descrito la afectación de la médula espinal en infecciones causadas por *Aspergillus*, *Blastomyces*, *Candida*, *Coccidioides* y *Cryptococcus neoformans*.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de infección fúngica puede ser problemático y el diagnóstico de confirmación se basa en una extensión y cultivo positivos o demostración del organismo en las muestras histopatológicas. En algunas situaciones, la serología y la radiología también pueden ser de utilidad. Los síndromes clínicos de meningitis, lesión de masa, y accidente vascular cerebral agudo requieren diferentes planteamientos diagnósticos.

Meningitis fúngica

Radiología

La tomografía computarizada (TC) craneal o la técnica de imagen por resonancia magnética (RM) en un paciente con sospecha de meningitis fúngica es importante por tres razones: detección del realce meníngeo después de la inyección de contraste, diagnóstico de hidrocefalia y detección de una lesión de masa concomitante. En la menin-

gitis criptocócica, el realce meníngeo es menos pronunciado por los exudados gelatinosos densos, mientras que en otras meningitis fúngicas hay con frecuencia un intenso realce de las meninges. En la meningitis criptocócica, la TC o la RM ponen de manifiesto hidrocefalia en el 9 al 58% de los pacientes, criptocomas en el 10 al 30%, numerosos focos diminutos de hiperintensidad en las imágenes potenciadas en T2 en los ganglios basales sugestivo de una dilatación de los espacios de Virchow-Robin en el 40% de los casos (v. Fig. 57C.1) y múltiples lesiones miliares, con realce en el parénquima y leptomeninges en el 10% de los pacientes. Se observan múltiples microabscesos en la mayoría de los pacientes con candidiasis en el SNC.

Líquido ceforraquídeo

El LCR en la meningitis fúngica revela clásicamente una pleocitosis mononuclear que varía de 20 a 500 células/mm³, con células polimorfonucleares generalmente por debajo del 50%. Sin embargo, las células polimorfonucleares pueden predominar en la fase inicial de la meningitis causada por *Aspergillus*, *Scedosporium*, *Blastomyces* y cigomicetos. La meningitis eosinofílica sugiere infección por *Coccidioides immitis*. En los pacientes con inmunodepresión grave, como los afectados por sida o los sometidos a tratamiento con corticoides, el recuento celular en el LCR puede ser relativamente bajo (< 20 células/mm³) o normal. La concentración de glucosa en el LCR en la meningitis fúngica es con frecuencia baja, pero también puede ser normal.

Entre los diversos patógenos fúngicos que causan meningitis, los criptococos son los que se determinan con mayor facilidad por el examen del LCR. La presión de apertura del LCR es superior a 200 mmH₂O en los dos tercios de los pacientes con meningitis criptocócica asociada con el sida. La preparación de tinta china muestra las clásicas levaduras encapsuladas en más del 75% de los pacientes con meningitis criptocócica asociada con sida, y en el 50% de los pacientes sin sida. El diagnóstico de meningitis criptocócica se establece firmemente por cultivo del LCR, que es positivo en el 90% de los pacientes sin sida y que puede mejorarse todavía más por el cultivo de un gran volumen de LCR (> 15 a 20 ml). En los pacientes con sida, por su elevada carga de criptococos el cultivo es casi siempre positivo. La detección del antígeno polisacárido del criptococo es una ayuda importante para el diagnóstico cuando sea negativa la preparación con tinta china. Es una prueba rápida de aglutinación con látex y se dispone de los resultados antes que los del cultivo. Puede investigarse la presencia de antígeno criptocócico tanto en LCR como en suero. Unos títulos elevados de antígeno criptocócico en LCR o suero sugieren una elevada carga criptocócica y predicen un mal pronóstico y mayores probabilidades de recaída. Unos resultados repetidamente negativos de antígeno criptocócico en el LCR durante un periodo de un mes o más excluye el diagnóstico de meningitis criptocócica.

El aislamiento de *Cryptococcus neoformans* del esputo, orina o sangre apoya también el diagnóstico de meningitis criptocócica, especialmente en pacientes con sida. Todos los pacientes con hemocultivos positivos o antígeno criptocócico en sangre deben ser sometidos a un examen del LCR para descartar una posible meningitis.

En la meningitis por *Coccidioides immitis*, el cultivo del LCR es, con frecuencia, negativo; por consiguiente, las pruebas serológicas pueden ser útiles en la coccidioidomicosis del SNC o diseminada. Se consideran significativos unos títulos de anticuerpos fijadores del complemento (AFC) por encima de 1:32 o 1:64. En la fase inicial de la infección, la serología es positiva en el 70% de los pacientes, pero aumenta prácticamente hasta el 100% en estadios posteriores de la meningitis coccidioides no tratada.

El diagnóstico ante mortem de candidiasis del SNC es difícil, sobre todo en los pacientes con inmunodepresión. En los pacientes con microabscesos por *Candida*, el análisis del LCR no es diagnóstico y puede mostrar pleocitosis y aumento de la concentración de proteínas. La tinción de Gram y el cultivo del LCR son con frecuencia negativos para *Candida*. En un paciente inmunocompetente con factores de riesgo significativos, si los cultivos del LCR muestran organismos *Candida* debe repetirse el cultivo para excluir que se trate de contaminación. Por otra parte, incluso un solo cultivo positivo en un paciente inmunocomprometido, lactante prematuro o en pacientes con infección de derivación o implante intracraneal está justificado el tratamiento antifúngico. El manano es un antígeno de superficie inmunodominante de la pared celular de los serotipos A y B de *C. albicans* que puede detectarse en el suero y en el LCR de pacientes con meningitis candidiásica. La determinación de la concentración de mananos en el LCR es prometedor para la identificación de la candidiasis en el SNC, mientras que los resultados de la estimación de mananos en suero han sido menos fiables (Verduyn Lunel et al, 2004).

Se ha utilizado la detección de anticuerpos específicos (AFC y radioinmunoensayo) en LCR para el diagnóstico de las infecciones por *Histoplasma*, *Sporothrix* y cigomicetos. En la meningitis por *Histoplasma*, el cultivo del LCR es positivo en menos del 50% de los pacientes. Se ha utilizado la detección de antígeno de galactomanano de *Aspergillus* en sangre, esputo y LCR de huéspedes inmunocomprometidos para el diagnóstico de la meningitis por *Aspergillus*.

La prueba conclusiva de infección fúngica del SNC viene proporcionada por el crecimiento y la identificación del organismo en el LCR o en el tejido cerebral. Los cultivos para hongos del LCR son positivos en un tercio a la mitad de los pacientes con meningitis coccidiocida. *Blastomyces* y *H. capsulatum* son organismos de difícil crecimiento. Cuando el cultivo es positivo, se puede identificar *Candida* a los pocos días, *Cryptococcus neoformans* en 3 a 10 días, pero *Blastomyces*, *Histoplasma* y *Coccidioides* pueden requerir varias semanas para su crecimiento. Los hemocultivos suelen ser negativos en la meningitis fúngica a excepción de las causadas por *Candida*, *Cryptococcus* e *Histoplasma*.

Infecciones fúngicas focales del sistema nervioso central

Radiología

Los estudios con TC o RM con realce con contraste son importantes para identificar la afectación del SNC en las infecciones fúngicas. La RM es superior a la TC por su mayor sensibilidad para detectar el

realce meníngeo y las lesiones parenquimatosas. La extensión directa de la infección fúngica a partir de un seno paranasal, órbita u oído medio puede causar un absceso único o múltiples abscesos, por lo general en el lóbulo frontal o temporal en la aspergilosis y cigomicosis (v. Figs. 57C.3 y 57C.4). Si el hongo invade el cerebro por vía hemática, las técnicas de neuroimagen demuestran masas cerebrales con realce intraparenquimatoso, con frecuencia múltiples, con edema cerebral variable. Un granuloma o absceso voluminoso puede estar causado por *Aspergillus*, *Mucor*, *Blastomyces*, *Pseudoallescheria boydii* y feohifomicosis (v. Fig. 57C.5). Se producen infartos cerebrales blandos (v. Fig. 57C.3B) u, ocasionalmente, hemorrágicos por trombosis de arterias o venas. En los síndromes rinocerebrales hay que revisar las imágenes de senos y órbitas. Un engrasamiento de la mucosa, niveles hidroaéreos o erosión de los huesos alrededor de los senos o de las órbitas sugieren enfermedad rinocerebral por hongos.

Detección del hongo

El diagnóstico definitivo de la lesión fúngica del SNC requiere la biopsia, con una pronta inspección de la muestra por tinción de Gram, preparación en fresco con hidróxido potásico (KOH), tinción de blanco de calco-flúor, histología apropiada (tinción con metenamina de plata de Gomori y tinción con ácido peryódico de Schiff) y cultivo. El diagnóstico de una masa sugiere un origen fúngico en el contexto clínico apropiado y cuando se aísla el patógeno de otras localizaciones afectadas, como piel, pulmones, ganglios linfáticos, articulaciones, senos paranasales o médula ósea.

TRATAMIENTO

Fármacos antifúngicos

La penetración de los agentes antifúngicos en el LCR constituye una consideración importante para elegir fármacos antifúngicos específicos en el tratamiento de las infecciones fúngicas del SNC. La Tabla 57C.3 proporciona una lista de los agentes antifúngicos y de su penetración en el LCR. En otra parte se describen las directrices en relación con la monoterapia antifúngica o el tratamiento combinado (Lewis, 2006).

Polienos

Anfotericina B. La anfotericina B es un compuesto poliénico que se une al componente ergosterólico de la membrana celular del

TABLA 57C.3 Agentes antifúngicos y su penetración en el LCR			
FÁRMACOS CON PENETRACIÓN ACEPTABLE EN EL LCR	CONCENTRACIÓN EN EL LCR COMO % DE LA CONCENTRACIÓN SÉRICA	FÁRMACOS CON MALA PENETRACIÓN EN EL LCR	CONCENTRACIÓN EN EL LCR COMO % DE LA CONCENTRACIÓN SÉRICA
Flucitosina	75	Anfotericina B	4
Fluconazol	60	Itraconazol	<5
Voriconazol	50	Formulación lipídica de anfotericina B	?
		Caspofungina	?
		Posaconazol	?

LCR: líquido cefalorraquídeo.

hongo y aumenta su permeabilidad, con lo que se produce una fuga de los contenidos intracelulares, y lisis celular en último término (Patel, 1998). La vida media de la anfotericina B es de 12 a 24 horas, con una concentración sérica máxima que dura de 6 a 8 horas. Dependiendo de su concentración, puede ser fungistática o fungicida. Se utiliza con dosis de 0,3 a 1,5 mg/kg de peso corporal/día por vía intravenosa durante una infusión de 1 a 4 horas. La anfotericina B tiene una mala penetración en la barrera hematoencefálica y en la barrera entre la sangre y el LCR, reduciendo su capacidad para lograr unas concentraciones fungicidas efectivas en el cerebro. A pesar de las malas concentraciones en el LCR, la anfotericina B es el tratamiento de elección en la mayoría de las infecciones fúngicas del SNC. Se cree que este fármaco se acumula en el cerebro y en las meninges, y que aumenta la respuesta inmunitaria del huésped. Se ha intentado la administración intratecal de la anfotericina B con dosis de 0,25 a 0,5 mg por vía lumbar o cisternal.

Los efectos adversos del tratamiento con anfotericina B incluyen toxicidad renal importante, hipopotasemia, anemia normocítica normocrómica y reacción alérgica «seudogripal» durante o después de la infusión intravenosa. En ocasiones, la anfotericina B da lugar a reacciones potencialmente mortales, como anafilaxia, insuficiencia hepática aguda, convulsiones, fibrilación ventricular y parada cardíaca. La premedicación con difenhidramina, hidrocortisona e ibuprofeno para la fiebre y los escalofríos, antieméticos para las náuseas y suplemento oral de potasio para la hipopotasemia reduce los efectos secundarios. La toxicidad renal de la anfotericina B se relaciona con su concentración máxima y cuando la dosis acumulativa supera los 5 a 10 g. Para reducir al mínimo la nefrotoxicidad, puede ser de utilidad una infusión de 1 l de solución salina fisiológica antes de la anfotericina B. Los pacientes deben ser sometidos a monitorización con frecuentes análisis de orina (cilindros de hematies o de leucocitos), creatinina sérica, aclaramiento de creatinina, potasemia y electrocardiograma. Las reacciones idiosincrásicas y la toxicidad intensa pueden requerir la suspensión del fármaco. Debe evitarse la anfotericina B en los pacientes hipersensibles al fármaco, a menos que sea éste el único tratamiento posible en una infección fúngica potencialmente mortal. El empleo intratecal de la anfotericina B está limitado por una toxicidad significativa, como la aracnoiditis.

Se han elaborado formulaciones lipídicas de anfotericina B para reducir la toxicidad y optimizar el empleo de la anfotericina B convencional. Se dispone de tres formulaciones: anfotericina B liposómica, complejo lipídico de anfotericina B y dispersión coloidal de anfotericina B. La vida media de estas preparaciones varía y las partículas más voluminosas son depuradas por el sistema reticuloendotelial más rápidamente. La dosis efectiva varía entre 3 y 5 mg/kg de peso corporal/día, y la dosis varía según las formulaciones. Las formulaciones lipídicas de anfotericina B son eficaces en el tratamiento de la candidiasis sistémica, aspergilosis invasiva y, probablemente, de la meningoencefalitis criptocócica por *Fusarium* y cigomicetos. Los inconvenientes de la formulación lipídica son su mayor coste y una menor permeabilidad en el SNC en comparación con la anfotericina B convencional. La concentración CSF/plasma en el estado de equilibrio en relación con la anfotericina B es clásicamente inferior al 5%, e incluso menos con las formulaciones lipídicas. Todas las formulaciones lipídicas son menos tóxicas que la anfotericina B. Entre las formulaciones lipídicas, el perfil de seguridad de anfotericina B liposómica es mejor que el del complejo lipídico de anfotericina B, a su vez mejor que el de la dispersión coloidal de anfotericina B (Dupont, 2003).

Flucitosina

La flucitosina se desarrolló inicialmente como fármaco anticanceroso. Se activa por desaminación en el interior de las células fúngicas al antimetabolito 5-fluorouracilo. La flucitosina interfiere en el metabolismo de los ácidos nucleicos del hongo y desestructura su código genético. Se dispone de preparaciones por vía oral e intravenosa. Es hidrosoluble, se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, tiene una mínima unión a las proteínas y se excreta sin cambios por la orina. La vida media sérica es de 3 a 5 horas y la concentración en el LCR alcanza aproximadamente el 75% de la concentración sérica. La flucitosina se utiliza habitualmente como terapia adyuvante de la anfotericina B en los pacientes con infección invasiva por *Cryptococcus*, *Candida* o *Aspergillus*. A pesar de una farmacocinética excelente en el SNC, no se administra la flucitosina sola para el tratamiento de las infecciones fúngicas en el SNC por el rápido desarrollo de resistencia medicamentosa.

Cuando se administra sola, la flucitosina tiene relativamente pocos efectos adversos, que incluyen erupción, eosinofilia, diarrea y disfunción hepática; sin embargo, en combinación con la anfotericina B, la depresión de la médula ósea es el principal efecto secundario. Los niveles hemáticos que superan 100 pg/ml se asocian con una mayor incidencia de toxicidad. Una insuficiencia renal preexistente requiere un ajuste de las dosis. Las estimaciones de concentraciones hemáticas de flucitosina se llevan a cabo en laboratorios de micología de referencia, y es importante monitorizarlas en los pacientes con azoemia. Se debe extraer sangre 2 horas después de la última dosis (concentración máxima) e inmediatamente antes de la siguiente dosis (concentración mínima) una o dos veces por semana; las concentraciones deben mantenerse entre 50 y 100 pg/ml. Se recomienda la determinación de los recuentos de leucocitos y plaquetas dos veces por semana.

Azoles

El ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol son fármacos antifúngicos sintéticos de amplio espectro que pertenecen a la clase de los azoles. Inhiben la síntesis del ergosterol en la célula fúngica y causan la acumulación de esteróles sustituidos, que interfiere en la permeabilidad de la membrana celular. Las membranas de las células fúngicas son mucho más sensibles a estos fármacos que las membranas de las células de los mamíferos. Los antifúngicos azólicos son generalmente fungistáticos. Las ventajas de estos fármacos son su menor toxicidad, que pueden ser administrados por vía oral, y el fluconazol y el voriconazol tienen una buena penetración a través de la barrera hematoencefálica. Su desventaja es una menor tasa de curación. La tasa de curación es baja para la criptococosis e incluso menor para la aspergilosis con los azoles como terapia única. El itraconazol, ketoconazol y posaconazol tienen propiedades similares a las del fluconazol, a excepción de su peor penetración en el LCR. Los efectos adversos de los azoles son infrecuentes, pero incluyen náuseas, dolor abdominal, cefalea, mareos, erupción, alopecia reversible, edema pedio y aumento transitorio de las enzimas hepáticas.

El voriconazol es un nuevo triazol de espectro extendido, con actividad antifúngica de amplio espectro y una buena penetración en el SNC. Las infecciones del SNC por hongos filamentosos han sido notablemente difíciles de tratar con anfotericina B, pero el tratamiento prolongado con voriconazol ha mostrado cierto éxito en el tratamiento de la aspergilosis del SNC y en la infección por *Scedosporium* (Perfect et al. 2003; Walsh et al. 2002). La dosis de voriconazol varía

de 50 a 200 mg/día. El posaconazol es el azol antifúngico de espectro extendido más moderno que tiene una actividad similar o mayor que el itraconazol frente a los cigomicetos. El posaconazol se absorbe por vía oral y se distribuye extensamente en los tejidos. Se recomienda como tratamiento de rescate en la infección por cigomicetos (Greenberg et al, 2004).

Equinocandinas

Las equinocandinas son glucopéptidos cíclicos semisintéticos que inhiben la 1,3-P-glucano sintasa del hongo; el 1,3-P-glucano es un componente principal de la pared celular de muchos hongos. Las equinocandinas incluyen la caspofungina, micafungina y anidulafungina. Estos fármacos tienen una penetración relativamente mala en el LCR, aunque se ha demostrado que la caspofungina es efectiva en el tratamiento de la meningitis candidiásica refractaria y progresiva (Odio et al, 2004). Sin embargo, aparte de la candidemia, el papel de las equinocandinas está aún por definir. El empleo de caspofungina en las infecciones sistémicas recalcitrantes por *Aspergillus* e *Histoplasma* ha proporcionado buenos resultados en casos puntuales.

Quimioterapia de combinación

Hay una cierta preocupación en relación con el posible antagonismo entre los fármacos poliénicos (anfotericina B) y los azólicos, porque se dirigen a la misma diana bioquímica: los esteróles de la membrana del hongo. Recientes estudios de combinación con azoles antifúngicos más modernos no han mostrado interacción antagonista. Un estudio clínico aleatorio que comparó la monoterapia con anfotericina B con la combinación de anfotericina B y fluconazol no observó efecto antagonista alguno en pacientes con candidemia no neutropénica, lo que sugiere la ventaja del tratamiento de combinación (Rex et al, 2003). Son combinaciones de fármacos antifúngicos particularmente útiles la flucitosina con anfotericina B o fluconazol, que se utilizan habitualmente para el tratamiento de la criptococosis. También se han utilizado fármacos recientemente aprobados, como el voriconazol y la caspofungina en combinación con anfotericina B. El tratamiento de combinación suele utilizarse en el tratamiento de las micosis sistémicas invasivas; sin embargo, en la infección fúngica del SNC, la capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica o la barrera entre la sangre y el LCR y la susceptibilidad al antifúngico son factores limitantes.

Nuevos fármacos antifúngicos e inmunomoduladores

El ravuconazol es un nuevo azol sometido a estudios clínicos que tiene un espectro antifúngico similar al del voriconazol. El ravuconazol es notable por una vida media de aproximadamente una semana. Se están explorando otros fármacos antifúngicos más modernos que tienen otras dianas de acción. Comprenden el factor-2 de elongación de las quitina sintetas, topoisomerasa, maquinaria de traducción de proteínas, miristoilación y etapas específicas en la síntesis de la cápsula de *Cryptococcus neoformans*. Los fármacos dirigidos a estas nuevas dianas no han llegado todavía al empleo clínico. Numerosos inmunomoduladores, como los factores estimulantes de colonias de fagocitos, interferones e interleucinas, se combinan en ocasiones con fármacos antifúngicos. Sin embargo, aún no está claramente definido el valor clínico de estas citocinas y combinaciones de antifúngicos.

Cirugía

La cirugía puede ser crucial para el tratamiento de las afecciones fúngicas en el SNC, especialmente en los casos de enfermedad fúngica rinocerebral invasiva y absceso fúngico encapsulado. También puede ser esencial la biopsia quirúrgica para establecer el diagnóstico. Entre los procedimientos de relevancia terapéutica figuran la exenteración de los tejidos faciales, nasales e intracraneales infectados en los casos de mucormicosis y aspergilosis, la extirpación o el drenaje de un absceso cerebral fúngico, la reparación de un aneurisma cerebral micótico y el drenaje quirúrgico de una hidrocefalia que complica una meningitis fúngica. Puede producirse hidrocefalia en cualquier meningitis fúngica y se observa en aproximadamente el 15% de los pacientes con meningitis criptocócica. La hidrocefalia aguda puede requerir un drenaje ventricular emergente, y la hidrocefalia crónica requiere la derivación ventriculoperitoneal. La derivación ventricular de los pacientes en presencia de meningitis fúngica activa puede producir ventriculitis. En la meningitis criptocócica aguda con hidrocefalia comunicante, la punción lumbar diaria también puede aliviar los síntomas. Sin embargo, la punción lumbar está contraindicada en los pacientes con lesión cerebral de masa, como absceso fúngico, y en los pacientes con desplazamiento cerebral en los estudios de imagen. Cuando hay un aumento de la presión intracraneal, la punción lumbar se debe efectuar con cautela, especialmente en los pacientes con unas amígdalas cerebelosas de implantación baja, para evitar que se produzca una hernia amigdalal, ya que se ha observado con frecuencia hernia amigdalal después de la punción lumbar en ausencia de una lesión ocupante de espacio.

TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES FÚNGICAS ESPECÍFICAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Meningitis criptocócica

La meningitis criptocócica ha sido bien estudiada en ensayos clínicos, están establecidos los tratamientos medicamentosos eficaces y pueden dar lugar a una curación completa. La estrategia de tratamiento más efectivo utiliza una combinación de antifúngicos de manera secuencial. La combinación de anfotericina B y flucitosina esteriliza el LCR más rápidamente que la anfotericina B sola o en combinación con fluconazol. La combinación de anfotericina B y fluconazol se ha asociado con un menor número de recidivas que con los fármacos por separado (Saag et al, 2000). Se ha adaptado un gran estudio de cooperación del tratamiento de la meningitis criptocócica en pacientes con sida a partir de pacientes sin sida con meningitis criptocócica (Pappas et al, 2001; Van der Horst et al, 1997). El régimen utilizado es anfotericina B, 0,7 mg/kg de peso corporal, y flucitosina, 100 mg/kg de peso corporal/día durante por lo menos 2 semanas (tratamiento de inducción), y a continuación cambio a fluconazol, 400 a 800 mg/día sólo durante 8 semanas (tratamiento de consolidación). Se recomienda la punción lumbar después de 2 semanas de tratamiento y, si el LCR sigue siendo positivo, se recomienda la extensión de la anfotericina B. Después de 2,5 a 3 meses de tratamiento, se continúa con fluconazol, 200 a 400 mg, durante 6 meses a un año en los pacientes sin sida, y de por vida en los pacientes con sida antes de un tratamiento antirretrovírico de gran actividad (HAART) (tratamiento de mantenimiento). Con la introducción del HAART y la mejora en la inmunidad con el tratamiento antirretro-

vírico, se ha puesto en duda la necesidad de un tratamiento de mantenimiento de por vida en los pacientes que tienen un control vírico efectivo que demuestran unos mejores recuentos de células T CD4 (> 200 células/ml) y que han estado libres de enfermedad criptocócica durante 1 a 2 años. Recientes estudios han apoyado el abandono del tratamiento con fluconazol en estos pacientes con un HAART efectivo continuado (Vibhagool et al, 2003).

Las directrices del tratamiento en relación con la infección criptocócica del SNC (clase IA) se presentan en la Tabla 57C.4 (Saag et al, 2000).

Situaciones especiales

Insuficiencia renal. El complejo lipídico de anfotericina B puede ser una mejor opción que el tratamiento con anfotericina B convencional en pacientes con insuficiencia renal.

Criptococoma. El criptococoma suele responder al tratamiento antifúngico, y se aconseja el tratamiento de mantenimiento con fluconazol durante un período de 2 años, pero la duración del tratamiento viene determinada por la resolución radiológica. Las lesiones que superan los 3 cm y se localizan en áreas accesibles deben extirparse quirúrgicamente.

Corticoides. Idealmente, el tratamiento con corticoides debería detenerse, pero si es necesario, hay que reducirlo a una dosis inferior a 20 mg de prednisona o su equivalente al día.

Meningitis coccidioides

Suele requerirse un tratamiento prolongado para tratar las infecciones coccidioides del SNC. Recientes trabajos sugieren que el fluconazol oral a largo plazo es tan efectivo como la anfotericina B, y en la actualidad es el tratamiento de elección. El fluconazol, con dosis de 400 mg/día durante 4 años ha dado lugar a mejoría en el 75% de los pacientes. En ocasiones, pueden requerirse dosis más elevadas, de hasta 800 mg/día. Los signos de mejoría pueden manifestarse sólo después de 4 a 8 meses de tratamiento. Los síntomas mejoran primero y la pleocitosis del LCR suele quedar rezagada. El empleo de un fármaco supresor oral representa un importante avance terapéutico en el tratamiento de la meningitis coccidioides. Una pleocitosis de menos de $10/\text{mm}^3$ y unas concentraciones normales de glucosa en el LCR durante por lo menos un año son el objetivo del tratamiento. Hasta el 80% de los pacientes con meningitis coccidioides pueden

recidivar al detener el tratamiento, especialmente los inmunocomprometidos. Por consiguiente, puede requerirse un tratamiento supresor de por vida con fluconazol (200 mg/día).

Histoplasmosis

Las recomendaciones en cuanto al tratamiento de la histoplasmosis del SNC se basan en series de casos retrospectivas. Menos de la mitad de los pacientes pueden curarse con el tratamiento antifúngico actualmente existente. Se requiere un total de 30 a 35 mg/kg de peso corporal de anfotericina B con dosis de 0,7 a 1,0 mg/kg de peso corporal/día (Wheat et al, 2000). La anfotericina liposómica, 3 a 5 mg/kg de peso corporal/día durante 3 a 4 meses, puede ser mejor a la vista del elevado requerimiento de la dosis total de anfotericina B. Se recomienda un seguimiento de por lo menos 5 años para monitorizar si hay recidivas. En los pacientes con VIH o inmunodeprimidos, se recomienda un tratamiento prolongado con empleo de anfotericina intermitente o itraconazol 400 mg/día para prevenir la recidiva (Perea y Patterson, 2003). El fluconazol es menos efectivo que el itraconazol, a pesar de su mejor penetración en el LCR.

Cigomicosis

El tratamiento de la cigomicosis implica la corrección de los factores subyacentes, como hiperglucemia, cetoacidosis y neutropenia, y la suspensión del tratamiento con corticoides, desferrioxamina y tratamiento inmunodepresor. El fármaco de elección es la anfotericina B con dosis elevadas de 1,0 a 1,5 mg/kg de peso/día, y debe darse la dosis plena desde el comienzo. Puede considerarse una menor dosis de 0,8 a 1 mg/kg de peso corporal/día o en días alternos, una vez que el paciente esté estabilizado y no muestre nuevas áreas de necrosis. Generalmente, se continúa con anfotericina B durante 8 a 10 semanas, y puede requerirse una dosis total de hasta 4 g. La formulación lipídica de anfotericina B con dosis altas (10 mg/kg/día) ha mostrado cierto éxito, pero debe reservarse para los pacientes resistentes o intolerantes a la anfotericina B (Perfect, 2005).

Hasta la fecha, otros fármacos antifúngicos, como la flucitosina, los azoles o las equinocandinas, no han mostrado desempeñar ningún papel en el tratamiento de la cigomicosis, aunque el itraconazol tiene una mínima actividad frente a los cigomicetos (Diekema et al, 2003; Greenberg et al, 2004). Se ha intentado el posaconazol en casos refractarios, pero no se ha estudiado su papel en la cigomicosis del SNC. También se ha utilizado el oxígeno hiperbárico en la cigomicosis. El desbridamiento quirúrgico del tejido desvitalizado, si es posible, tiene utilidad,

TABLA 57C.4 Directrices del tratamiento en la enfermedad fúngica criptocócica en el SNC

ENFERMEDAD	PROTOCOLO	DOSIS	DURACIÓN
VIH negativo	1	Anfotericina B 0,7-1,0 mg/kg/día + flucitosina 100 mg/kg/día seguido de fluconazol 400 mg/día	2 semanas 10 semanas
	2	Anfotericina B 0,7-1,0 mg/kg/día + flucitosina 100 mg/kg/día	10 semanas
VIH positivo			
Inducción y consolidación	1	Anfotericina B 0,7 mg/kg/día + flucitosina 100 mg/kg/día seguido de fluconazol 400 mg/día	2 semanas 10 semanas
Mantenimiento	1	Fluconazol 200-400 mg/PO al día	De por vida

SNC: sistema nervioso central; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Datos de: Saag, M. S., Graybill, R. J., Larsen, R. A., et al. 2000, «Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Guidelines from the Infectious Diseases Society of America», *Clin Infect Dis*, vol. 30, págs. 710-718.

pero puede ser difícil a la vista de la neutropenia, trombocitopenia, cetoacidosis e inaccesibilidad de la lesión acompañante.

Aspergilosis

Un diagnóstico precoz y un tratamiento temprano y enérgico, así como el restablecimiento de las funciones inmunitarias determinan el desenlace de la aspergilosis invasiva. Se recomienda la anfotericina B para el tratamiento de la aspergilosis del SNC. Hay numerosos regímenes, pero el consenso es que debe comenzarse con anfotericina B con dosis altas (por lo menos 1 mg/kg/día) en forma de dosis plena desde el comienzo, sobre todo en pacientes neutropénicos (Richardson, 2005). La duración óptima del tratamiento no está establecida, pero debe continuarse el tratamiento hasta que el recuento de neutrófilos sea superior a $0,5 \times 10^7/l$ y se resuelvan los síntomas y las alteraciones radiológicas. La flucitosina puede desempeñar un papel por su penetración en el SNC (Stevens et al, 2000). Estudios más recientes han demostrado la eficacia del voriconazol en el tratamiento de la aspergilosis invasiva (Denning et al, 2002). El voriconazol, como tratamiento primario o de rescate, puede mejorar o estabilizar la aspergilosis del SNC en el 42% de los pacientes (Denning et al, 2002). Se administra el voriconazol con dosis de 6 mg/kg de peso corporal por vía intravenosa cada 12 horas en el día 1. y a continuación, 4 mg/kg de peso corporal por vía intravenosa cada 12 horas durante varios días, seguido de 400 mg/día por vía oral. En la aspergilosis del SNC, la combinación de caspofungina con voriconazol (Damaj et al, 2004) o itraconazol (Rubin et al, 2002) o anfotericina B liposómica (Ehrmann et al, 2005) ha mostrado buenos resultados en casos aislados, pero se requieren estudios clínicos prospectivos para establecer la eficacia de los diferentes tratamientos de combinación. El absceso cerebral y el absceso epidural por *Aspergillus* requieren el drenaje o la resección quirúrgicos.

Candidiasis

El tratamiento recomendado en la candidiasis del SNC es la anfotericina B, con dosis de 0,7 a 1 mg/kg/día por vía intravenosa, y flucitosina, 100 mg/kg de peso corporal/día por vía oral en cuatro dosis divididas (Pappas et al, 2001). Estos fármacos actúan de modo sinérgico frente a *Candida*. El tratamiento debe continuar durante por lo menos 4 semanas después de la resolución de todos los signos y síntomas. En la meningitis por *Candida* asociada con un procedimiento neuroquirúrgico, deben retirarse los aparatos protésicos. La combinación de flucitosina y fluconazol puede constituir una alternativa para los pacientes intolerantes a la anfotericina B. El voriconazol tiene una buena penetración en el LCR y una excelente actividad frente a *Candida* en un modelo animal neutropénico y en la candidiasis invasiva, pero no se ha establecido su papel en la candidiasis del SNC (Perfect et al, 2003).

PRONÓSTICO

La tasa de curación en la meningitis criptocócica es, aproximadamente, del 75%, meningitis coccidioidea, 50%, meningitis por *Histoplasma*, 40%, y aspergilosis y cigomicosis, aproximadamente 25%. El desenlace en los pacientes inmunodeprimidos es menos favorable y muchos de estos pacientes fallecen por infecciones concomitantes. En la meningitis criptocócica las variables que indican un mal pronóstico son una elevada presión de apertura del LCR ($> 350 \text{ mmHg}$),

bajo recuento celular en el LCR ($< 20/\text{mm}^3$), preparación de tinta china positiva, título de anticuerpos inicial alto en el LCR o en el suero ($> 1:32$), estado alterado de la consciencia e infección extra-neural asociada. Las complicaciones a corto y a largo plazo de las infecciones fúngicas del SNC se producen hasta en el 40 al 75% de los pacientes, e incluyen hidrocefalia, infarto, parálisis de pares craneales, crisis epilépticas y demencia (Del Brutto, 2000). La recidiva es una característica importante del tratamiento de la infección fúngica en el SNC y se da con una frecuencia variable, tanto en pacientes inmunocomprometidos como inmunocompetentes. En la meningitis criptocócica, la tasa de recidivas en los pacientes con sida e inmunocomprometidos es hasta del 50%, y la mayoría de las recidivas se producen en los 3 a 6 primeros meses después de la suspensión del tratamiento. En los pacientes inmunocompetentes, la recidiva se observa en el 15 al 25% de los pacientes. Las recidivas en la meningitis criptocócica se produce con mayor frecuencia en pacientes con un recuento inicial bajo en el LCR, una baja concentración de glucosa en el seguimiento y un título elevado de antígeno en suero o LCR después del tratamiento.

Bibliografía

- Bharucha, N. E., & Raven, R. H. 1999, Neuroepidemiology in the tropics, in *Neurology in Tropics*, edited by J. S. Chopra & I. M. Sawhney, Churchill Livingstone, New Delhi
- Centers for Disease Control and Prevention. 2002, Exophiala infection from contaminated injectable steroids prepared by a compounding pharmacy, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, vol. 51, pp. 1109-1112
- Damaj, G., Ivanov, V., Le Brigand, B., et al. 2004, Rapid improvement of disseminated aspergillosis with caspofungin/voriconazole combination in an adult leukemic patient, *Ann Hematol*, vol. 83, pp. 390-393
- del Brutto, O. H. 2000, Central nervous system mycotic infections, *Rev Neurol*, vol. 30, pp. 447-459
- Denning, D. W., Ribaud, R., Milpied, N., et al. 2002, Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis, *Clin Infect Dis*, vol. 34, pp. 563-571
- Diekema, D. J., Messer, S. A., Hollis, R. J., et al. 2003, Activities of caspofungin, itraconazole, posaconazole, ravuconazole, voriconazole, and amphotericin B against 448 recent clinical isolates of filamentous fungi, *J Clin Microbiol*, vol. 41, pp. 3623-3626
- Drouhet, E. 2005, Historical introduction: evolution of knowledge of the fungi and mycoses from Hippocrates to the twenty first century, in *Topley and Wilson's Medical Mycology*, edited by W. G. Merzweg & R. J. Hay, Hodder Arnold, Washington, D. C., pp. 3-40
- Dupont, B. 2003, Fungal infection of the central nervous system, in *Clinical Mycology*, edited by E. J. Anaissie, M. R. McGinnis, & M. A. Pfaller, Churchill Livingstone, New York, pp. 539-553
- Ehrmann, S., Bastides, F., Gissot, V., et al. 2005, Cerebral aspergillosis in the critically ill: two cases of successful medical treatment. *Intensive Care Med*, vol. 31, pp. 738-742
- Greenberg, R. N., Scott, L. J., Vaughn, H. H., et al. 2004, Zygomycosis (mucormycosis): emerging clinical importance and new treatments, *Curr Opin Infect Dis*, vol. 17, pp. 517-525
- Kleinschmidt-DeMasters, B. K. 2002, Central nervous system aspergillosis: a 20-year retrospective series, *Hum Pathol*, vol. 33, pp. 116-124
- Lewis, R. E. 2006, Decision making in antifungal monotherapy versus combination therapy, *Pharmacotherapy*, vol. 26, pp. 61S-67S
- Lin, S. J., Schranz, J., & Teutsch, S. M. 2001, Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis*, vol. 32, pp. 358-366
- Odio, C. M., Araya, R., Pinto, L. E., et al. 2004, Caspofungin therapy of neonates with invasive candidiasis, *Pediatr Infect Dis J*, vol. 23, pp. 1093-1097

- Pappas, P. G., Perfect J. R., Cloud G. A., et al. 2001, Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients in the era of effective azole therapy, *Clin Infect Dis*, vol. 33, pp. 690-699
- Patel, R. 1998, Antifungal agents. Part I. Amphotericin preparations and flucytosine, *Mayo Clin Proc*, vol. 73, pp. 1205-1225
- Perea, S., & Patterson, T. F. 2003, Endemic mycoses, in *Clinical Mycology*, edited by E. J. Anaissie, M. R. McGinnin, & M. A. Pfaller, Churchill Livingstone, Philadelphia, pp. 352-369
- Perfect, J. R. 2005, Treatment of non-Aspergillus moulds in immunocompromised patients, with amphotericin B lipid complex, *Clin Infect Dis*, vol. 40, Suppl 6, pp. 401-408
- Perfect, J. R., Marr, K. A., Walsh, T. J., et al. 2003, Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections, *Clin Infect Dis*, vol. 36, pp. 1122-1131
- Rees, J. R., Pinner, R. W., Hajjeh, R. A., et al. 1998, The epidemiological features of invasive mycotic infections in the San Francisco Bay area, 1992-1993: Results of a population-based laboratory active surveillance, *Clin Infect Dis*, vol. 27, pp. 1138-1147
- Rex, J. H., Pappas, P. G., Karchmer, A. W., et al. 2003, A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects, *Clin Infect Dis*, vol. 36, pp. 1221-1228
- Richardson, M. D. 2005, Aspergillosis, in *Topley & Wilson's Medical Mycology*, edited by W. G. Merz & R. J. Hay, Edward Arnold, Washington, D, C, pp. 687-738
- Rubin, M. A., Carroll, K. C., & Cahill, B. C. 2002, Caspofungin in combination with itraconazole for the treatment of invasive aspergillosis in humans, *Clin Infect Dis*, vol. 34, pp. 1160-1161
- Saag, M. S., Graybill, R. J., Larsen, R. A., et al. 2000, Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Guidelines from the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis*, vol. 30, pp. 710-718
- Stevens, D. A., Kan, V. L., Judson, M. A., et al. 2000, Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis*, vol. 30, pp. 696-709
- Troke, P. F., Schwartz, S., Ruhnke, M., et al. 2003, Voriconazole (VRC) therapy (Rx) in 86 patients with CNS aspergillosis; a retrospective analysis, Proceedings of the 43rd Interscience conference of antimicrobial agents and chemotherapy (abstract M-1755), Chicago, p. 476
- van der Horst, C. M., Saag, M. S., Cloud, G. A., et al. 1997, Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trials Group, *N Engl J Med*, vol. 337, pp. 15-21
- Verduyn Lunel, F. M., Voss, A., Kuijper, E. J. 2004, Detection of the Candida antigen mannan in cerebrospinal fluid specimens from patients suspected of having Candida meningitis, *J Clin Microbiol*, vol. 42, pp. 867-870
- Verma, A., Brozman, B., & Petito, C. K. 2006, Isolated cerebral mucormycosis: report of a case and review of the literature, *J Neurol Sci*, vol. 240, pp. 65-69
- Vibhagool, A., Sungkanuparph, S., Mootsikapun, P., et al. 2003, Discontinuation of secondary prophylaxis for cryptococcal meningitis in human immunodeficiency virus-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy: a prospective, multicenter, randomized study, *Clin Infect Dis*, vol. 36, pp. 1329-1331
- Walsh, T. J., Pappas, P., Winston, D. J., et al. 2002, Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever, *N Engl J Med*, vol. 346, pp. 225-234
- Wheat, J., Sarosi, G., McKinsey, D., et al. 2000, Practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis, *Clin Infect Dis*, vol. 30, pp. 688-695

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

www.medilibros.com

INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO

INFECCIONES PARASITARIAS

*Man Molian Mehndiratta, Ashok Panagariya
y Ashok Verma*

Planteamiento clínico ante la infección parasitaria 1518

Estado inmunitario 1518
Pruebas de laboratorio 1518
Neurorradiología 1518
Análisis del líquido cefalorraquídeo 1521
Biopsia cerebral o muscular 1521

Infecciones protozoarias del sistema nervioso central 1521

Malaria cerebral 1521
Tripanosomiasis 1524
Toxoplasmosis 1526

Infecciones amebianas del sistema nervioso central 1528

Infecciones helmínticas del sistema nervioso central 1530

Infecciones por cestodos 1530

Neurocisticercosis 1530
Cenurosis 1534
Equinococosis 1535

Infecciones por nematodos 1535

Esparganosis 1535
Neuroangiostrongilosis 1536
Gnatostomiasis 1536
Triquinosis 1537
Estrongiloidosis 1537
Toxocariasis 1538
Oncocercosis 1538

Infecciones por tremátodos 1538

Esquistosomiasis 1538
Paragonimiasis 1539

Enfermedades causadas por ectoparásitos 1539

www.medilibros.com

La palabra *parásito* deriva del latín *parasito*, individuo que come de la mesa de otra persona. La simbiosis es el estado en que dos organismos sin relación filogenética viven juntos y se benefician mutuamente de la relación. Por otra parte, el parasitismo es un arreglo por el cual dos organismos sin relación filogenética coexisten y en el que un organismo (el *parásito*), físicamente el de menor tamaño, se beneficia a expensas del otro (el *huésped*). A este respecto, un daño excesivo en el huésped o su fallecimiento no beneficiará al parásito.

El mundo subdesarrollado y en desarrollo está repleto de infecciones humanas de origen parasitario; más de la mitad de la población mundial padece infecciones parasitarias. Muchas de ellas afectan al sistema nervioso central (SNC). Algunos parásitos afectan al SNC como lugar de infección primaria y otros, como la babesiosis, afectan al SNC sólo como consecuencia de insuficiencia multiorgánica. También pueden producirse síntomas neurológicos por reacción inmunitaria del huésped frente a la infección parasitaria local.

Hay dos grandes grupos de parásitos que afectan al SNC: los protozoos y los helmintos. Mientras que los protozoos son organismos unicelulares microscópicos, los helmintos son organismos multicelulares macroscópicos cuya longitud varía de unos milímetros (*Encylostoma duodenale*) a varios metros (*Taenia solium*). Al menos el 10% de la población mundial está infectada por *Entamoeba histolytica*, un patógeno intestinal común. La malaria es la enfermedad protozoaria más importante de los humanos y podría decirse que su com-

plicación neurológica («malaria cerebral») es la encefalopatía no traumática más común en el mundo. La malaria afecta aproximadamente al 10% de la población mundial en un momento dado; más de 500 millones de personas se hallan en la actualidad infectadas por el parásito de la malaria y hasta 3 millones de personas fallecen de la enfermedad cada año. Las infecciones helmínticas son incluso más habituales; aproximadamente un tercio de la población mundial alberga infestaciones helmínticas. Los esfuerzos por combatir la diseminación de las infecciones parasitarias se ven obstaculizados por la pobreza y el infradesarrollo de muchas regiones, por el desarrollo y la diseminación de la resistencia a fármacos, por el número limitado de nuevos fármacos antiparasitarios que han sido desarrollados en las décadas recientes y por la infraestructura que se está desmoronando en muchas regiones debido a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), a las guerras civiles y a los gobiernos inestables. Los viajes rápidos y el aumento del turismo, los movimientos poblacionales desde las zonas rurales a las áreas urbanas y la migración de áreas endémicas a naciones industrializadas pueden diseminar las infecciones parasitarias a regiones donde previamente eran infrecuentes y exóticas.

Existen aproximadamente en los humanos 70 especies protozoarias y la mitad de ellas teóricamente son de importancia patógena. Aproximadamente se conocen 10 especies protozoarias que infectan el cerebro o los ojos y aproximadamente 20 de las especies de hel-

mintos que infectan a los humanos pueden invadir el SNC y causar meningitis, encefalitis, meningoencefalitis, lesiones cerebrales ocupantes de espacio, accidente vascular cerebral o mielopatía. En la Tabla 57D. 1 se enumeran los parásitos mejor conocidos del SNC y de los ojos.

PLANTEAMIENTO CLÍNICO ANTE LA INFECCIÓN PARASITARIA

La piedra angular del diagnóstico de las infecciones parasitarias del SNC es una anamnesis concienzuda de la enfermedad del paciente, incluidos los aspectos relacionados con la profesión, viajes, objetivos recreativos y estado inmunitario. Una historia de viaje, residencia o trabajo o inmigración a áreas del mundo en las que haya infecciones parasitarias ofrecen una pista sobre la posible causa de la enfermedad del paciente. En cuanto a los pacientes con historia de un viaje reciente, por ejemplo, el comienzo de síntomas gastrointestinales justo después del regreso sugiere enfermedades protozoarias, como amebiasis. El consumo de alimentos contaminados o poco cocinados puede asociarse con cisticercosis, toxocariasis, triquinosis o meningitis eosinofílica (*Angiostrongylus cantonensis*). Otras historias de exposición relevante incluyen la transfusión de sangre (malaria, enfermedad de Chagas) y bañarse en un lago de agua dulce o estanque (meningitis por *Naegleria* spp. esquistosomiasis). La residencia en ambientes institucionales, en los que la higiene fecal-oral puede ser problemática, suscita la posibilidad de exposición a parásitos intestinales, como *Entamoeba histolytica* y *Strongyloides* spp.

Estado inmunitario

Al igual que otros agentes infecciosos, los parásitos desencadenan respuestas inmunitarias en el huésped que son de naturaleza humoral y celular, pero la protección inmunológica frente a las infecciones parasitarias es mucho menos capaz de enfrentar las infecciones bacterianas y víricas. Varios factores contribuyen a esta mala respuesta inmunitaria. En comparación con las bacterias y los virus, los parásitos son estructuralmente de gran tamaño, complejos y antigénicamente diversos, de modo que el sistema inmunitario puede no ser capaz de reconocer y de seleccionar como objetivo los antígenos parasitarios clave. Además, algunos parásitos cambian de antigenicidad con el tiempo (*Trypanosoma* spp., por ejemplo) para evitar la inmunidad. Muchos parásitos, tanto protozoos como helmintos, viven en el interior de cavidades (p. ej., intestino) donde causan una escasa o una nula reacción inmunológica. La inmunoglobulina A secretora (IgA), que es efectiva frente a las infecciones víricas lumbales, no ofrece una protección significativa frente a los parásitos. Muchos parásitos protozoarios tienen una localización intracelular y se hallan, por tanto, protegidos frente al ataque inmunitario humoral. Por último, algunos parásitos se hallan protegidos en el interior de quistes vesiculares, cuyas cápsulas en parte están compuestas de tejidos del huésped.

En los pacientes infectados por el VIH, especialmente los que tienen unos recuentos bajos de células T CD4⁺ o receptores de tratamientos inmunosupresores como los que reciben trasplantes de órganos, las enfermedades por protozoos como toxoplasmosis y tripanosomiasis pueden desarrollarse de modo oportunista. Los pacientes asplénicos tienen un especial riesgo de desarrollar infecciones fulminantes por protozoos intraeritrocitarios, como *Plasmodium* spp.

Pruebas de laboratorio

El diagnóstico clínico de una enfermedad parasitaria infrecuente o no familiar puede ser muy problemático. Es importante que el médico seleccione los procedimientos diagnósticos correctos y que la muestra sea recogida de modo apropiado y remitida rápidamente al laboratorio para efectuar un diagnóstico efectivo. Por ejemplo, es importante una preparación en fresco de una muestra recogida recientemente de líquido cefalorraquídeo (LCR) para demostrar la ameba *Naegleria fowleri*. La mayoría de los helmintos y protozoos se eliminan del organismo por las heces. Debe instruirse al paciente para que recoja heces en un recipiente de cartón limpio y para que anote el momento de la recogida en los recipientes. Debe evitarse la contaminación con agua u orina. Dada la eliminación cíclica de la mayoría de los parásitos por las heces, debe examinarse un mínimo de tres muestras recogidas en el transcurso de varios días. Cuando sea inevitable el retraso en el transporte al laboratorio, las muestras fecales deben mantenerse en alcohol polivinílico para preservar los trofozoitos protozoarios. El análisis de las muestras fecales consta de un examen macroscópico y otro microscópico. El examen microscópico de las heces no es completo hasta que se hayan evaluado las preparaciones en fresco directas.

La eosinofilia es un rasgo característico de la infección por helmintos hísticos. Las infecciones protozoarias restringidas al SNC, no obstante, no causan eosinofilia. Por lo tanto, la eosinofilia en el marco de una infección parasitaria del SNC obliga a considerar los parásitos helmínticos multicelulares, como *Strongyloides cantonensis*, que de modo característico desencadenan esta reacción. La magnitud de la eosinofilia generalmente se relaciona con la extensión de la invasión hística por los helmintos. Al comienzo de la migración hística de los nematodos se desarrolla una acusada eosinofilia. También es acusada la eosinofilia en los estadios iniciales de las infecciones por tremátodos, incluidas la esquistosomiasis y paragonimiasis; durante la invasión muscular (triquinosis) y durante la migración tisular de los gusanos adultos (gnatostomiasis). La fuga de líquido de los quistes de *Echinococcus* puede causar una eosinofilia intermitente (Shulte et al, 2002). Las extensiones de sangre teñidas por el método de Giemsa pueden poner de manifiesto los parásitos de la malaria y los tripanosomas africanos.

El valor de la determinación de anticuerpos en las infecciones parasitarias está limitado por varios factores. Los valores de anticuerpos diagnósticos frente *Plasmodium* spp. se desarrollan con lentitud e indican sólo una exposición al parásito en el pasado. Así, la detección de anticuerpos séricos frente a *Plasmodium* es principalmente una herramienta epidemiológica en relación con la prevalencia regional de la infección. Sin embargo, la distribución geográfica restringida de muchos parásitos tropicales aumenta la utilidad de la detección de anticuerpos en viajeros desde los países industrializados que han vuelto de los trópicos. Se dispone del diagnóstico por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) basado en el ADN para la detección de *Plasmodium* y de otros parásitos humanos (Gal y Wainscoat, 2006).

Neurorradiología

Los estudios por tomografía computarizada realizada por contraste (TC) o de imagen por resonancia magnética (RM) del cerebro y de la médula espinal pueden identificar la meningitis parasitaria (realce meníngeo), un foco de infección parameníngeo (granulomas parasitarios) o lesiones intraparenquimatosas (cisticercosis, equinococosis). Incluso una investigación sencilla como radiografías de cráneo puede ser útil en situaciones específicas. La calcificación moteada en