



# CASOS CLÍNICOS SAEI DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS PARA RESIDENTES

# 2015

EDITOR  
RAFAEL LUQUE MÁRQUEZ



saei

Sociedad Andaluza de  
Enfermedades Infecciosas



# **CASOS CLÍNICOS SAEI DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS PARA RESIDENTES**

EDICIÓN 2015

## **EDITOR**

### **Rafael Luque Márquez**

Unidad de Gestión Clínica de E. Infecciosas,  
Microbiología y M. Preventiva.  
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

## **EDITORES ASOCIADOS**

### **Francisco Javier Martínez Marcos**

Unidad de Gestión Clínica de E. Infecciosas.  
Complejo Hospitalario Universitario de Huelva.

### **Antonio Plata Ciezar**

Unidad de Gestión Clínica de E. Infecciosas  
y Microbiología.  
Hospital Regional Universitario. Málaga.

### **David Vinuesa García**

Unidad de Gestión Clínica de E. Infecciosas  
y Microbiología.  
Hospital Clínico San Cecilio-Complejo Hospitalario  
Universitario de Granada.

### **Elisa Fernández Fuertes**

Unidad de Medicina Tropical. Servicio  
de Medicina Interna.  
Hospital de Poniente. El Ejido. Almería.

CASOS CLINICOS SAEI  
DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS  
PARA RESIDENTES  
Edición 2015

© Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI)

ISBN: 978-84-608-4882-0

Diseño y maquetación: Álvaro Pedrero

Los contenidos de esta obra reflejan la opinión de sus autores y no representan la opinión de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas.

Los derechos de copia corresponden a la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con su autorización que debe ser solicitada a su Secretaría Técnica ([secretariatecnica@saei.org](mailto:secretariatecnica@saei.org))

*\*Los editores han comprobado que los tratamientos recomendados están de acuerdo con la práctica clínica aceptada en el momento de la publicación. Sin embargo, se recomienda a los lectores consultar los últimos datos aportados por los fabricantes y las agencias reguladoras sobre las dosis, vías de administración, duración de tratamiento y contraindicaciones.*

# Índice

<b>CAPÍTULO 1</b> INFECCIONES RESPIRATORIAS Y DE ORL	<b>11</b>
<b>CAPÍTULO 2</b> INFECCIONES ABDOMINALES (INCLUIDAS GASTROENTERITIS)	<b>21</b>
<b>CAPÍTULO 3</b> INFECCIONES URINARIAS Y GINECOLÓGICAS	<b>39</b>
<b>CAPÍTULO 4</b> INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	<b>49</b>
<b>CAPÍTULO 5</b> INFECCIONES DE PIEL, PARTES BLANDAS Y PIÉ DIABÉTICO	<b>71</b>
<b>CAPÍTULO 6</b> INFECCIONES OSTEOARTICULARES	<b>85</b>
<b>CAPÍTULO 7</b> ENDOCARDITIS, INFECCIONES ASOCIADAS A DISPOSITIVOS ENDOVASCULARES Y OTRAS INFECCIONES CARDIOVASCULARES	<b>95</b>
<b>CAPÍTULO 8</b> INFECCIÓN VIH Y ENFERMEDADES ASOCIADAS	<b>121</b>
<b>CAPÍTULO 9</b> INFECCIONES DE TRASMISIÓN SEXUAL	<b>147</b>
<b>CAPÍTULO 10</b> INFECCIONES TROPICALES Y DEL VIAJERO	<b>157</b>
<b>CAPÍTULO 11</b> INFECCIONES EN PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS Y TRASPLANTADOS	<b>189</b>
<b>CAPÍTULO 12</b> INFECCIONES POR HONGOS	<b>211</b>
<b>CAPÍTULO 13</b> INFECCIONES POR MICOBACTERIAS	<b>227</b>
<b>CAPÍTULO 14</b> INFECCIONES POR PATÓGENOS ESPECIALES	<b>261</b>



# Prólogo

Transcurridos ya los primeros quince años del Siglo XXI, la especialidad de Enfermedades Infecciosas sigue sin estar reconocida oficialmente en nuestro país, que se desmarca así inexplicablemente de los estados de nuestro entorno socioeconómico. Afortunadamente, inmunes al desencanto que dicha situación provoca, cientos de clínicos españoles dedicamos nuestros esfuerzos cotidianos a la asistencia, investigación y docencia en esta amplia área de conocimiento. Los resultados de dichas labores se plasman en la literatura científica nacional e internacional y su excelencia queda demostrada por el hecho de que nuestro país ocupa el cuarto lugar en el mundo y el tercero en Europa en cuanto a producción científica en enfermedades infecciosas. Ensayos clínicos sistematizados, estudios de cohortes multicéntricas, documentos de consenso y guías clínicas llevados a cabo o elaborados en España proporcionan evidencia y ayudan a médicos de todo el mundo a tomar decisiones correctas para sus pacientes con infecciones.

Pero fuera del marco de la investigación organizada, los clínicos nos encontramos con frecuencia en nuestro trabajo diario cuadros patológicos concretos cuya originalidad, dificultad diagnóstico-terapéutica o sorprendente desenlace los convierten en valiosas y amenas herramientas docentes, pero que no tienen cabida, o muy escasa, en la literatura médica convencional.

Por ello, la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI) efectúa una convocatoria anual, dirigida en especial a sus socios más jóvenes, para que éstos aporten casos clínicos interesantes, que luego son rigurosamente evaluados por un Comité de Selección. De esta forma, los cuatro de mayor puntuación son expuestos presencialmente en la Reunión de Primavera de la Sociedad y luego todos los que han superado el proceso de selección son publicados para dar forma a este libro que ahora tienes ante tus ojos. Quiero felicitar a su Editor, a los Editores asociados y a los autores, sin cuyo entusiasta esfuerzo y contribuciones esta obra no hubiera visto la luz. Deseo agradecerles su excelente trabajo y animarlos para que este libro se siga publicando a lo largo de tantos años que llegue a convertirse en un clásico en nuestras bibliotecas.

Como presidente de la SAEI es para mí un honor y un gran placer presentar esta edición 2015 de “Casos clínicos SAEI de enfermedades infecciosas para residentes”, pues constituye un signo patognomónico del pujante presente de la infectología andaluza y, dada la juventud de la mayoría de sus autores, también un indiscutible pródromo de su brillante futuro.

Salvador Pérez Cortés

Presidente de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas



# Presentación

El “caso clínico” ha sido una forma clásica de publicación en las revistas biomédicas en la que los autores, a partir de una experiencia personal que consideran paradigmática, realizan una reflexión sobre la práctica clínica, con especial énfasis en los apartados de diagnóstico diferencial, estrategia diagnóstica y tratamiento. Además, llevan a cabo una revisión actualizada del problema clínico, destacando las ideas claves que puedan ser aplicables a la práctica diaria.

La Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI) ha considerado que la publicación de “casos clínicos” constituye una herramienta formativa de gran utilidad para los residentes que se aproximan al conocimiento de las enfermedades infecciosas. Tanto para los autores que, utilizando como referencia un caso clínico personal han revisado la bibliografía actual sobre el tema, siempre supervisados por un especialista con formación y experiencia en enfermedades infecciosas, como para los lectores que podrán encontrar información actualizada sobre algunos de los problemas más interesantes a los que con frecuencia se enfrentan en su práctica diaria.

Pero además estos “casos clínicos” suponen para algunos su primera experiencia con el complejo mundo de las publicaciones biomédicas. Ello les obliga a ordenar las ideas, expresarlas de manera concisa, y adaptarse a las normas internacionales que se exigen para la publicación en las revistas de nuestro entorno.

La SAEI realizó una convocatoria dirigida a residentes de nuestra comunidad con una gran acogida. La selección de casos se realizó tras una evaluación por los miembros del comité editorial donde se puntuaron la originalidad, el interés clínico, la calidad expositiva y la calidad de la discusión. Finalmente se aceptaron sesenta y cinco casos, contenidos en este libro y clasificados por capítulos, que recogen algunas de las áreas más importantes de las enfermedades infecciosas, lo que esperamos facilite su identificación y lectura. Contienen abundante documentación gráfica que seguro facilitará su aprendizaje.

Existe el compromiso de la SAEI de mantener una convocatoria anual de la que se seleccionaran los casos para futuras publicaciones. Los editores confían en que en las próximas ediciones se puedan mejorar las deficiencias que inevitablemente puedan encontrarse en esta publicación.

Los editores



# **CAPÍTULO 1**

## **INFECCIONES RESPIRATORIAS Y DE ORL**

# Paciente de 44 años con fiebre, disnea e infiltrado y afectación radiográfica multilobar bilateral

Martínez Posada, P; Lojo Cruz, C;  
De la Campa Gestido, A; Merchant Gutiérrez, N.  
Hospital Universitario de Valme. Sevilla.

## Caso clínico

Varón de 44 años obeso, sin otros factores de riesgo cardiovasculares conocidos, ex adicto a drogas vía inhalada desde hace 10 años y ex bebedor desde hace un año, sin hábitos tóxicos en la actualidad y con antecedentes de pancreatitis enólica en 2006. Reside, desde hace un año, en un centro de deshabituación. Acude a Urgencias por clínica de tres días de evolución de intensa tos con expectoración purulenta, fiebre de 41°C con “tiritona” y deposiciones líquidas. Horas antes de acudir al hospital comienza con disnea progresiva, hemoptisis y hematuria.

En la exploración física a su llegada se constata mal estado general, está consciente y orientado, palidez mucocutánea e intenso trabajo respiratorio. Saturación del 98% con CPAP de alto flujo y tensión arterial de 220/130 mmHg. A la auscultación se encuentra taquicárdico y el murmullo vesicular está disminuido con crepitantes generalizados en ambos campos pulmonares. No hay otros hallazgos de interés en la exploración.

Se inicia antibioterapia empírica con cefotaxima (2 gr intravenosos -iv-cada 6 horas) y levofloxacino (500 mg iv cada 12 horas) con el objetivo de cubrir los microorganismos más frecuentes causantes de neumonía de adquisición comunitaria (NAC) y sueroterapia. Se extraen hemocultivos seriados y se solicita la determinación en orina de los antígenos de *Neumococo* y *Legionella*. Se realiza una primera determinación analítica donde destaca un fallo renal no conocido previamente, trombopenia, linfopenia y alteración de los parámetros básicos de la coagulación (ver tabla 1). En la radiografía de tórax (RX) inicial se aprecia un infiltrado pulmonar alveolar

	Día 1	Día 3	Día 6	Día 10
Leucocitos K/uL	6,5	1,9	22,5	9,9
Linfocitos K/uL	0,74	0,78	0,47	1,92
Neutrófilos K/uL	4,85	0,9	21,24	6,97
Hemoglobina g/dL	17,1	14,1	8,8	9,8
Plaquetas K/uL	124	22	37	109
INR	1,43		1,07	1,28
Urea mg/dL	46	61	83	160
Creatinina mg/dL	2,46	4,95	2,11	3,83
Sodio mEq/L	132	144	135	133
Potasio mEq/L	4,1	4,3	4,6	6,5
Procalcitonina	>100			75

Tabla 1. Evolución determinaciones analíticas.

bilateral, de aspecto nodular a nivel paracardial izquierdo, con pinzamiento posterobasal bilateral y atrapamiento aéreo retroesternal en la proyección lateral (Ver Figura 1). Tras las medidas iniciales el paciente se deteriora, aparece hipotensión, mayor hipoxemia y se traslada a UCI donde precisa intubación orotraqueal (IOT). Tras la IOT se extraen varias muestras de aspirado bronquial (BAS).

## Diagnóstico diferencial

Nos encontramos ante un paciente que ingresa en situación de sepsis por una NAC. Los principales microorganismos causantes de NAC son:

- *Streptococcus pneumoniae*: microorganismo principalmente productor de neumonía aunque puede ocasionar infecciones a otros niveles (peritonitis primaria en pacientes cirróticos enfermos renales, meningitis, etc).
- *Haemophilus influenzae*: su incidencia ha disminuido tras la introducción de la vacunación frente al tipo b, pero debemos sospecharla en pacientes ancianos o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
- *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*: pueden encontrarse, como otras colonizando la faringe de personas ancianas, cirróticos, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, desnutrición o neoplasia activa.
- *Coxiella burnetii*: hay que sospecharla en pacientes expuestos a animales (ganado, roedores, aves o con picaduras de garrapatas) en áreas endémicas.

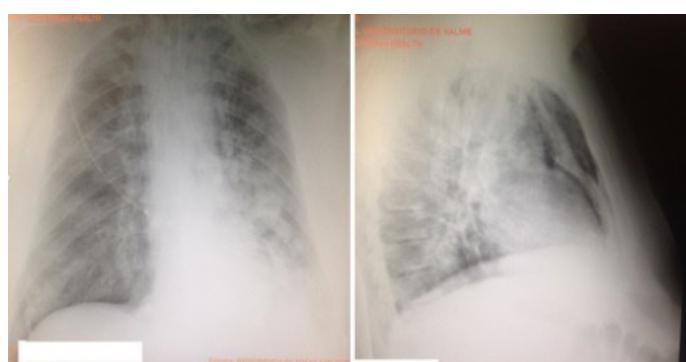


Figura 1. Rx: infiltrado pulmonar alveolar bilateral nodular.

En el caso de las NAC de presentación grave, como la que presenta nuestro paciente, deberíamos pensar, además en:

- *Staphylococcus aureus*: sobre todo si existe algún tipo de inmunodepresión (alcohólicos, diabéticos, usuarios de droga vía parenteral, que traumatismo craneoencefálico, infección por el virus de la gripe o IOT) si bien se han descrito casos en pacientes previamente sanos. Las cepas productoras de leucocidina de Panton-Valentine, sobre todo cepas de *Staphylococcus aureus* meticilin resistente (MRSA) pueden ocasionar una neumonía necrosante grave. Por tanto debe considerarse en un adulto joven previamente sano o niño con una infección pulmonar rápidamente progresiva que y/o que se acompañe de necrosis pulmonar, shock y neutropenia.
- Virus de la gripe (*Influenzavirus A,B o C*): su diagnóstico suele ser clínico y los síntomas más frecuentes son escalofríos, fiebre, mialgias, cefalea, tos no productiva y/u odinofagia. Puede originar, además, neumonías víricas o por sobreinfecciones bacterianas. En el caso de infección por el virus H5N1 se puede producir una infección grave con neumonía en ocasiones hemorrágica y de curso grave.
- *Legionella pneumophila*: por inhalación de aerosoles contaminados. Tienen mayor riesgo personas con enfermedades crónicas, tabaquismo, ancianos o inmunodeprimidos, fundamentalmente trasplantados. La antigenuria para *Legionella pneumophila* es un método de detección rápido, con una alta sensibilidad y especificidad, debe ser complementada con técnicas de detección de ADN por PCR e inmunofluorescencia directa.
- *Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae*: es difícil estimar su incidencia por las dificultades que conlleva su diagnóstico, que se puede realizar mediante serología (microinmunofluorescencia), inmunohistoquímica, PCR o cultivo.
- *Mycoplasma pneumoniae*: patógeno principalmente de niños y adolescentes pero cada vez más frecuente en adultos, especialmente ancianos. Los métodos de diagnóstico incluyen el cultivo (de crecimiento lento), PCR y la serología con IgM (aumento al final de la primera semana) e IgG.
- Infección por anaerobios: en aspiración, presencia de cavidad pulmonar en un paciente con predisposición a broncoaspiración o existencia de secreción purulenta (esputo o empiema).
- Infección por hongos, como *Aspergillus spp*: ocasionan principalmente alveolitis alérgica y asma extrínsecas, sinusitis crónica en atópicos, o aspergilosis broncopulmonar alérgica. La neumonía aparece generalmente

en pacientes con neutropenia grave y prolongada, enfermedad granulomatosa crónica, EPOC, alcoholismo, cirrosis hepática y/o diabetes mellitus.

### Evolución

En las primeras 12 horas tras su ingreso en la UCI se mantiene el deterioro progresivo, con precisa aminas vasoactivas, se establece el fracaso renal y el fallo respiratorio. Ante la persistencia de la situación de shock se añade al tratamiento inicial Linezolid (600 mg cada 12 horas iv) y se amplía el estudio microbiológico, añadiéndose a las peticiones la serología de VIH, virus de hepatitis (VH) y de neumonías “atípicas” así como la determinación de PCR de virus de la gripe en BAS extraído tras la IOT.

En este período comenzamos a obtener los resultados microbiológicos de las muestras extraídas inicialmente: en la primera tanda de hemocultivos crece *Staphylococcus aureus* meticilin resistente (MRSA), al igual que en el BAS, donde se aísla el MRSA (con el mismo perfil de sensibilidad) y crece *Aspergillus fumigatus*. La baciloscopy fue negativa, así como la antigenuria para neumococo y legionella y la determinación de gripe. La serología fue negativa para VIH, VHB y neumonías atípicas: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Coxiella burnetti* y *Legionella pneumophila*. La determinación de anticuerpos IgG VHC fue positiva por lo que se realiza la PCR para detección de ARN viral que es negativo. Ante estos resultados se amplía el estudio y se pide B-D Glucano y Galactomanano en suero y BAS y seguidamente se modifica la antibioterapia actual por Linezolid y Voriconazol.

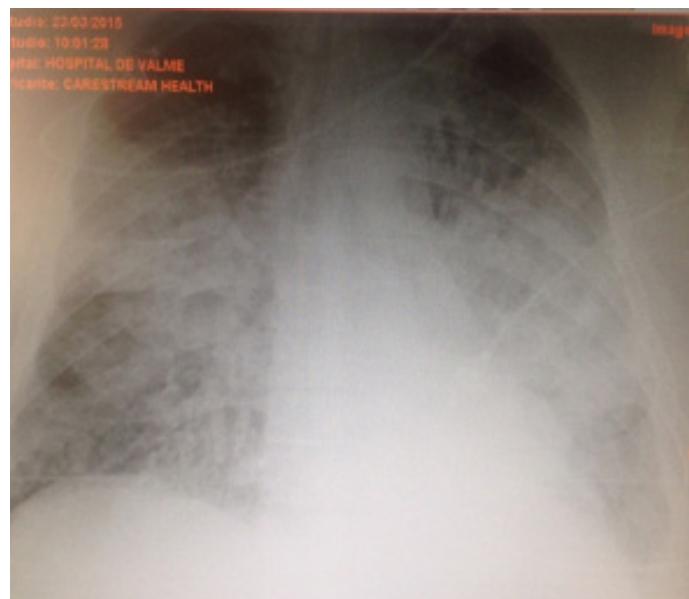


Figura 2. Rx 72 horas. Progresión con infiltrado multilobar y cavitaciones.

Los hemocultivos extraídos a las 24 horas del inicio de tratamiento continúan positivos para MRSA. A las 48 horas se negativizan. La determinación de Galactomanano y B-D Glucano en suero así como de Galactomanano en BAS fueron positivas.

Se consigue la estabilización clínica, analítica y radiológica a las 72 horas de ingreso (ver tabla 1) (ver Figura 2). Se mantiene antibioterapia instaurada hasta el día 7 cuando aparece nuevo pico febril acompañándose de deterioro clínico franco. Se recogen nuevas muestras microbiológicas: hemocultivos seriados, urocultivo, BAS. Se revisa el catéter central que no presenta datos de infección y se realiza eco-cardiograma transesofágico donde no hay lesiones sospechosas de endocarditis.

El día 11 el paciente fallece. Se reciben los resultados de los últimos hemocultivos, urocultivo y BAS: negativos.

#### Diagnóstico final

Shock séptico con fallo multiorgánico por NAC bacterémica por MRSA. Colonización por *Aspergillus fumigatus*.

#### Discusión

Las infecciones por MRSA se han relacionado generalmente con el ámbito hospitalario pero en los últimos años se ha constatado mayor incidencia (en torno al 5% en España) en personas sin contacto reciente con el sistema sanitario.

En relación a los factores de riesgo los datos de las distintas series son discordantes, algunas describen gran parte de los casos en pacientes jóvenes sin comorbilidad, mientras en otras se observa una mayor frecuencia en casos con otras patologías. Su presentación clínica también es variable y la aparición de tos y fiebre suele ser constante, pero no así el dolor pleurítico. Los hallazgos en las pruebas complementarias característicos son la afectación multilobar en la RX, que además está presente en el 85-94% de los casos y la aparición de cavitaciones durante la evolución. Se ha descrito la presencia de metástasis sépticas, aunque la endocarditis secundaria es anecdótica. Los hemocultivos casi siempre son positivos.

Suele cursar con datos de gravedad asociados principalmente a la presencia de insuficiencia respiratoria y asocia una mortalidad elevada (entre 25-50%). Uno de los problemas observados en la literatura es la frecuencia de tratamiento empírico inadecuado administrado ya que en las recomendaciones actuales no está incluido el uso de un antimicrobiano activo frente a MRSA en las NAC comunitarias (por su baja incidencia) salvo cuando existe una

elevada sospecha (clínica, epidemiológica o en las pruebas complementarias).

En relación al tratamiento dirigido, Vancomicina continúa siendo una opción terapéutica aceptable a dosis objetivo individualizada (según los parámetros de farmacocinética y farmacodinamia) pero al menos a una concentración de entre 15-20 mcg/mL en suero en adultos sanos, aunque esto no asegura concentraciones pulmonares adecuadas. Los resultados de varios estudios retrospectivos muestran que Linezolid es mejor opción en los casos de neumonía por MRSA asociada a ventilación mecánica, además del efecto inmunomodulador asociado, siendo la asociación de Linezolid y Clindamicina recomendada por expertos en pacientes jóvenes, con taquicardia, taquipnea, hemoptisis y presencia de infección cutánea. Estudios in vitro muestran que Ceftarolina puede ser una opción terapéutica en estos casos, incluidos aquellos con sensibilidad intermedia a Vancomicina.

Por otra parte nuestro paciente presenta un cultivo de BAS donde se aísla *Aspergillus fumigatus*, aislamiento que se confirma en los resultados del BAS extraído a las 24 horas. También es positiva la determinación de Galactomanano en suero y BAS. Dado que las especies de *Aspergillus* son ubicuas en la naturaleza, la inhalación de conidias es frecuente. El diagnóstico de certeza será el aislamiento de hifas en la biopsia de tejidos afectos.

Entre los factores de riesgo para presentar una aspergilosis invasiva se encuentran la presencia de neutropenia severa y/o prolongada, la toma de altas dosis de corticoides o de otros tratamientos inmunosupresores. El riesgo más elevado se ha observado en pacientes con trasplante de células hematopoyéticas o de órgano sólido o con neoplasias hematológicas que condicionen neutropenia severa. También se ha observado una alta incidencia en pacientes con un menor grado de inmunodepresión pero que se encuentran en una UCI, sobre todo si padecen de EPOC y se han tratado con corticoides.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, la aspergilosis invasiva afecta principalmente al pulmón y puede aparecer fiebre, dolor torácico, tos y/o hemoptisis. Otras formas de presentación pueden ser la traqueobronquitis, aspergilosis necrotizante crónica, rinosinusitis, afectación del sistema nervioso central, endoftalmitis, endocarditis y la aspergilosis cutánea o gastrointestinal. Los hallazgos radiológicos más frecuentes son la aparición de nódulos múltiples, cavitados o no, consolidaciones múltiples o parcheadas o imagen en “árbol en brote” en la TAC, así como derrame pleural o infiltrado en vidrio deslustrado.

El valor predictivo positivo del cultivo de esputo (equivalente al BAS) o del lavado bronquioalveolar (BAL) depen-

a) Patología de base:
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Neutropenia (&lt;500 céls/mm<sup>3</sup>) reciente durante más de 10 días.</li> <li>2. Transplante alogénico médula ósea.</li> <li>3. Tratamiento con corticoides a dosis &gt;0,3mg/kg/día de equivalente de prednisona durante al menos tres semanas.</li> <li>4. Tratamiento inmunsupresor de células T en los últimos 90 días.</li> <li>5. Inmunodeficiencia severa innata.</li> </ol>
b) Criterios clínicos y radiológicos:
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Infección del tracto respiratorio inferior con presencia de uno de los siguientes signos: Lesiones densas, bien delimitadas (con o sin signo del halo), signo de atrapamiento aéreo, cavitación.</li> <li>2. Traqueobronquitis (úlcera, nódulo, pseudomembrana, placa o erosión en estudio broncoscópico).</li> <li>3. Infección senos paranasales, en asociación a uno de los siguientes signos: Dolor agudo localizado, úlcera nasal con escara negra, rotura de barrera ósea incluyendo órbita.</li> <li>4. Infección del sistema nervioso central, con presencia de uno de los siguientes signos: lesión focal en las pruebas de imagen, engrosamiento meníngeo.</li> </ol>
c) Criterios microbiológicos (micológicos):
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Análisis directos (citología, microscopía directa o cultivo).</li> <li>2. Hongo filamento en esputo, lavado broncoalveolar, cepillado bronquial o aspirado de senos paranasales, indicado por: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Presencia de hifas</li> <li>• Cultivo de hongo filamentoso.</li> </ul> </li> <li>3. Análisis indirectos (detección de antígeno).</li> <li>4. Aspergilosis: galactomanano en suero, plasma, lavado broncoalveolar o líquido cefalorraquídeo.</li> <li>5. Infección fungica invasiva (no criptococica o mucoral): β-D-glucano en suero.</li> </ol>

Tabla 2. Recomendaciones diagnósticas EORTC y MSG. Pauw B et al.

de del huésped y de la clínica y es mayor en los casos de pacientes con factores de riesgo para aspergilosis invasiva y cuando la muestra se ha obtenido del tracto respiratorio inferior. La detección del antígeno Galactomanano (polisacárido integrante de la pared celular de varias especies de hongos) en suero puede ser positiva incluso antes del inicio de la clínica y si bien la sensibilidad observada varía entre el 30-100%, la especificidad es alta en varias revisiones, por encima del 75%. Hay que tener en cuenta en relación a esta determinación que la sensibilidad disminuye con la administración de antifúngicos y han observado falsos positivos en tratamientos con ciertos betalactámicos como la piperacilina-tazobactam o la amoxicilina-clavulánico, en infecciones por *Histoplasma*, *Penicillium* o *Fusarium* y en el tratamiento con Plasma-Lyte. Numerosos estudios objetivan un valor predictivo positivo bajo (<50%) y un valor predictivo negativo elevado (>90%) y por tanto tiene un mayor rendimiento productivo en los casos en los que la sospecha clínica es alta. Su determinación en el BAL puede aportar una mayor sensibilidad, si bien no está claro cuál puede ser el punto de corte óptimo. Por otro lado, la determinación de B-D-Glucano es una prueba diagnóstica más sensible pero menos específica que la anterior y presenta igualmente falsos positivos (infecciones por otros hongos, infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*, etc.).

Otros métodos diagnósticos disponibles son la PCR, la tinción directa con calcoflúor y métodos en desarrollo como el dispositivo de flujo lateral (detecta antígenos extracelulares excretados por *Aspergillus*) o la detección de metabolitos en aire espirado (por cromatografía/espectrometría).

Por tanto, el diagnóstico de aspergilosis invasiva es complicado tanto por el riesgo de colonización y contaminación como por el bajo valor predictivo de los cultivos de muestras respiratorias, fundamentalmente esputo. La Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) y el Grupo de Estudio de Micosis Americano (MSG) elaboraron unas recomendaciones diagnósticas para infección fúngica invasiva de modo que se establecen tres criterios diagnósticos -infección probada, infección probable o infección posible (ver tabla 2) tras analizar los antecedentes, la presentación clínica (incluyendo la imagen RX) y la positividad microbiológica o histológica. De este modo la infección es probada cuando existe confirmación por histología o por cultivo de tejido estéril, es probable cuando se cumple “a)+b)+c)” y posible si se cumple “a)+b)” (al menos un factor de cada grupo).

Voriconazol y anfotericina liposomal constituyen la base del tratamiento en todas las formas de aspergilosis y posaconazol, itraconazol, caspofungina y otras equinocandinas son alternativas eficaces.

Nuestro paciente desarrolla un shock séptico por una NAC bacteriémica por MRSA. Si bien es una etiología poco frecuente, el curso de la enfermedad cuando se establece puede ser grave y por tanto es de vital importancia la sospecha clínica pues el tratamiento actualmente propuesto en las guías no es activo frente a este microorganismo. Para establecer dicha sospecha clínica debemos guiarnos por los antecedentes epidemiológicos, la clínica y los hallazgos radiológicos descritos. En cuanto al aislamiento de *Aspergillus fumigatus* en nuestro caso podría tratarse de una colonización pues no existen antecedentes epidemiológicos (criterio necesario en las recomendaciones diagnósticas), la clínica se explica por la infección por MRSA y por el escaso valor predictivo de las muestras de cultivo respiratorias tomadas y de la determinación de Galactomanano en ausencia de clínica y sin disponer del punto de corte de la positividad. Se instauró tratamiento frente a este microorganismo dada la severidad clínica y el riesgo vital del paciente.

### Bibliografía

1. Obed M, García-Vidal C, Pessacq P, Mykietiuk A, Viasus D, Cazzola L, et al. Clinical features and outcome of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. Enferm Infect Microbiol Clin 2014; 32: 23-7.
2. Cercenado E, Luis de Gómez E. *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina de origen comunitario. Enferm Infect Microbiol Clin 2008; 26 (Supl 13): 19-24.
3. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2007; 44 (Suppl 2): S27-S72.
4. Vardakas KZ, Matthaiou DK, Falagas ME. Incidence, characteristics and outcomes of patients with severe community acquired-MRSA pneumonia. Eur Respir J 2009; 34: 1148-58.
5. Nathawani D, Morgan M, Masterton RG. Guidelines for UK practice for the diagnosis and management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections presenting in the community. J Antimicrob Chemother 2008; 61: 976-94.
6. Peyrani P, Ramirez J. What is the best therapeutic approach to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia? Curr Opin Infect Dis 2015; 28: 164-70.
7. Fortún J, Meije Y, Fresco G, Moreno S. Aspergillosis. Clinical forms and treatment. Enferm Infect Microbiol Clin 2012; 30: 201-8.
8. Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. Clin Infect Dis. 2002; 34: 7-14.
9. Vandewoude KH, Blot SI, Depuydt P, Benoit D, Temmerman W, Colardyn F, et al. Clinical relevance of *Aspergillus* isolation from respiratory tract samples in critically ill patients. Crit Care. 2006; 10:R31. doi: 10.1186/cc4823.

# Varón de 57 años con tos, fiebre y dolor torácico

Cornejo Saucedo, MA; Brun Romero, FM;  
Guerrero Sánchez, F.  
Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

## Caso clínico

Varón de 57 años, ex fumador desde hace 28 años, con gammopathía monoclonal IgG kappa de bajo riesgo, y vida totalmente activa e independiente (acude al gimnasio y hace ejercicio a diario).

Dos semanas antes de su ingreso comienza con tos seca y fiebre que atribuye a un cuadro catarral de vías altas. Días más tarde sufre dolor torácico de características atípicas, con irradiación a región interescapular y escápula izquierda, motivo por el que acude a Urgencias y es diagnosticado de posible contractura muscular. Inicia tratamiento con analgésicos, antiinflamatorios y relajante muscular, además de un antitusígeno. Ante la persistencia de la tos y el dolor a pesar del tratamiento pautado, acude nuevamente al Servicio de Urgencias. En ningún momento había presentado disnea.

En la exploración presenta un buen estado general, TA 110/74 mmHg, FC 95 lpm, T<sup>a</sup> 36 °C, SpO<sub>2</sub> basal 93%, sin taquipnea ni trabajo respiratorio. La auscultación cardiaca fue normal, y en la auscultación pulmonar se oían crepitantes bibasales. El resto de la exploración no mostró hallazgos patológicos.



Imagen 1. Radiografía posteroanterior de tórax. Derrame pleural bilateral.

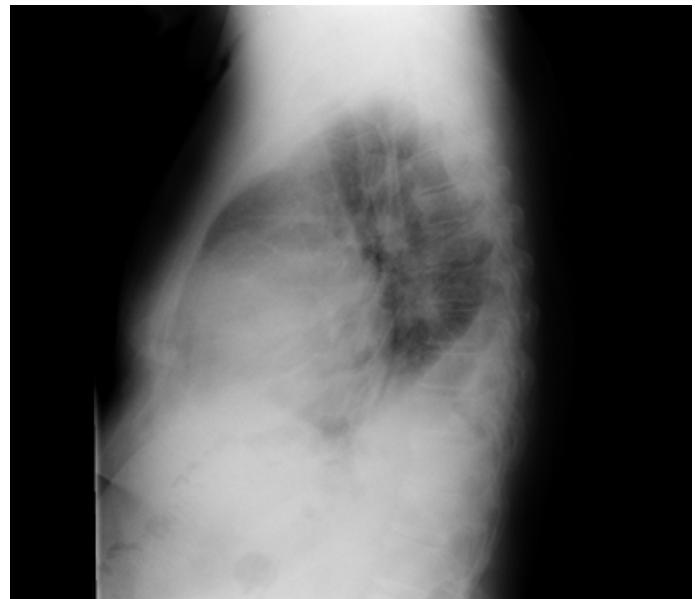


Imagen 2. Radiografía lateral de tórax. Derrame pleural bilateral e infiltrado en LII.

En la valoración inicial, las pruebas complementarias realizadas fueron:

- Analítica básica (hemograma, bioquímica, coagulación), donde destaca 11.260 leucocitos/ $\mu$ l (91,3% neutrófilos), PCR 547,9 mg/l, procalcitonina 1,69 ng/ml, fibrinógeno 1.200 mg/dl, CK 124 U/L, troponina T ultrasensible 15 ng/l, GOT 103 U/L y GPT 90 U/L.
- Radiografía de tórax, en la que se objetiva la presencia de derrame pleural bilateral de predominio derecho, con infiltrado neumónico en lóbulo inferior izquierdo (imágenes 1 y 2).
- ECG: taquicardia sinusal a 124 lpm, sin otros hallazgos patológicos.
- Sistématico de orina sin hallazgos patológicos.

## Diagnóstico diferencial

Desde un punto de vista sindrómico, y una vez realizadas las pruebas complementarias básicas en el momento de su llegada a Urgencias, el diagnóstico más probable es una sepsis respiratoria por neumonía de adquisición comunitaria en lóbulo inferior izquierdo (tos, fiebre, dolor torácico atípico que podría ser pleurítico, elevación de reactantes

de fase aguda, foco de condensación neumónica en la radiografía de tórax, taquicardia), si bien esto no explicaría la existencia de derrame pleural derecho y crepitantes bibasales en la auscultación.

La aparición de dolor torácico e interescapular, a pesar de tratarse de un dolor de características atípicas, hace necesario descartar la presencia de patología cardiaca tipo síndrome coronario agudo o aneurisma disecante de aorta intratorácica. La ausencia de cambios eléctricos y elevación de enzimas cardíacas hace improbable el primer diagnóstico; para el segundo requeriríamos de nuevas exploraciones complementarias (ecocardiograma, TC de tórax), aunque parece menos probable por su menor frecuencia y ausencia de factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial o tabaquismo.

Con respecto al derrame pleural bilateral con crepitantes bibasales, además de la posibilidad de que el derrame pleural izquierdo pudiera ser paraneumónico o tratarse incluso de un empiema, hace pensar en la posibilidad de insuficiencia cardiaca izquierda. Ésta, descartadas las patologías cardiovasculares previamente citadas, podría encuadrarse en el contexto de una endocarditis infecciosa sobre válvula nativa u otras valvulopatías, afectación pericárdica (pericarditis, derrame pericárdico), o enfermedades con afectación cardiopulmonar mucho menos prevalentes (mixoma auricular, amiloidosis cardiaca, conectivopatías). En la exploración no se objetivaron soplos ni roce pericárdico, y el ECG no mostró signos de pericarditis aguda. No obstante, para descartar totalmente estas afecciones sería necesaria la realización de un ecocardiograma y otras determinaciones analíticas.

Otras posibilidades diagnósticas que pudieran explicar la presencia de crepitantes bilaterales sería la existencia de una fibrosis pulmonar o una linfangitis carcinomatosa, aunque en ausencia de otros síntomas y signos parece razonable descartarlas al menos en el momento inicial.

El dolor escapular pudiera también estar en relación con lesiones osteomusculares (contractura secundaria al ejercicio, lesión lítica tipo plasmocitoma o metástasis de primario no conocido). Para la primera había recibido tratamiento sin éxito, mientras que las segundas pueden descartarse al no visualizarse lesiones óseas en la radiografía de tórax.

La elevación de transaminasas podría estar en relación con un amplio abanico de posibilidades: esteatosis hepática, infección crónica por virus de hepatitis B o C, infección aguda por otros virus hepatotropos (fiebre Q, citomegalovirus, virus de Epstein Barr, etc.), enolismo no reconocido, bajo gasto por insuficiencia cardiaca, lesiones ocupantes de espacio a nivel hepático, etc, siendo necesarias nuevas determinaciones analíticas y la realización de ecografía abdominal para aclararlo.

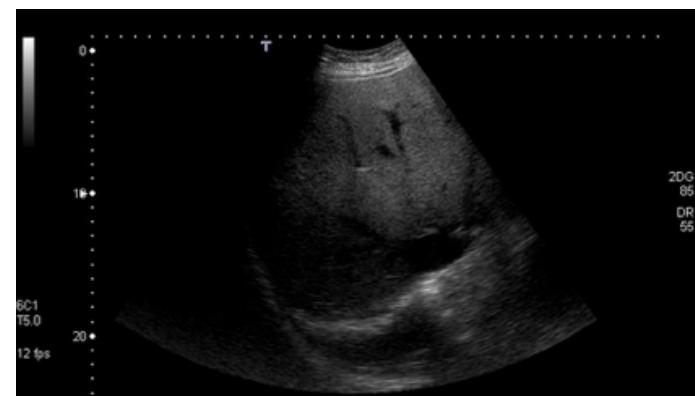


Imagen 3. Ecografía abdominal. Derrame pleural derecho.

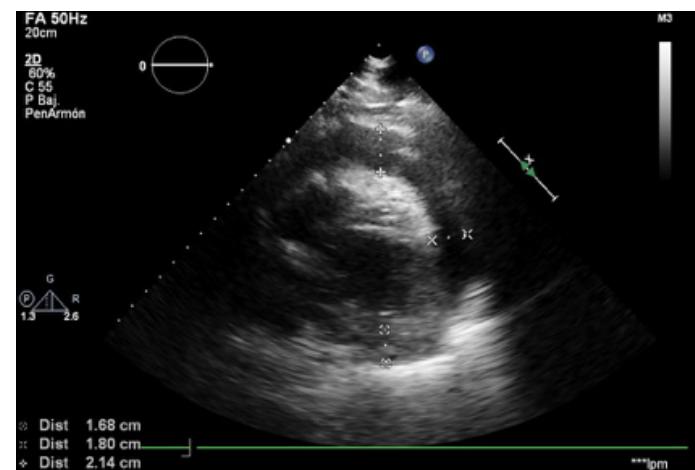


Imagen 4. Ecocardiograma transtorácico. Derrame pericárdico severo.

## Evolución

El paciente quedó hospitalizado en la Unidad de Medicina Interna. A su ingreso se realizó serología de VIH, VHB, VHC, sífilis, CMV y VEB, todas ellas negativas. La determinación de ANA y ANCA fue negativa, descartándose patología autoinmune. En la ecografía abdominal se visualizaron signos de esteatosis hepática, que podría justificar la discreta elevación de transaminasas, además del derrame pleural (Imagen 3). Se realizó ecocardiograma transtorácico, en el que se informó de derrame pericárdico severo con datos ecocardiográficos de compromiso hemodinámico (Imagen 4).

Ante la presencia de derrame pleural y pericárdico se procedió a la realización de toracocentesis diagnóstica y pericardiocentesis con colocación de drenaje pericárdico y salida de material purulento, cuyas respectivas citobioquímicas fueron compatibles con exudado polimorfonuclear sin características de empiema (líquido pleural derecho: pH 7,43, 1.102 leucocitos con 77% polimorfonucleares, glucosa 100 mg/dl, proteínas 5,7 g/dl, LDH 631 U/L; líquido pericárdico: pH 7,39, 31.729 leucocitos con 93% polimorfonucleares, glucosa <2 mg/dl, proteínas 6,8 g/dl, LDH 2317 U/L).

La determinación de ADA fue normal y los marcadores tumorales y cultivos (incluido el de micobacterias) fueron negativos. En el análisis citológico únicamente se encontraron datos de importante inflamación aguda inespecífica. En dos muestras de hemocultivos se aisló *Haemophilus influenzae* no capsulado.

El paciente recibió tratamiento antibiótico (ceftriaxona + levofloxacino) intravenoso durante 14 días, completando posteriormente un total de 4 semanas de tratamiento oral con levofloxacino. Además, se llevó a cabo tratamiento deplectivo con furosemida y antiinflamatorio con ibuprofeno. La evolución fue favorable desde el punto de vista clínico (desaparición de la tos, dolor torácico e interescapular, y disminución de los estertores crepitantes), analítico (normalización de los reactantes de fase aguda), radiológico (reducción del derrame pleural) y ecocardiográfico (al alta, derrame pericárdico ligero sin datos de pericarditis).

### Diagnóstico final

Finalmente, el paciente fue diagnosticado de neumonía de adquisición en la comunidad en lóbulo inferior izquierdo, bacteriemia por *Haemophilus influenzae* y pleuropericarditis purulenta con derrame pericárdico severo e insuficiencia cardiaca secundaria.

### Discusión

La pericarditis aguda es la patología más frecuente del pericardio. En los países desarrollados, más del 80% de los casos son idiopáticos, con una causa presumiblemente viral, teniendo habitualmente un curso benigno y autolimitado o con buena respuesta al tratamiento antiinflamatorio; no obstante, en su estudio deben descartarse la etiología neoplásica, tuberculosa, la pericarditis secundaria a enfermedad sistémica y la pericarditis purulenta<sup>1</sup>.

Ésta última viene definida por la presencia de pus macroscópica o microscópica en el espacio pericárdico, siendo la infecciosa una de sus posibles causas<sup>2</sup>. Típicamente se presenta con fiebre, taquicardia, tos y dolor torácico, además de disnea y un posible roce pericárdico a la auscultación cardiaca, si bien algunos de estos signos y síntomas pueden estar ausentes. En la era preantibiótica, la extensión directa desde el pulmón durante el curso de una neumonía era la vía de adquisición más frecuente. En la actualidad este mecanismo fisiopatológico es infrecuente. Existen una serie de factores predisponentes para su desarrollo como la inmunosupresión, el abuso de alcohol, la insuficiencia renal crónica o el traumatismo torácico<sup>3,4</sup>.

La pericarditis purulenta está reconocida como potencial

productora de pericarditis constrictiva y derrame pericárdico, siendo la ecocardiografía una herramienta esencial para su diagnóstico y seguimiento. Además, esta técnica nos permite detectar la existencia de derrame pleural en pequeña cuantía, con una sensibilidad muy superior a la radiografía de tórax. Por otro lado, nos permite identificar sus características (tabicaciones y contenido –pus, sangre, trasudado–), diferenciar el pionevmotórax del absceso de pulmón y localizar el punto adecuado para la realización de toracocentesis o colocación de tubo de tórax<sup>5</sup>.

En cuanto a la etiología, *Streptococcus pneumoniae* es el microorganismo aislado con mayor frecuencia en estas situaciones, seguido de *Staphylococcus aureus* y gérmenes gram-negativos como *Proteus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas* y *Klebsiella* spp. *Haemophilus influenzae* ha sido implicado de forma inusual en esta enfermedad, sobre todo en casos de neumonía complicada en pacientes inmunocomprometidos<sup>6,7</sup>, aunque también se han descrito casos en pacientes inmunocompetentes<sup>8,9</sup>.

Su tratamiento consiste en antibioterapia asociada a pericardiocentesis evacuadora. Para reducir la inflamación del pericardio pueden usarse antiinflamatorios no esteroideos o colchicina. En ocasiones, y especialmente en los casos producidos por *Haemophilus influenzae*, puede ser necesaria la pericardiectomía e incluso, a veces, la instilación de fármacos trombolíticos como la estreptoquinasa<sup>10</sup>.

En nuestro caso podemos considerar que se trataba de un paciente inmunocompetente (presentaba una gammopathía monoclonal benigna y de bajo riesgo). En cuanto al origen de la pleuropericarditis, no se pudo establecer la etiología con certeza debido a que los cultivos de líquido pleural y pericárdico fueron tomados tras varios días de ingreso y tratamiento antibiótico, por lo que éstos fueron negativos. No obstante, por el hecho de que el líquido pleural y pericárdico extraídos tuvieran un aspecto purulento y presentaran características de exudado, y en ausencia de otra causa que lo justifique, damos por hecho que el origen se encuentra localizado en el pulmón, y que el agente causal debió ser *Haemophilus influenzae*, bien por contigüidad o de forma secundaria a bacteriemia. El antecedente de un cuadro catarral en los días previos podría hacer pensar también en la posibilidad de una pericarditis aguda de origen vírico, pero éstas suelen ser benignas y autolimitadas y las características del líquido pleural y pericárdico suelen ser diferentes; además, la buena respuesta al tratamiento antibiótico frente al microorganismo señalado apoya nuestra teoría.

Por último, queremos resaltar dos aspectos fundamentales en la práctica clínica diaria: por un lado, la gran utilidad de la ecografía clínica en los servicios de Urgencias y Medicina Interna para el diagnóstico precoz y el seguimiento de patologías graves, ya que se trata de una técnica

no invasiva, poco costosa, de una gran rentabilidad y que puede ser realizada a pie de cama del enfermo, con todas las ventajas que esto supone en el manejo y el pronóstico de nuestros pacientes; por otro, la necesidad imperiosa de practicar una toracocentesis diagnóstica a aquellos pacientes que presentan un derrame pleural de nueva aparición antes de iniciar cualquier tratamiento que pueda interferir en su diagnóstico etiológico, salvo que exista alguna contraindicación para su realización y que la sospecha clínica no permita la demora en el inicio del tratamiento.

### Bibliografía

1. Imazio M. Contemporary management of pericardial diseases. *CurrOpinCardiol.* 2012;27:308-17.
2. Álvarez Navascués R, Sánchez Cembellín M, Carrión Montes I, Quiñones Ortiz L, Guerediaga Madariaga J. Pericarditis purulenta por *Streptococcus agalactiae*. *An. Med. Interna.* 2005;22:198.
3. Sagristà-Sauleda J, Barrabés JA, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Purulent Pericarditis: Review of a 20-Year Experience in a General Hospital. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:1661-5.
4. Albalá Martínez N, Moneo González A, Waez Tataři B, Argüelles Baquero A, Ferrero Zorita J, Martín Benítez JC. Pericarditis neumocócica: presentación de un caso y revisión de la literatura. *Med Intensiva.* 2005;29:308-12.
5. Henríquez-Camacho C, García-Casasola G, Gil-lén-Astete C, Losa J. Ultrasound for the diagnosis of infectious diseases: Approach to the patient at point of care and at secondary level. *J Infect.* 2015. Mar 19. pii: S0163-4453(15)00077-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2015.03.003>. [Epub ahead of print]
6. Varghese V, George JC. Purulent Pericarditis Caused by *Haemophilus influenzae* Type B. *J Invasive Cardiol.* 2011;23:110-12
7. Yeh YH, Chu PH, Yeh CH, Jan Wu YJ, Lee MH, Jung SM et al. *Haemophilus influenzae* pericarditis with tamponade as the initial presentation of systemic lupus erythematosus. *Int J Clin Pract.* 2004; 58:1045-47.
8. Garg P, Gupta R, Szalados JE. Bacterial Pericarditis and Tamponade Due to Non encapsulated *Haemophilus influenzae* Complicating a Case of Adult Community-Acquired Pneumonia. *Med Gen Med.* 2006;8:48.
9. Iggo R, Higgins R. Bilateral empyema and purulent pericarditis due to *Haemophilus influenzae* capsular type B. *Thorax.* 1988;43:582-3.
10. Keersmaekers T, Elshot SRE, Sergeant PT. Primary bacterial pericarditis. *Acta Cardiol.* 2002;57:385-7.

# **CAPÍTULO 2**

## **INFECCIONES ABDOMINALES**

### **(INCLUIDAS GASTROENTERITIS)**

# Paciente de 17 años que acude por ictericia, elevación de transaminasas y plaquetopenia

Navarro Marín, LJ; Campos Calero, A;  
López Sánchez, MV; Herrero Rodríguez, C.  
Complejo Hospitalario Universitario de Jaén.

## Caso clínico

Varón de 17 años sin antecedentes personales ni familiares de interés, que consultó al Servicio de Urgencias por astenia y molestias abdominales difusas de dos semanas de evolución, tras la vuelta de un viaje a Melilla por motivos deportivos. Negaba ingesta de medicamentos, productos de herbolario o drogas de abuso. No tenía tatuajes, “piercings” ni conductas de riesgo sexual.

En la exploración física estaba consciente y orientado, bien hidratado y perfundido. T<sup>o</sup> 36,5 C<sup>o</sup>. Llamaba la atención una ictericia cutáneo-mucosa y mínimas lesiones petequiales en región torácica y espalda. Auscultación cardiopulmonar sin hallazgos patológicos. Abdomen con dolor difuso a la palpación del hipocondrio derecho. El resto de la exploración era normal.

Las exploraciones complementarias iniciales fueron: Hemograma: leucocitos 4.110/mm<sup>3</sup> (63%N; 18.9%L; 11.8%M); Hb 15.3 g/dL; Hcto 44.6% y plaquetas 21.000/mm<sup>3</sup>. Bioquímica: GOT 4020 U/L, GTP 5698 U/L, GGT 181 U/L, bilirrubina total 10,20 mg/dL y PCR 9,4 mg/dL. Perfil renal, iones y glucemia normales. Estudio de coagulación: actividad de protrombina 68% y tiempo de protrombina 13.9 seg.

En radiología de tórax y ecografía abdominal no se evidenciaron hallazgos de interés.

## Diagnóstico diferencial

Una elevación de transaminasas 10 veces por encima del límite superior de la normalidad junto a cifras de fosfatasa alcalina que no superen 3 veces el límite superior, sugieren la existencia de una hepatitis aguda.

Hasta el 90% de los casos de hepatitis aguda son de etiología viral, entre los que cabe destacar: virus hepatotropos (A, B, C, D, E), citomegalovirus, virus de Epstein-Barr o virus *Herpes simplex*.

En el caso clínico que nos ocupa, el origen infeccioso fue nuestra primera sospecha diagnóstica, motivo por el que se solicitaron las serologías anteriormente indicadas, las cuales resultaron negativas (a expensas de recibir el resultado VHE, al no estar en nuestra cartera de servicios y precisar de laboratorio externo de referencia). Posteriormente, se

incluyeron serologías para infecciones por gérmenes más infrecuentes: *Brucella*, *Leptospira*, VIH y fiebre Q (capaces de producir un cuadro patológico similar) que igualmente fueron negativas.

Otro de los puntos a tener en cuenta en el diagnóstico del caso presentado y que debíamos descartar son las hepatitis inducidas por fármacos ó drogas ilícitas y las de etiología isquémica.

Nuestro paciente negaba consumo de tóxicos y medicamentos (se realizaron test en orina: negativos) además las elevaciones de las transaminasas suelen estar por encima de 100 veces el valor de referencia en esos casos.

Otros planteamientos que consideramos como causa, aún menos frecuente, de hepatitis en nuestro paciente fueron la “hepatitis autoinmunes”. Se practicaron estudios inmunológicos con el fin de descubrir alguna anomalía en el sistema inmune del enfermo, no encontrando ninguna alteración. La enfermedad de Wilson y otras causas no hepáticas: enfermedad celíaca, miopatías, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal fueron también descartadas.

## Evolución

El paciente permaneció durante las primeras semanas del ingreso con buen estado general manteniéndose la elevación de transaminasas y no remontando la plaquetopenia a pesar de las medidas adoptadas por nuestros hematólogos (necesitó múltiples transfusiones de plaquetas, se inició tratamiento con inmunoglobulina humana intravenosa, corticoides y ciclosporina, sin respuesta alguna).

Ante la negatividad de las pruebas solicitadas y ante el empeoramiento progresivo de la plaquetopenia y de la coagulación se planteó derivar al paciente a una Unidad de Hepatología de referencia para programar biopsia hepática, la cual fue descartada por el alto riesgo de sangrado.

Mientras tanto se completó el estudio mediante TAC toraco-abdominal y nueva ecografía abdominal objetivándose en ambas exploraciones como único hallazgo de interés una esplenomegalia de 13 cm.

Recibimos la serología positiva a VHE, pero la evolución clínica no era la esperable y el paciente evolucionó hacia un empeoramiento del estado general y en la analítica se objetivó una llamativa pancitopenia (leucocitos 550/mm<sup>3</sup>

(50%N; 41.9%L; 5.8%M ); Hb 9.6 g/dL; Hcto 26.5%; plaquetas 15.000/mm<sup>3</sup>) junto con una elevación de ferritina y triglicéridos, y el mantenimiento de la elevación de transaminasas y bilirrubina (bilirrubina total 17 mg/dl; GOT 2003 U/l; GPT 3925 U/l). Ante dichos hallazgos analíticos y la mala respuesta clínica, sospechamos la asociación de un síndrome hemofagocítico que se confirmó con un aspirado de médula ósea.

A pesar de las medidas adoptadas y el tratamiento precoz iniciado por Hematología (entre los que se incluyó tratamiento con etopósido y planteamiento de TMO) el paciente falleció a consecuencia de una aspergilosis broncopulmonar invasiva.

### Diagnóstico final

Síndrome hemofagocítico secundario a hepatitis por virus E.

### Discusión

La linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) o síndrome hemofagocítico, es un síndrome agresivo y potencialmente mortal de la activación inmune excesiva. Es más frecuente en los pacientes hasta los 18 meses de edad, pero la enfermedad también se observa en adultos de todas las edades. Puede ocurrir como un trastorno familiar o esporádico, y puede ser desencadenado por una variedad de eventos que perturban la homeostasis inmune. La infección es un disparador común, tanto en aquellos con una predisposición genética como en los que no la tienen. Existen varios tipos:

- Primario: también llamado *linfohistiocitosis hemofagocítica familiar*, causada por la mutación de un gen.
- Secundario (adquirido o esporádico): se ha utilizado para describir a aquellos adultos que no presentan una mutación familiar conocida y en los cuales se identifica un desencadenante claro del episodio de HLH siendo las infecciones virales, especialmente el virus de Epstein-Barr, el más frecuente, seguido de las enfermedades autoinmunes y procesos neoplásicos.
- Síndrome de activación macrofágica ó síndrome hemofagocítico reactivo: es una forma de HLH que se presenta principalmente en pacientes con artritis idiopática juvenil u otras enfermedades reumatólogicas.

En general, se cree que la inflamación excesiva es causada por una falta de regulación de macrófagos activados y linfocitos. Los macrófagos se activan y segregan cantidades excesivas de citoquinas, causando daño tisular grave que

puede conducir a la insuficiencia de órganos. El término "hemofagocitosis" (se refiere literalmente a "comer" hematíes) se caracteriza por la presencia de glóbulos rojos, plaquetas o glóbulos blancos o fragmentos de estas células, dentro del citoplasma de los macrófagos. Se puede observar en las biopsias de los tejidos inmunes (ganglios linfáticos, bazo, hígado) o de aspirados de médula ósea. Aunque puede ser un marcador de la activación excesiva de los macrófagos y apoya el diagnóstico, la hemofagocitosis por sí sola no es patognomónica.

La HLH se presenta como una enfermedad febril junto con la afectación de múltiples órganos. Por lo tanto, los signos y síntomas iniciales pueden imitar cualquier infección y debutar como una fiebre de origen desconocido, una hepatitis o una encefalitis.

Los signos clínicos principales incluyen los siguientes:

- Hepatomegalia 67- 95 %
- Espplenomegalia 69%
- Linfadenopatía 33 %
- Síntomas neurológicos 33 %
- Rash 31 %
- Otras manifestaciones pueden incluir fallo respiratorio (SDRA), fallo renal, inestabilidad hemodinámica, etc.

Es típico encontrar citopenias (especialmente anemia y trombocitopenia), niveles de ferritina elevados (superior a 500), elevación de transaminasas (mayor de tres veces el límite superior) LDH y bilirrubina.

Para establecer su diagnóstico se requieren cinco de los siguientes signos:

- Fiebre ≥38.5 ° C
- Espplenomegalia
- Citopenia sangre periférica, con al menos dos de los siguientes: hemoglobina <9 g / dl; plaquetas <100.000 / microlitro; recuento absoluto de neutrófilos <1.000 / microL
- Hipertrigliceridemia (Triglicéridos en ayunas >265 mg/dL) y/o hipofibrinogenemia (fibrinógeno <150 mg/dL)
- Hemofagocitosis en la médula ósea, el bazo, los ganglios linfáticos o el hígado
- Actividad baja o ausente de las células NK
- Ferritina > 500 ng/mL
- CD25 elevada (soluble de IL-2 receptor alfa) de dos desviaciones estándar por encima de las normas específicas para su laboratorio ajustadas por edad.

En nuestro caso, el paciente cumplía 5 de los 8 criterios: hemofagocitos en el aspirado de médula ósea, ferritina elevada, hipertrigliceridemia, citopenia (de las tres series) y esplenomegalia.

La hepatitis E, generalmente es asintomática, aunque puede de presentar una sintomatología solapable a la del resto de hepatitis por virus hepatotropos: astenia, malestar general, dolor abdominal, hepato-esplenomegalia, ictericia y elevación de transaminasas, tal y como ocurría con nuestro paciente. El largo tiempo de incubación de la hepatitis por virus E (unos 40 días de media) hace poco probable que se contagiara en su viaje a Melilla, pero tampoco lo descarta. Es su mala evolución y su escasa respuesta lo que hace buscar explicaciones alternativas etiológicas a su cuadro sindrómico y a su fatal desenlace.

Lo excepcional de este caso es que el desencadenante de la HLH fuese el virus de la hepatitis E, generalmente indolente y con baja mortalidad (0'2-0'3%). No hemos encontrado en la literatura ningún caso publicado de dicha asociación, siendo siempre los desencadenantes víricos más frecuentes: los virus Epstein-Barr y el citomegalovirus, lo que hace pensar en la existencia de factores predisponentes, que no pudieron comprobarse.

Este caso es un claro ejemplo de la rapidez de progresión del síndrome de HLH secundario a una infección vírica (excepcional que sea por VHE), que nos obliga a una alta sospecha clínica, sobre todo al presentar una evolución catastrófica con unas tasas de mortalidad superiores al 90% a pesar de las medidas adoptadas de forma precoz.

### Bibliografía

1. Filipovich A, McClain K, Grom A. Histiocytic Disorders: Recent Insights into Pathophysiology and Practical Guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant* 16: S82-S89 (2010).
2. Jordan MB, Allen CE , Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2011; 118: 4041-52.
3. Trottestam H, Horne A, Aricò M, Egeler RM, Filipovich AH, Gadner H, Imashuku S, Ladisch S, Webb D, Janka G, Henter JI. Histiocyte Society: Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol. *Blood*. 2011;118:4577.
4. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X: Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet*. 2014; 383:1503-16.
5. Chen TL, Wong WW, Chiou TJ. Hemophagocytic syndrome: an unusual manifestation of acute human immunodeficiency virus infection. *Int J Hematol*. 2003; 7:450-2.
6. Otrack ZK, Eby CS. Clinical characteristics, prognostic factors, and outcomes of adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hematol*. 2015; 90:220-4.
7. Price J. An update on hepatitis B, D, and E viruses. *Top Antivir Med*. 2014; 21:157-63.
8. Sridhar S, Lau SK, Woo PC. Hepatitis E. A disease of reemerging importance. *J Formos Med Assoc*. 2015; 114:681-90

# Colecistitis de etiología atípica y otros hobbies

Macías Dorado, S; Valiente Méndez, A.

Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío. Sevilla.

## Caso clínico

Presentamos el caso de un varón de 35 años sin alergias medicamentosas conocidas. Como hábitos tóxicos, es fumador de medio paquete diario y bebedor de 120 gramos de alcohol diarios, así como ex-usuario de drogas por vía parenteral. Entre sus antecedentes médico-quirúrgicos destaca infección por virus de la hepatitis B y C y una esplenectomía postraumática hace 12 años. Tiene 2 perros, 2 gatos y 2 pájaros como animales domésticos.

Inicialmente acude por presentar desde hace 5 días fiebre de hasta 39 °C, vómitos y dolor abdominal generalizado. Consulta en Urgencias e inicia tratamiento con amoxicilina/ácido clavulánico 875/125 mg, 1 comprimido cada 8 horas y tratamiento sintomático del dolor y la fiebre. A las 48 horas consulta nuevamente por aumento del dolor abdominal, que además ahora se focaliza en flanco derecho y epigastrio. A la exploración: paciente febril (38 °C) y afectado por el dolor pero sin signos de peritonismo y con signo de Murphy negativo. Hemograma normal, bioquímica con hiponatremia (126 mEq/l), transaminasas elevadas (GOT 107 U/L [0-37], y GPT 141 U/L [0-40]) y PCR 96 mg/l (0-5). Orina con presencia de nitritos positivos y leucocituria. Se realiza ecografía abdominal urgente que sugiere una pielonefritis derecha no complicada. El paciente solicita alta voluntaria, por lo que se indica tratamiento ambulatorio con amoxicilina/ácido clavulánico 1000/62.5 mg 2 comprimidos cada 12 horas y se cita en Consultas Externas (CCEE) de Enfermedades Infecciosas para revisión a las 48 horas.

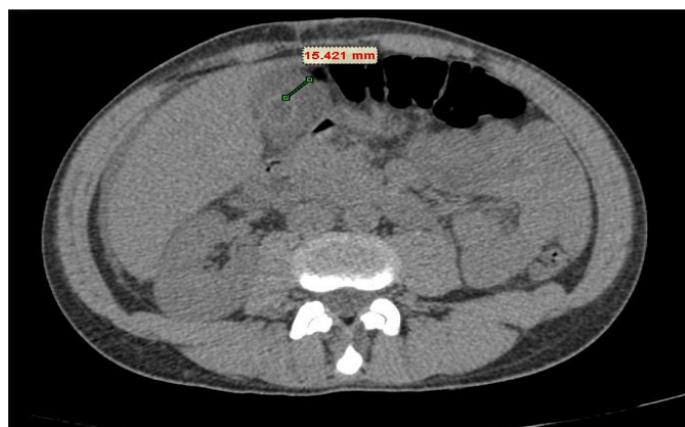


Figura 1. Engrosamiento pared vesicular en TC abdominal.

Cuando acude a CCEE persiste la fiebre, termometrándose en la consulta 39.2°C, y se encuentra muy afectado con signos de irritación peritoneal a la exploración, por lo que acepta ingreso en planta.

Ante la presencia de un síndrome febril subagudo de probable foco abdominal, aunque sin certeza del mismo, se inicia antibioterapia con ceftriaxona 1 g/24 h de acuerdo a la guía de antibioterapia de nuestro centro para cobertura de patógenos entéricos y se extrae un nuevo hemograma, bioquímica, hemocultivos, urocultivo, serología frente a fiebre Q, rickettsiosis, parvovirus y VIH y se solicita TC urgente para diagnóstico y descartar complicación, donde se objetiva pared vesicular edematosas sin litiasis en su interior (Figura 1).

## Diagnóstico diferencial

El engrosamiento parietal vesicular en la mayoría de las ocasiones está relacionado con una colecistitis aguda de etiología litiásica; sin embargo existen otras patologías biliares o extravesiculares que también provocan edema vesicular (Gráfico 1).

Entre las causas vesiculares, encontramos la colecistitis aguda alitiásica, que se da habitualmente en enfermos con factores de riesgo predisponentes. En la colecistitis crónica también puede existir edema, aunque con menor frecuencia que en la colecistitis aguda (25% frente a 50-75%). El

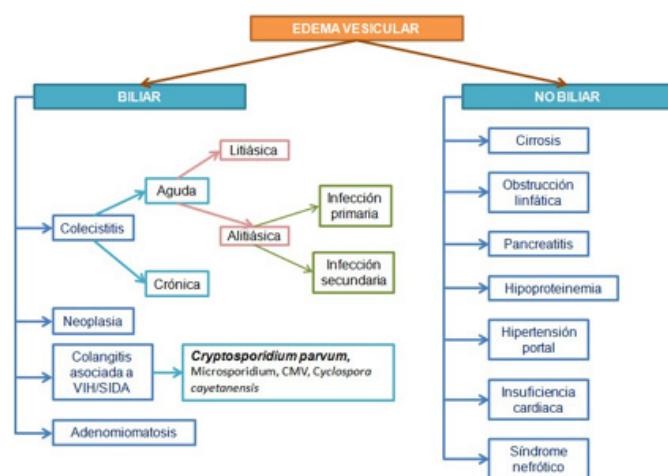


Gráfico 1. Algoritmo en el Diagnóstico diferencial del edema de pared vesicular.

15-30% de los carcinomas de vesícula provocan un engrosamiento focal o difuso de la pared. La adenomiomatosis es una colecistosis hiperplásica que se caracteriza por engrosamiento de la pared vesicular, ya sea segmentaria o difusa, con exageración de los pliegues epiteliales intraluminales. La colangitis o colangitis esclerosante asociada al VIH es un síndrome en el que existe una obstrucción biliar como resultado de una estenosis de causa infecciosa en la vía biliar, que generalmente se da en pacientes con un recuento celular de CD4 <100/mm<sup>3</sup>. Las causas extra-vesiculares son variadas y comprenden desde fallo orgánico a procesos locales. En la insuficiencia hepática, renal o cardiaca existe un aumento de la presión venosa en cava y en porta así como una disminución de la presión osmótica, dando lugar a edematización local. Dicho aumento de presión venosa también se da en situaciones de hipoproteinemia o cirrosis hepática. Secundariamente a procesos inflamatorios perivesiculares (pancreatitis, pielonefritis) la pared vesicular también se puede ver afectada.

La imagen ecográfica del engrosamiento de la pared no permite distinción entre colecistitis aguda y los engrosamientos de causa no biliar; será el contexto clínico el que nos ayude a establecer un diagnóstico. (1)

#### Evolución clínica

Con los hallazgos radiológicos de colecistitis alitiásica se consulta con Cirugía General, que descartó realizar intervencionismo urgente. El dolor persiste, aunque la fiebre progresivamente va descendiendo llegando a picos de 37.5°C. En los siguientes días, sin embargo, va cediendo el dolor por lo que el paciente solicita el alta voluntaria tras 6 días de ingreso hospitalario. Hasta el momento, los resultados disponibles eran un urocultivo negativo, hemogramas con leucocitosis mantenida y pruebas bioquímicas con PCR elevada (valores entre 50-120 mg/l, siendo normal hasta 5 mg/l) y alteración en las transaminasas (GOT 68 U/L [0-37], GPT 81 U/L [0-40], GGT en 197 U/L [11-49], fosfatasa alcalina 480 U/L [90-258]) con bilirrubina total normal, por lo que al alta queda pendiente de los resultados, tanto de los hemocultivos y las serologías, que se habían solicitado al ingreso. Dado que el paciente no había completado tratamiento para el cuadro sospechado se indica empíricamente ciprofloxacino 750 mg cada 12 horas durante 7 días y cita en Consultas Externas de Enfermedades Infecciosas en una semana.

En dicha revisión, se dispone ya de los resultados de la serología solicitada inicialmente, que pone de manifiesto una infección aguda por *Coxiella burnetii*, con un título de IgM de 1.88 U/ml (técnica ELISA) e IgG para antígeno *C.*

*burnetii* de fase I y II negativos. Al reinterrogar de manera dirigida al paciente, refiere abonar con excrementos de caballo un huerto del que dispone.

Inicia tratamiento con doxiciclina 100 mg cada 12 horas durante 15 días y se solicita segunda serología en la que se observa seroconversión (IgG frente antígeno de fase II positivo a título 1/256).

#### Diagnóstico final

Colecistitis aguda alitiásica por *Coxiella burnetii*.

#### Discusión

La colecistitis alitiásica supone el 10% de todas las causas de colecistitis. Se produce por una respuesta inflamatoria en la pared vesicular secundaria a estasis e isquemia vesicular, que conduce a una necrosis que, en caso de progresar, termina produciendo una perforación vesicular.

Los factores de riesgo para desarrollar una colecistitis alitiásica son varios: reanimación cardiopulmonar, fallo cardíaco, ventilación mecánica, SIDA, nutrición parenteral total, trasplante de médula ósea, leucemia aguda, infecciones, enfermedad renal crónica, inmunosupresión o estenosis ampular, entre otros. Es por esto que la colecistitis alitiásica suele darse en pacientes críticos, en los cuales confluyen uno o más factores de riesgo.

Es en presencia de estos factores de riesgo que se producen infecciones secundarias por patógenos entéricos (*Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella* spp, *Pseudomonas* spp, *Proteus* spp y *Bacteroides* sp.), pero también existen patógenos que de forma primaria provocan una colecistitis, entre los que se encuentra *Coxiella burnetii*, responsable del cuadro en nuestro caso. Otros microorganismos son *Ascaris lumbroides*, *Brucella* sp., *Campylobacter jejuni*, *Candida* spp, Flavivirus, Hepatitis A y B, *Isospora belli*, *Leptospira* spp, *Mycobacterium tuberculosis*, *Plasmodium* spp, *Salmonella* spp (*S. enterica*, *S. typhi*), *Cryptosporidium* spp, Citomegalovirus, *E. granulosus*, *Vibrio cholerae* y virus de Epstein-Barr (2).

Por ser una patología que habitualmente se diagnostica en pacientes críticos hospitalizados, la incidencia de la colecistitis alitiásica no está bien definida en los pacientes extra-hospitalarios. En una serie de 1990 el 77% de los pacientes de una serie de 47 pacientes registrados a lo largo de 7 años desarrollaron la enfermedad en domicilio y el 72% presentaba enfermedad vascular significativa de base (3).

Los síntomas y signos son similares a aquellos observados en la colecistitis litiásica: dolor en hipocondrio derecho irradiado hacia costado derecho, fiebre, signo de Murphy positivo, leucocitosis y alteraciones en las pruebas de fun-

ción hepática (hiperbilirrubinemia, elevación de fosfatasa alcalina sérica y de las aminotransferasas).

El diagnóstico se realiza por pruebas de imagen (ecografía o TC) y los hallazgos sugestivos de colecistitis alitiásica son, en primer lugar, la ausencia de litiasis o barro biliar y el engrosamiento de la pared vesicular mayor de 3-3.5 mm (el corte en 3 mm ofrece una sensibilidad del 100% y una especificidad del 90%, mientras que en 3.5 mm la sensibilidad es del 80% y la especificidad del 99%) (4). Otros datos indicativos son la presencia de líquido perivesicular, signo de Murphy ecográfico positivo, distensión vesicular ( $>5$  cm) o el signo del halo (tejido graso normal que contrasta con los tejidos circundantes inflamados).

El tratamiento de la colecistitis alitiásica consiste en el tratamiento antibiótico específico, en caso de obtener de aislamientos microbiológicos, o tratamiento quirúrgico mediante colecistectomía o colecistostomía o bien drenaje endoscópico; estas dos últimas técnicas, menos invasivas, a menudo serán las elegidas cuando se trate de un paciente crítico con alto riesgo quirúrgico.

En cuanto a la infección por *Coxiella burnetii*, puede ser asintomática hasta en la mitad de los casos, y cuando da síntomas puede hacerlo de manera aguda (40%) o crónica (1-5%). Las infecciones agudas cursan en forma de neumonía o hepatitis aguda en su mayoría, aunque también pueden cursar como miopericarditis, meningitis, pancreatitis, colecistitis, gromerulonefritis y anemia hemolítica, entre otras. Las infecciones crónicas fundamentalmente se manifiestan como endocarditis en pacientes con afectación valvular previa, trasplantados o inmunodeprimidos (5).

El diagnóstico en la práctica clínica habitual es serológico. Las infecciones agudas presentan antígenos de fase II (IgM  $\geq 1/32$ ; IgG  $\geq 1/128$ ) y las infecciones crónicas antígenos de fase I (IgG  $\geq 1/800$ ). El tratamiento de las infecciones agudas se realiza con doxiciclina a dosis de 100 mg cada 12 h durante 15-21 días mientras que las infecciones crónicas deben recibir antibioterapia con dos agentes y de manera prolongada (doxiciclina más ciprofloxacino o doxiciclina más hidroxicloroquina durante 2-3 años, hasta que el título IgG frente a antígeno de fase II sea menor de 1/200) (6).

Como hemos comentado, habitualmente las infecciones agudas por *C. burnetii* cursan como síndromes febres, neumonías y/o hepatitis, existiendo en España una tendencia a la distribución geográfica de estos cuadros, de manera que en el norte de España se manifiesta con más frecuencia en forma de neumonía, mientras que en el sur lo hace como hepatitis aguda (7).

Con respecto a la colecistitis alitiásica como forma de presentación de una infección por *C. burnetii*, se trata de un hecho poco frecuente. En la literatura existen pocos casos,

registrándose 17 en total, destacando de ellos que 7 se corresponden a una serie de Raoult publicada en 2003, 3 han sido publicados sobre soldados americanos destinados en Iraq y Afganistán y otros 3 se han dado en territorio español, sin que en este caso se observe una distribución geográfica específica (Cádiz, Huesca y León), si bien la muestra es escasa.

Se ha postulado que los anticuerpos anticardiolipina podrían tener un papel en la fisiopatología del cuadro, ya que se detectan en la mayoría de los pacientes con fiebre Q, aunque generalmente sólo de manera transitoria y sin significación patológica. Sin embargo, podrían provocar una vasculitis local causante de una microangiopatía trombótica en la vesícula que desencadenase la isquemia vesicular que es el evento primario en la colecistitis (8).

Por lo tanto, recalcamos que la colecistitis alitiásica es una forma de presentación muy rara de las infecciones por *C. burnetii*. El diagnóstico se establece mediante pruebas de imagen y tests serológicos y habitualmente tiene una evolución favorable al instaurar tratamiento antibiótico específico, siendo de vital importancia una adecuada anamnesis dirigida que nos haga orientar el agente etiológico, ya que aunque se trate de una zoonosis generalmente relacionada con vacas, ovejas y cabras, también infecta a caballos, cerdos, conejos, perros, gatos y camellos, habiendo adquirido en los últimos años una mayor importancia en la detección de casos equinos por su relación con abortos.

**Bibliografía**

1. Middleton WD, Kurtz AB, Hertzberg BS. Ecografía. 1<sup>a</sup> ed. Marban. 2006.
2. Uptodate.com [Internet]. Colecistitis alitiásica. [Actualizado Febrero 2015; citado Abril 2015]. Disponible en [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
3. PE Savoca, WE Longo, KA Zucker, MM McMillen, M Modlin. The increasing prevalence of Acalculous cholecystitis in Outpatients. Results of a 7-year study. Ann Surg 1990; 211: 433–7.
4. PS Barie, SR Eachempati. Acute acalculous cholecystitis. Curr Gastroenterol Rep 2003;5:302-9.
5. MT Fraile Fariñas, C Muñoz Collado. Infección por *Coxiella burnetii* (fiebre Q). Enferm Infect Microbiol Clin. 2010; 28(Supl 1):29-32.
6. JA Herrero, E García-Vázquez, A Hernández, J. Gómez. Infecciones por rickettsias y fiebre Q. Medicine. 2010; 10:3881-8.
7. A de Alarcón, JL Villanueva, P Viciana. Q fever: epidemiology, clinical features and prognosis. A study from 1983 to 1999 in the South of Spain. J Infect 2003; 47:110–6.
8. D Ergas, A Abdul-Hai, Z Moshe Sthoeger. Acalculous Cholecystitis: An Unusual Presentation of Acute Q Fever Masquerading as Infectious Endocarditis. Am J Med Sci 2008; 336:356-7.

# Absceso hepático por Klebsiella pneumoniae hipervirulenta K1. Una enfermedad emergente

Alarcón Manoja, E; Miranda Sancho, E;  
Moreno Maqueda, I; Canueto Quintero, J.  
H. Punta Europa. Algeciras.

## Caso clínico

Varón de 63 años que acudió a Urgencias por un cuadro de 6 días de evolución de fiebre elevada de hasta 40°C, que se acompañaba de intensa disuria y polaquiuria, por lo que en Atención Primaria le habían pautado 5 días antes, Ciprofloxacino 500mg cada 12h sin mejoría.

Entre sus antecedentes destacaban: dudosa alergia a la Propifenazona, Diabetes Mellitus tipo 2 no insulindependiente, hiperlipemia mixta y había sido apendicectomizado en la infancia y colecistectomizado vía laparoscópica un mes antes del ingreso.

A la exploración estaba febril (39°C), consciente y orientado, eupneico en reposo, bien nutrido, hidratado, perfundido y hemodinámicamente estable. La auscultación cardiopulmonar era rítmica, sin soplos, con murmullo vesicular conservado, sin ruidos sobreañadidos. El abdomen era blando, depresible, no se palpaban masas, ni megalias. Ligera molestia a la palpación de epigastrio, sin defensa ni peritonismo. Ruidos hidroaéreos conservados y puñopercusión renal no dolorosa bilateral. En la exploración neurológica no se detectaron hallazgos de interés. No se encontraron lesiones cutáneas, ni otros datos destacables. Exploraciones complementarias: en el hemograma destacaba una leucocitosis 18.600 /mm<sup>3</sup>, con 15.070 granulocitos y 6% de cayados, linfocitos: 1.300/mm<sup>3</sup>, plaquetas: 70.000 /mm<sup>3</sup>, con el resto de parámetros en rango normal. En la coagulación: TP 13.3 seg, TPTA normal, fibrinógeno 1.161 mg/dL y en la bioquímica: glucemia 223 mg/dL, creatinina 1.2 mg/dL, Na 130 mEq/L, Ca 8.2 mg/ml, BT 3,7mg/dL, BD 2,6mg/dL, GOT 125 U/L, GPT 160 U/L, amilasa, GGT, FA y LDH normales. PCR 17,9 mg/L. En el análisis de orina se detectaron nitritos positivos y el sedimento mostraba piuria y bacteriuria intensa. La radiografía de tórax y abdomen, así como el electrocardiograma, no presentaban hallazgos de interés.

Aunque el diagnóstico de presunción en Urgencias ante los datos descritos previamente era de “sepsis de probable origen urinario”, ante los hallazgos de laboratorio de bilirrubina elevada con discreta citolisis y el antecedente de colecistectomía vía laparoscópica un mes antes, se solicitó previamente al ingreso una ecografía abdominal, que el radiólogo completó con un TAC abdominal con contras-

te, en el que destacaban numerosas lesiones hipodensas confluentes, mal delimitadas que globalmente medían 85x80x75 mm que afectaban a gran parte del lóbulo hepático izquierdo (LHI) y a una mínima porción adyacente en lóbulo hepático derecho (LHD). De igual forma, se observaron muy probables milimétricas litiasis en colédoco distal con vía biliar de calibre normal. La conclusión radiológica fue, que en el contexto clínico del paciente, la mejor posibilidad diagnóstica era una colangitis aguda piogénica que estuviera iniciando un absceso hepático (no organizado aún) en LHI.

Ante dichos hallazgos, se ingresó al paciente, se solicitaron hemocultivos, se inició antibioterapia empírica con Pipercacilina/tazobactam 4/0,5 cada 6h y se tramitaron una ecografía con contraste y una colangio-RMN para completar estudio de imagen.

A las 24 horas del ingreso se realizó la ecografía con contraste donde se apreció una zona heterogénea de unos 90x80 mm de diámetro en LHI muy sugestivas de abscesos hepáticos múltiples, además de quistes septados en LHD. La Colangio-RMN se realizó a las 48 horas del ingreso y fue informada como probable barro biliar en hepático común, y probable absceso intrahepático en LHI, sin poder descartar colangiocarcinoma.

Ante las discrepancias entre las diferentes técnicas de imagen, se optó por la solicitud de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE).

Al 4º día del ingreso al persistir picos febriles diarios de 39-40 grados, se cambió la antibioterapia a Imipenem/cilastacina 500mg/6h iv aún de forma empírica al no obtenerse crecimiento en los hemocultivos seriados.

La CPRE descartó obstrucción de la vía biliar (realizaron esfinterotomía y limpieza de la vía sin extracción de material), permitiendo llegar al diagnóstico de “abscesos hepáticos piogénicos múltiples”.

## Diagnóstico diferencial

Sobre la patogenia de los abscesos hay que decir que suelen desarrollarse tras peritonitis (a través de circulación portal), tras infección biliar (vía directa), mediante diseminación vía hematogena por infección sistémica o a través de herida quirúrgica o penetrante. Conocer la patogenia

es fundamental y orienta hacia al patógeno responsable en la mayoría de los casos.

Con respecto a la microbiología, suelen ser polimicrobianos (anaerobias y facultativas entéricas), aunque se han descrito una alta variabilidad de patógenos como responsables de esta patología, lo que justifica la búsqueda de un diagnóstico microbiológico en casi todos los casos.

Los patógenos potenciales que se incluyeron en el diagnóstico diferencial de los abscesos hepáticos en nuestro caso fueron:

1. El grupo de *Streptococcus milleri* o *S. anginosus* (incluyendo *S. constellatus* y *S. intermedius*) es una importante causa de absceso hepático. Cuando están implicados, debe motivar la búsqueda de infecciones metastásicas simultáneas en otros lugares.
2. *S. aureus*, *S. pyogenes* y otros cocos Gram positivos son patógenos a considerar en circunstancias específicas, como por ejemplo, en pacientes que se sometieron a la embolización transarterial por carcinoma hepatocelular.
3. *Candida spp* también han sido implicadas en el absceso hepático piógeno y representan hasta el 22 por ciento de los abscesos hepáticos en series publicadas. La candidiasis hepatoesplénica puede ocurrir en pacientes que han recibido quimioterapia y presentan recuperación en recuento de neutrófilos tras un episodio de neutropenia.
4. *Klebsiella pneumoniae* es un importante patógeno emergente. Sobre todo implicado en Asia y Sudáfrica.
5. Abscesos hepáticos tuberculosos son poco comunes, pero deben ser considerados cuando los hemocultivos son negativos.
6. Las infecciones hepáticas por *Listeria monocytogenes* son excepcionales. Los pacientes afectados por esta condición suelen ser inmunodeprimidos y la mayoría de los casos se presentan como cuadros de meningitis o bacteriemia primaria.
7. *Burkholderia pseudomallei* (el agente de Melioidosis) debe ser considerado en pacientes procedentes de zonas endémicas (sudeste de Asia y el norte de Australia).
8. Y la amebiasis se debe considerar como una causa de absceso hepático primario, especialmente en los pacientes procedentes de áreas endémicas o que han viajado a un área endémica en los últimos seis meses.

### Evolución

17º día del ingreso al continuar con picos febriles de 39-40º, a pesar del cambio de antibioterapia empírica (hemocul-

tivos seriados negativos), se realizó una hepatectomía izquierda debido a la existencia de múltiples abscesos, persistiendo abscesos en el lóbulo hepático derecho.

A las 24 horas de la cirugía, el paciente estaba afebril por primera vez desde su llegada al hospital y los reactantes de fase aguda comenzaron a descender progresivamente.

En la muestra de tejido intraoperatorio se aisló una *Klebsiella pneumoniae* hipervirulenta serotipo K1 (magA+, rmpA+), con un antibiograma sensible a ambos tratamientos previamente pautados (tanto a Piperacilina/tazobactam como a Imipenem/cilastacina), responsable de una patología conocida como “Síndrome del absceso hepático invasivo por *Klebsiella pneumoniae*” (por lo que se mantuvo durante 4 semanas el tratamiento con Imipenem/cilastacina).

### Diagnóstico final

“Síndrome del absceso hepático invasivo por *Klebsiella pneumoniae* hipervirulenta K1 magA+, rmpA+”.

### Discusión

Los abscesos hepáticos son el tipo más común de abscesos viscerales. La incidencia anual de absceso hepático se ha estimado en 2,3 casos por 100.000 habitantes y es mayor entre los hombres que entre las mujeres (3,3 frente a 1,3 por 100.000); tasas sustancialmente más altas han sido reportados en Taiwán (17,6 casos por cada 100.000).

El “Síndrome del absceso hepático invasivo” (SAHI) causado por *Klebsiella pneumoniae* hipervirulenta K1 magA+, rmpA+ es diferente a otros abscesos hepáticos, debido a su agresividad y a la posibilidad de producir metástasis sépticas a distancia (más comúnmente endoftalmitis, meningitis y absceso cerebral).

Es una patología que tiene mayor prevalencia en Asia, principalmente en Taiwán, Singapur y Corea, aunque también se ha descrito en pacientes asiáticos que viven en otros países y en Sudáfrica. En EEUU, en Europa y en Canadá es una patología mucho menos prevalente.

En España solo hemos encontrado en la literatura revisada 4 casos del SAHI causado por *Klebsiella pneumoniae* hipervirulenta K1, dos en el Hospital de Gran Canaria durante el periodo 1998-2003, uno en el 12 de Octubre en 2007 y el último en Valencia en 2013.

En los casos publicados una minoría de pacientes desarrolló meningitis y/o endoftalmitis (2% o menos), siendo también este porcentaje mayor en Asia frente al resto; así como también se apreció una mayor incidencia de metástasis sépticas en los abscesos por *Klebsiella* que en los abscessos por otros patógenos.

La diabetes es el factor de riesgo más frecuentemente asociado a esta patología (70-78%), aunque su mecanismo se desconoce. Otro factor a tener en cuenta, es el uso de antibióticos los 30 días previos (ambos factores coexistieron en el caso descrito).

Su hipervirulencia viene conferida por su serotipo capsular K1, su hipermucoviscosidad (magA+, rmpA+), por los lipopolisacárido de la membrana externa, los sideróforos y las fimbrias o adhesinas. Los elementos anteriormente citados tienen todos ellos una gran importancia en la agresividad de esta bacteria. Su patogenicidad es el resultado de la acción conjunta de varios de estos factores, que permiten a la bacteria entrar y multiplicarse en el interior del hospedador, resistir su sistema inmune (o simplemente no estimularlo) y producirle un daño.

Los síntomas y signos son similares a los que presentan los pacientes con abscesos hepáticos causados por otras bacterias: fiebre (93%), hipersensibilidad en hipocondrio derecho (71%), náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal (38%), leucocitosis, elevación GOT y GPT (59-68%), elevación de FA (78%) y elevación de bilirrubina (26%).

El diagnóstico es similar al del absceso hepático piogénico, basado en la historia clínica, la exploración y la imagen radiológica, seguida por la aspiración y cultivo del material del absceso.

La tomografía computarizada (TC) y la ecografía son las modalidades de elección. La TC suele mostrar una colección fluida con edema circundante, y en ocasiones también puede presentar tabiques y subcolecciones loculadas. La resonancia magnética es menos útil en esta patología.

El material obtenido mediante aspiración guiada por CT o ecografía debe ser enviado al laboratorio para cultivar (tanto aeróbico y anaeróbico), así como los hemocultivos, ya que son esenciales (positivos en hasta el 50 por ciento de los casos). Por el contrario, los cultivos obtenidos de drenajes existentes, no suelen ser suficientes para guiar la terapia antimicrobiana ya que a menudo están contaminados con la flora de la piel y otros organismos.

El tratamiento debe incluir el drenaje y tratamiento antibiótico. No existe ningún ensayo clínico controlado y aleatorizado que haya evaluado los regímenes de antibióticos empíricos para el tratamiento del absceso hepático piógeno. Las recomendaciones de los diferentes tratamientos se basan en la probable fuente de infección y deben guiarse por los patrones de resistencia bacteriana locales, si se conocen.

Independientemente del régimen empírico inicial, el régimen terapéutico debe ser revisado una vez que se obtenga el cultivo y en los casos en los cuales la evolución del paciente no se satisfactoria, como lo fue en nuestro caso.

La duración del tratamiento se determina típicamente por

la extensión de la infección y la respuesta clínica del paciente al manejo inicial y suele mantenerse un período de entre cuatro a seis semanas. Los pacientes que han tenido una buena respuesta al drenaje inicial deben ser tratados con dos a cuatro semanas de terapia parenteral, mientras que los pacientes con drenaje incompleto deben recibir cuatro a seis semanas de terapia parenteral. El resto de tratamiento puede entonces ser completado con antibioterapia oral adaptada a los resultados del cultivo (en nuestro paciente se continuó al alta con levofloxacin según antibiograma).

Las técnicas de drenaje incluyen los drenajes percutáneos guiados por TAC o ecografía (con o sin colocación de catéter), el drenaje quirúrgico y el drenaje mediante colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), en pacientes con procedimientos biliares anteriores cuya infección se comunica con el árbol biliar.

Para abscesos aislados con un diámetro  $\leq 5$  cm, se recomienda drenaje percutáneo o con aspiración con aguja fina. Si el absceso individual es  $> 5$  cm de diámetro, se prefiere el drenaje percutáneo o quirúrgico.

El drenaje quirúrgico, que se realizó en el caso que describimos por presentar múltiples abscesos, está también indicado en los casos de absceso mayor de 5 cm, si éstos están loculados, en aquellos abscesos con contenidos viscosos que obstruyen el catéter de drenaje, si existe enfermedad subyacente que requiere tratamiento quirúrgico primario o si existe respuesta inadecuada al drenaje percutáneo tras un plazo de siete días.

Para finalizar destacar del caso que describimos la escasa frecuencia de aparición, su gran agresividad y la posibilidad de producir metástasis a distancia (las cuales deben tratarse mediante desbridamiento o tratamiento local).

**Bibliografía**

1. Siu LK1, Yeh KM, Lin JC, Fung CP, Chang FY. Klebsiella pneumoniae liver abscess: a new invasive syndrome. *Lancet Infect Dis.* 2012; 12:881-7.
2. Chang Z, Kheng J, Ma Y, Liu Z. Analysis of clinical and CT characteristics of patients with Klebsiella pneumoniae liver abscesses: an insight into risk factors of metastatic infection. *Int J Infect Dis* 2015; 33:50-4.
3. Popescu GA, Tanase D, Petrescu AM, Florea D. Liver abscess associated with severe myopathy caused by Klebsiella pneumoniae serotype K1 in Romania. *J Infect Dev Ctries.* 2014; 8:1491-3.
4. Holmås K, Fostervold A, Stahlhut SG, Struve C, Holter JC. Emerging K1 serotype Klebsiella pneumoniae primary liver abscess: three cases presenting to a single university hospital in Norway. *Clin Case Rep.* 2014; 2:122-7.
5. Lin JC, Koh TH, Lee N, Fung CP, Chang FY, Tsai YK, et al. Genotypes and virulence in serotype K2 Klebsiella pneumoniae from liver abscess and non-infectious carriers in Hong Kong, Singapore and Taiwan. *Gut Pathog.* 2014; 6:21.
6. Gundestrup S, Struve C, Stahlhut SG, Hansen DS. First Case of Liver Abscess in Scandinavia Due to the International Hypervirulent Klebsiella Pneumoniae Clone ST23. *Open Microbiol J.* 2014; 8:22-4.
7. Shon AS, Bajwa RP, Russo TA. Hypervirulent (hyper-mucoviscous) Klebsiella pneumoniae. A new and dangerous breed. *Virulence.* 2013; 4:107–18.
8. Nadasy KA, Domiaty-Saad R, Tribble MA. Invasive Klebsiella pneumoniae Syndrome in North America. *Clin Infect Dis.* 2007; 45:25–28.
9. Fang CT1, Lai SY, Yi WC, Hsueh PR, Liu KL, Chang SC. Klebsiella pneumoniae genotype K1: an emerging pathogen that causes septic ocular or central nervous system complications from pyogenic liver abscess. *Clin Infect Dis.* 2007; 45: 284-93.

# Mujer de 56 años con colangitis recurrentes y malformación congénita de la vía biliar intrahepática

Navarro-Amuedo, MD; Ruiz Ruiz, F;  
Chacón Mora, N; Luque Márquez, R.  
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

## Caso clínico

Se presenta el caso de una mujer de 56 años, psicóloga de profesión. Tiene una alergia documentada a pirazolonas y es fumadora de 20 cigarrillos /día (consumo acumulado 32 paquetes /año). Dislipemia en tratamiento con estatinas, niega diabetes mellitus ni hipertensión. Estudiada en 2004 en Servicio de Digestivo por historia de náuseas y pirosis con endoscopia digestiva alta sin hallazgos patológicos. Intervenida de ligadura de trompas uterinas y prótesis mamarias. Tratamiento habitual: omeprazol 20 mg /día, rosuvastatina 10 mg/día y paroxetina 20 mg/día.

Consulta por primera vez en 2006 por un cuadro clínico y ecografía compatible con colecistitis aguda litiásica, realizándose colecistectomía laparoscópica en las primeras 48 horas de ingreso. El postoperatorio transcurrirá sin incidencias clínicas salvo por la persistencia de discretas molestias en el lecho quirúrgico (LQ) que motivarán una ecografía abdominal a las 72 horas, donde se informará de la presencia de una colección “hemática” a dicho nivel. Es dada de alta tras 14 días de ingreso con excelente estado general.

A los 30 días refiere fiebre (hasta 39 °C), náuseas, vómitos y dolor en hipocondrio derecho, diagnosticándose por ecografía de colección abscesificada del LQ que requerirá drenaje externo durante 12 días y antibioterapia intravenosa prolongada (Imipenem 14 días) con favorable aunque lenta resolución posterior. En el material cultivado creció *E. coli productor de BLEE*.

Ingresará 4 años más tarde en Servicio de Digestivo por fiebre con escalofríos, náuseas, vómitos y de nuevo dolor en hipocondrio derecho y epigastrio. A la exploración, abdomen blando y depresible, doloroso a la palpación profunda, sin signos de irritación peritoneal y ruidos hidroaéreos conservados. En analítica inicial destaca discreta elevación de GGT (80 UI/l), FA (293 UI/l) y leucocitosis con neutrófilia (12.900 leucocitos, 88% PMN). En hemocultivos extraídos crece nuevamente *E. coli productor de BLEE*. Se solicita colangioresonancia que evidencia dilatación moderada del colédoco con posible foco de colangitis en rama subsegmentaria de árbol izquierdo y donde se informa la presencia de microhamartomas biliares múltiples hepáticos como hallazgo incidental (Figura 1). Se realiza CPRE

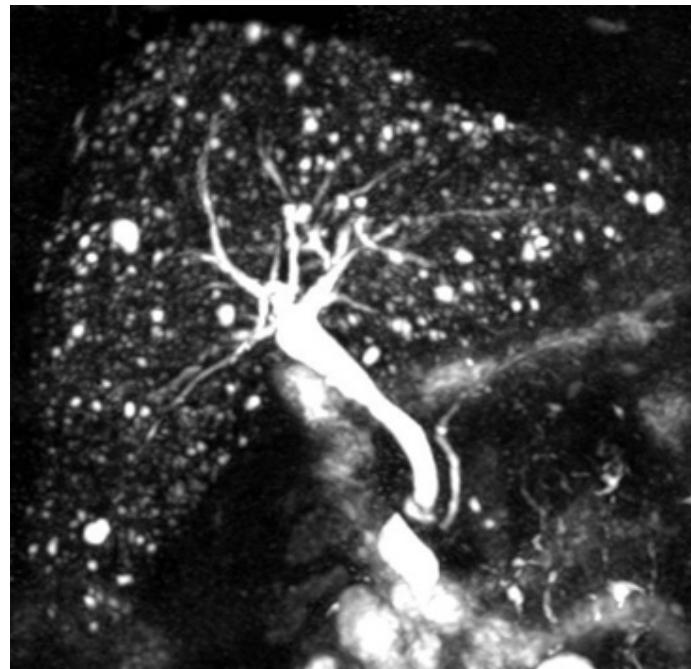


Figura 1. Colangioresonancia.

con esfinterotomía sin obtención de material tras repetidos arrastres con balón de Fogarty. El TC de abdomen previo a alta sugiere sobreinfección de quiste en segmento VI hepático como probable foco de la colangitis.

En 2012, nuevo ingreso hospitalario por idéntico cuadro clínico y aislamiento en hemocultivos de *E. coli BLEE*. En bioquímica sanguínea destacan: elevación de GGT (95 UI/l) y FA (136 UI/l) siendo el resto del estudio normal. PCR: 10.3 mg/l, VSG: 49.0 mm/h. Hemograma sin hallazgos. Urocultivo negativo. Se realiza ecografía abdominal que evidencia nuevamente dilatación de colédoco e imagen ecogénica con dudosa sombra acústica posterior, decidiéndose nueva realización de CPRE sin hallazgos. Tras cumplimiento de antibioterapia intravenosa con Er-tapenem durante 14 días y resolución del cuadro clínico, la paciente es dada de alta

## Evolución

Reingresará en los próximos doce meses hasta en 7 ocasiones por colangitis recurrente con distintos aislamientos microbiológicos y patrones de sensibilidad (*K. pneumoniae*, *E.*

*coli multisensible, E. faecium*). En Octubre de 2012 se decide inicio de profilaxis secundaria con ácido ursodeoxicólico (300 mg cada 12 horas), quinolonas (Ciprofloxacino 500 mg/24 horas) y macrólidos (Azitromicina 250 mg/24 horas), pese al cual, ha presentado hasta 14 nuevos episodios de colangitis bacteriémica. Acude periódicamente a consultas y se realiza controles radiológicos anuales para descartar desarrollo de colangiocarcinoma. Ha sido remitida a consultas de trasplante hepático siendo por el momento desestimada para dicho tratamiento.

En resumen, se trata de una paciente de 56 años de edad sometida a una colecistectomía laparoscópica por colecistopatía aguda litiasica cuyo postoperatorio se complicará con absceso de lecho quirúrgico. En dicho ingreso se detecta además una anomalía congénita de la vía biliar (hamartomatosis múltiple biliar ó complejos de Von Meyenburg). Entre los años 2006-2015 presenta bacteriemias recurrentes por enterobacterias de probable origen biliar (colangitis de repetición) siendo las CPRE repetidamente normales.

#### Diagnóstico final

Colangitis recurrentes bacteriémicas en paciente con hamartomatosis múltiple de la vía biliar (Complejos de Von Meyenburg)

#### Discusión

Descrita por primera vez en 1918 por Hans Von Meyenburg, es una anomalía congénita benigna originada por un fallo del desarrollo embrionario de la placa ductal. Consiste en la dilatación de los conductos biliares intrahepáticos embrionarios que formarán múltiples estructuras quísticas dilatadas rodeadas por estroma fibroso y epitelio cúbico normal.

Suele ser asintomática, constituyendo un hallazgo casual en los estudios de diagnóstico por imagen, con una incidencia del 0.6-5.6%<sup>1</sup>. Cuando hay múltiples lesiones puede haber un aumento selectivo de la gammaglutamil-transferasa (GGT), que en nuestra paciente era manifiesto en los controles bioquímicos y que puede acompañarse de otras alteraciones analíticas (elevación de GOT, FA y bilirrubina, leucocitosis) en los casos excepcionales en los que la entidad se complica. La colangitis recurrente por infección del contenido bilioso del quiste será la complicación más frecuente. Se han descrito casos aislados de colangiocarcinoma periférico asociados a hamartomas, sugiriendo que la transformación neoplásica es posible aunque muy infrecuente<sup>5</sup>.

Ecográficamente suelen ser lesiones múltiples, de pequeño

tamaño, redondeadas, hipo-anecoicas, con aspecto heterogéneo y zonas hiperecogénicas, mostrando a veces un marcado refuerzo acústico posterior. En la TC se muestran como lesiones de baja atenuación, que no cambian de densidad tras administrar contraste. La resonancia magnética nuclear (RMN) y colangio-RMN muestran los hallazgos más relevantes para establecer un diagnóstico no invasivo: con gadolinio se muestran lesiones hipointensas en T1 e hipertensas en T2.

El diagnóstico diferencial de la hamartomatosis múltiple biliar, debe realizarse principalmente con 2 entidades: la metástasis hepática y la enfermedad de Caroli. Las lesiones metastásicas generalmente presentarán contornos peor definidos, una distribución más heterogénea y mayor variabilidad de tamaños lesionales. El antecedente de neoplasia extrahepática nos obligará a pensar en primer lugar en esta posibilidad. La enfermedad de Caroli es también una malformación congénita de la vía biliar intrahepática, cuya extensión puede ser difusa ó segmentaria. La colangio-RMN pondrá en evidencia la presencia de dilataciones saculares de los ductos intrahepáticos que típicamente comunicarán con la vía biliar. Este último aspecto y el comportamiento clínico propio de esta entidad, nos permitirá diferenciarla de la hamartomatosis múltiple biliar. Quistes hepáticos simples ó peribiliares, microabscesos piógenos y otras entidades menos frecuentes como la enfermedad poliquística hepatorrenal, la hidatidosis ó tumores benignos del hígado (cistoadenoma, hemangiomas etc.) serán fácilmente descartables tras la valoración conjunta de una completa y detallada historia clínica, pruebas de imagen y contexto clínico del paciente.

Dada su naturaleza benigna y comportamiento clínico sliente, no existe actualmente tratamiento específico para esta enfermedad. Sin embargo, nuestro caso ejemplifica la dificultad de manejo de un paciente con colangitis recurrente no subsidiario de tratamiento endoscópico o quirúrgico y la importancia de realizar un correcto diagnóstico diferencial en pacientes con este tipo hallazgo en la vía biliar.

La colangitis aguda bacteriana recurrente (CABR) es una enfermedad hepatobiliar, por lo general, consecuencia de una combinación de factores: el deterioro del flujo de la bilis y la colonización bacteriana de las vías biliares. En la fase aguda, el tratamiento se basa en el drenaje biliar y la administración de antibioterapia intravenosa. Cuando la enfermedad es recurrente y existen alteraciones anatómicas o morfológicas subyacentes, el tratamiento de elección es quirúrgico. Existen pacientes en los que éste no es posible, surgiendo así la necesidad de buscar nuevas alternativas terapéuticas para su manejo.

Es posible que el curso de las CABR puede estar relacionado con la formación de biofilm en el árbol biliar, a semejanza de lo que ocurre en las infecciones bronquiales recurrentes de pacientes con bronquiectasias o fibrosis quística. Las bacterias contenidas en el biofilm muestran una mayor resistencia antibiótica ya que expresan mecanismos de multirresistencia y escapan a la actividad del sistema immune, a pesar de encontrarse en una fase estacionaria de crecimiento. Varios ensayos han valorado el efecto de la antibioterapia de mantenimiento en la prevención secundaria de estos episodios. En estas circunstancias, considerar la excreción biliar de los antimicrobianos a la hora de su elección, es más importante que en la colangitis aguda, ya que no hay una obstrucción significativa asociada y no existe disminución en su eliminación. Aunque no disponemos de estudios randomizados para evaluar su efectividad, se ha propugnado la utilización de pautas intermitentes de antibióticos como medida preventiva eficaz en estos pacientes. Los agentes seleccionados deben ser activos frente a los patógenos biliares habituales, poco tóxicos empleados a largo plazo y estar disponibles para administración por vía oral. Entre ellos, el trimetoprim-sulfametoaxazol (160 / 800 mg VO /12 h), las fluoquinolonas (ciprofloxacino 500 mg VO/12 h) y la asociación amoxicilina-clavulánico (500 / 125 mg VO/8 h) son los que mejor cumplen estos requisitos. Se han descrito distintos regímenes de administración y duración de los ciclos sin claro beneficio de uno sobre otro. Se recomienda realizar ciclos de 3-4 meses para posteriormente evaluar si pueden ser retirados sin que reaparezcan las crisis; reinstaurando la terapia en caso contrario. El conocido efecto immunomodulador de otras familias de antimicrobianos como los macrólidos podría tener importancia en estos casos aunque no existen estudios bien diseñados para justificar su utilización.

En nuestro caso las opciones quirúrgicas son muy limitadas. Dada la naturaleza difusa de enfermedad, técnicas como la CPRE ó CTPH, quistectomía ó incluso segmentectomía hepática no resultarían eficaces para el tratamiento de esta complicación. Tan sólo, la hepatectomía total y el trasplante de hígado (TH) ofrecerán la oportunidad de un tratamiento definitivo, si bien la experiencia es muy escasa, siendo su indicación extrapolada de otras enfermedades congénitas de la vía biliar como la cirrosis esclerosante primaria (CEP) ó enfermedad de Caroli. El deterioro de la función hepática, la elevada frecuencia ó la gravedad de los episodios de colangitis, serán criterios a tener en cuenta para la elección de esta alternativa. Aunque el tiempo óptimo de realización del trasplante no está del todo establecido, la evaluación pre-TH no debe retrasarse, recomendándose que estos pacientes sean remitidos tempranamente

a los centros de trasplante hepático. Debe descartarse de forma exhaustiva la presencia de colangiocarcinoma antes del mismo.

Por tanto, dada la escasa casuística de esta entidad y los pocos casos reportados en la literatura científica, concluimos que el tratamiento de la CABR de los pacientes con Complejos de Von Meyenburg ha de ser individualizado. La antibioterapia cíclica profiláctica no está sustentada por ninguna evidencia, sin embargo, podría constituir una alternativa en aquellos casos en los que un tratamiento quirúrgico o intervencionista no es posible ó en espera de un TH.

### Bibliografía

1. Redtson M, Wanles I. The hepatic von Meyenburg complex: prevalence and association with hepatic and renal cysts among 2843 autopsies. *Mod Pathol* 1996; 9:233-7.
2. Brancatelli G, Federle M, Vilgrain V, Vullierme MP, Marin D, Lagalla R. Fibropolycystic Liver Disease: CT and MR Imaging Findings. *Radiographics* 2005;25(3):659-70.
3. Jain D, Sarode VR, Abdul-Karim FW, Homer R, Robert ME. Evidence for the neoplastic transformation of Von Meyenburg complexes. *Am J Surg Pathol*.2000 A; 24(8):1131-9.
4. Wisniewski B, Tordjman G, Tran Van Nhieu J, Bettan L, Courillon-Mallet A. Cholangiocarcinoma developing in von Meyenburg complexes in haemochromatosis. *Gastroenterol Clin Biol*.2002 Oct; 26(10):922-4.
5. Tang CN, Tai CK, Siu WT, Ha JP, Tsui KK, Li MK. Laparoscopic treatment of recurrent pyogenic cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2005;12(3):243-8
6. Brooun A, Liu S, Lewis K. A dose-response study of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44(3):640-6
7. Van den Hazel SJ, Speelman P, Tytgat GN, Dankert J, van Leeuwen DJ. Role of antibiotics in the treatment and prevention of acute and recurrent cholangitis. *Clin Infect Dis*. 1994; 19(2):279-86.
8. Álvarez Martín MJ, García Medina J. Recurrent pyogenic cholangitis in a western patient. *Gastroenterol Hepatol*. 2000;23(4): 170-3
9. M. Prieto, G. Clemente, F. Casafont, N. Cuende, V. Cuervas-Mons, J. Figueras, L. Grande, J.I. Herrero, P. Jara, A. Mas, M. de la Mata y M. Navasa. Documento de consenso de indicaciones de trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol* 2003;26(6):355-75

# Trombosis portal y fiebre en paciente inmunocompetente

Hidalgo Jiménez, A; Mariscal Vázquez, G;  
Javier Jiménez-Ruiz, F; Martínez Marcos, F.J.  
Complejo Hospitalario Universitario de Huelva.

## Caso clínico

### Historia clínica. Anamnesis

Exponemos el caso de un varón de 34 años, natural de Huelva, grúista de profesión, sin antecedentes familiares de interés, sin factores de riesgo cardiovasculares conocidos ni hábitos tóxicos, cuyo único antecedente médico destacable consiste en una intervención de fractura de tibia y peroné a la edad de 24 años.

Acude a urgencias por un cuadro consistente en fiebre de hasta 39º C, de 2 semanas de evolución, bien tolerada, en tratamiento con antitérmicos, habiendo consultado en varias ocasiones en atención primaria. Refiere que dos semanas antes de la aparición de la fiebre presentó faringitis aguda, resuelta con AINEs. Niega tos, expectoración, dolor torácico, diarrea, disuria o lesiones cutáneas. Tampoco ha presentado pérdida de peso, astenia, anorexia, prurito ni sudoración nocturna. No ha hecho viajes al extranjero. Tiene caballos, perros y gallinas en una finca familiar a la que acude en contadas ocasiones.

### Exploración Física

Buen estado general, consciente, orientado en persona, tiempo y espacio, bien hidratado y perfundido, eupneico en reposo. TA 120/65 mmHg, FC 75 lpm, sat de O<sub>2</sub> al 99% con fIO<sub>2</sub> de 0,21. Afebril. Peso: 82 Kg. No presenta adenopatías ni lesiones en la piel ni mucosas. Orofaringe normal. Auscultación cardíaca con tonos ritmicos, sin soplos audibles. Auscultación respiratoria con buen murmullo vesicular, sin ruidos sobreñadidos. El abdomen es blando, depresible, no doloroso, no se palpan masas ni megalias, sin objetivar signos de irritación peritoneal. Los miembros inferiores no presentan edemas ni signos de trombosis venosa profunda, con pulsos periféricos simétricos.

### Pruebas Complementarias

En urgencias se realizó un Hemograma que mostraba las 3 series normales. VSG 19 mm/hora. Coagulación normal. Bioquímica con glucosa, creatinina, urea, sodio, potasio, amilasa, lipasa y bilirrubina normales. PCR 1,5 mg/dL,

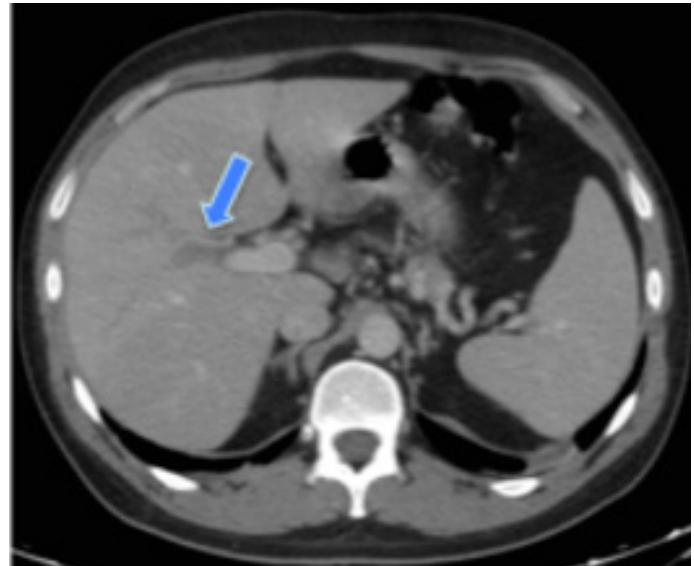


Imagen 1.

procalcitonina 0,4 ng/mL. GPT 120 U/L, GOT 83 U/L. Sistématico de orina normal. Se extrajeron 2 tandas de hemocultivos que fueron negativos a los 5 días. Urocultivo negativo. Radiografía de tórax con silueta cardiomedastínica dentro de los límites de la normalidad y parénquimas pulmonares sin hallazgos patológicos.

En planta, se amplió la bioquímica, destacando GGT 110 U/L, Fostasa alcalina 180 U/L, Ig A, G y M normales, complemento normal, ANA y ANCA negativos, colesterol 107 mg/dL, HDL 9 mg/dL, LDL 71 mg/dL, Triglicéridos 136 mg/dL. Se solicitó serología infecciosa para virus de Hepatitis A, B, C, Ac heterófilos, Ac VEB, Ac CMV, Ac VIH, Ac Toxoplasma, Ac *Rickettsia spp*, Ac *Coxiella*, Ac *Mycoplasma pneumoniae* y Rosa de Bengala. El Mantoux fue negativo.

A la espera de los resultados de la serología infecciosa, se realizó una ecografía de abdomen donde llama la atención la presencia de material hiperecogénico en la luz vascular de un segmento de la rama portal derecha, la cual no muestra aumento significativo de su diámetro; la vena porta principal presenta un diámetro ligeramente aumentado (1,2 cm), demostrándose su permeabilidad con doppler color y pulsado. Además, ligera esplenomegalia homogénea. Los hallazgos mencionados sugieren una pileflebitis o probable trombosis séptica portal derecha. Se solicita TC de

abdomen urgente para mejor valoración, mostrando trombosis de la rama anterior de la porta derecha, sin identificar causa que lo justifique, que condiciona una alteración de la perfusión del parénquima hepático; discreta hepatomegalia y discreta pancitulitis mesentérica. (Imagen 1) Se le realizaron a su vez una endoscopia digestiva alta y una colonoscopia que fueron normales.

### Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial inicial al ingreso se hizo entre aquellas causas que producen fiebre prolongada. Las causas principales son las infecciones, neoplasias, enfermedades del tejido conectivo y fármacos. Esta última se descarta desde el principio, al no tomar nuestro paciente ninguna clase de medicación. Entre las infecciones, las más frecuentes son la tuberculosis y los abscesos generalmente localizados en abdomen y pelvis, osteomielitis o endocarditis subagudas, sin olvidar las infecciones causadas por virus de la Hepatitis, virus de Epstein Barr o Citomegalovirus (CMV). Entre las neoplasias, el linfoma (especialmente no-Hodgkin), leucemia, carcinoma de células renales, carcinoma hepatocelular o metástasis hepáticas. De las enfermedades del tejido conectivo, la enfermedad de Still del adulto, la arteritis de células gigantes, poliarteritis nodosa, arteritis de Takayasu, enfermedad de Wegener y crioglobulinemia son las más frecuentes.

Ante el hallazgo de las pruebas de imagen, nos planteamos un diagnóstico diferencial entre aquellas causas que provocan trombosis portal. Las causas de trombosis portal extrahepática incluyen las causas idiopáticas, la asociación a estados de hipercoagulabilidad, principalmente deficiencias de proteínas C y S, posttraumática, manipulación portal, pancreatitis, obstrucción o invasión tumoral, así como a infecciones bacterianas o víricas. Las principales causas de trombosis portal intrahepática son la cirrosis hepática y la invasión tumoral por tumores hepáticos primarios o secundarios.

### Evolución

Al diagnosticarse de pileflebitis se inició tratamiento con piperacilina-tazobactam a dosis de 4/0,5 g cada 8 horas de forma empírica y enoxaparina a dosis anticoagulantes (80 mg cada 12 horas), persistiendo la fiebre, que incluso era más rebelde al tratamiento oral, precisando antitérmicos intravenosos. Al cabo de 5 días obtuvimos los resultados de la serología infecciosa, siendo todos los solicitados negativos excepto los Ac Ig M para CMV que fueron positivos. Se decidió suspender la antibioterapia y continuar

con enoxaparina, desapareciendo la fiebre al día siguiente (sexto día de ingreso). Se extrajo una nueva analítica al mes del alta, siendo los Ac Ig M e Ig G positivos. Se envió una muestra a un laboratorio externo para la medición de ADN-CMV y viremia (ya que en nuestro centro no se realizan de rutina), siendo positivo, con más de 100000 copias/mL. Se realizó estudio de hipercoagulabilidad (Factor V de Leiden, mutación G20210A del gen de la prototrombina, anticoagulante lúpico, Ac anticardiolipina IgG, Ac anti beta-2 glucoproteína 1, homocisteína, déficit de la proteína C y déficit de la proteína S, resistencia a la proteína C activada y déficit de antitrombina III) que resultó negativo. Se repitió una ecografía de control al mes, no mostrando alteraciones, suspendiéndose la anticoagulación. A los dos meses, se mostró una seroconversión frente al CMV con desaparición de la Ig M.

### Diagnóstico final

Por tanto, el diagnóstico final de nuestro paciente es de trombosis portal por infección aguda por citomegalovirus en paciente inmunocompetente.

### Discusión

La infección por CMV en pacientes inmunocompetentes ocurre con mayor frecuencia en la adolescencia y juventud, y es generalmente indolente. Tiene una clínica muy variable, desde un cuadro pseudogripal a formas más graves. Como complicaciones, hay descritos cuadros trombóticos en territorios esplénico, portal y suprahepático, que generalmente se producen en el curso de infecciones graves en inmunodeprimidos, existiendo sólo 18 casos descritos en la bibliografía en pacientes inmunocompetentes, uno de ellos en España. El diagnóstico de infección por CMV se realiza fundamentalmente mediante técnicas serológicas, aunque también determinando la viremia y el ADN vírico. Además, en aquellos en los que hay alguna complicación trombótica está indicada la realización de un estudio de trombofilia. Los primeros casos informados en la literatura médica de trombosis asociada a infección por CMV fueron en pacientes con algún tipo de inmunodeficiencia, como en el VIH o en pacientes transplantados. La mayor parte de los casos en inmunocompetentes anteriormente mencionados corresponden a personas en la tercera o cuarta década de la vida, siendo la forma de presentación más frecuente dolor abdominal difuso presentando todos ellos un aumento de las cifras de GOT y GPT. La mayoría de los diagnósticos se realizaron mediante serología, aunque en algunos se determinaron la viremia y el ADN frente a

CMV. De los 18 casos de trombosis portal asociada a infección aguda por CMV, 7 no tenían ningún factor de riesgo de trombosis y en otros 6 el uso de anticonceptivos orales fue el único factor de riesgo. La evolución en 14 de los 18 casos fue la resolución completa de la trombosis entre 10 días y 5 meses tras la administración del tratamiento anti-coagulante con heparina de bajo peso molecular y/o antagonistas de la vitamina K (sólo uno no recibió tratamiento anticoagulante). De los 4 pacientes que no presentaron resolución completa, uno presentaba déficit de proteína C y S, otro era heterocigoto para la mutación G20210 del gen de la protrombina, otro era heterocigoto para el factor V de Leiden y una tomaba anticonceptivos orales. En la patogenia, la mayor parte de los autores defienden como mecanismo principal la inducción de un estado procoagulante secundario a factores locales precipitantes (sobreexpresión de las moléculas de adherencia y una estimulación de la adherencia de plaquetas y leucocitos), existiendo un riesgo incrementado de desarrollo de episodios tromboembólicos por alteración del endotelio vascular. Otro mecanismo propuesto es la activación del factor X como causante de la formación de trombina. Estudios *in vitro* han demostrado que el CMV tiene efecto procoagulante, por la acción directa sobre las células endoteliales y la inflamación sistémica, que activan la cascada de la coagulación debido a un aumento de la generación de trombina tisular y a la disminución de los mecanismos anticoagulantes y fibrinolíticos. En los casos graves de pacientes inmunodeprimidos estaría indicado el tratamiento con ganciclovir, aunque no debe usarse ordinariamente en los pacientes con inmunidad preservada. Se recomienda iniciar tratamiento anti-coagulante en cuanto se diagnostique de trombosis portal, aunque no hay recomendaciones acerca de la duración del mismo.

#### **¿Qué aporta el caso?**

Se trata del segundo caso documentado en España de trombosis portal asociada a primoinfección por CMV en paciente inmunocompetente y el decimonoveno en el mundo hasta la fecha. Ante la presencia de trombosis portal sin causa que lo justifique, hay que tener en cuenta la infección por CMV, además de realizar estudio de trombofilia.

#### **Bibliografía**

1. Aomar Millán IF, Pérez Fernández L, Parejo Sánchez MI, Hernández Quero J. Hepatitis aguda por citomegalovirus como causa de trombosis portal y mesentérica. *Med Clin (Barc)* 2010; 135:338–9.
2. Squizzato A, Ageno W, Cattaneo A, Brumana N. A Case Report and Literature Review of Portal Vein Thrombosis Associated with Cytomegalovirus Infection in Immunocompetent Patients. *Clin Infect Dis*. 2007; 44:13-6.
3. Spahr L, Cern A, Morard I, Rubbia-Brandt L, Schrenzel J. Acute partial Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis in cytomegalovirus primary infection: a case report. *BMC Gastroenterol*. 2006; 6:10.
4. Valla DC, Condat B. Portal vein thrombosis in adults: pathophysiology, pathogenesis and management. *J Hepatol* 2000; 32:865-71.
5. Schreiner M, Barck T, Foroutan B, Baumgarten U. A rare cause of portal vein thrombosis in a previously healthy young man with acute hepatitis. *J Clin Virol*. 2011; 51:152-4.
6. Girszyn N, Leport J, Baux N, Kahn JE, Blétry O. Thrombose portale au cours d'une hépatite aiguë de primo-infection à cytomégalovirus de l'immunocompétent. *Rev Med Interne* 2006; 27:426–8.
7. Babyatsky MW, Keroack MD, Blake MA, Rosenberg ES, Mino-Kenudson M. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 35-2007. A 30-year-old man with inflammatory bowel disease and recent onset of fever and bloody diarrhea. *N Engl J Med* 2007;357:2068–76.
8. Ladd AM, Goyal R, Rosainz L, Baiocco P, DiFabrizio L. Pulmonary embolism and portal vein thrombosis in an immunocompetent adolescent with acute cytomegalovirus hepatitis. *J Thromb Thrombolys* 2009;28:496–9.
9. Massoure MP, Ezanno AC, Millot I, Fixot K, Rey P, Sockeel P. Thrombose aiguë de la veine porte associée à une primo-infection à cytomégalovirus chez un adulte immunocompétent et compliquée d'un syndrome du compartiment abdominal. *Gastroenterol Clin Biol* 2010;34:e3–5.

# **CAPÍTULO 3**

## **INFECCIONES URINARIAS Y GINECOLÓGICAS**

# Síndrome febril persistente a pesar de antibioterapia dirigida en paciente con infección del tracto urinario

Vázquez Márquez, M; Carabantes Rueda, JJ.

Plata Ciezar, AJ.

Hospital Regional Universitario de Málaga.

Hospital Comarcal de Antequera

## Caso clínico

Varón de 59 años sin alergias medicamentosas conocidas y sin hábitos tóxicos con antecedentes personales de dislipemia, EPOC con grado funcional II/IV (GOLD) y cardiopatía isquémica crónica tipo angor estable. Realiza tratamiento domiciliario habitual con ácido acetil-salicílico 100 mg/24 horas, atorvastatina 40 mg/24 horas, diltiazem 120 mg/12 horas y losartan 50 mg/24 horas.

Es ingresado de forma programada en el Servicio de Cardiología para realización de un cateterismo cardíaco. Tras el mismo, y durante su estancia en UCI, el procedimiento se complica con infarto agudo de miocardio en territorio inferior, fibrilación auricular lenta e hipotensión severa, requiriendo nuevo cateterismo y soporte hemodinámico (no requirió ventilación mecánica, aunque sí sondaje vesical y catéter venoso central). A las 72 horas es trasladado al Servicio de Cardiología dada su buena evolución.

Al día siguiente el paciente comienza con síntomas miccionales, dolor suprapúblico y fiebre de hasta 39°C con intensa tiritona. En la exploración no existían datos de interés, salvo dolor a la palpación en hipogastrio (la sonda vesical había sido retirada a su llegada al servicio). Valorado por su cardiólogo de planta y, a la vista de un sedimento de orina patológico (incontables leucocitos en sedimento), comienza tratamiento antibiótico con amoxicilina-clavulánico 875/125 mg cada 8 horas por vía oral. A las 48 horas se recibe un urocultivo positivo a *Morganella morganii* resistente a amoxicilina-clavulánico y sensible a cefalosporinas de 3<sup>a</sup> generación. En este momento el paciente persistía con la misma sintomatología, por lo que se modificó tratamiento a cefotaxima 1 gr/8 horas IV.

Se realizó analítica sanguínea en la que presentaba Hb 12.2 g/dL, plaquetas 206000 mm<sup>3</sup>, leucocitos 12200 mm<sup>3</sup> (86% neutrófilos), glucosa 120 mg/dL, urea 41 mg/dL, creatinina 1,0 mg/dL, Na 138 mEq/l, K 4.3 mEq/l, Ca 7.9 mg/dL, fósforo 2 mg/dL, bilirrubina total 0.4 mg/dL, GOT 30 U/L, GPT 55 U/L, F. alcalina 127 U/L, GGT 126 U/L, proteínas totales 5.1 g/dL, albumina 2.2 g/dL y PCR 72.7 mg/L. En un nuevo sedimento persistía una moderada leucocituria. La radiografía de tórax puso de manifiesto un pequeño derrame pleural izquierdo. Una ecografía abdominal fue informada como pequeño derrame pleural

izquierdo, esteatosis hepática sin LOES, riñones sin alteraciones ecográficas y vejiga con paredes engrosadas por hipertrofia prostática.

Dos días más tarde el paciente persistía con fiebre de hasta 39°C, síntomas miccionales y dolor suprapúbico a pesar de tratamiento.

## Diagnóstico diferencial

Ante la persistencia de fiebre tras 48-72 horas de antibioterapia dirigida, nos planteamos los siguientes diagnósticos diferenciales:

1. Infección por organismo resistente.
2. Complicaciones locales:
  - Nefritis focal aguda: Infiltrado inflamatorio renal (flemón renal).
  - Absceso renal cortical (hematógeno) o córtico-médular (uropatógenos).
  - Pielonefritis enfisematosas.
  - Necrosis papilar.
  - Absceso prostático/prostatitis.
  - Obstrucción de la vía urinaria.
3. Otras: Fiebre medicamentosa, flebitis, otros procesos infecciosos añadidos...

## Evolución

Valorado de nuevo, se decide extraer nuevos hemocultivos, se realiza TC abdomino-pélvico y se modifica de nuevo el tratamiento antibiótico a meropenem 1 g/8 h IV y gentamicina 240 mg/24 horas IV.

En el nuevo hemocultivo se aísla *Morganella morganii* fenotipo AmpC (resistente a ampicilina, amoxicilina/ácido clavulánico y cefotaxima). Y en el TAC de abdomen (Figuras 1 y 2) se objetivan varios abscesos prostáticos.

Ante este hallazgo y, dado que el germe es portador de AmpC y ha expresado una resistencia a cefalosporinas de 3 generación por exposición a éstas, se prosiguió con meropenem aunque se aumentó la dosis a 2 gr/8 horas y en perfusión extendida, por la presencia de los abscesos prostáticos (no se pautaron quinolonas por presentar resistencia también a este grupo de antibióticos). Valorado

por Urología se descartó cirugía en este momento optando por tratamiento conservador. Tras completar 2 semanas de tratamiento con meropenem el paciente fue dado de alta y completó dos semanas más de tratamiento en domicilio con rrta penem 1 gr/24 horas IM y trimetropim/sulfame-toxazol 800/160 mg vía oral evolucionando sin complicaciones en revisiones posteriores.

#### Diagnóstico final

Infección del tracto urinario bajo complicada con abscesos prostáticos por *Morganella morganii* fenotipo AmpC.

#### Discusión

##### 1. Infección por *Morganella morganii*

*Morganella morganii* es un bacilo Gram negativo que pertenece a la familia Proteae, junto a *Proteus* y *Providencia* (dentro de la familia de enterobacteriaceae). Se encuentra en el medio ambiente (tierra, agua y alcantarillado) y en el tracto digestivo humano y de reptiles, pero, a pesar de su amplia distribución, es una causa poco común de infección comunitaria, siendo la mayor parte de los aislamientos nosocomiales. Generalmente responde bien a antibioterapia adecuada, pero su resistencia intrínseca a muchos antibióticos beta-lactámicos puede retrasar el inicio de un tratamiento eficaz.

Respecto a su etiopatogenia, es la infección del tracto urinario la causa más frecuente de infección por *Morganella spp* y, al igual que *Proteus spp*, es capaz de generar urolitiasis y es frecuente su presencia en portadores de catéteres. Tras ésta, la infección de la herida quirúrgica y la afectación de la vía biliar son los focos más frecuentes. Con menor frecuencia también se han descrito infecciones en SNC, osteomuscular, neumonía, endoftalmitis, pericarditis... Como factores de riesgo para la infección por *Morganella* se encuentra la exposición previa a ampicilina y otros beta-lactámicos, diabetes mellitus, edad avanzada, procedimiento quirúrgico previo, absceso o infección secundaria a mordedura de serpiente.

En cuanto a su respuesta a los antimicrobianos, *Morganella spp* es resistente de forma intrínseca a penicilina, ampicilina, ampicilina/sulbactam, oxacilina, cefalosporinas de 1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup> generación, eritromicina y colistina. Generalmente son sensibles a piperacilina/tazobactam, 3<sup>a</sup> y 4<sup>a</sup> generación de cefalosporinas, carbapenemas, aztreonam, fluorquinolonas y aminoglucósidos. Actualmente el amplio uso de cefalosporinas de 3<sup>a</sup> generación se ha asociado con la aparición de resistencias de *Morganella spp* a estos antibióticos, ya



Figura 1. TC de abdomen con contraste IV. Abscesos prostáticos (flechas).



Figura 2. TC de abdomen con contraste IV. Abscesos prostáticos (flecha).

que muchas cepas (especialmente las hospitalarias) poseen β-lactamasas AmpC cromosómicas inducibles. También hay descritos mutantes espontáneos con BLEA pero son infrecuentes.

Este caso nos enseña que ante una *Morganella spp*, *Enterobacter spp*, *Providencia spp*, *Citrobacter spp* o *Serratia spp*, gérmenes que pueden ser portadores de genes inducibles AmpC, debemos evitar el uso de cefalosporinas de 3<sup>a</sup> generación pues podrían generar aparición de resistencias a las mismas como sucedió en este paciente.

##### 2. Absceso prostático

En cuanto al absceso prostático, constituye una patología poco frecuente, con una incidencia en torno al 0,5 % del total de las enfermedades prostáticas. Su incidencia ha

disminuido con la introducción de los antimicrobianos, especialmente con la aparición de antibióticos con buena penetración prostática como las fluorquinolonas y cotrimoxazol.

Es una patología de difícil diagnóstico clínico, debido a la similitud de síntomas con otras patologías del tracto urinario bajo. Por ello su diagnóstico definitivo requiere, generalmente, estudios de imagen (ecografía pélvica o transrectal y/o TC).

Fisiopatológicamente, la formación de abscesos prostáticos se debe bien a reflujo de orina contaminada hacia la próstata (siendo los organismos más frecuentes asociados a este mecanismo las enterobacterias) o bien a diseminación hematogena desde un foco primario (siendo los organismos más frecuentes en este caso *S. aureus*, *Candida spp*, *M. tuberculosis* y *Brucella melitensis*).

Como factores de riesgo para la formación de abscesos prostáticos se han descrito la manipulación de la vía urinaria (biopsia, sondaje...), la uropatía obstructiva baja, prostatitis aguda y crónica, diabetes mellitus y cirrosis hepática, terapias immunosupresoras e infección por VIH.

Como se ha comentado anteriormente la clínica es similar a otras muchas patologías urológicas y principalmente consiste en: disuria, urgencia miccional, poliaquiuria, disminución del calibre del chorro miccional, retención aguda de orina, hematuria, secreción uretral, dolor hipogástrico y fiebre.

Respecto al tratamiento se considera la posibilidad de tratamiento conservador con antibioterapia cuando las colecciones son inferiores a 1-1,5 cc de volumen. En caso contrario se ha de optar, como primera opción, por drenaje transrectal o transperineal eco-dirigido (ya que se trata de un procedimiento relativamente sencillo con anestesia local y con una baja morbilidad), dejando como segundas opciones la incisión y resección transuretrales o la incisión perineal.

### Bibliografía

1. Bosquet Sanz M, Gimeno Argente V, Palmero Martín JL, Bonillo García MA, Salom Fuster JV, Jiménez Cruz JF. Absceso prostático: revisión de la literatura y presentación de un caso. Actas Urol Esp 2005; 29: 100-4.
2. Sang-Ho C, Jung Eun L, Su Jin P, Seong-Ho C, Sang-Oh L, Jin-Yong J, et al. Emergence of Antibiotic Resistance during Therapy for Infections Caused by Enterobacteriaceae Producing AmpC -Lactamase: Implications for Antibiotic Use. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52: 995–1000.
3. George J. AmpC- Lactamases. Clin Microbiol Rev 2009; 22: 161-82.
4. Ing-Kit L, Jien- Wei L. Clinical characteristics and risk factors for mortality in *Morganella morganii* bacteraemia. J Microbiol Immunol Infect 2006; 39: 328-34.
5. Rodríguez-Creixems M, Alcalá L, Muñoz P, Cerceda E, Vicente T, Bouza E. Bloodstream Infections. Evolution and Trends in the Microbiology Workload, Incidence and Etiology, 1985-2006. Medicine 2008; 87: 234-49.

# Mujer de 35 años con disnea y fiebre puerperal

Rodríguez-Torres, P; Chacón Mora, N;  
Fernández Perea, Y; Álvarez Marín, R.  
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

## Caso clínico

Mujer de 34 años gestante a término, con diabetes gestacional bien controlada con dieta, que ingresa por trabajo de parto. Se realiza parto instrumentado mediante espártulas que precisa realización de episiotomía, con evolución inicial favorable, dada de alta a los 3 días. Cinco días después comienza con fiebre de hasta 39°C y dolor en el lugar de la episiotomía, motivo por el que acude al Servicio de Urgencias. A su llegada se observa que la herida de la episiotomía tiene los bordes entreabiertos y eritematosos, con exudado purulento escaso. Se comprueba además la existencia de loquios malolientes y desgarro en cara lateral izquierda de vagina, sin sangrado activo. Se toman hemocultivos y muestra de exudado endometrial antes de ingresar a la paciente en planta de Obstetricia, donde inicia tratamiento según protocolo con ceftriaxona 2 g al día, doxiciclina 100 mg cada 12 horas y metronidazol 500 mg cada 8 horas por sospecha de endometritis. La fiebre desaparece, pero continúa con postración y, en los días siguientes, comienza de manera progresiva con sensación disneica y dolor en región precordial y hemitórax derecho de características pleuríticas, que empeoran significativamente en decúbito, y reaparición de fiebre intermitente sin tiritona. No presentaba tos, expectoración, dolor abdominal o pélvico ni otra sintomatología.

En aquel momento, a la exploración se encontraba afebril, bien perfundida, con una TA 100/60 mmHg, frecuencia cardíaca de 100 lpm. Presentaba ligera taquipnea mientras estaba sentada, con la que mantenía una saturación capilar de O<sub>2</sub> del 94%, y ortopnea muy significativa con descenso de la misma al 88% a 0°. No tenía ingurgitación jugular. La auscultación cardiaca mostraba tonos rítmicos, sin soplos ni roce pericárdico, y la pulmonar una hipovenilación generalizada. El abdomen presentaba únicamente molestias a la palpación profunda, con útero postgrávido bien involucionado, sin signos de peritonismo. Los genitales externos mostraban una cicatriz de episiotomía sin datos inflamatorios indolora a la palpación y loquios blancos no malolientes. En los miembros inferiores tenía edemas leves, sin signos de trombosis venosa profunda. Pulsos conservados a todos los niveles.

Analíticamente destacaba un gran ascenso de los reactan-

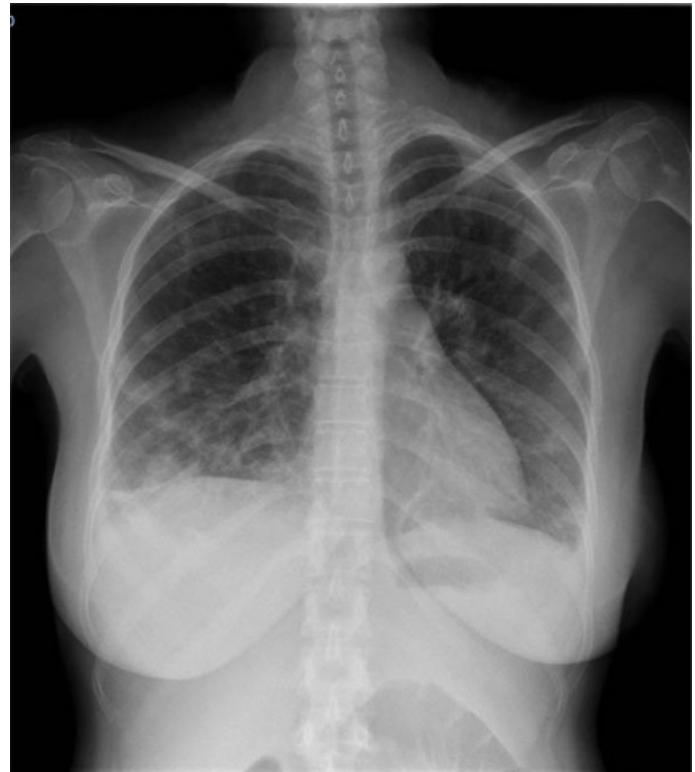


Imagen 1. Rx de tórax PA. Múltiples nódulos diseminados por ambos campos pulmonares, con obliteración de seno costofrénico derecho.

tes de fase aguda (RFA), con una proteína C reactiva de 280 mg/l, leucocitosis que llegó a alcanzar 36.600 células/mm<sup>3</sup> con un 90% de neutrófilos, hemoglobina 107 g/l con VCM normal, coagulación normal y fibrinógeno de 7,2 g/l. En la ecografía transvaginal se veía un útero bien involucionado con imágenes en su interior compatibles con coágulos y un endometrio fino, sin colecciones extrauterinas.

En aquel momento recibimos el resultado del cultivo de exudado endometrial que se tomó en su primera visita a Urgencias según protocolo con crecimiento de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM).

## Diagnóstico diferencial

Nuestra paciente presentaba una fiebre puerperal seguida de insuficiencia respiratoria de instauración subaguda, con aislamiento de SARM en exudado endometrial.

La presentación inicial de fiebre en el puerperio precoz, con un aislamiento microbiológico en endometrio, permite diagnosticar una endometritis post-parto por SARM. La reaparición de la fiebre y los datos de sepsis, así como la elevación de RFA, hacen sospechar la presencia de una complicación supurada. Entre las complicaciones locales más frecuentes se encuentran el absceso pélvico y la tromboflebitis de la vena ovárica.

Con respecto a la insuficiencia respiratoria hipoxémica planteamos un amplio diagnóstico diferencial: neumonía nosocomial, tromboembolismo pulmonar con origen en trombosis venosa profunda (ovárica, pélvica o de miembros inferiores), distrés respiratorio en el contexto de la sepsis o edema alveolar de origen cardiogénico, como debut de insuficiencia cardíaca congestiva, ante la presencia de ortopnea. No obstante, dado el aislamiento microbiológico, se plantea una infección por SARM con diseminación hematogena con, al menos, endometritis y neumonía, especialmente si existiera tromboflebitis séptica como complicación local.

#### Evolución

Tras recibir el aislamiento microbiológico, se inició tratamiento con vancomicina en perfusión continua. Ante las sospechas clínicas, se solicitaron nuevos hemocultivos y una radiografía de tórax (Imagen 1) que mostraba múltiples nódulos diseminados por ambos campos pulmonares, con obliteración de seno costofrénico derecho. Se amplió el estudio con TC de tórax y abdomen. En tórax (Imagen 2) se aprecian múltiples nódulos pulmonares, distribuidos de forma bilateral, principalmente periférica y subpleural, con una consolidación triangular de base pleural en el lóbulo inferior derecho, algunos nódulos cavitados y un pequeño derrame pleural bilateral. En abdomen (Imagen 3) se observa la existencia de trombosis en vena ilíaca común e interna izquierdas. Estos hallazgos confirman el diagnóstico de sospecha de tromboflebitis séptica de venas ilíacas con existencia de embolismos sépticos pulmonares a distancia. En los hemocultivos se aisló en un solo frasco *S. aureus* resistente a meticilina y sensible al resto de antibióticos testados. En determinación posterior, se demostró que era una cepa productora de leucocidina de Panton-Valentine (PVL).

Realizamos además una ecocardiografía transtorácica y transesofágica (Imagen 4) que mostró la existencia de una endocarditis derecha con vegetación en red de Chiari, remanente de la válvula seno coronario en la unión de la vena cava inferior con la aurícula derecha, con volúmenes y funciones valvulares y miocárdica normales.

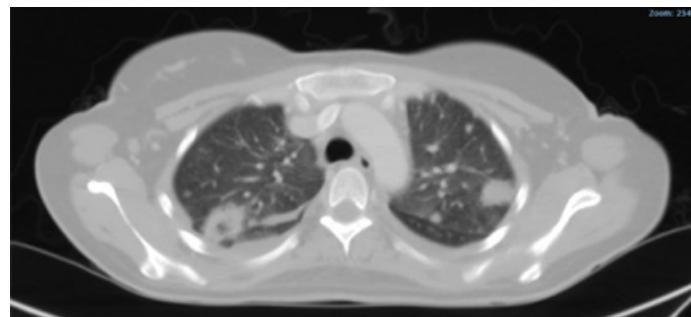


Imagen 2. Corte apical de TC de tórax con ventana de parénquima en el que se aprecian lesiones nodulares múltiples, una de ellas cavitada.



Imagen 3. TC de abdomen: trombosis en vena ilíaca común e interna izquierdas.

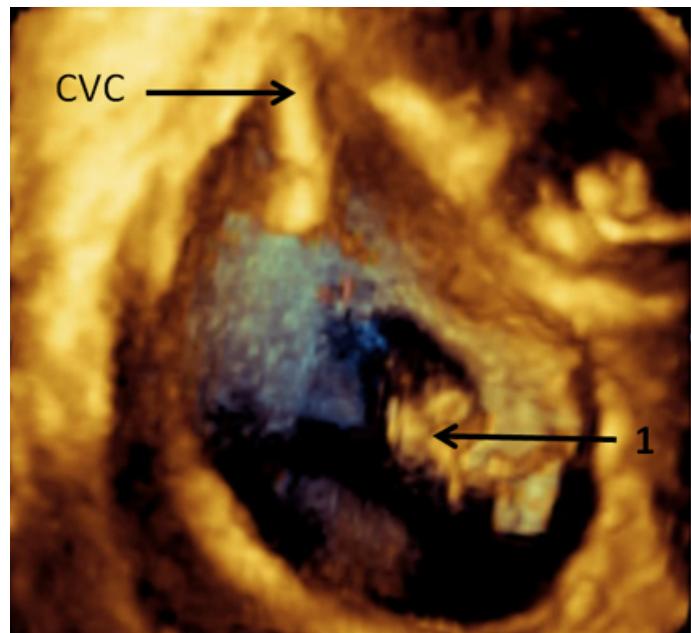


Imagen 4. Ecocardiografía transesofágica con reconstrucción 3D. Visión de AD. 1: Endocarditis derecha con vegetación en red de Chiari. CVC: catéter venoso central entrando por la vena cava superior.

Con los diagnósticos reseñados se trasladó a la planta de Enfermedades Infecciosas, donde recibió tratamiento con vancomicina en perfusión continua durante 28 días y clin-

damicina iv durante 2 semanas. Se instauró además anti-coagulación con dosis terapéuticas de HBPM durante 6 semanas. La hospitalización duró 2 semanas en total, el resto del tratamiento se administró con el programa de antibioterapia domiciliaria DOMUS.

La evolución fue favorable quedando afebril a las 48 h de antibioterapia dirigida, con desaparición de la insuficiencia respiratoria y hemocultivos de control negativos a las 72 h. No ha presentado nuevos síntomas tras la finalización del tratamiento.

### Diagnóstico final

Endometritis postparto e infección de episiotomía por *S. aureus* resistente a meticilina comunitario con tromboflebitis séptica de vena ilíaca común e interna izquierdas, endocarditis derecha sobre una red de Chiari y embolismos pulmonares sépticos.

### Discusión

El interés de nuestro caso clínico radica en la confluencia de varios factores que son bastante infrecuentes, como el desarrollo de una infección endovascular por SARM fenotipo comunitario (SARM-Co) con foco inicial en endometritis postparto vs. infección de episiorrafia o la existencia de una endocarditis derecha sobre una red de Chiari.

Los seres humanos somos un reservorio natural para *S. aureus*, siendo flora colonizante habitual de nasofaringe, perineo, vagina o piel. La colonización asintomática es mucho más común que la infección. Su paso a la sangre puede producirse desde las zonas colonizadas cuando la integridad de la piel se ve comprometida o la mucosa inflamada. A diferencia de SARM nosocomial, que se relaciona fundamentalmente con la presión antibiótica, el uso de dispositivos y los procedimientos invasivos, las infecciones por SARM-Co se suelen producir en personas sin contacto con el medio sanitario, y sus características fenotípicas y genotípicas son muy distintas de las de las cepas hospitalarias. Una de las principales diferencias radica en los factores de virulencia. *S. aureus* posee una amplia variedad de ellos, entre los que cabe destacar la secreción de PVL que produce la mayoría de las cepas de SARM-Co, mientras que en las cepas hospitalarias o de *S. aureus* sensible a meticilina es excepcional. Esta leucocidina es una citotoxina que causa lisis leucocitaria y necrosis de tejidos, asociándose especialmente a infecciones de piel y partes blandas, incluidas las mastitis, y a neumonía hemorrágica grave en niños y adultos jóvenes. Otra diferencia relevante respecto a las cepas hospitalarias, que normalmente son resistentes a múltiples

antibióticos, es que SARM-Co suele ser susceptible a numerosos agentes antimicrobianos como clindamicina, quinolonas y cotrimoxazol, y con frecuencia es resistente solo a antibióticos betalactámicos. Hay que tener en cuenta que el uso de betalactámicos puede incluso aumentar la secreción de PVL. La clindamicina, por su parte, inhibe su expresión. Por tanto, un tratamiento antibiótico correcto de una cepa PVL+ debe asociar un fármaco bactericida para *S. aureus* en función de su resistencia y un antibiótico que bloquee la producción de PVL. En nuestro caso, la paciente recibió doxiciclina como tratamiento empírico, quedando inicialmente apirética. Aunque no es un tratamiento apropiado para una infección invasiva por *S. aureus*, cabe suponer que contribuyó a evitar la progresión a una sepsis grave. Posteriormente, la combinación de vancomicina a dosis elevadas y clindamicina logró la curación clínica y microbiológica.

No se conoce la prevalencia exacta de población española portadora de SARM-Co y aún menos se sabe acerca de la colonización vaginal por el mismo. No obstante, aunque hasta ahora la incidencia de infecciones documentadas por este microorganismo en nuestro medio ha sido muy baja y ha afectado principalmente a inmigrantes procedentes de Sudamérica, diversos autores alertan de que su presencia como etiología de infecciones de piel y partes blandas podría estar en ascenso, y la escasa información procedente de estudios de portadores sitúa la prevalencia de colonización por SARM-Co en torno al 37,4% en Europa. Por este motivo, es posible que en los próximos años asistamos al aumento de infecciones provocadas por SARM-Co, aproximándonos a las cifras del continente americano.

La endometritis post-parto es la causa más frecuente de fiebre puerperal. Se produce en el 1 a 6% de los partos vaginales, aumentando el riesgo relativo en 20-30% en cesáreas. Los principales factores de riesgo son la vía del parto, duración del mismo, horas de bolsa rota, alumbramiento manual, prematuridad, así como factores maternos como inmunosupresión, anemia, diabetes mellitus o positividad para *Streptococcus agalactiae* (grupo B). La etiología habitual es flora vaginal (enterobacterias y anaerobios), seguida por microorganismos de transmisión sexual (gonococo o *Chlamydia trachomatis*). Por ese motivo, las guías recomiendan un tratamiento empírico con actividad frente a estos microorganismos, que en el caso de nuestras guías locales es ceftriaxona, metronidazol y doxiciclina. Suele tener un curso clínico benigno con antibioterapia. Las complicaciones más habituales son locales (infección de herida quirúrgica, absceso pélvico, tromboflebitis pélvica) y las complicaciones a distancia son muy infrecuentes. Aunque existe escasa bibliografía al respecto, la presencia de mi-

croorganismos multirresistentes es poco común al tratarse mayoritariamente de población sana con mínima relación con el medio hospitalario. *S. aureus* es una etiología rara de endometritis y solo encontramos en la literatura algunos casos anecdóticos de infecciones diseminadas por SARM-Co con origen ginecológico (endometritis postparto o asociadas a dispositivo intrauterino, infección de episiotomía, aborto séptico).

Aunque probablemente motivado por un sesgo de publicación, todos los casos descritos de endometritis por SARM-Co presentan también infecciones diseminadas y graves, con neumonía necrotizante embolígena e infección endovascular (endocarditis derecha y/o tromboflebitis pélvica), y evolución infusa en muchos casos. Encontramos en la literatura dos casos clínicos similares al nuestro descritos por Rotas y Maurell respectivamente. En los dos se describen embolismos sépticos pulmonares con origen en tromboflebitis pélvica profunda por SARM-Co con PVL+. La diferencia entre ambos es que en el primero la bacteriemia fue consecuencia de una episiotomía infectada y en el segundo de una endometritis en paciente portadora de DIU.

En nuestro caso, además de la infección leve de la episiotrafia, la paciente presentaba una endometritis clínica. La etiología de esta se puso de manifiesto en los primeros días gracias al cultivo precoz de aspirado endometrial realizado por protocolo en la primera visita a Urgencias del servicio de Ginecología. La importancia de dicho aspirado fue crucial en el inicio del tratamiento antibiótico dirigido y en la estabilización clínica de un cuadro potencialmente tan grave, ya que los hemocultivos iniciales fueron negativos y los siguientes tardaron 48 horas más en crecer en un solo frasco, a pesar de la existencia de infección endovascular. Nuestra paciente presentó tres complicaciones derivadas del foco inicial: una tromboflebitis pélvica, una endocarditis derecha y una neumonía embolígena necrotizante bilateral. La tromboflebitis séptica pélvica, cuando se expresa como una tromboflebitis séptica profunda, suele comenzar con fiebre a los pocos días del parto o de la intervención ginecológica, con estado general conservado, y la exploración abdominal suele ser anodina. Debemos sospechar su presencia cuando una fiebre puerperal persiste a pesar antibioterapia dirigida o de amplio espectro, tras haber descartado la existencia de un foco supurado, y aunque no exista evidencia radiológica de trombosis, ya que las pruebas de imagen convencionales (TC o RM) tienen una baja sensibilidad para su detección. Se trata, por tanto, en muchas ocasiones de un diagnóstico de exclusión. Esto no sucede en la trombosis aséptica o la tromboflebitis de la vena ovárica, en cuyo caso la exploración abdominal suele ser muy dolorosa y la ausencia del trombo en las pruebas de

imagen descarta el diagnóstico. En la tromboflebitis séptica pélvica profunda, la defervescencia no se produce habitualmente hasta las 48 h de iniciar tratamiento anticoagulante con heparina, que es recomendado por la mayoría de los expertos, y que por lo general puede interrumpirse poco después de la resolución de la fiebre.

En esta paciente, la manifestación más grave fue la neumonía embolígena bilateral, que condicionó insuficiencia respiratoria. La mayoría de las neumonías embolígenas por *S. aureus* provienen de endocarditis derechas, frecuentemente en pacientes adictos a drogas por vía parenteral, sin embargo, las producidas por SARM-Co suelen darse en pacientes jóvenes sin comorbilidades, con una infección de piel y partes blandas como puerta de entrada, y es frecuente que cursen sin endocarditis. El curso de la enfermedad suele ser grave afectando a varios lóbulos en la gran mayoría de las ocasiones, tendiendo a la necrosis y cavitación en más de la mitad de los casos. Pueden presentar empiema o embolismos sépticos en otras localizaciones (artritis, endoftalmitis...). El comportamiento agresivo que muestra SARM-Co a nivel pulmonar genera una mortalidad global en torno al 25%, produciéndose la mayor parte de los fallecimientos de forma precoz (en las primeras 48 h) y estando relacionado en la mayoría de los casos con la elección de una antibioterapia empírica ineficaz o incompleta, es decir, sin añadir un inhibidor de la PVL.

La endocarditis derecha está especialmente descrita en usuarios de drogas por vía parenteral, aunque puede producirse también por una bacteriemia con origen en tromboflebitis séptica o cualquier foco supurado. La válvula tricúspide suele ser la principal afectada en este tipo de endocarditis, ya sea sola o en conjunción con válvula pulmonar. La red de Chiari, que es un remanente de la válvula del seno coronario que queda en la unión de la vena cava inferior con la aurícula derecha, aparece en el 2-3% de la población. Esta red se presenta como una estructura filamentosa, fenestrada, de movimiento irregular tipo látigo que generalmente no tiene importancia clínica, pero que en situaciones de bacteriemia puede ser asiento de microorganismos, como ocurrió en nuestro caso.

En resumen, presentamos el caso de una infección diseminada y grave por un microorganismo infrecuente y difícil de tratar con una puerta de entrada muy poco habitual en el que la toma precoz de muestras para cultivo y el trabajo coordinado de obstetras, infectólogos, microbiólogos y especialistas en imagen contribuyó a la resolución del *ad integrum* del cuadro.

### Bibliografía

1. Rotas M, McCalla S, Liu C, Minkoff H. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* necrotizing pneumonia arising from an infected episiotomy site. *Obstet Gynecol.* 2007; 109: 533–6.
2. Maurel V, Mons S, Quenee V, Levy M, Conil JM. Endometritis secondary to *Staphylococcus aureus* producing Panton-Valentine leukocidin. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2012; 31: 927-8.
3. Asnis D, Haralambou G, Tawiah P. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* necrotizing pneumonia arising from infected episiotomy site. *Obstet Gynecol.* 2007; 110: 188.
4. Mostafavifar AM, Guilfoose J, Sarwari AR. Septic pelvic thrombophlebitis due to *Staphylococcus aureus*. *W V Med J.* 2009; 105: 20-2.
5. Aslam AF, Aslam AK, Thakur AC, Vasavada BC, Khan IA. *Staphylococcus aureus* infective endocarditis and septic pulmonary embolism after septic abortion. *Int J Cardiol.* 2005; 105: 233-5.
6. Josey WE, Staggers SR. Heparin therapy in septic pelvic thrombophlebitis: a study of 46 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1974; 120: 228-33.
7. Garcia J, Aboujaoude R, Apuzzio J, Alvarez JR. Septic pelvic thrombophlebitis: diagnosis and management. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2006; 15614.
8. Mousavi N, Bhagirath K, Ariyarajah V, Fang T, Ah-madie R, Lytwyn M *et al.* Chiari network endocarditis: not just an innocent bystander. *Echocardiography.* 2008; 25: 642-5.
9. Obed M, García-Vidal C, Pessacq P, Mykietiuk A, Viasus D, Cazzola L, *et al.* Clinical features and outcome of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2014; 32: 23-7.
10. Li S, Li J, Qiao Y, Ning X, Zeng T, Shen X. Prevalence and invasiveness of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a meta-analysis. *Indian J Pathol Microbiol.* 2014; 57: 418-22.



# **CAPÍTULO 4**

## **INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

# Meningitis por *Staphylococcus aureus*: el dilema del huevo o la gallina

Lanz, JF; Martínez Pérez-Crespo, PM; López-Cortés, LE.  
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

## Caso clínico

Mujer de 69 años de edad con antecedentes de hipertensión arterial y artritis reumatoide en tratamiento basal desde hace un año con metotrexato subcutáneo a dosis de 15 mg semanal. En el contexto de una reagudización reciente de dicha patología se había añadido a su tratamiento habitual 90 mg de prednisona oral diario dos semanas atrás, con una dosis inicial de 80 mg de metilprednisolona por vía intramuscular.

Encontrándose previamente bien, la paciente presenta deterioro cognitivo de 48 horas de evolución caracterizado por desorientación y bradipsiquia, así como sensación febril no termometrada, motivo por la que es trasladada por sus familiares a Urgencias de un Hospital de Alta Resolución. En las horas posteriores progresó el deterioro de nivel de conciencia, motivo por el que se decide trasladarla a su Hospital de referencia de tercer nivel. La primera exploración clínica realizada a la paciente reveló los siguientes datos: temperatura axilar 38.1°C, tensión arterial 130/80 mmHg, buena perfusión distal con llenado capilar menor a dos segundos, y frecuencia cardiaca 80 latidos por minuto. La exploración cardiorrespiratoria, abdominal y cutánea no presentaba alteraciones destacables. En relación con la exploración neurológica, la paciente presentaba lentitud ideomotora marcada y desorientación temporo-espacial, con una puntuación de 15 en escala de Glasgow. En dicho momento era capaz de obedecer órdenes sencillas aunque no aquellas de mayor complejidad. El signo de Brudzinski estaba presente siendo el resto de la exploración normal. En base a estos datos clínicos se procedió a extracción de hemocultivos seriados, así como a realizar una tomografía axial computerizada (TAC) de cráneo urgente, en la cual no se apreciaron datos patológicos. Tras la realización de dicha técnica de imagen, se realizó una punción lumbar para extracción de líquido cefalorraquídeo (LCR), que mostró hiperproteinorraquia (584 mg/dL), incontables leucocitos a expensas de polimorfonucleares, y glucorraquia de (36 mg/dL), correspondiente a un cociente LCR/suero de 0.23. En la tinción de Gram se observaron cocos grampositivos, con una determinación de antígeno de neumococo mediante inmunoanálisis de LCR (BinaxNOW®) negativa. En el hemograma realizado en Urgencias destaca-

caba la presencia de leucocitosis intensa ( $32.440\text{céls/mm}^3$  con 93% de segmentados), mientras que el único dato patológico en la bioquímica era un valor de proteína C reactiva (PCR) de 479 mg/L.

## Evolución

En base a la historia clínica y los antecedentes epidemiológicos de la paciente, en un primer momento pensamos que el resultado de la determinación del antígeno de neumococo en LCR pudiera corresponder a un falso negativo, por lo que se inició tratamiento intravenoso empírico con cefotaxima (300 mg/kg/día), y vancomicina (1 g cada 8 horas) siguiendo las guías específicas actualizadas. Sin embargo, la evolución clínica fue desfavorable en las horas posteriores, desarrollando afasia global y cifras de hipertensión arterial compatibles con emergencia hipertensiva, motivo por el cual se decidió su ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del centro. En dicha unidad se añadió al tratamiento ampicilina (2 gramos cada 4 horas) debido a la gravedad clínica y a que la paciente era mayor de 50 años, dato que ha mostrado ser un factor de riesgo para el desarrollo de meningitis por *Listeria monocytogenes*. El Servicio de Microbiología Clínica aisló *Staphylococcus aureus* en el LCR, cuyo perfil de susceptibilidad posteriormente mostró una concentración mínima inhibitoria (CMI) a cloxacilina  $\leq$  a 0,25 µg/mL, en base a lo cual se procedió a realizar un tratamiento dirigido en monoterapia con cloxacilina IV 2 gramos cada 4 horas. No se objetivó bacteriemia en ningún momento del ingreso.

Debido a que se desconocía la puerta de entrada del patógeno al sistema nervioso central se realizó una resonancia magnética de tórax y abdomen, en la que se objetivó una extensa colección multiloculada paravertebral derecha que se introducía al canal raquídeo entre los cuerpos vertebrales L3, L4 y arcos posteriores, extendiéndose a retroperitoneo y psoas derecho. Se procedió a realizar un drenaje percutáneo de la colección por medio de técnica de Seldinger por parte del Servicio de Radiología Intervencionista. En una muestra del material purulento drenado se aisló de nuevo *S. aureus* con el mismo perfil de resistencias y CMIs. Posteriormente se produjo una mejoría paulatina del paciente, incluidos los síntomas neurológicos descritos hasta

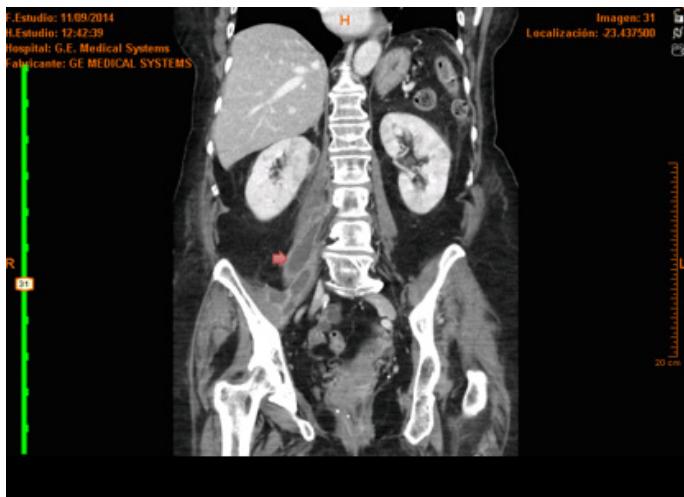


Figura 1. TC de abdomen en corte coronal. Se muestra absceso paraespinal derecho (flecha roja).

quedar asintomática. En un control de TAC posterior se objetivó la desaparición de la colección paravertebral, dato que junto con la normalización de los reactantes de fase aguda se empleó para decidir la duración final del tratamiento IV.

#### Diagnóstico final

El diagnóstico final fue meningitis por *S. aureus* sensible a meticilina secundaria a un absceso paraespinal en una paciente inmunosuprimida por tratamiento con corticoides y metotrexate. A pesar de las distintas pruebas complementarias realizadas, no pudo demostrarse una puerta de entrada. En nuestra opinión, el origen de la colección pudo ser la punción intramuscular ipsilateral que la paciente recibió dos semanas antes de iniciarse la clínica descrita como dosis inicial del tratamiento corticoideo prescrito para su brote de artritis reumatoide, ya que no hallamos otra posible puerta de entrada en su historial clínico ni en las conversaciones con la paciente. En cualquier caso, tampoco podemos descartar con absoluta certeza que dicho absceso apareciese posteriormente a la clínica meníngea. Creemos igualmente que el papel de la iatrogenia en este caso es muy importante, ya que la inmunosupresión celular y humoral secundaria a metotrexate y corticoides tuvo un papel importante en la fisiopatología inicial del cuadro y en su evolución clínica subaguda.

#### Discusión

La clínica, exploración neurológica y pruebas complementarias descritas son definitorias de meningitis bacteriana aguda. El agente etiológico más común de esta patología



Figura 2. Drenaje percutáneo de absceso paraespinal derecho por técnica de Seldigner guiado por tomografía.

en nuestro medio es *Streptococcus pneumoniae*, con una prevalencia que llega al 50% en las distintas series descritas<sup>1</sup>. En base a ese dato y al resultado de la tinción Gram, el resultado de la determinación de antígeno de neumococo en LCR se interpretó como un posible falso negativo ya que como es sabido la sensibilidad de esta prueba (*Streptococcus pneumoniae* Antigen Card BinaxNOW®) puede ser en ciertos casos insuficiente (69% - 100%)<sup>2</sup>.

La incidencia global de meningitis aguda por *S. aureus* se estima que se encuentra entre un 3%<sup>1</sup> y un 9%<sup>3</sup>. Esta entidad consta de dos mecanismos patogénicos bien diferenciados. En el primer grupo distinguimos las “meningitis postquirúrgicas” o “postaumáticas”, que abarca el 30% de los casos, en el que las bacterias penetran durante procedimientos neuroquirúrgicos, fistulas de líquido cefalorraquídeo, traumatismos, o en menor medida, desde un foco contiguo de infección (como otitis, sinusitis o mastoiditis)<sup>3</sup>. El segundo grupo son las “meningitis hematogénas o espontáneas”, en las que el *S. aureus* alcanza las meninges por vía bacterémica desde un foco ajeno al sistema nervioso central, afectan principalmente a pacientes ancianos con importantes comorbilidades de base, como enfermedades cardiovasculares, enfermedad renal crónica y diabetes, aunque también incluye aquellos casos que se originan de manera primaria directamente en el sistema nervioso central, mucho menos frecuentes<sup>3</sup>.

En nuestro caso, a pesar de la extracción de hemocultivos previos al inicio de la antibioterapia empírica, no fue posible demostrar una potencial diseminación hematogena que explicara la afectación meníngea. Este dato y los hallazgos de las pruebas de imagen nos llevan a pensar que el mecanismo fisiopatológico fue la diseminación por contigüidad desde el absceso paraespinal. A pesar de ello, no puede descartarse la diseminación hematogena.

Respecto a la indicación de realizar una TAC craneal previa a la punción lumbar ante la sospecha de meningitis

aguda comunitaria, se recomienda la realización de una prueba de imagen previa en las siguientes circunstancias: pacientes con inmunosupresión (VIH, postransplante, en tratamiento farmacológico inmunosupresor), enfermedades del sistema nervioso central (lesión ocupante de espacio con efecto de masa, ictus o infección conocida), convulsión reciente (se considera dentro de la última semana), papiledema, alteración del nivel de conciencia, déficit neurológico focal y mayores de 60 años<sup>4,5</sup>. No obstante, algunas de estas recomendaciones no están exentas de debate, entre ella la que nos ocupa en este caso: la alteración del nivel de conciencia. Algunos autores sostienen que en determinados supuestos de gravedad como el mencionado, la realización de una prueba de imagen previa retrasa innecesariamente la punción lumbar y consecuentemente el inicio de antibioterapia precoz, pudiendo afectar negativamente a la supervivencia y aparición de secuelas posteriores, sin aportar en cambio beneficios frente al riesgo de daños cerebrales por herniación<sup>4</sup>.

El tratamiento de elección en la meningitis aguda por *S. aureus* depende directamente del perfil de su perfil de susceptibilidad. En aquellos sensibles a meticilina se debe utilizar cloxacilina a dosis elevadas (2g/4h) como primera opción. En aquellas cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina (SARM) se debe utilizar vancomicina 40-60 mg/kg/día, aunque existen opciones alternativas como cotrimoxazol, linezolid o teicoplanina<sup>2,6</sup>. La concentración de cloxacilina en LCR es muy baja incluso en situación de meningitis (ABC<sub>LCR</sub>/ABC<sub>plasma</sub> menor al 5%). La penetración de vancomicina en LCR es algo mayor, aunque no supera el 20% de la concentración plasmática<sup>6</sup>. Con el objetivo de conseguir concentraciones efectivas en LCR se aconseja alcanzar unas concentraciones valle plasmáticas elevadas (15 – 20 µg/mL), mediante la utilización de dosis comprendidas entre 35 y 45 mg/kg/día. El parámetro farmacocinético predictor de eficacia para vancomicina es el ABC<sub>24h</sub>/CMI del microorganismo aislado, cociente que no debe ser menor de 400<sup>8</sup>. Algunos estudios contemplan la opción de asociar rifampicina o cotrimoxazol debido a su potencial sinergia farmacológica, aunque la evidencia al respecto es limitada<sup>7</sup>. En la actualidad hay varios estudios en marcha focalizados en profundizar sobre opciones terapéuticas distintas a vancomicina en el tratamiento de infecciones del sistema nervioso central por SARM. Una de estas opciones es la utilización de cotrimoxazol asociado a rifampicina en aquellos pacientes en los que han tenido un fracaso terapéutico con vancomicina o cuando no es posible su utilización. Otra es el empleo de daptomicina debido a su alto poder bactericida frente a gérmenes grampositivos y a que genera menor respuesta

inflamatoria que vancomicina por no inducir lisis celular bacteriana<sup>9</sup>. También se considera como opción linezolid. Múltiples estudios han demostrado que la concentración el LCR es elevada (superior a 80%), aunque su mecanismo es bacteriostático puede utilizarse en esta indicación<sup>10</sup>.

El caso clínico de la paciente expuesta en este trabajo se consideró de particular interés por la presentación atípica de un cuadro meníngeo infeccioso de etiología bacteriana, tanto por el germen causal como por la colección de partes blandas, la cual se presume fue el foco inicial.

**Bibliografía**

1. Roos KL, Tyler KL. Meningitis, Encephalitis, Brain Abscess, and Empyema. In: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo JL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2012.
2. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. CID. 2004; 39: 1267-84.
3. Aguilar J, Perri M. *Staphylococcus aureus* meningitis: case series and literature review. Medicine. 2010; 89: 117-25.
4. Glimåker M, Johansson B, Grindborg Ö, Bottai M, Lindquist L, Sjölin J. Adult bacterial meningitis: Earlier treatment and improved outcome following guideline revision promoting prompt lumbar puncture. Clin Infect Dis. 2015; 60: 1162-9.
5. Colmenero JD, González M, Jimenez E. Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas, Avances en enfermedades infecciosas: Meningitis bacteriana en pacientes adultos, Documento de Consenso. 2005; 7.
6. Mensa J, Gatell JM, Jiménez de Anta MT, Prats G, Domínguez-Gil A. Guía de terapéutica antimicrobiana. 24. <sup>a</sup>Ed. Barcelona: Masson, 2014.
7. Pintado V, Pazo R, Jiménez-Mejías ME, Rodríguez-Guardado A, Gil A, García-Lechuz JM, Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Meningitis in Adults: A Multicenter Study of 86 Cases. Medicine. 2012; 91: 10-17.
8. Olaechea PM, Garnacho J, Grau S, Rodríguez O, Palomar M, Zaragoza R, Muñoz P, Cerdá E, Álvarez F, Recomendaciones GEIPC-SEIMC y GTEI-SEMICYUC para el tratamiento antibiótico de infecciones por cocos grampositivos en el paciente crítico. Enferm Infec Microbiol Clin. 2007; 25: 446-66.
9. Lee DH, Palermo B, Chowdhury M. Successful Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Meningitis with Daptomycin. Clin Infect Dis. 2008; 47: 588-90.
10. Myrianthefs P, Markantonis SL, Vlachos K, Anagnostaki M, Boutzouka E, Panidis D, et al. Serum and Cerebrospinal Fluid Concentrations of Linezolid in Neurosurgical Patients. Antimicrob Agents Chemother. 2006; 50: 3971-6.

# Varón de 53 años con clínica de rombencefalitis y elevación de adenosín deaminasa (ada) en LCR

Cruces Moreno, MT; Guillén Zafra, L;  
Vinuesa García, D; Muñoz Medina, L.  
Hospital Clínico San Cecilio. Granada.

## Caso clínico

Varón de 53 años, diabético en tratamiento con sitagliptina/metformina, fumador activo, bebedor y consumidor de cocaína, que acude a urgencias por cuadro febril de hasta 39°C, de cuatro días de evolución asociado a inestabilidad en la marcha, diplopia e intensacefalea holocraneal. Sin otros datos de interés en la anamnesis por órganos y sistemas.

A la exploración física destaca: T<sup>a</sup> 38°C; TA 160/102 mmHg; FC 99 lpm. SpO<sub>2</sub> 94% (FiO<sub>2</sub> 21%), eupneico, regular estado general. Neurológicamente está consciente y orientado, presenta una parálisis facial del VII par derecho, dismetría en miembro superior derecho y marcha con aumento de la base de sustentación con lateropulsión derecha. Fuerza y sensibilidad conservada en las 4 extremidades. No signos de irritación meníngea, hepatomegalia no dolorosa de 2 cm a la palpación abdominal, siendo el resto de la exploración física y neurológica normal, excepto ginecomastia, eritema palmar bilateral y contractura de Dupuytren entre el cuarto y el quinto dedo.

Los resultados de las primeras pruebas realizadas en urgencias fueron las siguientes: En la analítica destacaba leucocitosis (13.000/mm<sup>3</sup>) con neutrofilia (N 81%), resto de series y coagulación normales. Bioquímica: PCR 44 mg/l, glucosa: 124mg/dl, función renal, LDH, iones y función hepática normales. Radiografía (Rx) de tórax y tomografía computerizada (TC) craneal sin contraste normales. Se realiza punción lumbar y se obtiene un líquido cefalorraquídeo (LCR) a presión normal de aspecto algo turbio, con aumento marcado de proteínas (239.2mg/dl), consumo de glucosa (39mg/ml) y el siguiente recuento diferencial: hematíes 18/mm<sup>3</sup> y leucocitos 840/mm<sup>3</sup> (7%PMN y 93%L). Se extraen hemocultivos, urocultivos y se solicita en LCR, ADA, tinción de Gram y para bacilo alcohol resistentes (BAAR), cultivos y PCR para virus herpes simple (VHS), virus varicela zoster (VVZ), tuberculosis (TBC) y enterovirus. Se informa la tinción de Gram inicial como negativa. Tras inicio de antibioterapia empírica se ingresa en Infectiosas con el diagnóstico de meningitis aguda.

Características del LCR	Normal	Meningitis aguda purulenta	Meningitis subaguda o crónica	Meningitis linfocitaria o aséptica
Presión de apertura	8-18 cmH <sub>2</sub> O	Elevada	Elevada	Normal o elevada
Aspecto	Claro	Purulento	Claro o turbio	Claro
Recuento celular/mm <sup>3</sup>	0-5	1000-10000	50-500	5-1000
Celularidad predominante	Mono-nuclear	Polimorfonuclear	Mononuclear	Mononuclear
Glucorraquia respecto a glucemia %	60-80%	<60%	<25%	Habitualmente normal
Proteinorraquia mg/dl	40-50	>100	50-300	<100
Etiologías infecciosas		S. Pneumoniae H. Influenzae N. Neningitidis Enterobacterias Listeria Brucella	Tuberculosis C. Neoformans Listeria Brucella	Virus, parásitos

Figura 1. Características del LCR en las diferentes infecciones del SNC.

## Diagnóstico diferencial

Ante un cuadro febril con afectación neurológica nos planteamos el diagnóstico diferencial de las meningitis agudas. La primera aproximación diagnóstica se realiza atendiendo a las características del LCR (figura 1), donde se observa un predominio de células mononucleares, característica que la diferencia de las meningitis de etiología bacteriana que habitualmente presentan un predominio de polimorfonucleares. La importancia de esta clasificación inicial radica en poder descartar entidades que conllevan un manejo específico tanto del paciente como de su entorno como la meningitis meningocócica. Se recomienda ser prudente en la interpretación del LCR y ante la más mínima duda comenzar con tratamiento antibiótico empírico ya que es una entidad que compromete la vida del paciente y el LCR puede alterar sus características si ha recibido antibióticos previos a la punción o ésta se ha realizado de forma muy precoz.

Cuando predominan células mononucleares, en la etiología se distinguen causas no infecciosas como diferentes enfermedades autoinmunes, vasculitis, neoplasias o toxicidad medicamentosa; o con mayor frecuencia, causas infecciosas por lo que siempre es necesario descartarlas. La agentes infecciosos causales que se aíslan con mayor frecuencia son

los virus; en nuestro medio los más frecuentes son enterovirus, VHS tipo 2, VVZ y Toscana. Otros microorganismos menos frecuentes son *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis* (TBC), *Treponema pallidum*, *Brucella* y *Cryptococcus* (1). Nuestro paciente, sin embargo, asocia clínica de afectación del tronco del encéfalo, cuadro conocido como romboencefalitis y un LCR con proteínas elevadas y consumo de glucosa, lo que descarta la mayoría de los virus que se aislan en nuestro medio, siendo quizás en este escenario *Listeria monocytógenes*, la etiología más frecuente. Otras causas menos frecuentes incluyen VHS, TBC, toxoplasmosis, criptococcosis, enfermedad de Lyme, brucelosis y virus JC. La historia clínica y los diferentes patrones de exposición del paciente pueden ayudarnos a discriminar de inicio algunas de ellas.

- *Listeria*: como bien hemos dicho, es la causa más frecuente y afecta principalmente a pacientes de edad media previamente sanos. El curso clínico suele iniciarse con pródromos de síntomas inespecíficos (cefalea, malestar general, Naúseas, vómitos y fiebre de días de evolución) seguido de clínica de disfunción progresiva del tallo cerebral: afectación de pares craneales, paresias, déficit sensitivo, insuficiencia respiratoria, deterioro del nivel de conciencia y, ocasionalmente convulsiones. El diagnóstico de certeza se establece con la positivización de los cultivos de LCR o de sangre.
- TBC: suele afectar a adultos, generalmente como reactivación secundaria en una situación de inmunodepresión; menos frecuentemente sigue a una primoinfección. La fase de afectación florida del tronco encéfalo viene precedida por un periodo prodrómico de enfermedad febril subaguda de 2-3 semanas asociada a malestar general, astenia, cefalea y cambios en el comportamiento. Alrededor de un tercio de los pacientes, asocian TBC miliar en cuyo caso la inspección del fondo de ojo a menudo pueden mostrarnos tubérculos coroides, pista muy valiosa para el diagnóstico etiológico. Podremos ver anomalías en la Rx de tórax hasta en un 50% de los casos y generalmente tendremos un mantoux positivo pero su negatividad no excluye dicha etiología. La tinción y cultivo para BAAR es el mejor método diagnóstico siendo éstos positivos inicialmente en un 37% de los casos, aumentando a un 87% si se examinan nuevas muestras en los días sucesivos a pesar de haber iniciado terapia tuberculostática. La determinación del ADA nos ayuda a establecer el posible diagnóstico aunque el punto de corte no está bien establecido.
- VHS: suele dar un cuadro de encefalitis necrotizante

en lóbulos temporales bilateral y asimétrica, sin embargo, en raras ocasiones cursa afectación restringida al tronco del encéfalo.

- Toxoplasmosis: es la infección cerebral oportunista más frecuente en pacientes con VIH. En la TC o resonancia magnética (RM) se suelen observar lesiones nodulares que captan contraste en anillo, con edema en la fase aguda.
- Enfermedad de Lyme: es importante tenerla en cuenta a pesar de tener una mayor distribución a nivel de la Cornisa Cantábrica y el Nordeste de España, ya que se han reportado casos en la zona de Andalucía. Las manifestaciones iniciales suelen ser autolimitadas y en ocasiones suelen pasar desapercibidas e incluso pueden cursar sin la aparición de la lesión tan característica como es el eritema migratorio que aparece solo en una cuarta parte de los pacientes. Por lo tanto podemos recibir un paciente en un estadio de infección diseminada temprana donde pueden aparecer síntomas neurológicos como el descrito en nuestro caso.
- Criptococcosis y otras infecciones fúngicas: son poco frecuentes y suelen afectar a pacientes inmunodeprimidos. En el caso de *Cryptococcus* los hallazgos clínicos, de LCR y radiológicos plantean el diagnóstico diferencial con la meningitis tuberculosa. El diagnóstico definitivo viene de la demostración del hongo mediante tinción con tinta china, antígeno o cultivo.

### Evolución

Ante la situación clínica del paciente, y siguiendo las recomendaciones de la guía local de tratamiento antibiótico empírico, se ingresó en tratamiento con linezolid, ceftriaxona y Aciclovir. Durante su ingreso se reciben las pruebas solicitadas en urgencias; PCR para VHS tipo 1 y 2, enterovirus, VVZ y TBC, todas negativas por lo que se suspende Aciclovir. Se realizan serologías para VHC, VHB, sífilis y VIH, también negativas. Posteriormente, a las 48h del ingreso, Microbiología informa del crecimiento en el LCR de *Listeria monocytogenes*, por lo que se ajusta tratamiento según antibiograma y se inicia ampicilina IV a dosis elevadas, asociada a gentamicina, retirándose el resto de antibióticos. Días después, se recibe un ADA de 53.7 U/L aunque ello no modificó nuestra actitud terapeútica. Se completa el estudio con una RM donde se observa un absceso en hemiprotuberancia y pedúnculos cerebrales derechos con efecto masa sobre la mitad derecha del IV ventrículo compatible con absceso cerebral (Figura 2a). A pesar del tratamiento con ampicilina y gentamicina, el déficit neurológico del paciente continuó progresando y

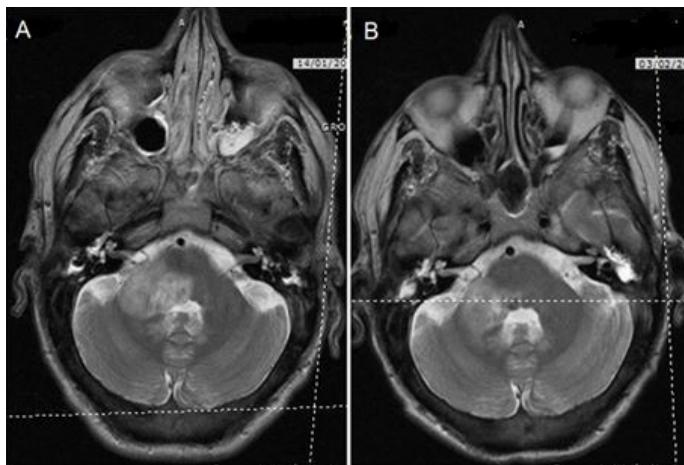


Figura 2. a) RM donde se aprecia absceso en hemiprotuberancia y pedúnculos cerebrales derechos con efecto masa sobre la mitad derecha del IV ventrículo. b) RM de control tras dos meses de tratamiento.

empeoró el nivel de conciencia, por lo que se trasladó a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) donde precisó de intubación y manejo con vasoactivos por inestabilidad hemodinámica asociada. Tras varias semanas de estancia en UCI se estabiliza y, a pesar de una extubación difícil, consiguió una recuperación parcial del déficit neurológico manteniendo una parálisis facial derecha, oftalmoplejía del VI par craneal y hemiparesia derecha residual. Se realizó RM de control apreciándose una disminución significativa de la lesión a nivel de tronco (Figura 2b)

### Diagnóstico final

Romboencefalitis por *Listeria* con absceso cerebral asociado.

### Discusión

*Listeria monocytogenes*, es una importante causa de zoonosis y contaminación de muchos alimentos, siendo ésta última, la puerta de entrada más frecuente para causar infección en el ser humano. Presenta especial tropismo por el SNC siendo la meningitis la forma más frecuente de presentación; en nuestro caso se presenta como una romboencefalitis. Ésta entidad, descrita por primera vez en 1957 por Eck, se trata de una forma infrecuente de Listeriosis y al contrario que en las meningitis agudas que se asocian con frecuencia a determinados grupos de riesgo como alcohólicos, inmunoodeprimidos o pacientes de edad avanzada, ésta puede aparecer en pacientes previamente sanos.

En el caso que nos ocupa, el paciente además asocia un absceso cerebral que no se visualizaba en la TC inicial. El absceso cerebral aparece en el 10% de las infecciones por *Listeria* del SNC y en una revisión realizada por Mireia Moragas et al, donde analizaron 76 casos descritos en

la literatura de pacientes afectos de absceso cerebral por *Listeria*, observaron que la mayoría de los pacientes eran varones, con una edad media de 50 años y que asociaban alguna enfermedad debilitante, como en nuestro caso, o algún grado de inmunodepresión. Al diagnóstico, todos ellos presentaron fiebre o febrícula y solo 5 de ellos, cursaban con sintomatología neurológica; pese a esto, el diagnóstico inicial de absceso cerebral (en base a la clínica y a los hallazgos en la TC inicial) se realizó únicamente en un paciente (2).

Analizando el LCR, en una romboencefalitis por *Listeria* podemos encontrar características de una meningitis linfocitaria (Figura 1), la tinción de Gram presenta muy baja sensibilidad, y es positiva sólo en una tercera parte de los casos; y cuando lo es, puede llevarnos a confusión por el polimorfismo que *Listeria* es capaz de adoptar similar a otros microorganismos. Los cultivos, tanto de LCR como de sangre son imprescindibles para establecer el diagnóstico de certeza. En LCR son positivos en un 38-41% de los casos (3), sin embargo, ante la presencia de un absceso cerebral, como en el caso que nos ocupa, los hemocultivos tienen una mayor rentabilidad diagnóstica alcanzando positividad en un 90% de los casos (2), dato importante cuando existe contraindicación para la realización de una punción lumbar, lo que en ocasiones permite llegar al diagnóstico sin el cultivo de LCR. La PCR en tiempo real para el gen hly que codifica listeriolisina O, se ha desarrollado y probado para la detección de *Listeria* en el LCR, siendo más específica y sensible que los cultivos pero aún no se encuentra disponible comercialmente (4).

Es imprescindible, hasta confirmar el diagnóstico, iniciar antibioterapia empírica. Según las guías clínicas, ante un paciente con meningitis aguda, teniendo en cuenta la edad y determinadas características (mayor de 50 años y alcohólico en nuestro caso), el tto de elección sería la combinación de Vancomicina, ceftriaxona, ampicilina y Aciclovir cubriendo todos los agentes causales tanto de meningitis bacterianas como víricas. Linezolid, al igual que Vancomicina, es efectivo frente a la mayoría de los microorganismos Gram positivos, incluyendo cepas resistentes, aunque éste presenta una mayor penetración a nivel del SNC consiguiendo, a las dosis habituales, una concentración mínima inhibitoria mayor que Vancomicina. Vancomicina necesita dosis más elevadas para llegar a dichos niveles añadiendo, por tanto, mayor toxicidad especialmente renal. Además, en algunos ensayos in vitro, linezolid demuestra una buena actividad frente a *Listeria monocytogenes* que, a pesar de ser algo menor que ampicilina, justificaría su uso junto a ceftriaxona y Aciclovir como terapia empírica (5). Ante el aumento de resistencias a penicilina de neumococo, la mayor

frecuencia de *S. aureus* de adquisición comunitaria como etiología de meningitis de adquisición por vía hematogena y la mayor tasa de fracaso con Vancomicina cuando la CMI a ésta es mayor de 1,5, además de lo comentado anteriormente, son los motivos por lo que linezolid nos parece una buena opción como terapia empírica de inicio (6).

En nuestro caso se podría haber planteado iniciar tratamiento tuberculostático ante los resultados del LCR y con los niveles de ADA que se recibieron, si no hubiera un diagnóstico alternativo, por la gravedad de esta entidad y la importancia del retraso en el tratamiento. El tratamiento de la meningitis tuberculosa, debe iniciarse ante un paciente con afectación del SNC asociado a pleocitosis linfocitaria, proteínas elevadas y glucosa baja en LCR, si hay indicios de afectación de tuberculosis en otros lugares y no se logra establecer un diagnóstico alternativo. La determinación de ADA en LCR se utiliza para apoyar el diagnóstico de meningitis tuberculosa, aunque el punto de corte no está bien establecido. Dependiendo de las series consultadas, varía desde 6,5 hasta 11,5 U/L, y numerosos autores le confieren una elevada sensibilidad y especificidad, por encima del 90%. En un metaanálisis publicado en 2010 intentan determinar el papel del ADA, y realizan una revisión sistemática donde incluyeron un total de 10 estudios publicados hasta la fecha, observando una sensibilidad de un 79% y una especificidad de 91% demostrando con ello una elevada utilidad en el diagnóstico de meningitis tuberculosa. La mayor parte de los estudios que se incluyeron se basaban en poblaciones con una alta prevalencia de meningitis tuberculosa. Un estudio más reciente, estudio Haydarpasa-1, donde incluyen una de las mayores series de casos jamás registrada de meningitis tuberculosa y donde participan países con una menor prevalencia, observan una menor sensibilidad del ADA (29.9%) para un mismo punto de corte. En el mismo estudio, además, establecen una sensibilidad de un 81.8% para los cultivos automatizados en medio líquido y de un 72.7% para cultivo en medio de Lowenstein- Jensen aumentando si se combinan ambos. (7) El retraso en la positivización de los cultivos, hace que el ADA se utilice para llegar al diagnóstico de meningitis tuberculosa y algunos autores defienden que para mejorar estos problemas de sensibilidad en las zonas de baja prevalencia lo mejor es incluirlo en un algoritmo predictivo, junto con otros parámetros del LCR como glucosa o los leucocitos, alcanzando una sensibilidad del 91%. La interpretación del valor del ADA debe hacerse acorde a la prevalencia de la zona o a la probabilidad preprueba de la región (8). La PCR para TBC es muy útil cuando es positiva por su elevada especificidad pero un resultado negativo no excluye el diagnóstico (9).

Hasta la fecha, hay descritos varios casos de meningitis por *Listeria*, asociadas a elevación de los niveles del ADA. En algunos de ellos, se obtienen niveles de ADA elevados previamente a la positivización de los cultivos. En otros al contrario, la positivización de los cultivos fue previa, por lo que iniciaron terapia dirigida a *Listeria*. En todos ellos, el paciente mejora clínicamente asociando una normalización de dicho parámetro (9).

Con respecto al tratamiento, el antibiótico de elección ante una infección por *Listeria* es la ampicilina, no obstante, ésta presenta cierto retraso en la actividad bactericida, por lo que, en general, en pacientes con infecciones en el SNC se recomienda añadir gentamicina para un efecto sinérgico bactericida, excepto ante la presencia de un absceso cerebral donde el beneficio es cuanto menos dudoso dada la escasa o nula actividad de éste antibiótico en presencia de contenido purulento. No obstante dado que la combinación puede ser útil en la primera fase de la enfermedad para controlar la sepsis inicial o la posible meningitis concomitante, se recomienda el tratamiento combinado pero sin exceder la semana en la mayoría de los casos. El tratamiento con dexametasona en la meningitis bacteriana, aporta escasos beneficios, salvo en alguna etiología concreta como meningitis por neumococo, y en determinados escenarios como podría ser la presencia de efecto masa como ocurre en nuestro paciente (10). La antibioterapia en pacientes inmunocompetentes, debe durar al menos de dos a cuatro semanas, siempre aplicando el juicio clínico valorando la necesidad de extender la misma en función de los resultados de la RM o el cultivo de LCR.

### Bibliografía

1. Navarro Marí JM, Pérez Ruíz M, Vicente Anza. Diagnóstico de laboratorio de las meningitis linfocitarias. Enferm Infect Microbiol Clin. 2010; 28 (Supl 1):56-61.
2. Mireia Moragas, Sergio Martínez-Yélamos, Óscar Murillo, Pedro Fernández-Viladrich. Absceso cerebral del adulto por Listeria Monocytógenes: presentación de 6 casos clínicos y revisión de la literatura médica. Enferm Infect Microbiol Clin. 2010; 28:87-94.
3. Armstrong RW, Fung PC. Brainstem encephalitis (rhombencephalitis) due to Listeria monocytogenes: case report and review. Clin Infect Dis. 1993; 16:689-702.
4. Le Monnier A, Abachin E, Beretti JL, Berche P, Kayal S. Diagnosis of Listeria monocytogenes meningoencephalitis by real-time PCR for the hly gene. J Clin Microbiol. 2011;49:3917.
5. Roland Nau, Fritz Sorgel, Helmut Eiffert. Penetration of Drugs through the Blood- Cerebrospinal Fluid/ Blood-Brain Barrier for Treatment of Central Nervous System Infections. Clin Microbiol Rev. 2010; 23: 858-883.
6. Aguilar J, Urday-Cornejo V, Donabedian S, Perri M, Tibbets Robert, Zervas M. Staphylococcus Aureus, Case series and literature review. Medicine. 2010; 89: 117-125.
7. Erdem H, Ozturk-Engin D, Elaldi N, Gulsun S, Sen-goz G, Crisan A Et al. The microbiological diagnosis of tuberculous meningitis: results of Haydarpasa-1 study. Clin Microbiolol Infect. 2014 Oct; 20:O600-8.
8. Parra-Ruiz J, Ramos V, Dueñas C et al. Rational application of adenosin deaminase activity in cerebrospinal fluid for the diagnosis of tuberculous meningitis. Infection. 2015;43:531-5
9. Cabezas P, Ruiz A, Morales JL, Porcel JM. Meningitis caused by Listeria monocytogenes with high levels of adenosine deaminase. Enferm Infect Microbiol Clin. 2011 Mar; 29:240.
10. Diederik van de Beek, M.D., Ph.D., Jan de Gans, M.D., Ph.D., Allan R. Tunkel, M.D., Ph.D., and Eelco F.M. Wijdicks, M.D., Ph.D. Community-Acquired Bacterial Meningitis in Adults. N Engl J Med 2006;354:44-53.

# Lesión ocupante de espacio cerebral en paciente inmunodeprimida

Hidalgo Castellón, Antonio J.; López González, C;  
Nadejda Gutiérrez Cortizo, E; Martínez Marcos, FJ.  
Complejo Hospitalario Universitario de Huelva.

## Caso clínico

Mujer de 68 años con cardiopatía hipertensiva y sarcoidosis pulmonar en tratamiento con corticoides (20 mg de prednisona al día). La paciente refería astenia de 3-4 meses de duración, y desde la semana anterior inestabilidad en la marcha con desviación a la derecha; presentaba hemiparesia derecha (fuerza miembro superior derecho 4/5 y en inferior derecho 3/5) y afasia sensitiva con ecolalia; el resto de la exploración fue normal. En la analítica la serie roja y plaquetas fueron normales, leucocitos dentro de la normalidad sin desviación a la izquierda, VSG 5 mm/h, coagulación normal, bioquímica con glucosa, iones, función renal y hepática normales, PCR 0.1mg/dL; serología VIH negativa y toxoplasma IgG positiva, antígeno criptocóccico sérico negativo. En la tomografía computerizada (TC) craneal se halló lesión ocupante de espacio (LOE) parietal izquierda de 2 cm de eje máximo rodeada de edema difuso, que con contraste presentaba realce anular. Dado que la imagen cerebral era compatible con neoplasia primaria o metástasis, se solicitó TC de tórax y abdomen no observándose lesiones compatibles con tumor primario. Se realizó resonancia magnética (RM) de cráneo, con hallazgo de dos LOEs, una frontal izquierda y otra parietooccipital derecha que por sus características sugirieron como primera posibilidad abscesos cerebrales.

Ante estos hallazgos se trasladó a Neurocirugía para toma de muestras y drenaje de lesión frontal izquierda mediante cirugía estereotáctica.

## Diagnóstico diferencial

Así como la etiopatogenia de un absceso cerebral único suele ser extensión por contigüidad desde foco parameníngeo, la inmunodepresión es un factor de riesgo para sufrir abscesos cerebrales múltiples por diseminación hematogena. Después de descartar posibles focos de infección a distancia (endocarditis, absceso pulmonar, fibrosis quística, empiema) y comprobar la procedencia no tropical del paciente (en este caso valorar esquistosomiasis, cisticercosis o amebiasis entre otros), debemos centrarnos en patógenos que se aislan más frecuentemente en inmunodeprimidos (tabla 1).

Los abscesos intracraneales debido a bacterias como *Kleb-*

Origen/Situación	Microorganismos
Pulmonar (absceso pulmonar, empiema, bronquiectasias o fibrosis quística)	Estreptococos del grupo «viridans», <i>S. aureus</i> , enterobacterias ( <i>Proteus</i> ), <i>P. aeruginosa</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Cryptococcus</i> , microorganismos anaerobios ( <i>Bacteroides</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Propionibacterium</i> , <i>Actinomyces</i> ).
Endocarditis	<i>S. aureus</i> , estreptococos del grupo «viridans»
Bacteriemia con o sin foco aparente	<i>Staphylococcus aureus</i> , enterobacterias, estreptococo del grupo «viridans», <i>Listeria</i> , <i>Actinomyces</i> .
Inmunodepresión (incluyendo pacientes con sida)	<i>Nocardia</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Listeria</i> , hongos ( <i>Aspergillus</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Candida</i> , <i>Mucorales</i> , hongos dematiáceos), <i>M. Tuberculosis</i> , enterobacterias, <i>Rhodococcus equi</i>
Pacientes procedentes de áreas tropicales	<i>Schistosoma japonicum</i> . <i>Entamoeba histolytica</i> . <i>Paragonimus</i> . <i>Balamuthia mandrillaris</i> . <i>Taenia solium</i> (cisticercosis). <i>Echinococcus</i>

Tabla 1. Microorganismos causales de absceso cerebral

*siella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* o *Stenotrophomonas maltophilia* son menos frecuentes en los pacientes inmunodeprimidos. La afectación por *S. aureus* es generalmente la complicación de una endocarditis. Los abscesos cerebrales debido a *Mycobacterium tuberculosis* también se han descrito, pero son raros, pudiendo estar asociados o no a infección diseminada.

La toxoplasmosis cerebral suele presentarse con cambios en el estado mental del paciente, convulsiones, cefalea y déficits neurológicos focales. Las lesiones, generalmente múltiples, se localizan en zona periventricular, y realzan en anillo con contraste. En pacientes con probable toxoplasmosis, la terapia empírica está justificada en ausencia de diagnóstico microbiológico cuando la serología anti-toxoplasma (anticuerpos IgG) es positiva.

Los pacientes con infección del sistema nervioso central (SNC) por *Listeria* presentan normalmente bacteriemia. Aunque la meningitis es la forma más común de presentación, también se ha descrito en abscesos cerebrales, encéfalitis o romboencefalitis.

Los abscesos cerebrales por *Aspergillus* se presentan normalmente con afectación pulmonar concurrente. Clínicamente los pacientes desarrollan alteración del estado mental con o sin convulsiones; la presencia de déficit neurológico y signos de irritación meníngea son menos comunes. Las lesiones suelen ser multifocales con predilección por la unión entre materia gris y blanca de los hemisferios cerebrales (más frontoparietales), pero también puede implicar al cerebelo o mesencéfalo. Tiene una alta mortalidad.

*Cryptococcus* puede ser causa de meningitis en paciente inmunodeprimidos. La presentación como absceso cerebral criptocóccico es casi exclusivo de los paciente con SIDA, y normalmente afecta a ganglios basales.

La afectación del SNC por *Candida* ocurren en el contexto de una candidemia, y pueden aparecer en coinfecciones junto a *Aspergillus*. En las pruebas de imagen suelen ser lesiones múltiples de pequeño tamaño con realce en anillo tras contraste, y situadas en la sustancia blanca o zonas profundas de la sustancia gris.

*Nocardia* también tiene propensión a la infección del SNC en forma de absceso, siendo el sitio más frecuente de infección secundaria (la infección pulmonar suele ser la puerta de entrada). La afectación cutánea o del tejido blando puede estar presente. Los abscesos debido a *Nocardia* pueden ser loculados, individuales o múltiples (hasta el 40%) y muestran realce en anillo tras contraste.

Los hongos dematiáceos (géneros *Dactylaria*, *Ochroconis*, *Scolelobasidium*), son patógenos muy poco frecuentes, pudiendo causar abscesos cerebrales únicos o múltiples con realce en anillo tras contraste. Los pacientes afectados suelen presentar también infección cutánea o pulmonar. Puede ser difícil decidir si un hongo dematiáceo está implicado o no en el proceso patológico, ya que pueden presentarse como contaminantes de las muestras clínicas.

### Evolución

Tras la biopsia cerebral iniciamos tratamiento con ceftriaxona, metronidazol, pirimetamina y sulfadiazina (tabla 2) a la espera de los resultados microbiológicos y anatomo-patológicos. Tras 14 días, la paciente no presentó mejoría clínica, con empeoramiento radiológico (crecimiento de la lesión frontal, sin cambios la occipital). Durante este tiempo la paciente comenzó con náuseas y vómitos que provocaron alteraciones hidroelectrolíticas; al atribuir estos síntomas al tratamiento antimicrobiano, se decidió sustituir la sulfadiazina por clindamicina y suspender el metronidazol, con escasa mejoría de la intolerancia gastrointestinal.

El resultado de anatomía patológica descartó tumor cerebral y los cultivos fueron negativos. Tras 28 días de tratamiento antibiótico se realizó TC craneal sin observarse mejoría; valoramos junto a neurocirugía la actitud a seguir, programándose nueva cirugía estereotáctica. Se suspendieron antibióticos durante una semana para aumentar la rentabilidad de las muestras. Minutos después de la intervención nos informaron desde microbiología de la visualización en el Gram de abundantes formas de *Nocardia* (confirmándose días después con cultivo, foto 1) por lo que iniciamos tratamiento con ceftriaxona y cotrimoxazol. El



Foto 1. Colonias de *Nocardia* en agar sangre.

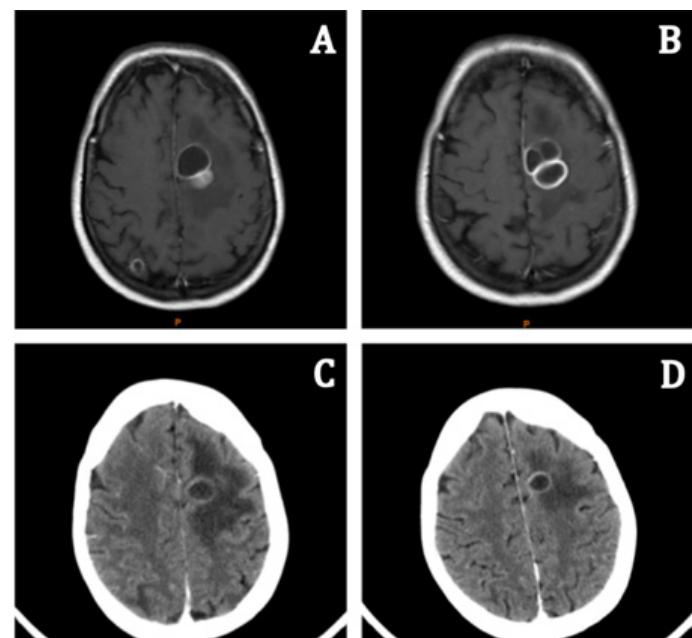


Foto 2. A y B- RM craneal previa a tratamiento antibiótico. C- TC de cráneo tras 15 días de tratamiento eficaz. D- TC de cráneo tras 25 días de tratamiento eficaz.

microorganismo se identificó posteriormente como *Nocardia asteroides* “sensu stricto”.

Pese a tratamiento antibiótico dirigido para *Nocardia* (ceftriaxona y cotrimoxazol), radiológicamente la paciente sigue empeorando. Desde microbiología nos informaron de resistencia a ceftriaxona, por lo que la suspendimos y añadimos imipenem y linezolid al cotrimoxazol. Esto provocó aumento de la intolerancia gastrointestinal en la paciente, con afectación clínica y analítica, viéndonos obligados a suspender el tratamiento durante 24 horas, y reiniciarlo posteriormente sin cotrimoxazol, no presentando de nuevo estos síntomas. En control analítico se observa pancitopenia grave que precisó transfusión de 3 concentrados de

hemáticas y obligó a suspender linezolid, añadiendo levofloxacino (tabla 2).

La paciente siguió evolucionando favorablemente, con mejoría de los síntomas neurológicos y disminución del tamaño de las lesiones cerebrales en las pruebas de imagen (foto 2). Tras 40 días de tratamiento eficaz según antibiograma, se decide cambio a monoterapia con levofloxacino vía oral y, una vez comprobada tolerancia, se le dio el alta hospitalaria.

Tras un mes de seguimiento ambulatorio la paciente se encuentra en su domicilio con buena evolución clínica y radiológica; tolera tratamiento antibiótico oral (levofloxacino 500 mg cada 12 horas), y se realizan controles periódicos en las consultas externas de enfermedades infecciosas.

### Diagnóstico final

Diagnóstico principal: “Abscesos cerebrales por *Nocardia asteroides* “sensu stricto” resistente a ceftriaxona, en paciente inmunodeprimida por tratamiento crónico con corticoides”. Otros diagnósticos: “Intolerancia a sulfadiazina y cotrimoxazol” y “Pancitopenia grave por linezolid”.

### Discusión

*Nocardia asteroides* es una bacteria filamentosa, ramificada, grampositiva y aerobia, de crecimiento intracelular facultativo. Se encuentran en la tierra, materia vegetal en descomposición, medios acuáticos y el aire (partículas de polvo). La inhalación se considera el modo más común de entrada, aunque también puede contagiarse por alimentos o heridas contaminadas.

El riesgo de infección se incrementa en inmunodeprimidos, particularmente en aquellos con defectos en la inmunidad mediada por células (trasplantados, tratamiento con glucocorticoides, VIH, neoplasia maligna, diabetes mellitus; también enfermedad pulmonar crónica y alcoholismo).

Los sitios de infección más frecuentes son: diseminada (2 o más órganos) 32%, pulmonar 39%, SNC 9%, cutánea o linfocutánea 8%, extrapulmonar 12% (hueso, ojo); tiene una alta capacidad para disfundir a otros órganos desde su foco de infección inicial.

*Nocardia* tiene especial tropismo por el SNC (afectado en el 44% de las infecciones diseminadas), formando típicamente abscesos. Los estudios de imagen cerebral se deben realizar en todos los pacientes con infección por *Nocardia*, incluso los que no tienen síntomas de afectación del SNC, ya que su afectación variará la duración del tratamiento. En pacientes inmunodeprimidos la clínica de presentación habitual es compatible con LOE cerebral sin signos

Día 0	Tratamiento empírico para absceso cerebral.	Ceftriaxona - Metronidazol - Pirimetamina - Sulfadiazina
Día 21	Toxicidad sulfadiazina.	Ceftriaxona - Pirimetamina - Clindamicina
Día 32	Biopsia.	Sin tratamiento
Día 40	Tratamiento <i>Nocardia</i> .	Ceftriaxona - Cotrimoxazol
Día 49	<i>Nocardia</i> resistente a ceftriaxona.	Imipenem - Cotrimoxazol - Linezolid
Día 62	Toxicidad cotrimoxazol.	Sin tratamiento
Día 63	Reintroducción tratamiento.	Imipenem - Linezolid
Día 68	Pancitopenia.	Imipenem - Levofloxacino
Día 85	Tratamiento al alta.	Levofloxacino

Tabla 2. Evolución en el tratamiento antibiótico de la paciente.

de infección (como en nuestra paciente), pudiendo diagnosticarse erróneamente como una neoplasia primaria o metástasis antes de la biopsia.

El diagnóstico definitivo de absceso cerebral por *Nocardia* requiere el aislamiento del microorganismo en una muestra clínica obtenida por punción-aspiración estereotáctica. Incluso cuando se obtienen muestras adecuadas, su aislamiento y cultivo puede ser difícil, por lo que ante su sospecha debemos informar al laboratorio. Las pruebas de sensibilidad se deben realizar en todos los aislamientos dado que los patrones de resistencia varían con frecuencia de unas cepas a otras.

No hay ensayos prospectivos aleatorizados que hayan determinado el régimen antimicrobiano más eficaz; la serie más amplia de casos de abscesos cerebrales por *Nocardia* constaba de 11 pacientes, con una mortalidad del 27,3%. Las recomendaciones de tratamiento se basan en estudios retrospectivos, modelos animales y actividad in vitro, con sensibilidades variable según las cepas. El tratamiento empírico de elección sigue siendo el cotrimoxazol. Si el paciente está inmunodeprimido, como es nuestro caso, es aconsejable añadir imipenem, amikacina y/o una cefalosporina (3<sup>a</sup> o 4<sup>a</sup> generación), estas últimas de preferencia en caso de afectación del SNC. La mayoría de especies descritas de *Nocardia* son susceptibles al linezolid; en los estudios revisados no se hallaron resistencia in vitro, y la respuesta clínica a la infección fue buena (casos aislados). En nuestra paciente se aisló *N. asteroides sensu stricto*, típicamente sensible a cotrimoxazol, cefalosporinas de 3<sup>a</sup> generación y amikacina, con resistencia variable a imipenem.

El tratamiento inicial debe realizarse por vía intravenosa durante tres semanas y/o hasta mejoría clínica, para posteriormente realizar el cambio a vía oral. El tratamiento en pacientes con afectación del SNC debe prolongarse durante al menos un año, con frecuentes revisiones y controles radiológicos (TC o RM craneal).

**Bibliografía**

1. Brouwer MC, Tunkel AR, McKhann GM, van de Beek D. Brain abscess. *N Engl J Med.* 2014; 371: 447-56.
2. Brouwer MC, Coutinho JM, Beek D. Clinical characteristics and outcome of brain abscess. *Neurology.* 2014; 82: 806-13.
3. Arlotti M, Grossi P, Pea F, Tomei G, Vullo V, Rosa FG, et al. Consensus document on controversial issues for the treatment of infections of the central nervous system: bacterial brain abscesses. *Int J Infect Dis.* 2010; 14: 79-92.
4. Singh N, Husain S. Infections of the central nervous system in transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2000; 2: 101-11.
5. Mamelak AN, Obana WG, Flaherty JF, Rosenblum ML. Nocardial Brain Abscess: Treatment Strategies and Factors Influencing Outcome. *Neurosurgery.* 1994; 35: 622-31.
6. McNeil MM, Brown JM. The Medically Important Aerobic Actinomycetes: Epidemiology and Microbiology. *Clin Microbiol Rev.* 1994; 7: 357-417.
7. Uhde KB, Pathak S, McCullum I, Jannat-Khah DP, Shadomy SV, Dykewicz CA, et al. Antimicrobial-resistant Nocardia isolates, United States, 1995-2004. *Clin Infect Dis.* 2010; 51: 1445-8.
8. Pea F, Cojutti P, Pagotto A, Cristini F, Furlanut M, Viale P. Successful Long-Term Treatment of Cerebral Nocardiosis with Unexpectedly Low Doses of Linezolid in an Immunocompromised Patient Receiving Complex Polytherapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56: 3438-40.
9. Loeffler JM, Bodmer T, Zimmerli W, Leib SL. Nocardial Brain Abscess: Observation of Treatment Strategies and Outcome in Switzerland from 1992 to 1999. *Infection.* 2001; 29: 337-41.
10. Lin YJ, Yang KY, Ho JT, Lee TC, Wang HC, Su FW. Nocardial brain abscess. *J Clin Neurosci.* 2010; 17: 250-3.

# Varón de 62 con hemiparesia izquierda de una semana de evolución

Cantero Nieto, L; Arenas Miras, MM;  
Martínez Egea, I; Pasquau Liaño, J.  
Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

## Caso clínico

Nuestro paciente era un varón de 62 años con antecedentes personales de asma bronquial y ex-fumador hasta hace 8 años con una carga acumulada de 36 paquetes-año. Vivía en un cortijo donde tenía perros, gatos y pájaros. Estaba en tratamiento con inhaladores de budesonida/formoterol y montelukast sin presentar alergias farmacológicas.

Acude a urgencias por cuadro de pérdida de fuerza en hemicuerpo izquierdo de una semana de evolución junto con torpeza de mano izquierda y alteración de la deambulación, agudizada esta clínica el día de su visita a urgencias; asociando además episodio autolimitado hace mes y medio de alteración en la emisión del lenguaje.

Profundizando en la anamnesis, refería haber presentado hacía dos meses cuadro de dolor pleurítico en costado izquierdo, así como tos con expectoración blanquecina, sin fiebre asociada ni hemoptisis y no habiendo realizado en domicilio ningún tratamiento antibiótico; clínica que en el momento del ingreso no presentaba. Relataba además pérdida de peso de unos 8Kg en el último mes sin otra clínica desde el punto digestivo ni urinario. Tampoco refería extracciones dentales.

A la exploración, la tensión arterial era de 133/75 mmHg, frecuencia cardiaca de 80 latidos/min, temperatura de 36.3°C, saturación de oxígeno basal del 98% y frecuencia respiratoria de 16 respiraciones/min. Presentaba un buen estado general, estando consciente, orientado y alerta. En la exploración neurológica, el lenguaje era coherente sin rasgos disárticos ni disfásicos. Con PINLA, MOEC y campimetría por confrontación normal. No presentaba rigidez de nuca ni signos meníngeos destacando una disminución de fuerza en el hemicuerpo izquierdo de predominio proximal, siendo de 3/5 en miembro superior izquierdo y 4/5 en miembro inferior izquierdo. Tenía una extinción sensitiva en miembros izquierdos, con una marcha no atáxica. A la exploración de la orofaringe destacaba la ausencia de varias piezas dentales y múltiples caries. En la Auscultación cardiorrespiratoria solo destacaban algunos sibilantes en ambos campos pulmonares, con unos tonos cardiacos rítmicos y sin soplos audibles. La exploración abdominal era normal y en miembros inferiores solo



Imagen 1. Radiografía de tórax al ingreso.

llamaba la atención unos discretos edemas perimaleolares +/++, sin presentar lesiones cutáneas.

Entre las pruebas complementarias realizadas en urgencias se encontraban:

- Una analítica donde destacaba un hemograma con hemoglobina de 12 gr/dL con 13.200 leucocitos/uL (80.2% de neutrófilos y 14.7% de linfocitos) y 391.000 plaquetas. En la bioquímica, la función renal e iones estaban dentro de la normalidad y la coagulación era también normal, destacando únicamente un fibrinógeno de 644.7 mg/dL.
- Se realizó una radiografía de tórax (imagen 1) donde se visualizaba un aumento de densidad en lóbulo superior izquierdo con retracción hilar y pérdida de volumen de dicho pulmón.

- En el ECG el ritmo era sinusal con una frecuencia de 70 lpm, sin alteraciones de la repolarización.
- Finalmente se realizó también de urgencias un TAC craneal (Imagen 2) con y sin contraste intravenoso donde se aprecia una lesión a nivel frontoparietal derecha con edema asociado y captación de contraste en anillo.

#### Diagnóstico diferencial

En el diagnóstico diferencial de lesiones cerebrales que captan contraste en anillo, habría que tener en cuenta las siguientes causas:

#### Neoplasias

- Primarias o del SNC (supratentoriales): Glioblastomas, astrocitomas, linfoma del SNC.
- Secundarias: Metástasis, a tener en cuenta sobre todo en este paciente el origen pulmonar, por ser ex-fumador y la posibilidad de masa tumoral subyacente causante de la atelectasia de la radiografía de tórax. Otras neoplasias a tener en cuenta serían el melanoma, cáncer de origen gastrointestinal o carcinoma renal.

#### Infecciones

- Absceso cerebral, por contigüidad o por diseminación hematogena (dental, endocarditis, pulmonar...).
- Toxoplasmosis (más frecuente en pacientes immunodeprimidos)

#### Evolución

Después de los hallazgos en Urgencias, con la clínica neurológica establecida y la lesión objetivada en el TAC se decidió ingreso a cargo de Neurocirugía para estudio.

Al día siguiente del ingreso se procedió a realización de RMN (Imagen 3) con objetivo de dilucidar el origen de la LOE cerebral, donde se describía “una lesión redondeada de 2 x 2,1 x 2,5 cm localizada en las áreas posteriores del centro semiovado derecho, rodeada de extenso edema perilesional y que presenta una pared irregular de baja señal en las secuencias T2, con un centro que presenta baja señal en T1, intermedia la secuencia FlairT2 y alta en la secuencia spin eco potenciada en T2. La lesión presenta restricción de difusión y un patrón de metabolitos en el estudio espectroscopia en el que destaca la presencia de un gran pico de ácido láctico y ligera elevación de colina. El estudio de perfusión no muestra hallazgos que sugieran la presencia de angiogénesis neoformativa. Tras la adminis-

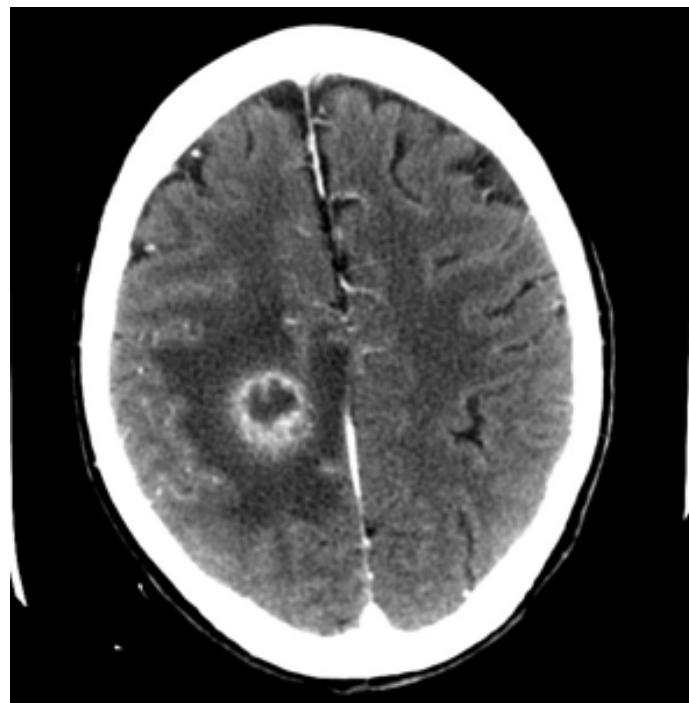


Imagen 2. TAC con/sin contraste iv al ingreso.

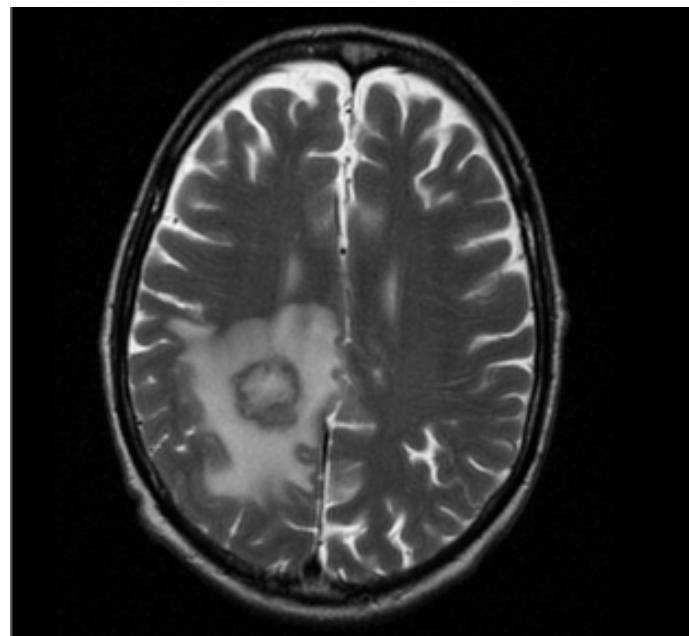


Imagen 3. RMN en T2 al día siguiente del ingreso.

tración de CIV presenta realce intenso de su pared delimitándose con claridad ciertas irregularidades de la misma. No se observan otras zonas de realce patológico intracranial. Los hallazgos descritos, salvo las irregularidades de la pared, sugieren un probable absceso cerebral.”

Tras dichos hallazgos se realizó un drenaje de la lesión por punción estereotáctica, cuyo material fue enviado a microbiología para su cultivo y se inició tratamiento antibiótico

empírico con Vancomicina a dosis de 1,5gr cada 12 horas iv. , Metronidazol 500 mg cada 12 horas iv y cefotaxima 2gr/8 horas iv.

El segundo día su estancia el planta el paciente presentó pico febril de 38.2°C por lo se trajeron hemocultivos venosos y se amplió el estudio en espera de los resultados del drenaje, solicitando una analítica general con marcadores tumorales, un ecocardiograma y un TAC toraco-abdomino-pélvico.

En la analítica general solo destacaba una VSG de 9 mm, con 17.700 leucocitos/uL, 90,2% de PMN y PCR de 0,6 mg/dl. Los marcadores tumorales (CEA 1,2, AFP 1,7, Ca 125, Ca 72,4, Ca 19,9, NSE, PSA y S100) fueron normales. En el ecocardiograma no había signos de endocarditis y el TAC toraco-abdomino-pélvico (imagen 4) fue informado como “lesión que afecta al lóbulo superior izquierdo con un patrón alveolar y con la presencia de áreas de necrosis y comunicación con el árbol bronquial en su interior. Existe afectación pleural y componente atelectásico. Se observan pequeñas adenopatías en mediastino superior, ventana aorto-pulmonar y para-traqueales derechas. A nivel abdominal no se aprecian alteraciones significativas salvo la existencia de herniación inguinal izquierda. Conclusión: la lesión torácica debe tener una etiología inflamatoria / infecciosa no pudiendo descartar radicalmente la posibilidad de patología tumoral”

Tras el inicio del tratamiento antibiótico fue remitiendo la clínica neurológica con una RMN craneal de control donde se fue reduciendo el tamaño del absceso y evidenciándose una pequeña colección supratentorial izquierda, que estaba presente en el estudio previo y que también había mostrado una reducción de su tamaño. Se recibieron los resultados microbiológicos, creciendo en el cultivo de absceso cerebral un *Streptococcus intermedius* sensible a penicilina (CMI menor 0,064), cefotaxima (CMI menor 0,064), vancomicina (CMI 1), y sensible a clindamicina, linezolid y daptomicina. El hemocultivo venoso fue negativo.

Además se realizó control radiológico de la lesión pulmonar mediante TAC de tórax que mostró una resolución prácticamente completa de la ocupación alveolar descrita, con presencia de atelectasia fibrótica o cicatricial del lóbulo superior izquierdo con bronquiectasias en su interior.

#### Diagnóstico final

Abscesos cerebrales por *Streptococcus intermedius* secundarios a neumonía cavitada.

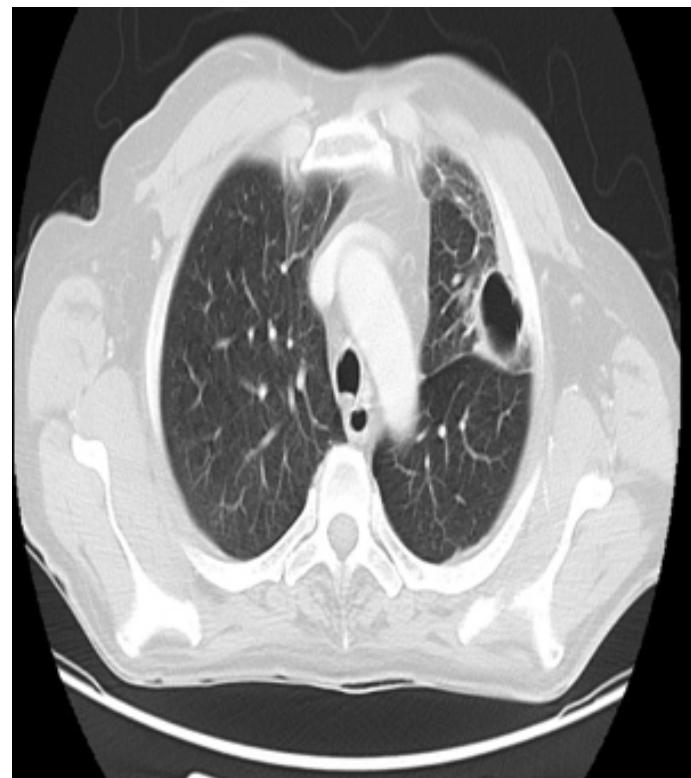


Imagen 4. Imagen de TAC torácico.

#### Discusión

Los abscesos cerebrales comprenden un conjunto de infecciones graves que son más frecuentes en pacientes inmunodeprimidos, o en pacientes a los que se realiza procedimientos invasivos craneales como cirugía, traumatismos, sinusitis, otitis con mastoiditis por contigüidad, siendo estos focos los más frecuentes en el 20-60% de los casos.

La etiología por diseminación hematogena, como en el caso de nuestro paciente, tiene como orígenes más frecuentes las infecciones respiratorias crónicas como un absceso pulmonar o un empiema, sobre todo en pacientes con bronquiectasias o fibrosis quística; infecciones cutáneas, pélvicas, intraabdominales, secundarios a dilatación esofágica o esclerosis endoscópica de varices, cardiopatías congénitas o shunt intrapulmonares y endocarditis infecciosa. Los microorganismos más frecuentemente encontrados son *Staphylococcus spp* y *Streptococcus spp*.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, suelen ser inespecíficas y de curso subagudo, por lo que es frecuente el retraso diagnóstico. El síntoma de presentación principal es la cefalea en el 69% de los casos (aunque este síntoma suele ser un motivo de consulta frecuente); presentando fiebre únicamente del 43 al 53% de los casos. Los déficit neurológicos focales se presentan en el 50% días o semanas después del inicio de la cefalea.

En cuanto al diagnóstico, a parte de las pruebas de imagen como TAC craneal y sobre todo RMN craneal por su mayor especificidad, es necesario contactar con neurocirugía para realización de una toma de muestra antes de iniciar el tratamiento antibiótico empírico si es posible. Actualmente la cirugía estereotáctica está dando buenos resultados con menores secuelas que la extirpación del absceso. Habrá sin embargo, situaciones en las que la necesidad de aspiración podría obviarse, como en el caso de abscesos que ocurren en el contexto de una bacteriemia, en cuyo caso el tratamiento iría dirigido al germe aislado en el hemocultivo. En otras ocasiones, el drenaje puede ser retrasado o no requerido, como en el caso de cerebritis sin presencia de necrosis cerebral o bien abscesos localizados en regiones vitales o inaccesibles. La aspiración siempre será preferida a la extirpación quirúrgica del absceso por las menores secuelas neurológicas de la primera. En la toma de muestras, es importante enviar muestras para estudio de aerobios y anaerobios, hongos y *Mycobacterium tuberculosis*. Además, en pacientes inmunocomprometidos, habrá que valorar la posibilidad de *Toxoplasma gondii*, *Listeria* y *Nocardia*.

Respecto al tratamiento antibiótico empírico, lo deseable es que se guíe por la etiología más probable y por el resultado del Gram si está disponible. Un aceptable tratamiento empírico, hasta resultados microbiológicos, sería el inicio de metronidazol (dosis de carga de 1gr iv seguida de 7,5 mg/Kg cada 8 horas iv) junto con cefotaxima (2 gr iv cada 4-6 horas). Para cobertura empírica *S. aureus* metilicilin-resistente (SAMR) se podría iniciar tratamiento con vancomicina (15-20 mg/Kg iv cada 8-12 horas), habiendo autores que han utilizado con buenos resultados fármacos como linezolid, daptomicina o cotrimoxazol. La duración del tratamiento antibiótico es prolongada, generalmente hasta 8 semanas, pudiendo reducirse la duración del mismo a 4-6 semanas si se ha realizado drenaje del mismo y con controles mediante TAC cada 10-15 días.

Es importante en casos como éste, plantear todas las posibilidades diagnósticas durante el estudio, incluyendo las neoplasias pulmonares al tratarse de un paciente ex-fumador con una lesión cavitada pulmonar, así como estar en contacto con el servicio de neurocirugía para el manejo óptimo del paciente.

### Bibliografía

1. Brouwer MC, Coutinho JM, Van de Beek D. Clinical characteristics and outcome of brain abscess: systematic review and meta-analysis. Neurology. 2014; 82:806-13.
2. Hakan T. Management of bacterial brain abscesses.
3. Brouwer MC, Tunkel AR, McKhann GM et al. Brain Abscess. N Engl J Med 2014;371:447-56. doi: 10.1056/NEJMra1301635.
4. Helweg-Larson J, Astradsson A, Richhall H. et al. Pyogenic brain abscess, a 15 year survey. BMC Infect Dis. 2012; 12: 332.
- Neurosurg Focus. 2008; 24 (6): E4.

# Síndrome confusional agudo y crisis comicial en varón de 47 años

Sánchez Berná, I; Fernández-Roldán, C;  
Moya Roldán, S; Hernández Quero, J.  
Hospitales Universitarios Virgen de las Nieves y San Cecilio. Granada.

## Caso clínico

Hombre de 47 años sin antecedentes personales de interés que llega al Servicio de Urgencias en transporte sanitario, sin acompañantes. Presenta un síndrome confusional agudo acompañado de fiebre de 38°C, no pudiendo establecer una cronología de los síntomas por la situación neurológica del paciente. En la exploración neurológica destacaba la mirada con nistagmo hacia la derecha e imposibilidad para mirar a la izquierda, así como pupilas midriáticas medias hiporreactivas, sin meningismo, y sin signos de hipertensión intracranal, con reflejo cutáneo-plantar indiferente, y sin otras alteraciones de interés. En el resto de la exploración física, cardiorrespiratoria, abdominal y de miembros, no existía ninguna alteración significativa en el momento de la valoración inicial. Ante la sospecha de infección del sistema nervioso central se inició tratamiento antibiótico empírico con ceftriaxona 2g cada 24 horas y aciclovir 800 mg cada 8 horas.

La analítica urgente solicitada a la llegada el paciente a Urgencias destacaba la leucocitosis de 21.650 células/ $\mu$ L con 80% neutrofilia, con normalidad de las otras dos series del hemograma. En la bioquímica presentaba una glucemia al azar de 169 mg/dL, con función renal e iones normales, así como PCR 2,5 mg/dL. Coagulación sin alteraciones. Gasometría venosa con pH 7.31, pCO<sub>2</sub> 36 mmHg, pO<sub>2</sub> 67 mmHg, HCO<sub>3</sub> 18.1 mEq/L, y lactato 5.2 mmol/L. Determinación de tóxicos en sangre, orina y jugo gástrico negativos. Se realizó un TAC craneal donde no se detectaron alteraciones significativas.

Con estos resultados se procedió a la realización de una punción lumbar, con salida de un líquido cefalorraquídeo claro, con presión normal, con los siguientes datos en la citoquímica: proteínas 133 mg/dL, glucosa 77 mg/dL, leucocitos 77 con 94% mononucleares, 3 hematíes.

Estando aún en Urgencias, el paciente presenta empeoramiento brusco del estado general por lo que se traslada a Sala de Críticos, donde sufre una crisis parcial tónico-clónica en miembro superior izquierdo con generalización secundaria, que cedió tras la administración de 10 mg de diazepam intravenoso. Tras el episodio comicial, en situación de coma con estado postcrítico, presenta 6 puntos en la escala de Glasgow por lo que se decide intubación

orotraqueal, conexión a ventilación mecánica e ingreso en UCI, donde precisa además de empleo de drogas vasoactivas por inestabilidad hemodinámica (presión arterial sistólica 80 mmHg).

Durante su estancia en UCI el paciente recobró la estabilidad hemodinámica con el empleo de noradrenalina, tolerando la progresiva retirada de la misma hasta su suspensión. De igual modo se produjo una mejoría progresiva del nivel de conciencia, que permitió retirar la ventilación mecánica y extubar, con progresiva mejoría del nivel cognitivo hasta alcanzar Glasgow 15. Se mantuvo la pauta antibiótica iniciada en Urgencias y se inició tratamiento con fenitoína.

## Diagnóstico diferencial

Ante un paciente con un síndrome confusional agudo, focalidad motora y fiebre el primer diagnóstico a considerar, por su gravedad e implicación pronóstica, es la existencia de una infección del sistema nervioso central, fundamentalmente del tipo encefalitis. En nuestro medio, en pacientes inmunocompetentes, destacan las encefalitis virales, siendo la causa más frecuente la secundaria a enterovirus, y la de mayor morbimortalidad la infección por virus herpes simple tipo 1, no pudiendo descartar otros agentes virales como el virus Toscana, virus de la varicela-zóster, etc. Existen otras causas destacables de meningoencefalitis con líquido claro, como pueden ser algunas infecciones bacterianas (*Mycobacterium tuberculosis*, *Treponema pallidum*, etc) o fúngicas, o bien causas no infecciosas como son las paraneoplásicas, secundarias a fármacos, trombosis venosas de senos subdurales, o las asociadas a enfermedades sistémicas inmunomediatas (lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Behcet, sarcoidosis, etc) o vasculitis.

## Evolución

Dada la evolución satisfactoria del paciente en UCI, sin recidiva de la actividad convulsiva, se trasladó a planta de hospitalización de la Unidad de Enfermedades Infecciosas. En la exploración neurológica detallada realizada en ese momento destacaba la existencia de una anisocoria, con pupila derecha midriática, escasamente reactiva a la

luz y moderadamente a la acomodación, con resto de pares craneales normales; persistía cierta paresia 2/5 de la musculatura extensora de mano derecha, estando afecto el supinador de dicho lado con preservación del triceps y siendo normales los músculos dependientes de cubital y mediano derechos; reflejos osteotendinosos vivos; reflejo cutáneo-plantar flexor bilateral; sensibilidad vibratoria algo disminuida en tobillos, dismetría dedo-nariz bilateral moderada, así como marcha moderadamente atáxica, con apertura de base de sustentación, siendo la marcha en tandem imposible sin ayuda; Romberg negativo. El resto de la exploración física no mostraba ninguna alteración de interés.

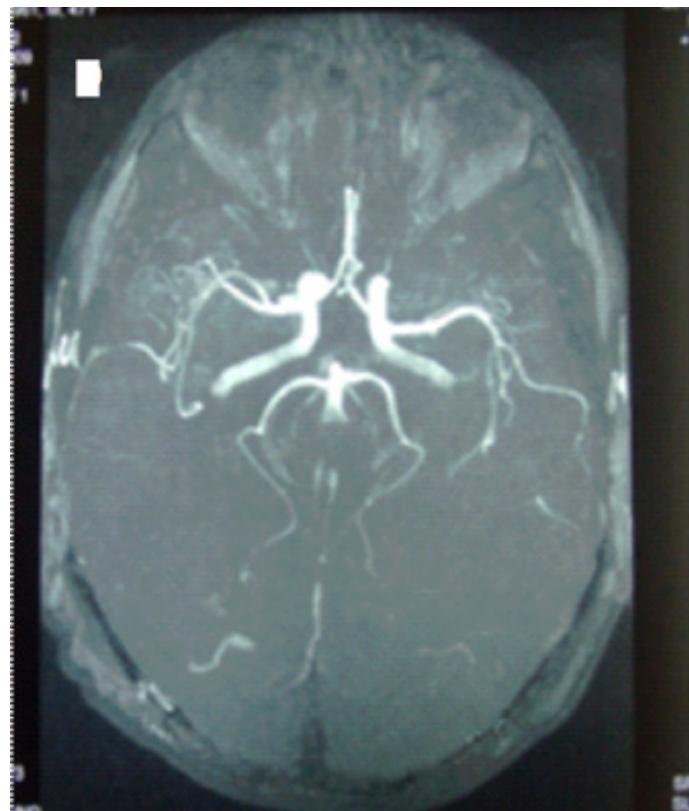
Durante su estancia en planta se solicitó ecocardiografía transtorácica, sin alteraciones estructurales significativas ni signos de endocarditis infecciosa. Hemocultivos venosos extraídos a su llegada a Urgencias negativos. Se realizó igualmente una resonancia magnética nuclear cerebral con captación leptomeníngea de contraste, sin alteraciones parenquimatosas; en la angio-resonancia del polígono de Willis se objetivó la existencia de un aneurisma sacular de 3mm a nivel de la arteria cerebral media izquierda (Figuras 1 y 2). El estudio electroencefalográfico mostraba una actividad focal theta rítmica intermitente temporal derecha. El estudio microbiológico solicitado en Urgencias del líquido cefalorraquídeo fue negativo, tanto el cultivo habitual como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de virus herpes simple (VHS) 1 y 2, enterovirus y virus varicela-zoster.

Además, se solicitó serología de lúes con el siguiente resultado: RPR 1/128, sífilis Ig G + Ig M positivo, y FTA-ABS positivo. Ante estos hallazgos se realizó nueva punción lumbar con persistencia de la hiperproteinorraquia y pleocitosis con predominio de mononucleares, negatividad de nueva PCR de VHS, y detección de RPR positiva en líquido cefalorraquídeo.

Con el diagnóstico de neurolúes, dado que el paciente era alérgico a penicilina y no había opción de realizar terapia desensibilizadora, se mantuvo el tratamiento con ceftriaxona durante 14 días, con mejoría clínica marcada del paciente, con normalización pupilar, si paresias residuales ni nuevos episodios convulsivos, motivo por el que se procedió al alta hospitalaria con seguimiento estrecho en consulta para monitorización de respuesta al tratamiento.

#### Diagnóstico final

Neurolúes: meningitis sifilitica versus sífilis meningovascular.



Figuras 1 y 2. Angio RNM que muestra aneurisma sacular de arteria cerebral media izquierda de 3 mm.

#### Discusión

La afectación del sistema nervioso central por la sífilis se denomina neurolúes. La invasión neurológica por las espiroquetas se produce por vía hemática de forma precoz en hasta el 80% de los pacientes infectados de lúes, la mayoría de los cuales aclaran la bacteria del líquido cefalorraquídeo sin tratamiento antibiótico. De este modo, el 20% de los pacientes infectados por lúes desarrollan una neurosí-

filis asintomática, un pequeño porcentaje de los cuales desarrollan manifestaciones clínicas (en la era preantibiótica este porcentaje ascendía hasta el 6%, siendo en la actualidad mucho más infrecuentes).

Las manifestaciones neurológicas de la neurosífilis pueden aparecer en cualquier fase de la enfermedad, motivo por el que en 2005 los *Centers for Disease Control* (CDC) eliminaron los conceptos de lúes secundaria y terciaria en la afectación neurológica y propugnaron la distinción entre formas precoces y tardías. Entre las manifestaciones de la *neurosífilis precoz* se distingue: neurolúes asintomática, que suele detectarse en fases iniciales de la infección ante alteraciones citoquímicas y test no treponémicos positivo en LCR; meningitis sifilítica, donde las alteraciones citoquímicas y microbiológicas se asocian a un síndrome meníngeo; sífilis ocular, con afectación de cualquier estructura ocular asociada o no a meningitis; otosífilis, afectación de cualquier estructura ótica asociada o no a meningitis; y sífilis meningo-vascular, donde se produce una arteritis infecciosa asociada al cuadro meníngeo y que ocasiona trombosis local y accidente cerebrovascular secundario. Por otra parte, entre las *formas tardías* se encuentra: parálisis general, consistente en una demencia rápidamente progresiva; y tabes dorsal, donde se asocia ataxia sensitiva por afectación de cordones posteriores medulares y dolor neuropático generalizado. Es importante destacar, tal y como ocurrió en nuestro paciente, la típica afectación oftalmológica que puede aparecer en la neurosífilis: la pupila de Argyll Robertson, que consiste en la abolición del reflejo fotomotor directo y consensuado manteniendo el reflejo de acomodación; si bien podemos encontrarla en otras enfermedades, su presencia en un paciente como el nuestro es bastante sugerente de enfermedad sifilítica.

Para el diagnóstico de neurolúes, se recomienda la realización de punción lumbar a todos los pacientes diagnosticados de sífilis que presentan síntomas neurológicos. Es típico encontrar un líquido cefalorraquídeo con aumento del número de células y proteínas, asociados a un test no treponémico (VDRL o RPR) positivo. Los hallazgos radiológicos suelen ser bastante inespecíficos.

La pauta antibiótica de elección en el tratamiento de la neurosífilis, tanto precoz como tardía, es la penicilina G 18-24MU diarias repartidas en 6 dosis, o bien en infusión continua durante 10 a 14 días. En pacientes alérgicos a penicilina, estaría indicado realizar pauta de desensibilización por personal experto en Alergología y, en caso de no ser posible, como era nuestro caso, se realiza tratamiento con ceftriaxona 2g cada 24 horas también durante 10 a 14 días, habiendo menos experiencia con esta pauta por lo que se suele recomendar una vigilancia más estrecha

del paciente. Se recomienda una monitorización mediante examen neurológico y punción lumbar entre 3 y 6 meses tras el tratamiento para valorar evolución citoquímica y serológica en el líquido cefalorraquídeo hasta la negativización de los mismos, previéndose la primera en los 6 meses iniciales y la segunda a lo largo de los 2 años siguientes, recomendándose pautas de retratamiento en caso de que no se consigan estos resultados.

Como conclusión debemos destacar la importancia de iniciar tratamiento antibiótico empírico precoz ante cualquier caso de infección del sistema nervioso central, siendo en este paciente fundamental considerar la etiología herpética por el mal pronóstico asociado a la misma, sin poder descartar otras causas menos frecuentes, como la sífilis. De igual modo un correcto diagnóstico etiológico nos permitirán establecer una pauta terapéutica óptima y un seguimiento mucho más exhaustivo del paciente.

### Bibliografía

1. Huang C, Morse D, Slater B, Anand M, Tobin E, Smith P et al. Multiple-year experience in the diagnosis of viral central nervous system infections with a panel of polymerase chain reaction assays for detection of 11 viruses. Clin Infect Dis 2004;39:630-5.
2. Vinuesa García D, Muñoz Medina L, Peña Monje A, y Hernández Quero J. Protocolo diagnóstico y tratamiento empírico de las encefalitis. Medicine 2006; 9: 3545-3548.
3. Tinoco Racero I, Pérez Cano R, Martín Aspas A. Encefalitis. Concepto: Clasificación. Etiopatogenia. Clínicas. Pronóstico. Terapéuticas. Medicine 2003; 8: 5242-5246.
4. Radolf JD, Tramont EC, Salazar JC. Syphilis (Treponema pallidum). En: Mandell, Douglas, Bennett's, Editores. Principles and Practice of Infectious Diseases. 8º ed. Elsevier; 2015. P.2684-2709.
5. Ghanem KG. Review: Neurosyphilis: A historical perspective and review. CNS Neurosci Ther 2010; 16:e157-68.
6. Workowski KA, Berman S; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. MMWR Recomm Rep 2010;59(RR-12):1-110.
7. Marra CM. Neurosyphilis. [Monografía en Internet]. Walthman (MA): UpToDate 2015 Marzo [acceso 2 de mayo de 2015]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>



# **CAPÍTULO 5**

## **INFECCIONES DE PIEL, PARTES BLANDAS Y PIÉ DIABÉTICO**

# Dolor, lesiones purpúricas y necrosis en miembros inferiores tras cirugía por hernia discal lumbar

Moreno Rosauro, JM; Sillero Herrera, A;

García Romero, P; Corzo Delgado, JE.

Hospital Universitario de Valme. Sevilla

## Caso clínico

Paciente varón de 51 años con antecedentes de Vasculitis de Takayasu y criterios analíticos de síndrome antifosfolípido en tratamiento con prednisona 5 mg/día y Azatioprina 150 mg/día que ingresa en nuestro hospital por una lumbociatalgia izquierda refractaria a tratamiento médico secundaria a una hernia discal L5-S1 decidiéndose intervención por Traumatología que realiza una hemilaminectomía izquierda L5 con foraminotomía S1 y discectomía L5-S1.

A las 72 horas de la cirugía el paciente comienza con dolor severo y tumefacción de miembro inferior izquierdo distal a la rodilla, objetivándose lesiones cutáneas pretibiales de coloración violácea y algunas lesiones aisladas de aspecto equimótico. El cuadro se hizo extensivo a la pierna contralateral donde desarrolló también lesiones de aspecto purpúrico sin antecedente traumático que evolucionaron a placas necróticas y flictenas. Al mismo tiempo el paciente comenzó con un exudado sero-sanguinolento a nivel de la herida quirúrgica así como un deterioro progresivo del estado general con hipotensión (90/60 mmHg), oliguria y deterioro analítico con insuficiencia renal aguda (creatinina 1.7 mg/dl), plaquetopenia (70.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>), anemia (hemoglobina 10 mg/dl), coagulopatía y elevación de reactantes de fase aguda (proteína C reactiva 244 mg/L y procalcitonina 11.81 ng/ml). Se solicitó una valoración por Cirugía Vascular, se realizaron hemocultivos y cultivos de la herida quirúrgica y se inició cobertura con antibioterapia de amplio espectro con cefepime y linezolid a las 24 horas de inicio de los síntomas, decidiéndose aumentar la cobertura a imipenem y linezolid tras 24 horas del inicio del tratamiento ante la tórpida evolución del cuadro. En sendos aspirados de la lesión cutánea y de la herida quirúrgica se detectó un bacilo Gram negativo (BGN).

## Diagnóstico diferencial

Nos encontramos ante un paciente con un deterioro del estado general con una intervención lumbar reciente y una aumento de tamaño miembros inferiores junto con lesiones equimóticas, purpúricas y evolutivamente con zonas necróticas. Ante estos hallazgos nos planteamos funda-



Imagen 1. Primera cura quirúrgica de la úlcera.

mentalmente dos posibles orígenes, uno infeccioso y otro autoinmune. El paciente presenta un contexto de autoinmunidad con una vasculitis de grandes vasos (Takayasu). En vista del deterioro del estado general, las alteraciones analíticas (anemia, trombopenia, coagulopatía, fallo renal) y las lesiones purpúricas habría que descartar la presencia de un síndrome hemolítico-urémico (SHU) o una púrpura trombótica Trombocitopénica (PTT) así como una afectación vasculítica de pequeño vaso (vasculitis de hipersensibilidad o poliangeitis microscópica).

También habría que descartar la presencia de trombosis venosa profunda (TVP) dado que el paciente presenta criterios analíticos de un síndrome antifosfolípido.

De forma alternativa habría que pensar en un origen infeccioso del cuadro pudiéndose tratar en ese caso de una sepsis grave con fracaso multiorgánico secundaria a una infección de la herida quirúrgica, que presenta un exudado en el que se detecta un BGN, pudiendo estar las lesiones en miembros inferiores causadas por una afectación de partes blandas a distancia.

## Evolución

La evolución clínica del paciente fue tórpida precisando una limpieza quirúrgica urgente de la herida lumbar a las 72 horas del inicio de los síntomas así como posterior ingreso en UCI con necesidad de soporte hemodinámico. Fue valorado por Cirugía Vascular que descartó la pre-

sencia de TVP, se descartó analíticamente la presencia de hemólisis (haptoglobina normal, test coombs negativo y frotis sin esquistocitos) y creció en todos los cultivos (hemocultivos, cultivo de la herida quirúrgica y de las flictenas del miembro inferior izquierdo) una *Pseudomonas aeruginosa* multisensible. Con tratamiento antibiótico dirigido y el resto de medidas el paciente presentó una clara mejoría con resolución del cuadro sistémico y desaparición del exudado de la herida quirúrgica y de las lesiones del miembro inferior derecho. Sin embargo tras su vuelta a la planta de Enfermedades Infecciosas las lesiones de la pierna izquierda aumentaron de tamaño con extensas áreas de necrosis y cultivos repetidos positivos para *Pseudomonas aeruginosa* con el mismo perfil de resistencia. Tras más de 15 días de tratamiento antibiótico dirigido sin cambios sustanciales en las lesiones de la pierna se decidió realizar un desbridamiento quirúrgico intensivo de las lesiones dejando al descubierto gran pérdida de sustancia (imagen 1), requiriendo dos nuevos desbridamientos en quirófano. En vista de la pérdida de sustancia y de la insuficiente respuesta a las curas en planta se decidió el inicio de una terapia con sistema de vacío cerrado (terapia VAC) de todas las lesiones (imagen 2). En dos semanas con la terapia VAC y continuando con la antibioterapia dirigida se negativizaron los cultivos de la herida y apareció abundante tejido de granulación (imagen 3). Finalmente se valoró por el Servicio de Cirugía Plástica del Hospital de referencia y se trasladó, tras tres meses de hospitalización, al paciente para realización de un autoinjerto cutáneo con buena evolución posterior.

#### Diagnóstico final

1. Sepsis grave con fallo multiorgánico secundario a infección precoz de herida quirúrgica por *Pseudomonas aeruginosa* en paciente inmunodeprimido.
2. Fascitis necrotizante en miembro inferior izquierdo por implantación metastásica de *Pseudomonas aeruginosa*.

#### Discusión

La fascitis necrotizante es una infección rara pero fatal, caracterizada por la rápida progresión de la necrosis de la fascia, piel, tejido blando y músculo, en pared abdominal, extremidades y zona perineal más frecuentemente (1). También se ha visto este tipo de infección en la zona facial, siendo esta presentación mucho más rara. (9)

Lo más común es una infección polimicrobiana, hallándose en cultivo cocos gram positivos como estreptococo grupo A, *Staphylococcus aureus*; enterococos y enterobacterias gram negativas. También microorganismos como *Clostridium*, *Vi-*



Imagen 2. Terapia VAC sobre la úlcera.



Imagen 3. Última cura.

*brio vulnificus* y *Bacteroides fragilis*, *Klebsiella*, *E. coli* han sido implicados, así como *Pseudomonas aeruginosa* (1). Sin embargo, la infección monomicrobiana por *Pseudomonas* causante de fascitis necrotizante es muy rara (2).

Se describen como factores predisponentes estados de inmunosupresión, como neoplasia maligna en tratamiento con o sin neutropenia, muy frecuentemente hematológica, diabetes mellitus, alcoholismo, desnutrición e infancia. (2) (3)

También se han visto otros factores como obesidad (4) y cirugía o traumatismo previo como puerta de entrada del microorganismo (a veces rasguños triviales) (5) (6). Se han descrito casos de asociación con toma de anti-inflamatorios no esteroideos, no como factor que aumente el riesgo, pero sí que su uso puede enmascarar los síntomas y retrasar el diagnóstico (8). La adquisición de *Pseudomonas aeruginosa* se ha relacionado con baños en agua contaminada, contacto con ambientes húmedos como fregaderos, bañeras, etc (7). Las manifestaciones clínicas incluyen fiebre, dolor, edema, eritema, ampollas hemorrágicas y finalmente necrosis de la piel y fascia que conduce a sepsis. La localización más frecuente fue la región inguinal en el que la infección pro-paga a menudo hasta la pared abdominal y debajo de la región femoral hasta el nivel de la rodilla (5). Se ha visto un aumento de incidencia de inflamación retroperitoneal y cavidad abdominal predominantemente en mujeres, atribuido a su anatomía genital (8).

Las complicaciones graves de la fascitis necrotizante, incluyendo shock séptico y fallo multiorgánico, requieren de medidas activas de reanimación, terapia antimicrobiana y desbridamiento quirúrgico agresivo temprano (1). Para ello es necesario un diagnóstico precoz del cuadro. La resonancia magnética es la técnica que mayor sensibilidad aporta para este tipo de infección (3), aunque de ninguna manera habría que esperar a la confirmación del diagnóstico para instaurar el tratamiento.

En cuanto al tratamiento antibiótico debe de establecerse prontamente (menos de 1 hora) empezando por antibióticos empíricos de amplio espectro en combinación (meropenem/imipenem, linezolid, piperacilina/tazobactam, cefalosporinas de tercera generación, aminoglucósidos), ajustando posteriormente según resultados del antibiograma. Tener en cuenta si en las medidas para el fallo multiorgánico se ha instaurado una terapia de reemplazo renal continua, pues muchos fármacos antimicrobianos se eliminan por estas terapias, por lo tanto sería necesario en esos casos monitorizar niveles (2). En algunos casos también se ha añadido al tratamiento dosis elevadas de corticoides (9). Tiene mucha importancia en esta infección el tratamiento quirúrgico precoz, retrasar la cirugía más de 24 horas pue-

de aumentar la mortalidad un 35-53%, y un retraso de 3 días supone una mortalidad del 100%. En algunos casos se ha sustituido el desbridamiento radical por drenaje e incisión, siendo también efectivo y seguro, sobre todo en pacientes con situación de shock séptico complicado y trastornos de la coagulación (2).

La tasa de mortalidad reportada en la literatura es muy variable 9-70%, en función del diagnóstico e instauración de medidas terapéuticas precoces.

### Bibliografía

1. Zhao GJ, Hong GL, Liu JQ, Lu Y, Lu ZQ. Septic shock due to community-acquired *Pseudomonas aeruginosa* necrotizing fasciitis: A case report and literature review. *Exp Ther Med* 2014;7:1545-8.
2. Emmett C, Kane G. Necrotising fasciitis caused by *P aeruginosa* in a male patient with chronic lymphocytic leukaemia. *BMJ Case Rep* 2013;2013. doi: 10.1136/bcr-2012-008133
3. Ahmed S, Ali SR, Samani ZA. *Pseudomonas Necrotizing Fasciitis in an Otherwise Healthy Infant*. *Case Rep Infect Dis* 2012;2012:517135. doi: 10.1155/2012/517135
4. Czymek R, Frank P, Limmer S, Schmidt A, Jungbluth T, Roblick U et al. Fournier's gangrene: is the female gender a risk factor? *Langenbecks Arch Surg* 2010; 395: 173-80.
5. Arifi HM, Duci SB, Zatriqi VK, Ahmeti HR, Ismajli VH, Gashi MM, et al. A retrospective study of 22 patients with necrotising fasciitis treated at the University Clinical Center of Kosovo (2005–2010). *Int Wound J* 2013; 10: 461-5.
6. Saw A, Kwan MK, Sengupta S. Necrotising fasciitis: a life-threatening complication of acupuncture in a patient with diabetes mellitus. *Singapore Med J* 2004; 45: 180-2.
7. Kappers MH, van der Klooster JM, Ouwendijk RJ, Dees A. Community-acquired necrotizing fasciitis due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Intensive Care Med*. 2006; 32: 1093-4.
8. Souyri C, Olivier P, Grolleau S, Lapeyre-Mestre M. Severe necrotizing soft-tissue infections and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Dermatol* 2008;33: 249-55.
9. Rodríguez-González F, Marrero-Saavedra D, Rutllán-Civit J, Cabrera-Vargas E, Martínez-Quintana E. Ocular necrotizing fasciitis due to *Pseudomonas aeruginosa* in a non-neutropenic patient. *Saudi J Ophthalmol* 2013; 27: 281-82.

# Mujer de 69 años con celulitis ampollosa

Sánchez-Berná, I; Fernández-Roldán, C;  
Javier-Martínez, R; López-Ruz, MA.  
Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

## Caso clínico

Mujer de 69 años de edad, con antecedentes personales de hipertensión arterial, poliartrosis y tuberculosis pulmonar en la infancia, no fumadora ni bebedora, y sin otros hábitos tóxicos. En tratamiento habitual con furosemida 40 mg cada 24 horas, atenolol 25 mg cada 24 horas, enalapril 10 mg cada 24 horas y analgésicos de forma ocasional. Vive en área urbana, sin antecedentes de viajes, contacto con animales, consumo de alimentos caseros o lácteos no higienizados ni relaciones sexuales de riesgo.

Refiere la aparición hace 10 días de una placa numular enrojecida, dolorosa y con aumento de temperatura local de unos 2 centímetros de diámetro mayor en región pretibial izquierda, motivo por el que consultó en Atención Primaria donde le prescribieron tratamiento con cloxacilina 500 mg cada 6 horas por vía oral durante 7 días. La evolución clínica, pese al tratamiento indicado, no fue satisfactoria, produciéndose un aumento progresivo de la lesión hasta extenderse por toda la pierna (de tobillo a rodilla), con aparición de pequeñas pústulas subcentimétricas satélites dispersas por todo el contorno de la lesión principal. En los 3 últimos días, habiendo cumplido la antibioterapia prescrita por su médico, las pústulas aumentaron de tamaño y evolucionaron hasta hacerse vesículas a tensión de aspecto necrohemorrágico, motivo por el que la paciente decide consultar en el Servicio de Urgencias Hospitalarias. En la anamnesis dirigida por órganos y aparatos que se realiza a la paciente a su llegada al Servicio de Urgencias negaba antecedente traumático local, picadura o lesión cutánea local con anterioridad al episodio actual. Por otra parte, destacaba la asociación en los 3 días previos de fiebre de hasta 37,5º centígrados, habiéndose detectado un pico febril aislado de 38º centígrados hacia 48 horas. No se obtuvo ningún otro síntoma de interés en el resto de la anamnesis realizada.

En la exploración física la paciente presentaba tendencia a la hipotensión arterial (95/57 milímetros de mercurio), con frecuencia cardiaca de 58 latidos por minuto, manteniéndose afebril (36,7º centígrados). Mantenía buen estado general, consciente y orientada en las tres esferas, colaboradora. La paciente presentaba sobrepeso, adecuada hidratación y buena perfusión distal. Saturación de oxígeno



Figura 1. Celulitis ampollosa en miembro inferior izquierdo. A: región pretibial; B: región gemelar.

del 96% sin oxigenoterapia, aunque con ligera taquipnea de 22 respiraciones por minuto. Buena tolerancia al decúbito, sin ingurgitación venosa yugular. En la auscultación cardiorrespiratoria los ruidos cardiacos eran ritmicos y sin soplos, con murmullo vesicular conservado en todos los campos pulmonares con discretos crepitantes de despegamiento bibasales. En la exploración abdominal el abdomen era depresible, no doloroso y sin peritonismo, con ruidos intestinales normales, y percusión normal. El miembro inferior izquierdo presentaba una placa de celulitis que se extendía desde el tobillo al tercio superior de la pierna, no

alcanzando rodilla, con pústulas subcentimétricas satélites dispersas, así como ampollas necrohemorrágicas a tensión de contenido purulento; no existía crepitación local con la palpación, ni signos sugerentes de síndrome compartimental, con buenos pulsos periféricos (Figuras 1A y 1B). El miembro inferior derecho no presentaba alteraciones. En la inspección del resto de piel y faneras no se detectó ninguna alteración significativa.

En las pruebas complementarias realizadas a la paciente en el Servicio de Urgencias destacaba la existencia de leucocitosis de 16690 células/uL con neutrofilia del 91,4%, con normalidad de las otras dos series del hemograma. En la bioquímica presentaba una función renal e iones normales, perfil hepático y coagulación normales, proteínas totales de 6,1 g/dL, LDH 457 U/L, CPK 16 U/L, PCR 18,8 mg/dL, procalcitonina normal (<0,05 ng/mL) y ácido láctico 2,2 mEq/L. Se realizó una tomografía axial computerizada (TAC) de la pierna izquierda, detectándose tumefacción importante con aumento de densidad e infiltración por líquido de la grasa subcutánea pero sin afectación de estructuras profundas, no apreciándose tampoco la presencia de gas en los tejidos blandos.

Una vez valorados todos los datos expuestos, se realizaron sendos aspirados del contenido de 2 ampollas para realización de cultivo microbiológico, y se procedió al ingreso de la paciente en planta para vigilar evolución y completar estudio, iniciándose tratamiento antibiótico empírico con meropenem 1g cada 8 horas y linezolid 600 mg cada 12h, ambos administrados por vía intravenosa, e indicándose curas locales y reposo relativo con elevación del miembro.

### Diagnóstico diferencial

La celulitis es una infección de la piel que se extiende hasta el tejido celular subcutáneo, manifestándose clínicamente como áreas de edematización cutánea, eritema, dolor y calor locales, pudiendo aparecer en algunos pacientes vesículas o equimosis. Los agentes microbiológicos implicados con mayor frecuencia en la etiología de la celulitis son el *Staphylococcus aureus* y los estreptococos beta-hemolíticos como el *Streptococcus pyogenes*. Más infrecuentes son otras etiologías como los bacilos gram negativos, *Streptococcus pneumoniae*, etc, pudiendo también considerar como posibles agentes causales en nuestra paciente ante la asociación de ampollas necrohemorrágicas, los clostridios u otros anaerobios del tipo *Bacteroides*, *Peptostreptococci*, etc.<sup>1</sup> No obstante hay que tener presente que la mayoría de los microorganismos pueden causar una celulitis si el inóculo bacteriano es suficientemente alto.

Es importante destacar el hecho de que la identificación

del germe causal de la celulitis no suele ser fácil, ya que la rentabilidad de los cultivos es bastante escasa, siendo positivos en menos del 5% de los hemocultivos, del 5 al 40% de los cultivos de aspirado, y del 20 al 30% de los cultivos de biopsia *punch*.

### Evolución

Durante los primeros días de ingreso hospitalario la paciente permaneció afebril, con estabilidad hemodinámica y sin incidencias clínicas destacables. En la analítica general solicitada al ingreso se objetivó la persistencia de la leucocitosis con descenso de la neutrofilia al 82,2% y descenso de los reactantes de fase aguda, con PCR a las 48 horas de 9,6 mg/dL, sin ninguna otra alteración destacable en la función hepatorrenal, iones ni perfil lipídico, y hemoglobina glicosilada de 5,9%.

Al quinto día de ingreso en planta el Servicio de Microbiología informa del aislamiento en los dos cultivos de exudado de las ampollas extraídos en Urgencias de *Nocardia spp*, notificando pocos días después que se trataba de una *Nocardia abscessus* sensible a claritromicina (CMI 1), moxifloxacino (CMI 0,75), amoxicilina-clavulánico (CMI 0,75), cefotaxima (CMI 2), tobramicina, amikacina (CMI 0,25), septrim (CMI 0,012), linezolid (CMI 0,5), con sensibilidad intermedia a tetraciclina (CMI 2), y resistente a ciprofloxacino. Desde un punto de vista terapéutico se decidió mantener en biterapia con linezolid 600 mg cada 12 horas y trimetoprim 320 mg/ sulfametoazol 1600 mg cada 8h por vía intravenosa durante 15 días, pasando posteriormente a trimetoprim/sulfametoazol en monoterapia. La paciente presentó intolerancia gastrointestinal a trimetoprim/sulfametoazol, refractaria a tratamiento médico, por lo que se decidió continuar tratamiento con moxifloxacino 400 mg cada 24 horas. Se completó un mes de tratamiento antibiótico por vía intravenosa, asociado a las curas locales correspondientes, con reducción progresiva de los signos flogóticos y sin complicaciones destacables locales ni sistémicas. Ante el aislamiento microbiológico de *Nocardia abscessus* se realizó un amplio estudio para despistaje de inmunodepresión, solicitando serologías de VIH y virus hepatotropos, marcadores tumorales, inmunoglobulinas, proteinograma, beta-2-microglobulina, poblaciones linfocitarias, autoinmunidad sistémica (ANAs, screening de ENAs y DNA), ECA y Mantoux, siendo todos ellos negativos.

Paralelamente se realizó un estudio de extensión de la nocardiosis, realizándose TAC torácico y RMN cerebral en los que se descartaba afectación pulmonar y neurológica. Una vez recibido el tratamiento antibiótico específico por vía intravenosa durante cuatro semanas y completado el

estudio complementario, se procedió al alta hospitalaria con el diagnóstico de nocardiosis cutánea primaria, recomendándose continuación del tratamiento con moxifloxacino 400 mg cada 24 horas por vía oral durante tres meses más y revisión en consultas externas.

### Diagnóstico final

Nocardiosis cutánea primaria.

### Discusión

*Nocardia spp* es un actinomiceto, bacteria gram positiva aerobia, de la que se han descrito unas 80 especies de las cuales aproximadamente 30 son patógenas para el ser humano<sup>2-4</sup>. Son bacterias ubicuas, saprófitos ambientales, que se aíslan en el suelo, materia vegetal en descomposición o en el agua.

Suelen penetrar en el ser humano por inhalación o por inoculación directa en piel, siendo muy infrecuente la infección secundaria a ingesta. La primera barrera que ofrece el organismo a la infección es la integridad de la piel y mucosas, por lo que cualquier alteración de las mismas justifica mayor susceptibilidad a la infección. La respuesta inmune humoral desempeña una protección limitada frente a *Nocardia spp*, siendo la inmunidad celular el elemento fundamental de defensa. De este modo, aunque hasta en un tercio de los pacientes que sufren nocardiosis no se detectan factores de riesgo predisponentes, en la mayoría de los afectados existe cierto grado de inmunodepresión celular: infección por VIH con inmunodepresión profunda (menos de 100 CD4 totales/mL), receptores de trasplante de órgano sólido durante el primer año tras el mismo, neoplasia activa, enfermedades autoinmunes, enfermedad granulomatosa crónica, corticoterapia crónica, enolismo o malnutrición<sup>4-7</sup>.

Las manifestaciones clínicas de la infección por *Nocardia spp* suelen tener un curso subagudo y ser bastante inespecíficas, siendo muy frecuente la capacidad de diseminación del germe (Tabla 1), con especial tropismo neurológico<sup>5</sup>. El órgano que se afecta con más frecuencia es el pulmón, hasta en un 75% de los casos, habitualmente de forma primaria por entrada directa del germe por inhalación, pudiendo presentar un curso clínico agudo, subagudo o crónico con fiebre, tos, expectoración, dolor torácico, hemoptisis, etc. En más de la mitad de los pacientes se produce una diseminación por vía hemática de la *Nocardia spp* desde el pulmón a otras localizaciones, con predilección por el sistema nervioso central<sup>14,5,7</sup>.

Hasta en el 25% de los pacientes con nocardiosis existe

Localizaciones más frecuentes de la infección por <i>Nocardia spp</i> <sup>5</sup> .			
LOCALIZADA	PULMONAR	39%	
	CUTÁNEA	8%	
	Otra localización de forma aislada, con foco primario no identificable	Sistema nervioso central Otras: ojo, hueso, etc.	9% 12%
DISEMINADA (al menos 2 localizaciones afectadas)	Afectación pulmonar	75%	
	Afectación cutánea	25%	
	Afectación neurológica	44%	

Tabla 1. Localizaciones más frecuentes de la infección por *Nocardia spp*.

una afectación cutánea, bien primaria por inoculación directa o bien secundaria a diseminación, con 4 posibles formas de presentación: cutánea primaria, consecuencia de la inoculación bacteriana directa por lesión de continuidad de la piel, siendo clínicamente indistinguible de una infección piógena<sup>8</sup>; linfocutánea, donde se asocia una afectación linfática regional y ocasiona una linfangitis nodular; afectación cutánea secundaria a diseminación hematogéna, con lesiones cutáneas indistinguibles a las de las formas primarias; o formación de un micetoma, secundario a la producción de una reacción inflamatoria granulomatosa crónica alrededor del inóculo bacteriano<sup>4</sup>.

La nocardiosis cerebral aparece de forma secundaria a una diseminación hemática desde un foco pulmonar o cutáneo, y suele presentarse como uno o varios abscesos en cualquier localización, con las manifestaciones propias del mismo: fiebre, cefalea, meningismo, déficits neurológicos focales, convulsiones, etc. No obstante su evolución subaguda o crónica hace que el paciente pueda permanecer asintomático durante años, manifestándose finalmente como consecuencia del efecto masa que produce<sup>5</sup>.

La afectación de dos o más localizaciones por *Nocardia spp* se denomina nocardiosis diseminada, y se produce como consecuencia de una diseminación por vía hematogéna desde un foco primario habitualmente cutáneo o pulmonar, pudiendo alcanzar cualquier órgano: pulmón, sistema nervioso central, piel, ojo, riñón, articulaciones, hueso, corazón, etc. En ocasiones no se consigue identificar el foco original de la infección, asumiéndose un origen pulmonar o cutáneo resuelto<sup>2,9</sup>.

Para el diagnóstico de nocardiosis es fundamental el aislamiento microbiológico de la bacteria, para lo que en un alto porcentaje de los pacientes no suele ser suficiente con la toma de muestras habituales, requiriendo procedimientos invasivos para la toma de los mismos. El crecimiento de *Nocardia spp* oscila entre 48 horas y 14 días, aunque con frecuencia se produce entre los días 3 y 5 del cultivo, presentando las colonias un típico aspecto cerebriforme ce-

roso, bien pigmentadas o bien de coloración blanquecina cuando producen hifas aéreas<sup>4</sup>. Las pruebas de biología molecular, como la reacción en cadena de la polimerasa, que proporcionan resultados más rápidos y precisos que los métodos convencionales en la identificación de *Nocardia spp*, pero no están disponibles en todos los laboratorios<sup>2</sup>. Los antibióticos que suelen ser eficaces frente a *Nocardia spp* son trimetoprim/sulfametoaxazol, amikacina, imipenem, cefalosporinas de tercera generación, quinolonas y linezolid<sup>10</sup>. La elección de la pauta terapéutica depende de la gravedad del cuadro clínico, el estado inmunitario del paciente y la localización de la infección, así como al resultado del antibiograma una vez dispongamos de él. De este modo, el tratamiento recomendado en formas cutáneas limitadas en inmunocompetentes suele ser monoterapia con trimetoprim/sulfametoaxazol. En inmunodeprimidos o en cuadros diseminados graves se recomienda el empleo de 2 o 3 agentes intravenosos, siendo de elección la combinación de trimetoprim/ sulfametoaxazol, amikacina y/o imipenem<sup>4</sup>. En aquellos pacientes con enfermedad grave no neurológica que mejoran tras 3 a 6 semanas de tratamiento por vía intravenosa, se puede desescalar a un régimen por vía oral en monoterapia. La duración óptima del tratamiento no está bien establecida, recomendándose en formas cutáneas aisladas en inmunocompetentes una duración de 3 a 6 meses, prolongándose de 6 a 12 meses en caso de inmunodepresión. En pacientes con infección pulmonar grave se prolonga el tratamiento durante 6 a 12 meses. En todos los pacientes inmunodeprimidos, con nocardiosis diseminada o con afectación neurológica se recomienda prolongar la pauta antibiótica durante al menos un año<sup>4</sup>.

La curación de la nocardiosis cutánea o pulmonar primaria se consigue hasta en el 90%, mientras que en el resto de formas clínicas la mortalidad asciende hasta el 50%<sup>4,9</sup>. La tasa de recidivas es elevada, por lo que es necesaria una vigilancia estrecha del paciente en los 12 a 24 meses posteriores al diagnóstico.

Como conclusión resulta fundamental reseñar la importancia de perseguir la identificación microbiológica en los distintos cuadros clínicos infecciosos siempre que sea posible ya que, además de permitirnos desescalar la antibioterapia empírica iniciada con mayor seguridad en base al resultado del antibiograma, puede condicionar, en función del microorganismo aislado, un manejo clínico y diagnóstico diferente así como modificaciones sustanciales en la pauta terapéutica.

## Bibliografía

1. Carratalà J, Rosón B, Fernández-Sabé N, Shaw E, del Rio O, Rivera A, et al. Factors associated with complications and mortality in adult patients hospitalized for infectious cellulitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003;22:151-7.
2. Brown-Elliott BA, Brown JM, Conville PS, Wallace RJ Jr. Clinical and laboratory features of the *Nocardia* spp. based on current molecular taxonomy. Clin Microbiol Rev 2006;19:259-82.
3. Minero MV, Marín M, Cercenado E, Rabadán PM, Bouza E, Muñoz P. Nocardiosis at the turn of the century. Medicine (Baltimore) 2009;88:250-61.
4. Sorrel TC, Mitchell DH, Iredell JR, Chen SCA. *Nocardia* Species. En: Mandell, Douglas, Bennett's, Editores. Principles and Practice of Infectious Diseases. 8 ed. Elsevier; 2015. P.2853-2863.
5. Beaman BL, Beaman L. *Nocardia* species: host-parasite relationships. Clin Microbiol Rev 1994;7:213-64.
6. Muñoz J, Mirelis B, Aragón LM, Gutiérrez N, Sánchez F, Español M, et al. Clinical and microbiological features of nocardiosis 1997-2003. J Med Microbiol 2007;56:545-50.
7. Martínez Tomás R, Menéndez Villanueva R, Reyes Calzada S, Santos Durantez M, Vallés Tarazona JM, Modesto Alapont M, et al. Pulmonary nocardiosis: risk factors and outcomes. Respirology 2007;12:394-400.
8. Satterwhite TK, Wallace RJ Jr. Primary cutaneous nocardiosis. JAMA 1979; 242:333-6.
9. Corti ME, Villaflaño-Fioti MF. Nocardiosis: a review. Int J Infect Dis 2003;7:243-50.
10. Uhde KB, Pathak S, McCullum IJr, Jannat-Khah DP, Shadomy SV, Dykewicz CA, et al. Antimicrobial-resistant nocardia isolates United States, 1995-2004. Clin Infect Dis 2010;51:1445-8.

# Mujer de 58 años con dolor, eritema y aumento de volumen del pie izquierdo

Cornejo Saucedo, MA; Ruiz Estévez, B;  
Brun Romero, FM.  
Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

## Caso clínico

Mujer de 58 años con el único antecedente de diabetes mellitus tipo 2 mal controlada, sin complicaciones macro ni microvasculares conocidas y en tratamiento con anti-diabéticos orales. Comienza 3 días antes de su consulta en el Servicio de Urgencias con fiebre de predominio vespertino, y la noche anterior con aparición de dolor en el pie izquierdo sin lesiones cutáneas evidentes. Por la mañana, el dolor se ha hecho más intenso y presenta eritema y aumento de volumen de dicho pie, con lesiones de coloración negruzca en la región dorsal del mismo. En las últimas 3-4 semanas había tenido una lesión interdigital entre los dedos 4º y 5º del mismo pie, que había tratado con curas locales.

En la exploración física destacaba la presencia de una lesión eritematosa en el dorso del pie izquierdo a la altura del 4º radio, con edema y dolor, extendiéndose dicha lesión por todo el dorso del pie con una ampolla necrótica/hemorrágica hasta llegar a la región posterior del maléolo tibial externo, donde se observa una colección hemática con signos inflamatorios, irradiándose el dolor al resto de la pierna (Imagen 1). Pulsos arteriales conservados y simétricos. Tono muscular normal, sin alteraciones motoras o sensitivas. Ausencia de signos de enfermedad tromboembólica venosa. Resto de la exploración física sin alteraciones.



Imagen 1. Lesión de piel y partes blandas inicial.

En el momento de su llegada a Urgencias se realizó una analítica básica:

- Hemograma: hemoglobina 12,4 g/dl, 13.210 leucocitos/mm<sup>3</sup>, plaquetas normales.
- Bioquímica: glucemia 413 mg/dl, urea 38 mg/dl, creatinina 1,3 mg/dl, iones y enzimas hepáticas normales, proteína C reactiva 314,90 mg/l (valores normales: 0-5 mg/l), procalcitonina 0,21 ng/ml (valores normales 0-0,5 ng/ml), lactato 16,7 mg/dl (valores normales <19 mg/dl).
- Coagulación: fibrinógeno 952 mg/dl, resto normal.

## Diagnóstico diferencial

La paciente consulta por la aparición de signos inflamatorios y lesiones cutáneas a nivel de pie izquierdo con fiebre de varios días de evolución, por lo que planteamos el diagnóstico diferencial entre las distintas infecciones de piel y partes blandas:

- Erisipela: infección dérmico-hipodérmica aguda (su extensión a tejidos más profundos es inusual), no necrosante, producida generalmente por el estreptococo beta-hemolítico del grupo A (*Streptococcus pyogenes*). Suele tener un inicio súbito, con fiebre y una placa sobreelevada, eritematosa, caliente y dolorosa de bordes bien definidos. Son factores de riesgo para su aparición el linfedema crónico, la solución de continuidad de la piel y la obesidad, pero no la diabetes mellitus. En nuestro caso, no existían factores de riesgo y las características de las lesiones eran diferentes.
- Celulitis: infección aguda de la dermis profunda y el tejido celular subcutáneo, no necrosante, sin clara delimitación entre la piel sana y la infectada, producida generalmente por estreptococos o *Staphylococcus aureus*. La superficie cutánea puede adoptar un aspecto en piel de naranja debido al edema cutáneo superficial que rodea a los folículos pilosos. Suelen aparecer vesículas y ampollas de contenido líquido claro. Salvo en los casos graves, las manifestaciones sistémicas suelen ser leves. En nuestro caso, es uno de los diagnósticos posibles, aunque la presencia de una ampolla necrótica

ca/hemorrágica nos debe hacer pensar en otras posibilidades.

- Infecciones profundas necrotizantes: entre éstas se encuentran la miositis, la mionecrosis y la fascitis necrotizante. Se trata de infecciones con afectación de cualquier estructura de la piel y partes blandas (dermis, tejido celular subcutáneo, fascia superficial o profunda y músculo) que se asocian a necrosis, y que presentan una progresión rápida. Además de las lesiones cutáneas, son frecuentes la aparición de fiebre, dolor e hipersensibilidad o hipoestesia cutáneas, la existencia de necrosis y ampollas hemorrágicas, y la crepitación cuando hay producción de aire. La diabetes mellitus constituye un factor de riesgo importante para su adquisición. La disruptión de la barrera cutánea y las úlceras crónicas del pie diabético son factores favorecedores para la producción de este tipo de infecciones. Éste sería, por tanto, el diagnóstico más probable en el caso que describimos.

Otras infecciones como el ectima gangrenoso, las úlceras por presión del pie diabético o las lesiones traumáticas o por mordedura quedarían inicialmente descartadas. La primera está causada típicamente por *Pseudomonas aeruginosa* y suele tratarse de una lesión redondeada y ovalada con halo eritematoso y centro necrótico que puede ser única o múltiple, siendo diferente a la lesión presentada por nuestra paciente. En cuanto a las úlceras por presión, si bien la paciente es una diabética mal controlada, no presenta neuropatía diabética y el lugar de presentación no suele ser el habitual para este tipo de lesiones. Por último, las lesiones traumáticas o por mordedura quedarían descartadas por no haberse producido dicho mecanismo lesional, tratándose de una lesión de aparición espontánea.

#### Evolución

La paciente quedó hospitalizada a cargo del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. En el momento de su ingreso se inició antibioterapia empírica de amplio espectro con meropenem más daptomicina. Tras 48 horas de tratamiento no se observaron cambios significativos en la evolución de la lesión. Ante la elevada sospecha clínica de infección necrosante de piel y partes blandas, se realizó radiografía del pie izquierdo, objetivándose la presencia de burbujas de aire alrededor del 4º dedo (imagen 2), procediéndose al desbridamiento quirúrgico de la región anterior del dorso del pie al tercer día de ingreso. Tras esto se produjo una mejoría paulatina (imagen 3), persistiendo una escara necrótica en la región proximal que requirió



Imagen 2. Radiografía del pie izquierdo que muestra la presencia de gas en el 4º radio.



Imagen 3. Lesión tras drenaje y desbridamiento quirúrgico.



Imagen 4. Lesión en fase de reepitelización.

desbridamiento días más tarde. Completó tratamiento durante 21 días con ertapenem más linezolid. En el cultivo de dos muestras quirúrgicas se aisló *Actinomyces neuii*. La evolución fue favorable, con normalización de los reactantes de fase aguda y granulación progresiva del tejido, alcanzando dos meses después una epitelización prácticamente completa (imagen 4).

### Diagnóstico final

La paciente fue diagnosticada de infección necrotizante de piel y partes blandas (fascitis necrotizante) en el dorso del pie izquierdo por *Actinomyces neuii*.

### Discusión

Se denomina infección necrotizante de piel y partes blandas a aquélla que afecta a cualquiera de las estructuras que las componen (dermis, tejido celular subcutáneo, fascia superficial o profunda, músculo) y que, además, se asocia con necrosis tisular. Son procesos con el mismo abordaje diagnóstico y terapéutico, y establecer su diagnóstico supone el mayor desafío dentro de este tipo de infecciones, ya que el retraso diagnóstico y del desbridamiento quirúrgico conlleva un importante incremento de la morbimortalidad al tratarse de infecciones con una rápida progresión. Su incidencia es relativamente baja (0,4 casos por cada 100.000 habitantes), aumentando progresivamente con la edad<sup>1</sup>.

La primera referencia a esta enfermedad se remonta a Hipócrates en el siglo V a.C. como complicación de la erisipela. Su primera descripción moderna se encuentra en el año 1871, y es realizada por Joseph Jones, un cirujano del ejército confederado, durante la Guerra de Secesión, refiriéndose a la misma como gangrena hospitalaria (“[...] lo primero que se percibe es una mancha de color púrpura o azul [...] la piel de la zona se derrite en 24 horas mientras que una areola azul y morada, casi negra, en el fondo que rodea la masa muerta, se extiende en círculos [...]”). Más tarde, en 1924, un cirujano misionero llamado Frank L. Meleney, describió un brote de gangrena en adictos al opio en Pekín (“[...] Un escalofrío puede marcar el comienzo de los síntomas generales [...] parches irregulares de tonalidad oscura desarrollan grandes ampollas que al romperse desprenden un líquido seroso oscuro [...]”). Finalmente, el término “fascitis necrotizante” fue acuñado por Wilson en 1952<sup>2,3</sup>.

Las infecciones necrotizantes de piel y partes blandas se clasifican en 4 tipos diferentes:

- Tipo I (70-80% de los casos): polimicrobiana, combinando con frecuencia microorganismos aerobios y anaerobios. Clínicamente más fáciles de reconocer, con un curso insidioso y mejor pronóstico, con una mortalidad variable en función de la comorbilidad asociada.
- Tipo II (20-30% de los casos): habitualmente monomicrobiana (fundamentalmente *Streptococcus pyogenes*, me-

nos frecuentemente *Staphylococcus aureus*). Más agresiva, su mortalidad depende en gran medida de la presencia o no de shock tóxico.

- Tipo III: más frecuente en Asia, en relación a contaminación de heridas o alimentos por microorganismos que habitan en el agua, sobre todo *Vibrio spp*. Mortalidad del 30-40%.
- Tipo IV: de origen fúngico (*Candida spp.* en inmunocomprometidos, *Zygomycetos* en inmunocompetentes). Curso agresivo con rápida extensión y alta mortalidad, sobre todo en pacientes inmunocomprometidos.

Entre las comorbilidades asociadas con un mayor riesgo de sufrir este tipo de infecciones se encuentran la enfermedad hepática crónica, la insuficiencia renal crónica y la terapia renal sustitutiva, la inmunosupresión (SIDA, cáncer, trasplante, uso de esteroides), la edad avanzada (>70 años), el alcoholismo, el uso de drogas por vía parenteral, la diabetes mellitus, la obesidad, la malnutrición, la enfermedad vascular periférica, las lesiones cutáneas crónicas y la insuficiencia cardiaca congestiva<sup>4</sup>.

La pérdida de la integridad de la piel es habitualmente el primer paso para su desarrollo, no siendo necesario que sea demasiado extensa. Puede tratarse de heridas traumáticas, quirúrgicas, mordeduras de animales, picaduras de insectos, úlceras crónicas o heridas de pie diabético, identificables en torno al 80% de los casos con una exploración física minuciosa. Otra posibilidad sería la diseminación hematogena. Se produce una proliferación bacteriana en el interior de la fascia, con producción de toxinas y enzimas que permiten su difusión a través de la misma, con una primera fase de extensión horizontal. Esto, junto con la respuesta inflamatoria, da lugar a la trombosis vascular y oclusión de los vasos perforantes que ascienden hacia la dermis y profundizan hacia los grupos musculares, produciéndose la necrosis tisular y, por consiguiente, el dolor.

En las fases iniciales, la distinción entre la celulitis y las infección necrotizante puede resultar complicada. Las manifestaciones y hallazgos clínicos sugestivos de infección necrotizante son: dolor intenso y persistente (habitualmente desproporcionado), necrosis cutánea, presencia de gas o crepitación, edema que se extiende más allá de los márgenes del eritema, anestesia cutánea, signos de toxicidad sistémica, extensión rápida a pesar de tratamiento antibiótico, y la presencia de bullas, si bien este último dato por sí solo no es patognomónico de infección profunda, ya que puede aparecer también en casos de erisipela, celulitis, síndrome de la piel escaldada, etc. Un hallazgo característico es la sensación de endurecimiento a la palpación del tejido celular subcutáneo, a diferencia de la celulitis o la erisipela<sup>5</sup>.

Con respecto al diagnóstico, lo más importante y fundamental es la sospecha clínica. Las pruebas complementarias son accesorias para apoyar dicha sospecha clínica, con el inconveniente de que pueden retrasar el diagnóstico y el inicio del tratamiento. Existen varios “scores” basados en pruebas de laboratorio y que clasifican a los pacientes según el riesgo de sufrir una fascitis necrotizante, destacando el LRINEC (*Laboratory Risk Indicador For Necrotizing Fascitis*) y el score de Anaya, que utilizan valores analíticos como la proteína C reactiva, el recuento de leucocitos, la cifra de hemoglobina o los niveles de creatinina, sodio y glucosa (el primero) y criterios analíticos y clínicos como la edad, la frecuencia cardiaca, la temperatura, el recuento de leucocitos, el hematocrito o el valor de la creatinina plasmática (el segundo), siendo herramientas útiles en combinación con los hallazgos clínicos y teniendo su principal utilidad en el valor predictivo negativo<sup>6,7</sup>. Entre las pruebas de imagen, la radiografía simple tiene una utilidad muy limitada salvo que exista gas en los tejidos, la ecografía sirve para descartar la presencia de colecciones y complicaciones vasculares, y la TC aporta la misma información que las anteriores pero con una mejor definición anatómica, siendo la RNM la técnica más efectiva para documentar lesiones de partes blandas y evaluar su distribución<sup>8</sup>. La biopsia debe obtenerse de la interfase entre el tejido sano y el necrótico, puede servir para el diagnóstico de los casos dudosos, y su principal inconveniente es su escasa disponibilidad. Con respecto a los cultivos, debido a su bajo rendimiento los hemocultivos no son útiles salvo que se trate de infecciones graves o con estado tóxico y bacteriemia asociada, y en pacientes inmunocomprometidos; los cultivos de la zona están indicados ante la sospecha de un agente etiológico no habitual, ausencia de respuesta al tratamiento empírico, pacientes inmunocomprometidos e infecciones necrotizantes, y la mejor muestra es la biopsia, teniendo en cuenta que aun así su rentabilidad es del 20-30%.

De cara al tratamiento, podemos establecer tres pasos: control de la fuente, tratamiento antibiótico y tratamiento específico. El control de la fuente consiste en todas las medidas físicas dirigidas a eliminar la fuente de infección, controlar la contaminación bacteriana y restaurar la anatomía y función previas, basándose en el drenaje, desbridamiento y descompresión quirúrgicos, que debe hacerse a la mayor brevedad posible y ser lo más extenso posible, pudiendo ser necesario repetirlo en las primeras 24 horas, siendo su demora el mayor determinante de mortalidad en estos pacientes<sup>9</sup>. El tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro (cubriendo grampositivos, gramnegativos y anaerobios) debe iniciarse de forma precoz, aunque sin un tratamiento quirúrgico para desbridar la zona tiene una

mortalidad cercana al 100%, siendo útil la asociación de antibióticos que inhiben la síntesis proteica como clindamicina, ya que puede ayudar a reducir la producción de toxinas y disminuir la respuesta inflamatoria, sobre todo en las infecciones estreptocócicas, no viéndose afectada su efectividad por el tamaño del inóculo bacteriano. Por último, el tratamiento específico se basa en el uso de oxígeno hiperbárico (disponibilidad muy escasa, no está justificada la demora del tratamiento quirúrgico y desplazamiento del enfermo a otro centro para su utilización) o inmunoglobulinas (estudios limitados, podrían ser útiles de forma precoz y sobre todo en casos de infección por *Streptococcus pyogenes*). En cuanto a la identificación de *Actinomyces neuii* como agente etiológico, decir que se trata de un microorganismo grampositivo aerobio y anaerobio facultativo descrito por primera vez en 1994 (aunque aislado previamente con otro nombre en 1985 en dos pacientes con endoftalmitis tras ser intervenidos de cataratas) que se ha visto involucrado en la producción de abscesos e infección de placas de ateroma, infección de lesiones cutáneas (como úlceras de pie diabético), endoftalmitis, endocarditis, bacteriemia, pericarditis, osteomielitis, corioamnionitis, infección de prótesis articulares y derivaciones ventriculoperitoneales, infecciones del tracto urinario y prostatitis. Forma parte de la flora normal del ser humano, y habitualmente ha sido señalado como colonizador o contaminante, lo cual dificulta su identificación como productor de infecciones. Crece en aproximadamente 48 horas en un medio de cultivo agar sangre incubado en condiciones aerobias o anaerobias. Es un microorganismo sensible a betalactámicos, macrólidos, rifampicina, vancomicina y clindamicina, con un perfil de sensibilidad variable a aminoglucósidos y quinolonas, y habiéndose descrito casos de resistencia a tetraciclinas<sup>10</sup>. Por tanto, como conclusión podemos decir que las infecciones necrotizantes de piel y partes blandas son infecciones graves cuyo diagnóstico es fundamentalmente clínico (que en sus fases iniciales pueden ser difíciles de diferenciar de las infecciones cutáneas superficiales) y que requieren un tratamiento precoz consistente en el desbridamiento quirúrgico asociado a antibioterapia empírica de amplio espectro, debiendo tomarse con cautela el resto de herramientas diagnósticas, siendo la demora en la realización del acto quirúrgico el principal factor pronóstico de estos pacientes. *Actinomyces neuii* es un microorganismo emergente potencialmente productor de infecciones de piel y partes blandas, sobre todo en pacientes con úlceras de pie diabético.

**Bibliografía**

1. Anaya DA, Dellinger EP. Necrotizing soft-tissue infection: diagnosis and management. Clin Infect Dis. 2007;44:705-10.
2. Jones J. Investigation upon the nature, causes and treatment of hospital gangrene as prevailed in the confederate armies. Surgical memoirs of the war of the rebellion. New York: Hurd & Houghton for the U.S. Sanitary Commission; 1871. p.257.
3. Meleney FL. Haemolytic streptococcal gangrene. Importance of early diagnosis and early operation. J Am Med Assoc. 1929;92:2009-12.
4. De Waele JJ. Management of necrotizing skin and soft tissue infections. Expert Rev Anti Infect Ther. 2012;10:805-14.
5. Wang YS, Wong CH, Tay YK. Staging of necrotizing fasciitis based on the evolving cutaneous features. Int J Dermatol. 2007;46:1036-41.
6. Wong CH, Khin LW, Heng KS, Tan KC, Low CO. The LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) score: a tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other soft-tissue infections. Crit Care Med. 2004;32: 1535-41.
7. Anaya DA, Bulger EM, Kwon YS, Kao LS, Evans H, Nathens AB. Predicting death in necrotizing soft tissue infections: a clinical score. Surg Infect. 2009;10: 517-22.
8. Malghem J, Lecouvet FE, Omoumi P, Maldague BE, VandeBerg BC. Necrotizing fasciitis: contribution and limitations of diagnostic imaging. J Bone Spine. 2013;80:146-54.
9. Kobayashi L, Konstantinidis A, Shackelford S, Chan LS, Talving P, Inaba K et al. Necrotizing soft tissue infections: delayed surgical treatment is associated with increased number of surgical debridements and morbidity. J Trauma. 2011;71:1400-5.
10. Von Graevenitz A. *Actinomyces neuii*: review of an unusual infectious agent. Infection. 2011;39:97-100.



# **CAPÍTULO 6**

## **INFECCIONES OSTEOARTICULARES**

# Síndrome febril y tetraparesia aguda: la importancia de un diagnóstico precoz

Pérez Medina, MI; Millán García, G;  
Ruiz-Mesa, JD.  
Hospital Universitario Regional de Málaga

## Caso clínico

Varón de 66 años, natural de Reino Unido, sin alergias medicamentosas, ex-fumador y consumidor habitual de cerveza y vino a diario. No presenta antecedentes médicos de interés. Como antecedentes quirúrgicos destacan: vasectomía, varices, amigdalectomía. No realiza ningún tratamiento habitual.

En el último año presenta dolor de intensidad leve-moderado a nivel de cadera izquierda, con incremento súbito del dolor en las 2-3 últimas semanas, incluso en reposo, necesitando de analgesia ambulatoria. Una semana después, acude a Urgencias de nuestro hospital al no existir mejoría del cuadro y asociarse dolor intenso en columna dorso-lumbar con dificultad para la deambulación. Tras el hallazgo de artrosis severa en la cadera izquierda, es dado de alta a domicilio con tratamiento sintomático (tapentadol y celecoxib). A pesar de controlarse el dolor parcialmente, acude de nuevo a Urgencias por pérdida de fuerza brusca en las cuatro extremidades (de predominio izquierdo) de 72 horas de evolución. Se acompaña de síndrome confusional agudo con amnesia anterógrada y alucinaciones auditivas y visuales. Además se objetiva fibrilación auricular paroxística con respuesta ventricular rápida no conocida. y se realiza cardioversión farmacológica efectiva en el Área de Observación.

A la exploración física se objetiva fiebre de hasta 38.5°C, con aceptable estado general, buena hidratación de piel y mucosas con leve tinte icterico de mucosa conjuntival. Se visualizan telangiectasias sin eritema palmar. Tono cardíacos ritmicos sin soplos y murmullo vesicular conservado. Abdomen anodino. Miembros inferiores con ligero edema pretibial. En la exploración neurológica: está consciente y orientado, sin alteraciones del lenguaje con pares craneales normales; tetraparesia de predominio crural e izquierda (MSD proximal y distal: 3/5, MSI proximal y distal: 2/5, MID proximal: 3/5 y MID distal: 2/5, MII proximal y distal 2/5); ROT se encuentran globalmente débiles; y reflejos cutáneos plantares flexores bilaterales; no presenta amiotrofias ni alteraciones en la sensibilidad. No se puede explorar la marcha.

En las pruebas complementarias realizadas al ingreso destacan: Hb 13.8 g/dl; plaquetas 90.000 /mm<sup>3</sup>; leucocitos

12.900 /mm<sup>3</sup> (N 12.100). En BQ: glucosa 100 mg/dl, Creatinina 1.3 mg/dl; Na 128 mEq/l, K 3,66 mEq/l, Ca 9.3 mg/dl, AST 110 U/I, ALT 44 U/I, GGT 92 U/I, Bilirrubina total 2.61 mg/dl (directa 1.74 mg/dl), PCR 267 mg/l; resto de bioquímica y gasometría venosa normales. En Rx de tórax y abdomen no se objetivan hallazgos. TAC craneal sin hallazgos significativos y ecografía abdominal con colelitiasis.

Se le solicita RNM de columna vertebral y se extrajeron hemocultivos y cultivos de orina

## Diagnóstico diferencial

El diagnóstico sindrómico de nuestro caso sería: tetraparesia aguda y síndrome febril en varón de 68 años. Los principales procesos a tener en cuenta ante este cuadro son: 1) Infecciosos: las bacterias serían los gérmenes más relacionados, destacando el *Staphylococcus aureus* o *Mycobacterium tuberculosis* (aunque ésta suele dar un cuadro subagudo o crónico). Pueden producir daño medular por una mielitis directa o por diversos focos como osteomielitis vertebral, abscesos epidural, subdural o subaracnoideo. Otras bacterias a tener en cuenta son *Treponema pallidum* responsable de la sífilis terciaria y las causantes de meningitis: *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae*. Dentro de los virus, podemos destacar el enterovirus, VHS-2, VIH, aquellos transmitidos por artrópodos, VVZ, VEB, etc. aunque se suelen manifestar con un curso más subagudo. Una minoría de casos se relaciona con infecciones por hongos o parásitos, que por las características de nuestro caso, serían altamente improbables. 2) Los fenómenos vasculares implicados pueden ser infartos o hemorragias medulares, dándose con mayor frecuencia en aquellos con ciertas malformaciones congénitas. 3) Otro proceso que podría contribuir a la clínica de nuestro paciente sería la enfermedad osteoarticular degenerativa avanzada o hernias discales, aunque no justificaría la fiebre ni la rapidez del cuadro. 4) Las neoplasias como linfoma, leucemia o metástasis óseas serían otras entidades a descartar, con una forma de presentación atípica de las mismas. 5) Otras causas relacionadas con este cuadro son las enfermedades autoinmunes que dan lugar a mielitis transversa (*Behcet*, SAF, LES,...) o inflamatorias como sarcoidosis, aunque nuestro paciente

no parece cumplir criterios para ellas. Por último, debemos pensar en otras causas menos comunes (alteraciones metabólicas hereditarias, hipopotasemia periódica familiar) si después de un amplio estudio, no hemos llegado a un diagnóstico claro.

### Evolución

Al ingreso tras la obtención de cultivos, se inicia antibioterapia empírica con ceftriaxona 2g/12h y levofloxacino 500/24h, que posteriormente se modifica a linezolid 600 mg/12h tras identificarse *Staphylococcus aureus* por técnica de MALDI-TOF en hemocultivos.

Se le realiza RNM de columna vertebral donde se identifican varias colecciones epidurales tanto a nivel cervical (C5-C7) como dorsal (C7-T2, T6-T7, T10-T11), anteriores y posteriores, con colapso del espacio subaracnideo y compresión leve medular, así como alteración de la señal de las vértebras en los segmentos estudiados (figura 1), y a nivel del segmento lumbar se visualiza un absceso epidural lumbar de L2 a L5 con compresión de las raíces de la cola de caballo, con edema óseo en L3, L4 y L5 y foco de piomiositis paravertebral izquierdo en L5-S1 (figura 2) junto con 2 pequeños abscesos del psoas bilateral (< 2 cm). La RNM craneal estaba dentro de los límites de la normalidad.

Ante estos hallazgos en pruebas de imagen se decide intervención por Neurocirugía (laminectomía múltiple a nivel de C3-C4, T1 y L4-L5 y drenajes de colecciones epidurales). En cultivos de muestras de absceso epidural así como en hemocultivos se aíslan *Staphylococcus aureus* MS, modificándose antibioterapia a cloxacilina 2 gr/4h.

Se completa estudio con serologías a hepatitis, VIH, CMV, VEB, herpes virus y sífilis que fueron negativas y una ecocardiografía transtorácica con hallazgos de insuficiencia mitral y aórtica leve, FVI conservada y estudio negativo para endocarditis

Once días después de la cirugía, presenta empeoramiento neurológico progresivo realizándose nueva RNM cérvico-dorsal donde se objetiva una fistula de LCR y colección epidural dorsal (figura 3), por lo que es reintervenido (reapertura dorsal y drenaje de colección epidural). Dos semanas después del ingreso, se objetiva franca mejoría clínica, analítica y radiológica de las colecciones a todos los niveles, así como negativización de los hemocultivos. Tras completar 6 semanas con cloxacilina a dosis altas, se modifica a vía oral con levofloxacino.

Durante su evolución reaparece el dolor de características mecánicas a nivel de la cadera izquierda, solicitándose una RMN de dicha zona donde se aprecian cambios de-

generativos en la articulación coxo-femoral izquierda, con derrame sinovial moderado y edema en psoas iliacos y obturadores externos y glúteo menor izquierdo. Además de probable infarto lineal en tercio proximal de la diáfisis femoral. Por lo que se decide prolongar el tratamiento antibiótico hasta completar 4 semanas más con ceftriaxona y levofloxacino.

Al mes de finalizar antibioterapia se decide implantación de PTC de cadera izquierda, que se realiza sin complicaciones, estando el paciente actualmente deambulando y siendo independiente para sus actividades de la vida diaria

### Diagnóstico final

- Abscesos epidurales múltiples (cervical, dorsal y lumbar) por *Staphylococcus aureus*.
- Osteomielitis vertebral múltiple secundaria. Abscesos del psoas bilateral.
- Artrosis severa de articulación coxo-femoral izquierda.
- Tetraparesia aguda secundaria a abscesos epidurales.

### Discusión

El absceso epidural espinal (AES) se caracteriza por el acúmulo de material purulento en el espacio epidural (entre duramadre y los límites osteoligamentosos del canal espinal). Se localizan en el 80% de los casos a nivel posterior (más frecuente por vía hematogena) y en el 20% a nivel anterior (más frecuente por osteomielitis).

Su incidencia es baja, se encuentra alrededor del 0.2-10 casos/10.000 ingresos hospitalarios. Sin embargo existe un aumento de incidencia en los últimos años debido al envejecimiento de la población, a un creciente número de factores como son la adicción a drogas intravenosas y la infección por VIH, mayor incidencia de lesiones traumáticas, el mayor número de técnicas invasivas a nivel de raquis, mayor sensibilidad de las pruebas de imagen y el cambio de patrones de referencia hospitalaria que concentra a estos pacientes en centros terciarios. Se presentan generalmente sobre los 50 años, con mayor prevalencia entre los 50-70 años, siendo más frecuente en hombres que en mujeres.

Entre las enfermedades sistémicas predisponentes destacan: la diabetes, la adicción a drogas intravenosas, la enfermedad renal terminal, el alcoholismo, la infección por VIH, el cáncer, la obesidad mórbida, la utilización crónica de corticoides y la septicemia. Los abscesos cutáneos y forúnculos son la fuente más común de infección. Entre las circunstancias locales que predisponen a una infección en el espacio epidural destacan: los traumatismos de columna recientes, la cirugía de columna, las inyecciones ex-

tratecales, y la inserción de catéteres. En nuestro caso se trataba de un paciente varón de 66 años con historia de abuso de alcohol.

El AES se debe sospechar ante pacientes que presenten dolor raquídeo, fiebre y/o déficit neurológico. El dolor raquídeo está presente en el 70-90%. Podemos detectar dolor a la percusión del área afectada, contractura de la musculatura paraespinal, limitación de la movilidad de la columna y dificultad para la deambulación. La fiebre aparece en el 33% de los casos, pudiendo estar ausente en algunos pacientes, lo cual favorece la demora del diagnóstico. Hasta un tercio de los pacientes presentan déficit neurológico significativo que puede progresar en horas o días. Los síntomas y signos del absceso epidural espinal progresan en cuatro fases: Estadio 1: dolor a nivel del segmento espinal afectado, Estadio 2: dolor radicular irradiando desde el área espinal afectada. Estadio 3: debilidad motora y déficit sensorial por debajo del nivel de la lesión, y afectación del esfínter vesical y/o rectal. Estadio 4: parálisis. En el caso de nuestro paciente, el cuadro comenzó con dolor progresivo durante dos semanas al que asoció un déficit neurológico que le llevó a tetraparesia en 72 horas, apareciendo la fiebre como último dato.

A nivel diagnóstico, debemos señalar la importancia de la precocidad del mismo. Es importante su diagnóstico precoz, pues en el caso de lesión neurológica se debe realizar descompresión y desbridamiento quirúrgico urgente asociado a antibioterapia durante un tiempo prolongado. En el caso de nuestro paciente, dicho diagnóstico se demoró casi dos semanas en las cuales acudió en dos ocasiones al servicio de urgencias. Las pruebas de laboratorio pueden ayudar a dirigir nuestra sospecha clínica. Normalmente aparece una elevación de la VSG, así como de la PCR la cual es más precoz. Es frecuente la leucocitosis periférica con desviación a la izquierda, hasta en un 60-77% de los pacientes.

En esta patología, las pruebas de imagen juegan un papel fundamental siendo la clave para el diagnóstico de la misma. En los casos de sospecha se debe realizar una RMN con gadolinio, siempre procurando localizar el nivel teórico de la lesión para no cometer errores con el nivel estudiado. La sensibilidad de la RMN con gadolinio ronda el 90-95%, por lo que se considera la prueba diagnóstica y de seguimiento de elección, siendo su especificidad también elevada. Sus ventajas respecto a la RMN sin contraste son que permite visualizar la zona de separación que hay entre el absceso y el saco tecal y los elementos nerviosos. Además de identificar una posible osteomielitis asociada, aunque a veces sobrevalora la existencia y extensión de material purulento en el canal espinal. La radiografía convencional

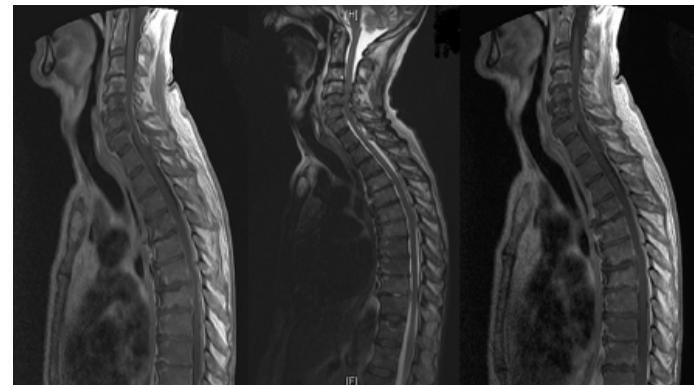


Figura 1. RNM cérvico-dorsal: Colecciones epidurales a nivel cervical (C5-C7), dorsal (C7-T2, T6-T7, T10-T11), anteriores y posteriores.

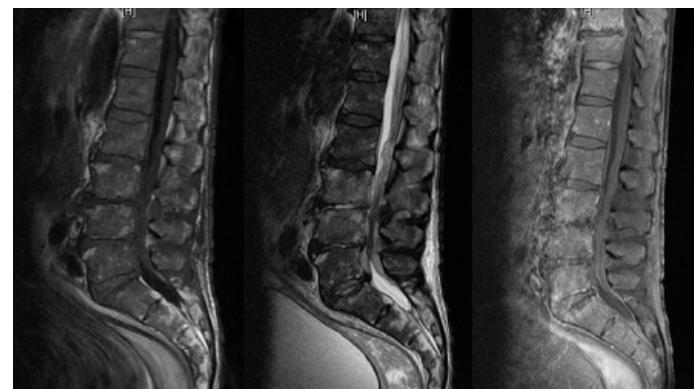


Figura 2. RNM lumbar: Absceso epidural lumbar de L2 a L5 con compresión de las raíces de la cola de caballo, con edema óseo en L3, L4 y L5.

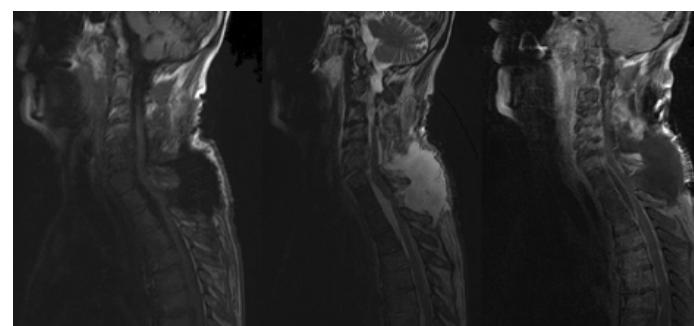


Figura 3. RNM cervico-dorsal: Fístula de LCR y colección epidural dorsal

no es una buena herramienta para su diagnóstico, pero es importante realizarla de inicio para detectar cuerpos extraños. El TAC con mielografía puede ser una opción en pacientes con contraindicación para RMN.

Por otra parte cabe señalar que siempre deben realizarse hemocultivos previos al inicio del tratamiento, pues en el 65-95% de los casos se aísla el germen causante. Asimismo, el cultivo tomado de muestras quirúrgicas es positivo en el 82-90%. Los patógenos más frecuentemente aislados son: *Staphylococcus aureus* 65% (de estos 20-40% SAMR), bacilos gram negativos 16%, *Streptococcus* <10%, *Staphylococcus*

coagulasa negativos <5%, anaerobios u otros.

Se debe comenzar el tratamiento antibiótico en cuanto se obtengan los correspondientes cultivos, con antibióticos de amplio espectro vía intravenosa para cubrir cocos gram positivos (*Staphylococcus* y *Streptococcus*). En pacientes immunodeprimidos, en adictos a drogas intravenosas, en los que hayan sufrido una infección reciente o hayan sido sometidos a una manipulación en el tracto urogenital, hay que añadir un antibiótico eficaz contra bacterias gram negativas. El tratamiento debe administrarse un mínimo de 4 semanas.

El tratamiento de elección es la antibioterapia precoz, seguida de laminectomía descompresiva y drenaje quirúrgico amplio. Sólo en pacientes seleccionados, el uso de antibioterapia prolongada puede ser una alternativa, como en ciertas situaciones como pacientes neurológicamente estables con organismo patógeno identificado, acceso a imágenes de RM o TAC para el seguimiento y consulta neuroquirúrgica disponible, malos candidatos para la cirugía, extensión del absceso que contraindique la cirugía o parálisis completa de tres o más días de duración.

Una vez que se desarrolla la parálisis puede ser rápidamente irreversible, por lo cual el paciente requiere una intervención urgente si progresa la debilidad o aparece déficit neurológico. A nivel quirúrgico lo más importante es la descompresión urgente y el drenaje del absceso. El acto quirúrgico depende sobre todo de la localización y de la estabilidad de la columna. La estabilidad de la columna suele preservarse tras la descompresión (más en los abscessos posteriores). En los casos de inestabilidad será necesaria la artrodesis. Nuestro paciente sufrió una tetraparesia de menos de 72 horas de evolución provocada por abscesos múltiples y técnicamente era posible la cirugía, por lo que se optó por el tratamiento general de elección.

A nivel pronóstico, entre un 4-22% de los pacientes permanecerán con un déficit neurológico irreversible, y la mortalidad se encuentra alrededor del 5-15%. En estos pacientes pueden presentarse otras complicaciones como úlceras por decúbito, infecciones del tracto urinario, neumonías y trombosis venosa profunda. El predictor más importante de la evolución neurológica del paciente es el estado previo a la cirugía.

Como conclusión podemos decir que el absceso epidural es una patología poco frecuente, pero grave, que presenta una mortalidad y morbilidad muy elevadas. sobre todo debido a secuelas neurológicas y cuyo pronóstico está relacionado con la rapidez en su diagnóstico y tratamiento. Por eso hay que enfatizar en la importancia de mantener una sospecha diagnóstica elevada, teniendo en cuenta especialmente los factores de riesgo más comunes.

### Bibliografía

1. Darouiche RO. Spinal Epidural Abscess. N Engl J Med 2006; 355: 2012-20.
2. Reihsaus E, Waldbaur H, Seeling W. Spinal epidural abscess: a meta-analysis of 915 patients. Neurosurg Rev 2000; 232:175–204
3. Davis DP, Wold RM, Patel RJ, Tran AJ, Tokhi RN, Chan TC et al. The clinical presentation and impact of diagnostic delays on emergency department patients with spinal epidural abscess. J Emerg Med 2004; 26:285-91.
4. Krishnamohan P, Berger JR. Spinal Epidural Abscess. Curr Infect Dis Rep 2014; 16:436
5. Roel JE, Fernández L, Abraham L, Cuesta MC, Bouza G, Boero A et al. Diagnóstico y tratamiento del absceso epidural espinal. Medicina (B Aires) 1999; 59: 59-62
6. Bluman EM, Palumbo M, Lucas PR. Spinal epidural abscess in adults J Am Acad Orthop Surg 2004; 12:155-63.
7. Patel AR, Alton TB, Bransford RJ, Lee MJ, Bellabarba CB, Chapman JR. Spinal epidural abscesses: risk factors, medical versus surgical management, a retrospective review of 128 cases. Spine J 2014; 14: 326-30
8. Alton TB, Patel AR, Bransford RJ, Bellabarba CB, Lee MJ, Chapman JR. Is there a difference in neurologic outcome in medical versus early operative management of cervical epidural abscesses? Spine J 2015; 15:10-7

# Varón de 69 años de edad con dolor lumbar de larga evolución

Fernández Álvarez, M; Navío Botías, M;  
Martínez Egea, I; Arenas Miras, MM.  
Hospital Universitario Virgen de Las Nieves. Granada.

## Caso clínico

Varón de 69 años de edad, que acude a Urgencias por dolor lumbar irradiado a ambos MMII de 10 meses de evolución. Como Antecedentes Personales de interés destaca hipertensión arterial con cardiopatía hipertensiva, diabetes mellitus tipo 2 no insulin-dependiente, dislipemia mixta, EPOC tipo enfisema moderado (FEV1 76%), artritis gótica y apendicectomizado. Estaba en estudio por parte de Urología por hematuria, diagnosticada por citología de carcinoma urotelial. Ex-fumador desde hace 30 años, no antecedentes epidemiológicos de interés: niega relaciones sexuales de riesgo, no viajes recientes al extranjero, no contacto con animales ni ingesta de productos no pasteurizados. Vive en ambiente urbano. Se encuentra en tratamiento con AAS 100mg, candesartan 32/ hidroclorotiazida 12,5mg, simvastatina 20mg y metformina 850mg. Alergia a paracetamol.

Paciente ingresado a cargo de Neurocirugía por clínica de 10 meses de evolución de lumbalgia intensa, con dolor irradiado por cara lateral del muslo y pierna izquierda hasta cara externa del pie, con parestesias a dicho nivel y en dorso del pie. Dos meses antes de su ingreso comienza con dolor en la pierna contralateral, que le limita su vida diaria, por lo que está en seguimiento por la Unidad del Dolor sin mejoría significativa. Asimismo refiere disminución de la fuerza en ambos miembros inferiores de una semana de evolución. Presenta además retención urinaria desde hace diez días por lo que ha requerido de sondaje vesical. En la anamnesis dirigida destaca aparición de febrícula de manera ocasional de unos meses de evolución, sin perfil bacteriémico. Niega otra clínica en la anamnesis dirigida por órganos y aparatos. En la exploración física paciente hemodinámicamente estable, afebril. Buen estado general, consciente y orientado. Balance muscular normal con claudicación de MMII en maniobras antigravitatorias por dolor, no alteraciones de la sensibilidad, reflejos osteotendinosos presentes y simétricos salvo aquileo izquierdo que se encuentra abolido, Lassegue y Braggard izquierdos positivos. Auscultación cardíaca rítmica sin soplos, respiratoria con murmullo vesicular conservado con crepitantes finos teleinspiratorios en bases. Abdomen anodino. Miembros inferiores con edemas con mínima fóvea

a nivel perimaleolar, sin signos de trombosis venosa profunda, estando los pulsos conservados y simétricos. Aporta una resonancia magnética nuclear (RMN) informada como espondilodiscartrosis lumbar, de predominio L4-L5 y L5-S1. A este nivel existe una hernia de núcleo pulposo (HNP) extruída con compromiso de ambos recesos laterales, más el izquierdo.

Se solicita analítica básica de sangre y orina en la que destaca leucopenia (2750 leucocitos/mm<sup>3</sup> con 61,4% de polimorfonucleares, 21,5% de Linfocitos, 14,9% de monocitos), Hemoglobina 9,7 g/dl, VCM 88,7, plaquetas 164000/mm<sup>3</sup>, glucosa 185 mg/dl, urea 31 mg/dl, creatinina 1,15 mg/dl, ionograma normal, proteínas totales 5,5 g/l, calcio 8,5 mg/dl, corregido 9,5, procalcitonina 0,05 ng/ml. Orina con sangre ++, resto negativo.

## Diagnóstico diferencial

Nos encontramos por tanto ante un paciente con una lumbalgia de larga data, refractaria a tratamiento analgésico, asociando clínica neurológica, atribuida a hernia discal que se decide intervenir. Además destaca el hallazgo de una bicitopenia (anemia + leucopenia) en un paciente con sospecha de neoplasia de origen urotelial.

Tomando como síntoma guía la lumbalgia, debemos plantearnos el siguiente diagnóstico diferencial, de mayor a menor frecuencia:

- Enfermedades que originan estrechamiento del canal o de los agujeros de conjunción, como la hernia discal, la hipertrofia de las carillas articulares.
- Traumatismos, sobrecarga funcional/postural, contracturas musculares, fracturas vertebrales.
- Enfermedades degenerativas como artrosis.
- Espondiloartropatías inflamatorias
- Tumores, tanto benignos como malignos, principalmente mieloma, sarcoma y metástasis.
- Infecciones: espondilodiscitis piógenas, tuberculosa o brucelar.
- Miscelánea: enfermedades del metabolismo óseo (osteoporosis, enfermedad de Paget...), anomalías congénitas de la columna lumbar, dolor referido de origen visceral.



Figura 1. TAC que muestra lesión con destrucción ósea.

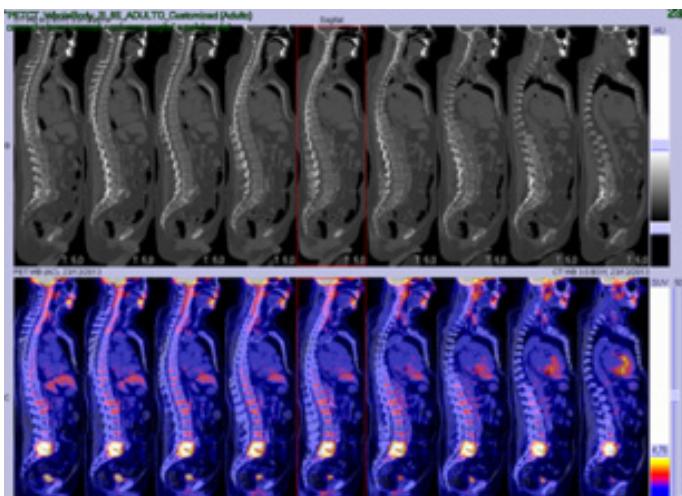


Figura 2. PET que muestra aumento de captación de contraste a nivel L5-S1.

Teniendo en cuenta los antecedentes del paciente y la presencia de bicitopenia, una de las primeras posibilidades diagnósticas es que se trate de una lesión degenerativa como informa la RMN, y que el origen de la bicitopenia sea yatrógeno; pero debemos plantearnos también la posibilidad de lesiones de origen metastásico con afectación de médula ósea.

#### Evolución

Durante su estancia en la planta de Neurocirugía el paciente comienza con episodios de desorientación temporoespacial autolimitados, asociando en alguna ocasión alucinaciones visuales, así como deterioro progresivo del estado general, asociando dolor abdominal y sensación nauseosa. Se realiza analítica de control donde se objetiva empeoramiento de la función renal (cifras de creatinina en 3,19 mg/dl), y se realiza una tomografía axial computarizada (TAC) abdominal donde informan lesión lítica en



Figura 3. RMN que muestra lisis a nivel L5-S1 junto con zonas abscesificadas.

L5-S1 (Figura 1), que podría estar en relación con cambios degenerativos avanzados, si bien no se puede descartar la existencia de un proceso neoplásico o infeccioso en dicha localización. Se realiza entonces interconsulta a Medicina Interna por parte de Neurocirugía para completar el estudio. En analítica completa de sangre destaca una LDH de 845 U/l, siendo negativos o normales los marcadores tumorales, el proteinograma e inmunoglobulinas. La tomografía por emisión de positrones (PET) que muestra focos hipermetabólicos que se correlacionan por TAC con lesiones líticas localizadas en L5-S1, SUV 11.53 y 11.18 respectivamente. En el resto del estudio no se aprecian otros focos hipermetabólicos que sugieran la presencia de actividad tumoral macroscópica (Figura 2). Ante estos hallazgos se realiza biopsia con aguja gruesa ósea de la lesión L5 guiada por TC y se envía una muestra para Anatomía Patológica y Microbiología que se cultiva en medios habituales y medios para micobacterias. Se solicita además IGRA y hemocultivo coincidiendo con un pico febril. En espera de resultados, el paciente comienza con mayor deterioro del estado general así como aumento de dolor en zona lumbar por lo que se realiza RMN que muestra un patrón destructivo de las plataformas vertebrales con extenso edema óseo a nivel de L5-S1 (Figura 3). Tras la administración de contraste se delimitan colecciones abscesificadas en disco, espacio epidural anterior (donde comprime saco tecal) y paravertebral (psoas izquierdo). Los hallazgos son compatibles con un proceso infeccioso (espondilodiscitis). Ante este resultado, se programa punción del absceso del

psoas izquierdo que se envía a microbiología para tinción de Gram, cultivo y PCR de tuberculosis.

Recibimos los resultados de los hemocultivos que fueron negativos, IGRA positivo y la microbiología de la biopsia ósea que es negativa para bacterias habituales, con crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis complex* sensible a anti-tuberculosos de primera línea, por lo que se diagnostica de espondilitis tuberculosa y se inicia tratamiento con Rimstar (Etambutol 275mg, Isoniazida 75mg, Pirazinamida 400mg, Rifampicina 150mg).

Se reciben resultados de las muestras obtenidas del absceso del psoas con baciloscopía, PCR y cultivo positivos para *Mycobacterium tuberculosis complex*.

Se completa estudio con la realización de baciloscopias en esputo, que son negativas en 3 ocasiones con cultivo negativo para TB aunque la PCR del esputo para *Mycobacterium tuberculosis complex* fue positiva. Se realiza TAC tórax informado como: "Lesión de aspecto cicatricial apical izquierda con calcificación en su interior. Se observan micronódulos de predominio subpleural en ambos lóbulos superiores formando un patrón en "pseudo-árbol en brote". Granulomas calcificados bilaterales en probable relación con TBC previa. Ganglios mediastínicos de tamaño no significativo".

Tras el inicio del tratamiento antituberculoso y el drenaje del absceso del psoas, el paciente evoluciona de forma favorable, con adecuada tolerancia a la medicación, sin nuevas complicaciones, y con mejoría de los parámetros analíticos.

### Diagnóstico final

Espondilitis tuberculosa (Mal de Pott). Tuberculosis pulmonar.

### Discusión

La tuberculosis esquelética engloba la afectación ósea y articular. Supone un 10-35% de los casos de tuberculosis extrapulmonar, y un 2% del total de casos. En países desarrollados existe un mayor número de casos de tuberculosis extrapulmonar en paciente inmigrantes de áreas endémicas de TB. Durante la primoinfección por *Mycobacterium tuberculosis*, se produce una siembra de microorganismos en hueso y/o tejido sinovial, permaneciendo de forma latente. En condiciones de malnutrición, edad avanzada, infección por VIH o fallo renal, se puede producir una reactivación de la infección latente, dando lugar a la presentación clínica de la enfermedad.

La tuberculosis esquelética puede presentarse en forma de espondilitis (enfermedad de Pott), artritis y osteomielitis.

La forma más común es la enfermedad de Pott (aproximadamente el 50% del total de casos). Afecta principalmente a la región dorsal inferior y lumbar superior. La infección normalmente comienza con inflamación de zona anterior de la articulación intervertebral, propagándose bajo el ligamento anterior extendiéndose al cuerpo vertebral adyacente. Una vez afectadas dos vértebras adyacentes, la infección se disemina al espacio discal intervertebral. Finalmente, se produce necrosis del tejido avascular discal y posterior colapso vertebral, dando lugar a cifosis lumbar que distorsiona la anatomía del canal vertebral, con el posterior riesgo de compresión que esto conlleva. Es también común la formación de un "absceso frío" en el lugar de infección. El síntoma más común es dolor local, que aumenta progresivamente a lo largo de semanas y/o meses, en la mayoría de los casos asociado a contractura paravertebral y rigidez. En menos del 40% de los casos, se puede asociar fiebre y pérdida ponderal. Con frecuencia el diagnóstico de enfermedad de Pott se retrasa en el tiempo dado el curso subagudo de la infección.

En la pruebas de imagen no existen hallazgos radiográficos patognomónicos, pero pueden ser útiles para identificar y establecer la anatomía de la TBC esquelética.

El diagnóstico se establece con microscopía y cultivo de material infectado. El tejido debe obtenerse con aspirado con aguja o con biopsia (guiada por Ecografía o TAC).

El tratamiento consiste en terapia antituberculosa clásica. La duración óptima de la misma se desconoce. Para pacientes tratados con fármacos de primera línea en ausencia de afectación extensa y enfermedad avanzada, se recomienda 6 meses de tratamiento. Una mayor duración del mismo (de 9 a 12 meses) se aconseja en pacientes cuyo tratamiento no incluye rifampicina o en aquellos donde la afectación sea más extensa.

El tratamiento quirúrgico está indicado en aquellos pacientes que presentan afectación vertebral y déficit neurológicos o empeoramiento del déficit neurológico a pesar de tratamiento correcto, cifosis mayor de 40° en el momento de presentación, y en abscesos fríos en pared torácica.

Nuestro caso es interesante por la forma de presentación, con los resultados equívocos en pruebas de imagen, así como la localización de las lesiones vertebrales, ya que suelen ser a niveles más altos, y sin un antecedente epidemiológico claro, tratándose seguramente de una reactivación de una TB previa. En todo paciente con sospecha de una espondilodiscitis de evolución subaguda-crónica debemos tener presente la posibilidad de una tuberculosis, aunque no se trate de pacientes inmunodeprimidos, ni con antecedentes epidemiológicos de riesgo.

### Bibliografía

1. Watts HG, Lifeso RM. Tuberculosis of bones and joints. *J Bone Joint Surg Am* 1996; 78:288-98.
2. Sharma SK, Mohan A. Extrapulmonary tuberculosis. *Indian J Med Res* 2004; 120:316-53.
3. Trecarichi EM, Di Meco E, Mazzotta V, Fantoni M. Tuberculous spondylodiscitis: epidemiology, clinical features, treatment, and outcome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16 Suppl 2:58-72.
4. Turgut M. Spinal tuberculosis (Pott's disease): its clinical presentation, surgical management, and outcome. A survey study on 694 patients. *Neurosurg Rev* 2001; 24:8-13.
5. Weaver P, Lifeso RM. The radiological diagnosis of tuberculosis of the adult spine. *Skeletal Radiol* 1984; 12:178-86.
6. Lifeso RM, Weaver P, Harder EH. Tuberculous spondylitis in adults. *J Bone Joint Surg Am* 1985; 67:1405-13.
7. Khoo LT, Mikawa K, Fessler RG. A surgical reversion of Pott distemper of the spine. *Spine J* 2003; 3:130-45.
8. Jain R, Sawhney S, Berry M. Computed tomography of vertebral tuberculosis: patterns of bone destruction. *Clin Radiol* 1993; 47:196-9.
9. Kim NH, Lee HM, Suh JS. Magnetic resonance imaging for the diagnosis of tuberculous spondylitis. *Spine (Phila Pa 1976)* 1994; 19:2451-5.
10. Colmenero JD, Ruiz-Mesa JD, Sanjuan-Jimenez R, et al. Establishing the diagnosis of tuberculous vertebral osteomyelitis. *Eur Spine J* 2013; 22 Suppl 4:579-86.
11. Merino P, Candel FJ, Gestoso I, et al. Microbiological diagnosis of spinal tuberculosis. *Int Orthop* 2012; 36:233-8.
12. Upadhyay SS, Saji MJ, Yau AC. Duration of antituberculosis chemotherapy in conjunction with radical surgery in the management of spinal tuberculosis. *Spine (Phila Pa 1976)* 1996; 21:1898-903.
13. Oguz E, Sehirlioglu A, Altinmakas M, et al. A new classification and guide for surgical treatment of spinal tuberculosis. *Int Orthop* 2008; 32:127-33.



# **CAPÍTULO 7**

## **ENDOCARDITIS, INFECCIONES ASOCIADAS A DISPOSITIVOS ENDOVASCULARES Y OTRAS INFECCIONES CARDIOVASCULARES**

# Síndrome febril y dolor torácico: no siempre es lo que parece

Jiménez Recio, A; Rivas Sánchez, B;  
Reguera Iglesia, JM.  
Hospital Regional Universitario de Málaga.

## Caso clínico

Paciente varón de 15 años, sin hábitos tóxicos ni alergias medicamentosas conocidas, con antecedentes de rinitis alérgica (gramíneas y olivo). Estudiante de procedencia rural. Doce días antes de su ingreso presentó cuadro febril con odinofagia, siendo diagnosticado por su médico de familia de faringoamigdalitis aguda y recibiendo tratamiento con amoxicilina-clavulánico durante tres días, con resolución de los síntomas.

Encontrándose previamente bien, ingresa en el hospital por presentar en los últimos dos días cuadro febril de hasta 39° con sudoración profusa, sensación de malestar general, y dolor retroesternal irradiado a hombro izquierdo y espalda, que mejora en sedestación y cuando se inclina hacia delante, y empeora con la inspiración.

En la exploración física estaba consciente, orientado y con moderada sensación de enfermedad. No presentaba alteraciones en cabeza, cuello, boca y faringe, salvo hipertrofia amigdalar moderada. La auscultación cardiaca era ritmica y sin soplos, con tonos apagados, y en la auscultación respiratoria presentaba hipoventilación bibasal. El abdomen era blando y depresible sin dolor, masas u organomegalias. Extremidades normales.

En las exploraciones complementarias presentaba: Hb: 13.6 g/dl, hematocrito: 40%, plaquetas: 236.000 mm<sup>3</sup>. Leucocitos: 20.400 mm<sup>3</sup> (N 84%, L 10%). Test de coagulación normales. Bioquímica: glucosa: 110 mg/dl, creatinina: 0.91 mg/dl, iones normales. Perfil hepático: bilirrubina total: 0.48 mg/dl, GOT: 19 U/L, GPT: 16 U/L, FA: 180 U/L, GGT: 155 U/L. CPK: 84 U/L, troponina 0.55 ng/ml, LDH: 192 U/L. PCR: 243 mg/L. Procalcitonina: 2.23 ng/ml

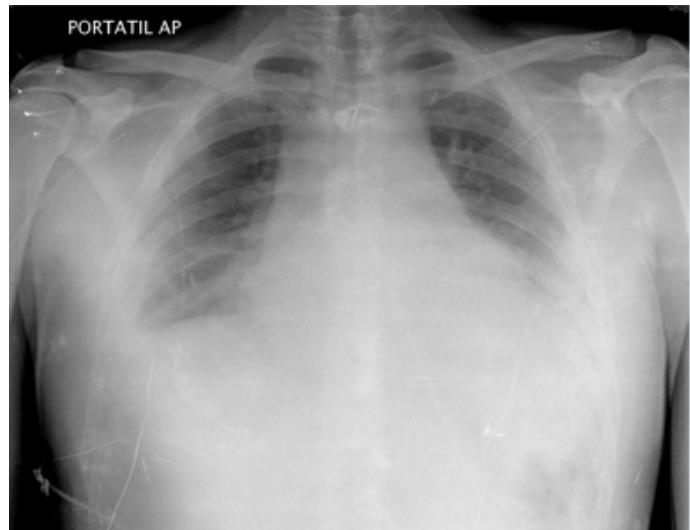


Figura 2.

Un ECG (figura 1) puso de manifiesto un ritmo sinusal junto a una elevación del segmento ST con concavidad superior en múltiples derivaciones. La radiografía de tórax (figura 2) mostraba un incremento de la silueta cardiaca y derrame pleural izquierdo de escasa cuantía. Se estableció el diagnóstico sindrómico de pericarditis aguda y el paciente quedó ingresado.

## Diagnóstico diferencial

La pericarditis aguda (PA) es un síndrome clínico plurietiológico que se manifiesta por dolor torácico, roce pericárdico y cambios evolutivos de la repolarización en el electrocardiograma (ECG). El diagnóstico de pericarditis exige, al menos, 2 de estos 3 elementos y, aunque la auscultación de un roce pericárdico permite, por sí sola, establecer el diagnóstico, su ausencia nunca la descarta. La manifestación clínica fundamental de la pericarditis aguda es el dolor torácico, el cual se puede prestar a confusión con el de un infarto agudo de miocardio (IAM). Sin embargo, a diferencia del infarto, el dolor es de instauración rápida, pero no brusca, aunque intenso no es opresivo, se modifica con la respiración y los cambios posturales, y no se acompaña de sintomatología vegetativa. El ECG está alterado en más del 80% de los casos de PA y consiste en una elevación difusa del segmento ST de concavidad superior (curva de le-

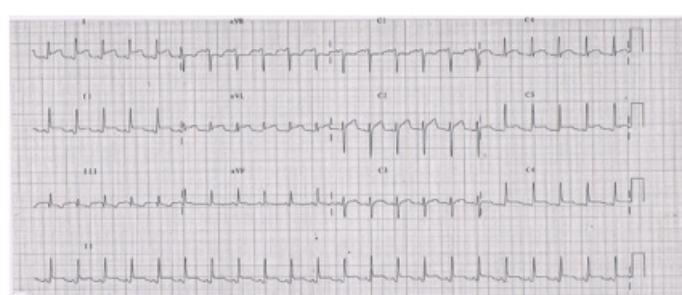


Figura 1.

sión subepicárdica) con ondas T positivas. El segmento PR puede estar descendido (curva de lesión auricular). Estos cambios suelen durar horas o unos pocos días. A diferencia del IAM, no se evidencia onda Q ni imagen espeacular. Los marcadores de lesión miocárdica (CPK y troponina) suelen estar normales o ligeramente elevados, debido a la inflamación epicárdica acompañante, pero nunca alcanzan las cifras que se observan en el IAM.

El dolor pleurítico originado por un derrame pleural, una neumonía o un neumotórax, puede tener características comunes a la pericarditis, pero el dolor se localiza más lateralmente en el tórax. Sin embargo, es frecuente la asociación de pericarditis con pleuritis (pleuro-pericarditis) por lo que el dolor puede tener características de ambos. Patologías de la aorta, esófago y pared torácica presentan características clínicas y radiológicas que rara vez plantean confusión con el diagnóstico de PA.

Una vez establecido el diagnóstico sindrómico de pericarditis, hay que intentar establecer el diagnóstico etiológico.

La primera consideración que hay que tener en cuenta es valorar si hay alguna enfermedad de base que pueda ser la causa de la pericarditis. Los pacientes con insuficiencia renal, IAM reciente, cirugía cardíaca, radioterapia en el tórax, neoplasia conocida o enfermedades del colágeno, pueden desarrollar un cuadro de PA que siempre hay que considerar secundario a la enfermedad de base en primer lugar.

Sin embargo, la situación más frecuente es que la pericarditis se presente como una enfermedad primaria. En estos casos, la gran mayoría (más del 90%) de pericarditis son idiopáticas o virales. A pesar del término idiopático, hay evidencia suficiente para suponer que la mayoría de los casos se deben a una infección viral o a una respuesta immunológica a ésta. Intentar demostrar esta infección viral representa un esfuerzo de complejidad y coste tan elevado, que de ninguna manera son compensados, fundamentalmente, por el hecho de que la enfermedad se resuelve de manera espontánea, sin secuelas, en la gran mayoría de los pacientes.

Existen una serie de datos clínicos que pueden ser muy útiles para orientar el diagnóstico etiológico de una PA. La presencia de una infección intratorácica (neumonía o empiema), obliga a descartar una pericarditis purulenta. Otro aspecto muy importante a valorar será el contexto geográfico/epidemiológico: la pericarditis tuberculosa es muy poco frecuente en España, alrededor del 4% del total de pericarditis, pero en algunas áreas de África puede suponer el 80 % de las pericarditis. Por el contrario, otros datos clínicos son totalmente inespecíficos, como la presencia de derrame o de taponamiento cardiaco. Aunque en



Figura 3.

términos relativos el taponamiento es más frecuente en las pericarditis específicas, no es raro en las pericarditis idiopáticas o virales y, en términos absolutos, ésta es la etiología más frecuente. Otros aspectos clínicos de interés como la presencia de derrame pleural y el curso clínico prolongado son totalmente inespecíficos, aunque una pericarditis que se autolimita en pocos días es prácticamente siempre de origen viral o idiopática.

El último escalón en el diagnóstico etiológico de la pericarditis aguda sería la pericardiocentesis y la biopsia pericárdica: ambas pueden aportar datos definitivos para el diagnóstico de pericarditis específicas (purulenta, tuberculosa o neoplásica). Aunque su rendimiento no es muy elevado, 19% y 22% respectivamente, puede incrementarse hasta el 35% cuando se practican con una finalidad no sólo diagnóstica, sino terapéutica, en pacientes que presentan taponamiento cardiaco.

### Evolución

A las 24 horas del ingreso comienza con signos clínicos de compromiso hemodinámico, hipotensión, taquicardia, taquipnea, junto a ingurgitación yugular y pulso paradójico. Se realizó un ETT urgente objetivándose un derrame pericárdico moderado-severo global con colapso de cavidades derechas, variaciones significativas en el llenado mitral con la respiración y vena cava inferior dilatada con colapso parcial, compatibles con taponamiento ecocardiográfico. Dada la situación de taponamiento clínico y ecocardiográfico se realizó de forma urgente una pericardiocentesis con salida manual de aproximadamente 500 cc de líquido

claramente purulento, y se colocó un drenaje subxifoideo. Tras dicha intervención se restableció la estabilidad hemodinámica y se inicio tratamiento antibiótico con ceftriaxona 1gr/12 horas y vancomicina a las mismas dosis. En un TAC de tórax (figura 3) se evidenció la persistencia del derrame pericárdico (aproximadamente 17 mm de espesor), junto a un derrame pleural bilateral de moderada cuantía, y múltiples adenopatías mediastínicas de hasta 15 mm de diámetro.

A las 48 horas del drenaje pericárdico, el paciente persistía febril y con dolor torácico. Una nueva analítica puso de manifiesto una leucocitosis de 30.800 leucocitos/mm<sup>3</sup> y una elevación de la PCR a 390 mg/L.

Un ETT de control mostró un derrame pericárdico de 8 mm en cara infero-posterior y 4 mm en la antero-lateral, sin signos de taponamiento y sin objetivarse ventana para nueva punción. Los hemocultivos realizados a su ingreso fueron negativos, y en el cultivo de líquido pericárdico se aisló *Streptococcus dysgalactiae* spp. equisimilis.

Ante la persistencia de los síntomas clínicos y el escaso débito del drenaje, el paciente fue intervenido quirúrgicamente mediante estereotomía media. Se observó un pericardio muy engrosado y se extrajo un líquido purulento muy espeso y organizado que recubría el miocardio. Se realizó una pericardiectomía de frénico a frénico, y se conectó el resto de la cavidad pericárdica a ambas pleuras. El estudio histológico del pericardio fue compatible con pericarditis fibrino-purulenta y un nuevo cultivo de líquido pericárdico fue negativo. El postoperatorio transcurrió sin incidencias, completó 4 semanas de tratamiento antibiótico parenteral, y fue dado de alta asintomático.

#### Diagnóstico final

Pericarditis purulenta complicada con taponamiento debida a *Streptococcus dysgalactiae* spp. equisimilis.

#### Discusión

La pericarditis purulenta (PP) podemos definirla como una infección localizada en el espacio pericárdico, con producción de un exudado macro o microscópicamente purulento. Es una entidad extremadamente rara en la actualidad, con un mal pronóstico si no es diagnosticada y tratada de forma temprana. En la era preantibiótica su incidencia era muy elevada, representando el 40% de todos los casos de pericarditis. Con la llegada de la antibioterapia su incidencia ha disminuido drásticamente<sup>1,2</sup>. Oliver et al publicaron en el año 2002 un estudio de 96 pacientes con taponamiento cardíaco en el cual solo uno de los casos (1%

del total) fue una pericarditis purulenta<sup>3</sup>.

Clásicamente la PP era considerada una entidad que se presentaba en niños y adultos jóvenes. Hasta 1945 la mediana de edad de presentación era en torno a 21 años, sin embargo, en las series posteriores esta mediana de edad se ha incrementado en prácticamente 30 años<sup>1,2</sup>.

Se han descrito varios factores predisponentes para el desarrollo de PP que han ido variando a lo largo del tiempo. En una revisión de 200 autopsias de PP realizada por Klacsmann et al a largo de 86 años, los pacientes fueron divididos en dos grupos. El primer grupo lo formaron los pacientes diagnosticados en la era preantibiótica (hasta 1943), y el segundo los diagnosticados en la era postantibiótica (1943 hacia adelante). En la gran mayoría de los pacientes del primer grupo se encontró una infección, fundamentalmente neumonía, como factor de riesgo para el desarrollo de PP, mientras que en el segundo grupo los principales factores de riesgo fueron, la presencia de cirugía torácica reciente e insuficiencia renal crónica, además del abuso de alcohol, la presencia de inmunosupresión y enfermedad neoplásica<sup>4</sup>.

La aparición de la PP ocurre más frecuentemente como consecuencia de la migración de gérmenes al saco pericárdico provenientes de un foco séptico preexistente. Los mecanismos para su desarrollo son múltiples: extensión directa desde un foco infeccioso intratorácico o menos frecuentemente subdiafragmático, foco miocárdico, infección directa por trauma o cirugía torácica, y por diseminación hematogena. La infección primaria es excepcional<sup>5</sup>.

En la era preantibiótica el principal organismo implicado en el desarrollo de PP era el *Streptococcus pneumoniae*. Actualmente los organismos más comúnmente implicados en el desarrollo de PP son en orden de frecuencia: *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae*<sup>5</sup>. Menos frecuentemente, aunque con tendencia al incremento en los últimos años, se aíslan bacilos gram negativos entéricos, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* spp, anaerobios y hongos, estos últimos asociados a situaciones de inmunosupresión, tratamientos prolongados con corticoides y uso excesivo de antimicrobianos<sup>1</sup>.

En nuestro caso, nos encontramos ante PP por *Streptococcus dysgalactiae* spp. equisimilis. El género *Streptococcus* es un grupo muy heterogéneo, formado por bacterias de forma redondeada, gram positivas, catalasa negativas, anaerobias facultativas, con tendencia a formar cadenas o parejas<sup>6</sup>. Existen numerosas especies, siendo la gran mayoría de éstas comensales, aunque un grupo importante pueden llegar a ser patógenos para el ser humano. Han surgido diversas formas de clasificar a los estreptococos. Clasificarlos en función de la hemólisis, es un buen marcador para

reconocer los aislamientos clínicos, ya que los principales patógenos humanos son  $\beta$ -hemolíticos. Aún plenamente vigente tenemos la clasificación Lancefield, descrita en 1933 y basada en las reacciones serológicas de los carbohidratos de la pared celular. Estos son denominados con letras desde la A hasta la W, con la excepción de la I y la J. La clasificación más reciente, se basa en la secuencia del gen 16SrRNA y divide los estreptococos en 5 grandes grupos: grupo piogénico, grupo mitis, grupo anginosus, grupo salivaris y grupo bovis.

Los aislamientos  $\beta$ -hemolíticos de los grupos A, B, C, F y G pueden subdividirse en 2 grupos: formadores de colonias grandes ( $> 0,5$  mm de diámetro) y formadores de colonias pequeñas ( $< 0,5$  mm de diámetro). Los principales patógenos humanos son los  $\beta$ -hemolíticos, pertenecientes a los grupos A y B, formadores de colonias grandes y el neumococo (alfa hemolítico).

Desde el punto de vista taxonómico, existen dos subespecies de la especie *Streptococcus dysgalactiae*: *Streptococcus dysgalactiae* spp. *equisimilis* ( $\beta$ -hemolítico, grupo C y G de Lancefield) y *dysgalactiae* spp. *dysgalactiae* ( $\alpha$ -hemolítico o no hemolítico) y de la que no se han documentado infecciones en humanos<sup>7</sup>. *Streptococcus dysgalactiae* spp. *equisimilis* (SDSE) coloniza en humanos el tracto respiratorio superior, gastrointestinal, genitourinario femenino y la piel. Se transmite de persona a persona y es capaz de producir una amplia variedad de enfermedades similares a las producidas por *Streptococcus pyogenes*. Algunos estudios moleculares han descrito que los determinantes de virulencia de SDSE son parecidos a los identificados en *Streptococcus pyogenes* y otros estreptococos del grupo piogénico. A pesar de la existencias de numerosas similitudes entre ambas especies, Takahasi et al describieron algunas diferencias como mayor edad media de presentación, mayor comorbilidad asociada a SDSE e infecciones cutáneas más profundas cuando el organismo causal es *S.pyogenes*<sup>8</sup>. SDSE es causante de una variedad de infecciones en humanos, superficiales o profundas, mediadas por toxinas o inmunológicas. La faringitis es la presentación primaria más clásica en adultos y se ha relacionado con brotes epidémicos en niños. Otras infecciones primarias afecta a la piel y a las partes blandas, incluyendo celulitis, pioderma, infecciones de heridas, erisipela y fascitis necrotizante, esta última, en ocasiones, pone en peligro la vida del paciente al complicarse con síndrome del shock tóxico estreptocócico. Desde zonas de colonización o de infecciones primarias se puede producir enfermedad invasiva. La enfermedad invasiva incluye: artritis, osteomielitis, infecciones pleuropulmonares, peritonitis, abscesos epidurales, meningitis, endocarditis, septicemia puerperal, infecciones neonatales y miositis. Hasta el momento no se han

descrito casos de PP secundaria a SDSE, siendo el nuestro el primero en la literatura<sup>7</sup>.

La PP se suele presentar de forma aguda, con una gran afectación del estado general y fiebre, predominando los síntomas de sepsis sobre los síntomas clásicos de pericarditis. La existencia de dolor torácico es poco frecuente, sin embargo en nuestro caso fue uno de los síntomas guía. Dada la inespecificidad de los síntomas, y que estos pueden confundirse con el propio proceso infeccioso, en numerosas ocasiones no se sospecha de forma temprana y no se diagnosticá hasta que el paciente presenta un taponamiento cardíaco que obliga a realizar una pericardiocentesis. Por tanto, es fundamental la sospecha clínica para el diagnóstico. El rendimiento de los cultivos del líquido pericárdico es moderadamente elevado, con una tasa de determinaciones positivas que oscila entre el 50 y 60%<sup>5,9</sup>.

Para el adecuado tratamiento es esencial el drenaje de la cavidad pericárdica de forma precoz y el inicio de antibioterapia sistémica guiada posteriormente por los resultados de los cultivos, hasta completar de 4 a 6 semanas aunque no se conoce la duración exacta del tratamiento<sup>1</sup>. El drenaje pericárdico se mantendrá hasta que el débito sea inferior a 25 ml/día<sup>5</sup>. En ocasiones, la formación de fibrina y loculación del derrame puede hacer inefectivo el drenaje pericárdico, favoreciendo la aparición de complicaciones como la pericarditis constrictiva. En estos casos será necesaria la realización de una pericardiectomía quirúrgica como ocurrió en nuestro caso. Algunos autores han demostrado que la instilación de fibrinolíticos en la cavidad pericárdica puede evitar la formación de fibrina o, una vez aparecida ésta, ser una alternativa a la cirugía<sup>9</sup>, sin embargo, en la Guía de Práctica Clínica de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del pericardio de la Sociedad Europea de Cardiología recomiendan drenaje quirúrgico del derrame purulento<sup>10</sup>.

La mortalidad del cuadro oscila entre el 2 y 20% en aquellos casos que reciben tratamiento adecuado. Son factores de mal pronóstico: el retraso en el drenaje pericárdico, la existencia de taponamiento en el momento del diagnóstico, la infección por *Staphylococcus aureus* o bacilos gram negativos, la inmunosupresión y la malnutrición.

Podemos concluir que aunque la PP es relativamente rara en la actualidad y está asociada con una elevada mortalidad, casi el 100% si el diagnóstico se retrasa. En nuestro caso nos encontramos ante la particularidad que no se han descrito otros casos de PP por SDSE, de ahí el interés que aporta.

**Bibliografía**

1. Parikh S, Memon N, Echols M, Shah J, McGuire DK, Keeley EC. Purulent Pericarditis Report of 2 Cases and Review of the Literature. Medicine (Baltimore) 2009; 88: 52-65.
2. Sagrista-Sauleda J, Barrabes JA, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Purulent pericarditis: review of a 20-year experience in a general hospital. J Am Coll Cardiol 1993; 22:1661-5.
3. Oliver C, Marín F, Pineda J, Lujan J, García A, Clement VE, et al. Should we try to determine the specific cause of cardiac tamponade?. Rev Esp Cardiol. 2002; 55: 493-8.
4. Klacsman PG, Bulkley BH, Hutchins GM. The changed spectrum of purulent pericarditis: an 86 year autopsy experience in 200 patients. Am J Med 1977; 63: 666-73.
5. Suberviola Cañas B, Rodríguez Borregan JC, González Castro A, Miñambres E, Burón Mediavilla FJ. Pericarditis purulenta y empiema pleural por Streptococcus pneumoniae. An Med Interna 2007; 24: 35-7.
6. Montes M, García-Arenzana JM. Género Streptococcus: una revisión práctica para el laboratorio de microbiología. Enferm Infect Microbiol Clin 2007;24 Supl 3:14-20.
7. Takahashi T, Sunaoshi K, Sunakawa K, Fujishima S, Watanabe H, Ubukata K. Clinical aspects of invasive infections with *Streptococcus dysgalactiae* ssp. *equisimilis* in Japan: differences with respect to *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus agalactiae* infections. Clinical Microbiology and Infection. 2010; 16: 1097-103.
8. Augustin P, Desmarc M, Mordant P, Lasocki S, Maury JM, Heming N. Clinical review: Intrapericardial fibrinolysis in management of purulent pericarditis. Critical Care 2011;15: 220. doi: 10.1186/cc10022
9. Maisch B, Seferovic PM, Ristic AD, Erbel R, Rienmüller R, Adler Y, Tomkowski WZ, Thiene G, Yacoub MH. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary; The Task Force on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2004; 25:587-610.

# Síndrome consuntivo a estudio

Rubio-Marín, P; Anglada-Pintado, JC;  
Gallego-Puerto, P; Rodríguez-Félix, L.  
Hospital SAS de Jerez de la Frontera

## Caso clínico

Se trata de un varón de 47 años de edad, exfumador desde hace 20 años, (IPA de 21 paquetes/año), bebedor excesivo hasta los 7 meses previos al ingreso. Vive con sus padres en un ambiente socio-familiar complicado. Como antecedentes personales cabe resaltar hipertensión arterial en tratamiento con enalapril 20mg con episodios frecuentes de hipotensión cumpliendo de manera errática el tratamiento. ICTUS lacunar en hemisferio izquierdo sin secuelas por lo que tomaba AAS 300mg, síndrome vertiginoso como secuela de un traumatismo acústico que trataba con sulpirida 50mg y betahistina 16mg, además bromazepam 1,5mg para el control de ansiedad tras deshabituación enólica. Fue intervenido quirúrgicamente de una hernia umbilical y apendicectomizado.

En los meses previos fue estudiado por su médico de atención primaria por pérdida de más de 15 kg de peso de 9 meses de evolución y anemia que no mejoraba con hierro oral, ante esto y dos determinaciones de sangre oculta en heces positivas se decidió ingreso hospitalario para completar el estudio. Presentaba gran astenia, anorexia y dolor abdominal periumbilical intermitente que se exacerbaba con los movimientos. Como dato de interés relataba haber tenido varios episodios de rectorragia de 1 mes de duración hace 2 años por el que no consultó. No tenía síntomas de patología digestiva y no se había termometrado fiebre. En la exploración física destacaba su deterioro físico y mal estado nutricional, con IMC al ingreso de 16 kg/m<sup>2</sup>. Estaba consciente, orientado y colaborador pero bradipsíquico, con tensión arterial 110/80 y temperatura 37,4°C. Presentaba aumento de la pigmentación de la piel. En cuello se palpaban pequeñas adenopatías en cadena yugular anterior derecha, sin ingurgitación yugular, ni bocio, la auscultación cardiopulmonar era anodina, el abdomen era depresible, no doloroso a la palpación sin masas ni visceromegalias con peristaltismo conservado. Extremidades inferiores sin edemas y los pulsos distales estaban conservados. El resto de la anamnesis por órganos y aparatos no presentaba datos relevantes, incluida la exploración neurológica que era normal.

En el hemograma destacaba una hemoglobina de 9,1 g/dl con un hematocrito del 30%, VCM 77,7fl, no presentaba



Imagen 1. Colonoscopia. Íleon distal normal.

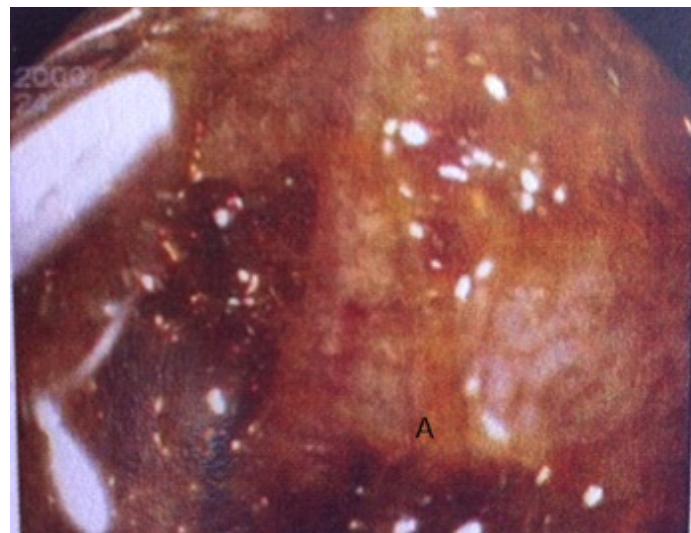


Imagen 2. Endoscopia digestiva alta. Bulbo y segunda porción duodenal con mucosa blanquecina (A) que se biopsia, a descartar linfangiectasias difusas.

leucocitosis con un 82% de neutrófilos y 12,8% de linfocitos, trombocitosis (620.000/ul) y una V.S.G de 58mm/h. El TTPa era de 40,60''. El estudio de anemia evidenció un déficit tanto de hierro sérico como de transferrina y disminución del índice de saturación siendo el resto del estudio, incluidos vitamina B12 y ácido fólico, normal. Se solicitaron también marcadores tumorales: CEA, CA 19.9, antígeno de células escamosas que fueron negativos, enolasa-NSE positiva. Tanto la bioquímica, como la función hepática y tiroidea y examen de orina fueron norma-

les, la radiografía de tórax y el electrocardiograma fueron normales. En ecografía abdomino-pélvica se apreciaban signos inflamatorios en intestino delgado. La TAC tóraco-abdominal presentaba adenopatías hiliares y mediastínicas en región paratraqueal con un engrosamiento septal de las paredes bronquiales y lesiones en vidrio deslustrado así como algún engrosamiento pleural con calcificaciones. El estudio del abdomen sin alteraciones. El tránsito con bario presentaba hallazgos compatibles con un cuadro inflamatorio regional o componente malabsortivo. La pan-colonoscopia e ileoscopia eran normales y en la gástroscopia el bulbo y segunda porción duodenal se evidenciaba mucosa blanquecina de la que se tomaron biopsias para descartar linfangiectasias difusas. Se amplió la analítica para descartar un síndrome malabsortivo presentando una hipoproteinemia (5,8g/dl) con hipoalbuminemia (2,8g/dl) y beta 2 microglobulina 4,40mg/l. Enzima convertidora de angiotensina aumentada.

El paciente presentaba datos clínicos y analíticos de desnutrición calórico-proteica. Al mismo tiempo se el paciente presentó durante su estancia en el hospital fiebre de bajo grado, presentando un pico aislado de 39,2°C, que no era advertida por el paciente y que probablemente estuvo presente en los últimos meses. En este momento se le trajeron hemocultivos. El paciente refirió además disnea y mareos al caminar. Se realizó ecocardiografía transtorácica para completar el estudio de la fiebre de origen desconocido.

### Diagnóstico diferencial

Se planteó la posibilidad de una neoplasia digestiva pero en los estudios endoscópicos no mostraron hallazgos en este sentido mientras que los análisis indicaban hipoproteinemia e hipoalbuminemia grave que se puso en relación con una enteropatía pierde proteínas aun en ausencia de diarrea. Como causa de la fiebre se planteó una posible endocarditis infecciosa.

### Evolución

Los informes histológicos de la biopsia duodenal e ileal coincidían en datos con Enfermedad de Whipple. La PCR para *Tropheryma whipplei* fue positiva para dicho germe. La ecocardiografía transtorácica y posteriormente transesofágica fueron muy sugestivas de endocarditis aórtica con insuficiencia aórtica moderada. Los hemocultivos fueron repetidamente negativos antes de comenzar con antibio-terapia y la serología para gérmenes productores de endocarditis también fue negativa salvo unos valores positivos

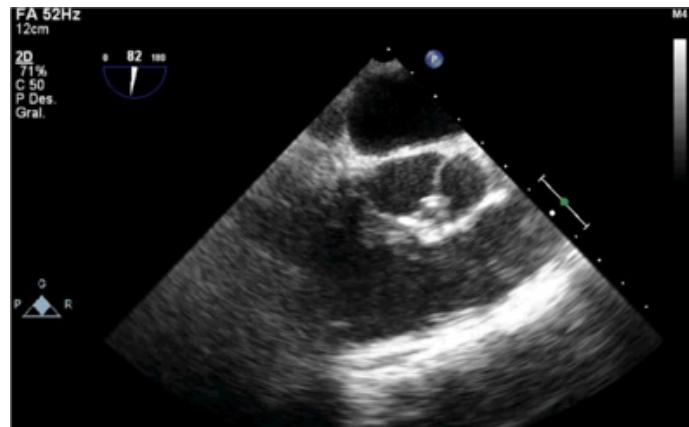


Imagen 3. Ecocardiografía transesofágica. Válvula aórtica con imagen ecorrefractiva en interior, imagen de alta sospecha de endocarditis sobre válvula aórtica.

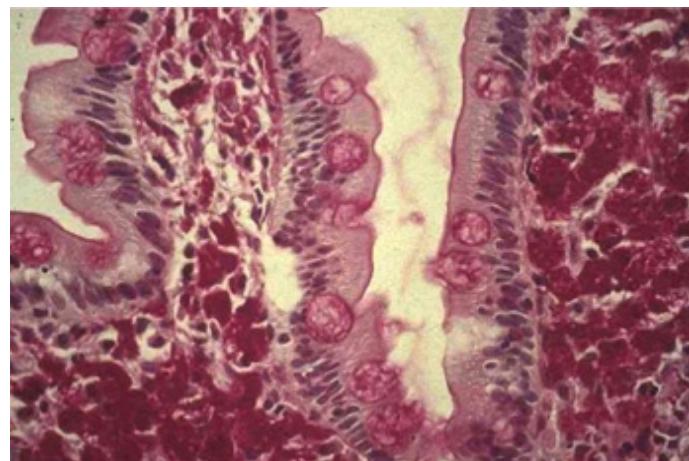


Imagen 4. La lámina propia de la mucosa duodenal aparece ocupada por abundantes macrófagos de citoplasma amplio con estructuras granulares PAS positivas y negativas en la tinción de Ziehl-Neelsen. Mucosa de íleon terminal con hallazgos histológicos compatibles con Enfermedad de Whipple.

la IgG para *Chlamydophila pneumoniae* con IgM negativa de escaso significado. Estableciéndose como diagnóstico endocarditis sobre válvula aórtica por *Tropheryma Whipplei* con insuficiencia aórtica moderada y Enfermedad de Whipple con afectación cardiaca y digestiva con malabsorción secundaria y malnutrición calórico-proteica se inició tratamiento con ceftriaxona 2g al día intravenosa durante 4 semanas a la que se continuó con tratamiento durante un año con cotrimoxazol 800mg/160mg sin haber necesitado sustitución valvular. Se le añadieron suplementos proteicos a la dieta. Tras instauración de tratamiento el paciente se encuentra asintomático, con desaparición de la verruga en válvula aórtica y una ganancia ponderal de 16 kg.

### Diagnóstico final

Endocarditis sobre válvula aórtica por *Tropheryma whipplei* con insuficiencia aórtica moderada. Enfermedad de Whi-

pple con afectación cardiaca y digestiva con malabsorción secundaria y malnutrición calórico-proteíca.

### Discusión

La Enfermedad de Whipple es una enfermedad multisistémica crónica causada por un bacilo intracelular gram positivo del grupo de los actinomicetos, *Tropheryma whipplei*. Esta bacteria comensal se detecta en la saliva, jugo gástrico, heces y mucosa digestiva en el 7-35% de los individuos sanos, produciendo enfermedad sólo a aquellos que presentan alguna característica aún no definida en su sistema inmunológico.

Su incidencia es de 1 caso por millón de personas año. En el año 1907 se describió el primer caso de esta enfermedad que es más frecuente en hombres de mediana edad. En un primer momento se denominó a esta enfermedad lipodistrofia intestinal por su aspecto macroscópico en intestino delgado y no fue hasta el año 2000, tras aislarse la *Tropheryma whipplei*, que recibió su actual nombre.

La triada típica de esta enfermedad, presente en la mayoría de los pacientes en el momento del diagnóstico, engloba la pérdida de peso, diarrea intermitente y artralgias migratorias de grandes articulaciones. Además de esta clínica puede dar lugar a afectación cutánea con hiperpigmentación, afectación del sistema nervioso central presentando disminución del nivel de conciencia, con hemiparesia y ataxia en algunos casos, y afectación cardiaca pudiendo involucrar a todas las capas del corazón tanto pericardio, miocardio y/o endocardio como ocurría en este caso. La enfermedad debe ser diagnosticada y tratada precozmente ya que sin diagnóstico ni tratamiento es mortal.

Tradicionalmente su diagnóstico se ha realizado por la clínica y por la evidencia de inclusiones PAS positivas en los macrófagos espumosos de la lámina propia de la mucosa intestinal tras obtención de una muestra mediante gástroscopia. Su cultivo siempre ha sido negativo por lo que en la actualidad la PCR rARN 16s para la confirmación diagnóstica es junto con la inmunohistoquímica con anticuerpos anti *Tropheryma whipplei* esenciales para su diagnóstico.

La Endocarditis Infecciosa por *Tropheryma whipplei* es una entidad poco frecuente de la que existen pocas referencias bibliográficas, menos de 100 casos descritos. Por este motivo y aunque la afectación cardiaca no es infrecuente, no suele tenerse en cuenta a la hora de definir la etiología ante una endocarditis con hemocultivos negativos, con el agravante de que la causa principal de negatividad de éstos es la administración previa de tratamiento antibiótico. Puede afectar tanto a válvulas nativas, más frecuentemente la aórtica, como protésicas. Su diagnóstico definitivo se hace

mediante la combinación de la anatomía patológica y PCR de la válvula obtenida quirúrgicamente. Generalmente es necesario el recambio quirúrgico de la válvula, indicado si existe insuficiencia cardiaca, en presencia de infección incontrolada y como prevención de eventos embólicos.

En el tratamiento de la Enfermedad de Whipple es necesario usar antibióticos que atraviesen la barrera hematoencefálica para tratar las manifestaciones neurológicas. Generalmente se utiliza ceftriaxona 2g al día vía intravenosa durante 2 semanas más cotrimoxazol 800mg/160mg durante al menos 1 año. Con respecto al tratamiento de la endocarditis infecciosa por *Tropheryma whipplei* además del recambio de la válvula en los supuestos anteriormente descritos se debe ampliar a 4 semanas el tratamiento con ceftriaxona 2 g al día. Resto del tratamiento igual.

El seguimiento de la Enfermedad de Whipple debe hacerse tras el diagnóstico durante al menos 10 años. En los primeros 5 años se deben tomar nuevas biopsias de intestino delgado. En el caso de la endocarditis nosotros realizamos una ecocardiografía cada 6 meses. En caso de recaída se recomienda penicilina 1.200.000UI al día más estreptomicina 1g al día intravenosa 15 días continuando tratamiento con doxiciclina 200mg al día e hidroxicloroquina 200mg 3 veces al día o cefalosporinas 1 año.

**Bibliografía**

1. Chan V, Wang B, Veinot JP, Suh KN, Rose G, Desjardins M, Mesana TG. Tropheryma whipplei aortic valve endocarditis without systemic Whipple's disease. *Int J Infect Dis.* 2011; 15: e804-6.
2. Escher R, Roth S. Endocarditis due to *Tropheryma whipplei*: rapid detection, limited diversity, and long-term clinical outcome in a local experience. *Clin Microbiol Infect.* 2010; 16:1213-22.
3. Lagier JC, Lepidi H. Systemic *Tropheryma whipplei*: clinical presentation of 142 patients with infections diagnosed or confirmed in a reference center. *Medicine (Baltimore).* 2010; 89:337-45.
4. Puéchal X. Whipple's disease. *Rev. Med Intern.* 2009; 30:233-41.
5. Marín M, Muñoz P, Sánchez M, del Rosal M, Rodríguez-Créixems M, Bouza E. *Tropheryma whipplei* Infective Endocarditis as the only manifestation of Whipple's disease. *J Clin Microbiol.* 2007; 45:2078-81.
6. Miguelena J, Muñoz R, Maseda R, Epeldegui A. Endocarditis por *Tropheryma Whipplei*. *Rev Esp Cardiol.* 2010; 63:250-1.
7. Keita AK, Raoult D, Fenollar F. *Tropheryma whipplei* as a commensal bacterium. *Future Microbiol.* 2013; 8:57-71.
8. Cosme A, Bujanda L. Enfermedad de Whipple. *Rev Esp Enferm Dig.* 2012; 104:276.
9. Montejo M, Goikoetxea J, Mularoni A, Blanco MJ, Gaafar A, Boado MV, Marín M, Aramendi JI. Endocarditis infecciosa por *Tropheryma whipplei*: a propósito de 3 casos. *Rev Esp Quimioter.* 2013; 26:168-70

# Fiebre y disnea en paciente con endocarditis protésica ¿Qué no debemos olvidar?

Gómez Carrillo, V; Sánchez Montes, M;

Plata Ciezar, A.

Hospital Regional Universitario. Málaga.

## Caso clínico

Varón de 82 años con antecedentes personales de alergia al contraste yodado, hipertensión arterial, hipercolesterolemia y hemorragia digestiva en relación con la toma de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) hace 14 años. Se le realizó un recambio valvular aórtico hace 10 años por estenosis valvular aórtica, con implantación de válvula biológica y reinterviniéndose hace 2 meses por degeneración de dicha válvula con implantación de nueva prótesis biológica Edwards Magna 23. Durante este último ingreso debutó con una fibrilación auricular de novo con un CHADS2 de 2, por lo que requirió anticoagulación oral al alta.

Ingresó en Enfermedades Infecciosas hace un mes por endocarditis protésica precoz posible por *Staphylococcus epidermidis* resistente a meticilina. El paciente presentó una buena evolución, dándose de alta con daptomicina 750 mg/24h que se administraba diariamente en Hospital de Día.

Su tratamiento domiciliario habitual en este momento era enalapril 20 mg/12 horas, simvastatina 20 mg/24 horas, furosemida 20 mg/24 horas, acenocumarol según controles, omeprazol 20 mg/24 horas y daptomicina 750 mg/24 horas.

Al séptimo día del alta, durante su visita al Hospital de Día para la infusión del antibiótico, refiere febrícula de predominio vespertino así como ligero aumento de disnea y mal estado general pero sin focalidad digestiva, urinaria o abdominal. Dado sus antecedentes se decide ingreso para estudio.

A la exploración, el paciente presentaba regular estado general con presión arterial de 120/75 mmHg, una frecuencia cardíaca de 75 lpm, y 38,5°C de temperatura. Saturación basal de oxígeno 92% y 75 Kg de peso. A la auscultación se encontraba arrítmico y destacaba un soplito eyectivo de 1/4 en foco aórtico. Además presentaba mínimos crepitantes en ambas bases. A nivel abdominal y en extremidades inferiores la exploración era anodina y no presentaba estigmas de endocarditis. Al ingreso destacaba en la analítica de sangre 9950 leucocitos/mm<sup>3</sup> con 86.3% de neutrófilos y un aumento de enzimas hepáticas (GOT 39 UI/L, GPT 40 UI/L, GGT 405 UI/L, FA 281 UI/L) con Proteína C Reactiva (PCR) 312 mg/L. En la radio-



Imagen 1. Radiografía posteroanterior de tórax donde se aprecia infiltrado alveolo-intersticial de predominio en lóbulo inferior y medio derecho.

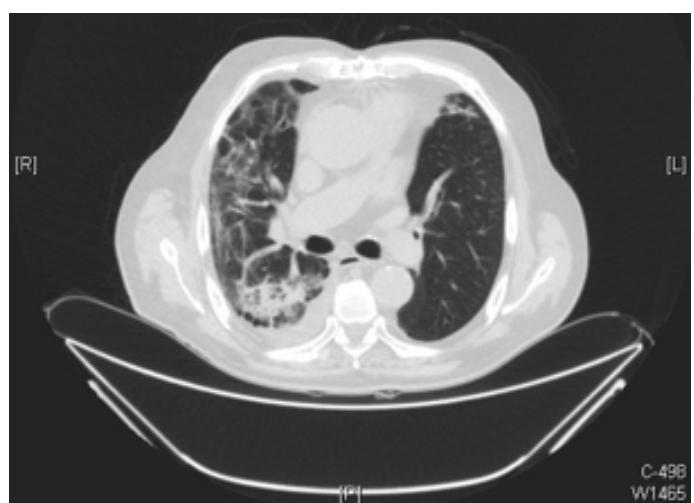


Imagen 2. TAC de tórax donde se aprecia enfisema paraseptal y múltiples focos de consolidación con broncograma aéreo, vidrio deslustrado y algunas áreas con empedrado de predominio subpleural.

grafía de tórax póstero-anterior (Imagen 1) se visualizaba una condensación en hemitórax derecho; ampliándose el estudio con un TC de tórax dos días después (Imagen 2), donde describían adenopatías paratraqueales, precarínicas y en ventana aortopulmonar en torno al centímetro, un

derrame pleural de escasa cuantía derecho, enfisema paraseptal y múltiples focos de consolidación con broncograma aéreo, vidrio deslustrado y algunas áreas con empedrado de predominio subpleural más en hemitórax derecho que izquierdo.

Los hemocultivos seriados extraídos en tres ocasiones con 3 días de diferencia entre ellos y el urocultivo fueron negativos y en la ecocardiografía transtorácica realizada a los 3 y 14 días del ingreso se mostraba una bioprótesis aórtica normofuncionante y una hipertrofia ventricular izquierda con función sistólica ventricular conservada sin datos sugerentes de endocarditis.

### Diagnóstico diferencial

En este caso tendríamos que hacer un diagnóstico diferencial de fiebre y condensación pulmonar en un paciente con un ingreso reciente. Como causas principales podemos distinguir: infecciosas, neoplásicas e inflamatorias/ reumatólogica o autoinmune.

Dado los antecedentes que presenta de endocarditis y el ingreso hospitalario reciente, podríamos inclinarnos más, en primer lugar, hacia una causa infecciosa de origen nosocomial aunque sin descartar otras posibilidades:

1. Endocarditis infecciosa recidivada con edema agudo de pulmón: se realizó una ecografía transtorácica sin datos de insuficiencia cardiaca o malfuncionamiento de prótesis y hemocultivos seriados para descartarla.
2. Neumonía de origen nosocomial para lo que se instauró tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro en espera de resultados por posibilidad de gérmenes resistentes. Los antígenos en orina a Neumococo y a *Legionella* resultaron negativos, no se pudo realizar esputos por escasa expectoración del paciente.
3. Neumonía organizativa criptogenética: patrón radiográfico similar al de nuestro paciente pero curso generalmente más subagudo, buena respuesta a esteroides pero frecuentes recidivas ya que no existe un desencadenante conocido.
4. Neumonía eosinofílica asociada a fármacos: similar a la neumonía organizativa criptogenética pero con un desencadenante claro, un fármaco, y con eosinófilos en el lavado bronquioloalveolar. Los fármacos más frecuentemente relacionados con esta entidad son metotrexate, nitrofurantoína, fenitoína y sulfamidas.
5. Neumonitis intersticial aguda (Síndrome de Hamman-Rich): enfermedad con afectación pulmonar difusa e insuficiencia respiratoria que se distinguiría de

la neumonía eosinófila aguda por la ausencia de eosinófilos en el lavado bronquioloalveolar. Generalmente se manifiesta de una manera más aguda y fulminante que la clínica que presentaba nuestro paciente.

Otras posibilidades aunque más remotas por la evolución y porque serían independientes del episodio inicial pero que habría que considerar una vez descartadas las anteriores serían la etiología tumoral o la inflamatoria: Carcinoma bronquioloalveolar, afectación pulmonar por una vasculitis (Síndrome de Churg-Strauss, Síndrome de Goodpasture, neumonitis lúpica...) o aspergilosis pulmonar alérgica.

### Evolución

Durante el ingreso se inició antibioterapia empírica de amplio espectro ante la posibilidad de una neumonía nosocomial pero el paciente persistió con fiebre y elevación de las enzimas hepáticas así como de la PCR.

Estos datos clínicos junto con los hallazgos encontrados en el TC de tórax apoyaban el diagnóstico de una neumonía eosinofílica por fármacos sospechando como agente responsable la daptomicina, motivo por el cual se decidió la interrupción de este antibiótico, instauración de corticoides a dosis iniciales de 40 mg de prednisolona cada 12 horas y se modificó la antibioterapia a vancomicina los días que quedaban hasta completar las seis semanas que tenía programadas por la endocarditis con muy buena respuesta clínica.

Al alta el paciente se encontraba afebril y sin disnea, hemodinámicamente estable y con buenas saturaciones basales. Se normalizaron las enzimas hepáticas y PCR. En la revisión en consulta un mes tras el alta con disminución progresiva de esteroides, el paciente estaba estable y sin sintomatología respiratoria, la TC de tórax de control presentaba múltiples focos de consolidación con broncograma aéreo, vidrio deslustrado y algunas áreas de empedrado de predominio subpleural derecho pero con importante mejoría con respecto a la TC del ingreso. En la TC de control realizada tres meses después del alta no presentaba ya áreas de vidrio deslustrado ni de empedrado, siendo la TC normal salvo por el enfisema paraseptal.

### Diagnóstico final

Toxicidad pulmonar severa por Daptomicina (probable neumonía eosinofílica) en paciente con endocarditis aórtica precoz por *S. epidermidis* multirresistente.

**CAPÍTULO 7**  
**ENDOCARDITIS, INFECCIONES ASOCIADAS**  
**A DISPOSITIVOS ENDOVASCULARES**  
**Y OTRAS INFECCIONES CARDIOVASCULARES**

## Discusión

La incidencia de endocarditis infecciosa en estudios poblacionales se estima entre 1,5 y 9,2 casos por 100.000 habitantes, pero las cifras son difíciles de precisar debido a los cambios de las definiciones que se han experimentado en los últimos años y a las variaciones de las enfermedades de base predisponentes a endocarditis en distintos territorios y con el paso del tiempo. En un estudio poblacional realizado en Madrid, la incidencia de endocarditis fue de 6,4 casos por 100.000 habitantes y año. En este último estudio, la endocarditis ocurrió en 0,8 pacientes de cada 1.000 ingresos y estuvo presente en el 3,5% de todos los enfermos con bacteriemia (1). Predomina la incidencia en el sexo masculino sobre el femenino en la mayoría de las series publicadas en adultos con proporciones que oscilan entre 3:2 y 9:1 (2). La endocarditis infecciosa, al ser relativamente infrecuente, es una enfermedad compleja a la hora de validar su tratamiento en estudios aleatorizados. La mayoría de la información se obtiene de los estudios *in vitro* y en modelos animales, junto con los estudios observacionales publicados.

La cobertura empírica de la endocarditis debe cubrir obligatoriamente los microorganismos grampositivos, especialmente *Staphylococcus spp.*, ya que éstos son los responsables etiológicos en la mayoría de los casos, teniendo además en cuenta la posibilidad de resistencia a meticilina. Vancomicina ha sido el antibiótico de referencia para *Staphylococcus spp.* resistentes a meticilina, pero su toxicidad renal y más recientemente los fracasos descritos en bacteriemias por *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente (SARM) con CMI a vancomicina  $\geq 1,5 \mu\text{g/ml}$ , desaconsejan su uso en la mayoría de las ocasiones (3).

Daptomicina es una alternativa adecuada en determinadas ocasiones. Su acción rápidamente bactericida frente a células bacterianas en todos los estadios de crecimiento y su actividad en biofilms hace de daptomicina un antibiótico muy atractivo. La dosis recomendada de 6 mg/Kg/día en bacteriemias y endocarditis puede resultar insuficiente. Actualmente, la dosis recomendada en estas entidades es  $\geq 10 \text{ mg/Kg/día}$  que se administrara cada 48 horas si el aclaramiento de creatinina es  $< 30 \text{ ml/min}$ . Existe la posibilidad de asociación con gentamicina y rifampicina, así como con cloxacilina y fosfomicina por la sinergia existente. Otras alternativas a vancomicina como linezolid y tigeciclina deben desaconsejarse inicialmente en endocarditis por su acción bacteriostática (4).

Nuestro paciente presentaba una endocarditis sobre válvula protésica precoz, con crecimiento de *S. epidermidis* multirresistente por lo que se optó por tratamiento con daptomicina para evitar la toxicidad renal de la vancomicina y

**Table 1.** Criteria for inclusion as definite, probable, possible and unlikely in terms of the diagnosis of eosinophilic pneumonia and the potential association with daptomycin exposure

<b>Definite</b>
Concurrent exposure to daptomycin
Fever
Dyspnoea with increased oxygen requirement or requiring mechanical ventilation
New infiltrates on chest x-ray or CT scan
Bronchoalveolar lavage with $>25\%$ eosinophils
Clinical improvement following daptomycin withdrawal
<b>Probable</b>
Concurrent exposure to daptomycin
Dyspnoea with increased oxygen requirement or requiring mechanical ventilation
New infiltrates on chest x-ray or CT scan
Bronchoalveolar lavage with $\leq 25\%$ eosinophils OR peripheral eosinophilia <sup>a</sup>
Clinical improvement following daptomycin withdrawal
<b>Possible</b>
Concurrent exposure to daptomycin
New infiltrates on chest x-ray or CT scan
Clinical improvement following daptomycin withdrawal OR the patient died
<b>Unlikely</b>
All other cases that did not meet the above criteria

<sup>a</sup> Peripheral eosinophilia is defined as a peripheral blood eosinophil level greater than the upper limit of normal for the reporting laboratory, or the reporter noted an elevated blood eosinophil level but did not provide the actual laboratory value.

Tabla 1. Caso definitivo, probable y posible (7).

la gentamicina dado lo avanzado de su edad. Inicialmente presentó buena respuesta, sin embargo al comenzar nuevamente con fiebre acompañada de afectación pulmonar se decidió ingreso para estudio, diagnosticándose de neumonía eosinofílica intersticial asociada a la toma de daptomicina. El primer caso fue publicado en el año 2007 tras la administración de daptomicina (5) con buena respuesta tras la suspensión del mismo existiendo actualmente 29 casos en la literatura con esta patología.

La neumonía eosinofílica es una entidad infrecuente. Se manifiesta como infiltrados pulmonares con eosinofilia asociado a la toma de medicamentos, como antibióticos, antiepilepticos y antiinflamatorios no esteroides.

La neumonía eosinofílica inducida por medicamentos puede presentarse como un síndrome agudo o crónico que puede ocurrir en cuestión de días hasta semanas de la toma del fármaco. La eosinofilia periférica no siempre tiene que estar presente en el curso de la enfermedad, de hecho la ausencia de eosinofilia no excluye el diagnóstico de neumonía eosinofílica inducida por fármacos. Para su diagnóstico se debe demostrar evidencia de neumonía con una eosinofilia significativa en el lavado broncoalveolar y una asociación temporal con un fármaco. Por supuesto, las causas infecciosas de eosinofilia e infiltrados pulmonares, tales como infecciones por hongos o parásitos, deben ser excluidas. La mejoría clínica debe ocurrir con el cese del agente agresor y sus síntomas deben recurrir después de

una nueva provocación. Sin embargo, no se recomienda la reexposición con el agente causal (6).

La base del tratamiento de la neumonía eosinofílica es la interrupción del agente causal y a la administración de esteroides. Los pacientes pueden requerir soporte respiratorio con oxígeno suplementario y ventilación asistida sin embargo la mayoría de los pacientes responden a las pocas horas del inicio de la terapia con esteroides.

En un estudio publicado en el año 2012 (7) pretende analizar los informes presentados en la FDA como efectos adversos de los casos recogidos tras la administración de daptomicina desde el año 2004-2010. Los casos se definieron como definitivos, probables y posibles (Tabla 1) en términos de diagnóstico de la neumonía eosinofílica y la posible asociación con la exposición a daptomicina.

Los casos definitivos tenían exposición a la daptomicina asociados a fiebre, disnea con necesidad de oxígeno o ventilación mecánica, y nuevos infiltrados en la radiografía de tórax así como presentar en el lavado broncoalveolar más del 25% de eosinófilos todo esto acompañado de la mejoría clínica tras la retirada daptomicina. De los 58 casos recogidos finalmente 7 fueron definitivos, 13 probables y 38 posibles considerando por tanto este tipo de reacción un efecto adverso a tener muy en cuenta en los pacientes en tratamiento con daptomicina ya que el uso prolongado del mismo y la no interrupción del tratamiento aumenta la morbilidad de los pacientes. (7)

Por tanto podemos concluir que la neumonía eosinofílica inducida por daptomicina es un evento poco común, por lo que es fundamental el reconocimiento precoz de esta afección ya que a menudo es reversible. Una revisión de la medicación puede ayudar a reconocer esta toxicidad pulmonar inducida por fármacos potencialmente fatal. Los corticosteroides, incluso a dosis medias, deben considerarse en cualquier paciente que se sospeche de neumonía eosinofílica inducida por daptomicina ya que la respuesta a los esteroides puede ayudar en el diagnóstico, así como la mejoría clínica a la retirada del mismo, como fue el caso de nuestro paciente, quien siguiendo los criterios de Kim et al se trataría de una neumonía eosinofílica posible asociada a la toma de daptomicina ya que no presentaba eosinofilia ni se realizó broncoscopia por excelente evolución tras la retirada del fármaco e inicio de corticoterapia.

Consideramos por tanto de interés nuestro caso por el escaso número de casos descritos hasta la fecha, así como la importancia remarcada de considerar este tipo de afección en todo aquel paciente que tras la administración de daptomicina persiste febril, con disnea y con nuevos infiltrados radiográficos ya que de ello va a depender su evolución y pronóstico.

## Bibliografía

1. Bouza E, Menasalvas A, Munoz P, Vasallo FJ, del Mar Moreno M, Garcia Fernandez MA. Infective endocarditis--a prospective study at the end of the twentieth century: new predisposing conditions, new etiologic agents, and still a high mortality. Medicine (Baltimore) 2001; 80: 298-307.
2. Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Heggards MC, Peetermans WE. Infective endocarditis: changing epidemiology and predictors of 6-month mortality: a prospective cohort study. Eur Heart J 2007; 28: 196-203.
3. Kanafani Z, Boucher H, Fowler V, Cabell C, Hoen B, Miro JM, et al. Daptomycin compared to standard therapy for the treatment of native valve endocarditis. Enferm Infecc Microbiol Clin 2010; 28: 498-503.
4. Mensa J, Barberan J, Llinares P, Picazo JJ, Bouza E, Alvarez-Lerma F, et al. Guía de tratamiento de la infección producida por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Rev Esp Quimioter 2008; 21: 234-58.
5. Hayes D Jr, Anstead MI, Kuhn RJ. Eosinophilic pneumonia induced by daptomycin. J Infect 2007; 54: 211-3.
6. Solomon J, Schwartz M. Drug-, toxin-, and radiation therapy induced eosinophilic pneumonia. Semin Respir Crit Care Med 2006; 27: 192-7.
7. Kim PW, Sorbello AF, Wassel RT, Pham TM, Tonning JM, Nambiar S. Eosinophilic pneumonia in patients treated with daptomycin: review of the literature and US FDA adverse event reporting system reports. Drug Saf 2012; 35: 447-57.

# Varón de 64 años con rotura de aneurisma de aorta abdominal

Ríos Holgado, IM; Martín Aspas, A;  
Doíz Artazcoz, E.  
Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

## Caso clínico

Presentamos el caso de un paciente varón de 64 años, fumador activo de 20 cigarrillos/día desde la juventud, y antecedentes de hipertensión arterial y dislipemia en tratamiento con losartan y simvastatina. Acude a urgencias de otro centro refiriendo dolor lumbar derecho de dos meses de evolución que no interfiere con su actividad habitual, hasta que se hace de forma brusca más intenso y no cede con analgesia de primer escalón.

A su llegada estaba consciente, orientado y colaborador, eupneico con saturación basal de oxígeno 98%, TA 190/112 mm/Hg, FC 83 lpm, y con sudoración profusa. Auscultación cardiopulmonar normal. El abdomen era blando y depresible pero doloroso a la palpación en epigastrio e hipocondrio derecho con defensa abdominal. En el servicio de Urgencias se realiza una analítica en la que se objetiva hemoglobina 13 g/dl, 10180 leucocitos/mm<sup>3</sup> con 54.8% neutrófilos, creatinina 0.99 mg/dl, Proteína C Reactiva 29 mg/L, troponina ultrasensible 7,74 ng/L (VN: 0-14) y una radiografía de tórax sin alteraciones relevantes. Se administra tratamiento analgésico intravenoso sin mejoría sintomática, por lo que se solicita ecografía abdominal en la que se objetiva un aneurisma de aorta abdominal de 6,6 cm en el segmento proximal sin visualizar datos de rotura. Se decide completar el estudio con un TAC toraco-abdominal, donde se observa un aneurisma de aorta torácica descendente con marcado engrosamiento de la pared aórtica, desplazamiento interno de calcificaciones intimales, hematoma intramural y trombo asociado al aneurisma; y otro aneurisma, en aorta abdominal infrarenal que se extiende desde inmediatamente el nivel de las arterias renales hasta aproximadamente 1 cm de la bifurcación ilíaca con una imagen de defecto de repleción compatible con disección aórtica en su región más inferior, posterior y externa (figura 1).

Dados estos hallazgos, se traslada a nuestro hospital para valoración por Cirugía Cardíaca y Cirugía Vascular. Ingresa en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y tras seis días de ingreso se realiza intervención quirúrgica programada del aneurisma abdominal mediante by pass aorto-aórtico y de ilíaca común derecha a tronco celíaco. Como complicación se resecan ambas arterias renales, y se

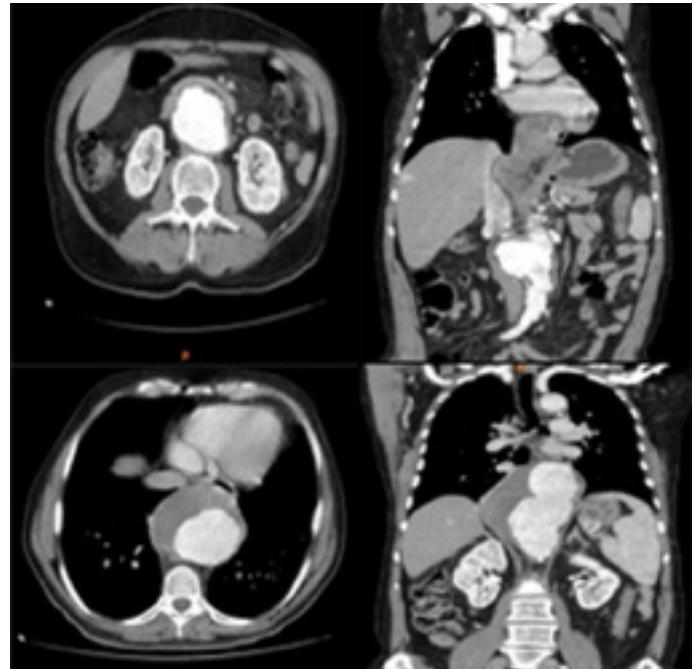


Figura 1. Aneurisma de aorta abdominal (imagen superior izquierda corte transversal, imagen superior derecha corte sagital). Aneurisma de aorta torácico (imagen inferior izquierda corte transversal, imagen inferior derecha corte sagital).

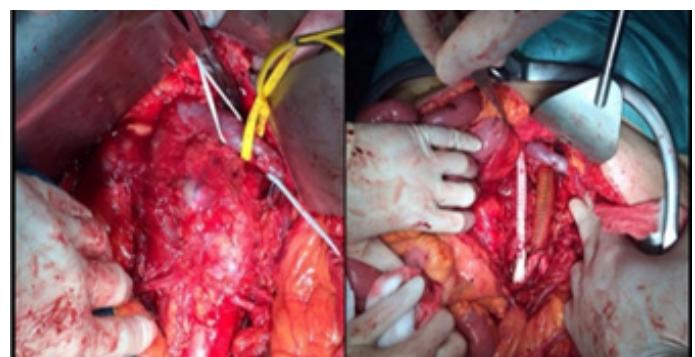


Figura 2. Aneurisma de aorta abdominal con material inflamatorio periaórtico (imagen izquierda). By-pass aorto-aórtico y de arteria ilíaca común derecha a tronco celíaco (imagen derecha).

toma muestra de pared aórtica para cultivo por la presencia de tejido anormal inflamatorio periaórtico (figura 2). El paciente presenta un postoperatorio complicado con inestabilidad hemodinámica pese a tratamiento con drogas vasoactivas y, por anuria y sospecha de lesión vesical se realiza una ecografía y posteriormente un TAC de abdomen que mostraba, además de los cambios postquirúrgicos, un defecto de repleción intraaórtico a nivel de ar-

terias renales y una colección periaórtica que englobaba a ambas arterias renales produciendo una hipoperfusión renal bilateral. El paciente comienza con hemofiltración veno-venosa continua y tras recuperar la estabilidad hemodinámica se inició hemodiálisis intermitente. Se realizó un ecocardiograma transtorácico que evidenciaba una fracción de eyeción del 68%, sin anomalías en la contractilidad, con desplazamiento de la aurícula izquierda por el aneurisma de aorta descendente sin otras alteraciones. Analíticamente se produce un aumento de reactantes de fase aguda y signos clínicos de infección respiratoria por lo que se extraen muestras para microbiología (hemocultivos, cultivo de aspirado traqueal y urocultivo) y se inicia tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro con buena respuesta. Todos los cultivos extraídos fueron negativos, salvo el cultivo de la pared aórtica tomada por el cirujano en el que se aisló *Staphylococcus lugdunensis*, por lo que se inicia tratamiento con cloxacilina i.v. (2 g cada 8 horas) según antibiograma.

### Diagnóstico diferencial

En resumen, se trata de un varón de 64 años con aneurisma de aorta torácica y aneurisma disecante de aorta abdominal, con aislamiento en cultivo de pared aórtica de *S. lugdunensis*.

Este microorganismo se encuentra en la piel humana y es una especie de estafilococo coagulasa negativo, pero comparte semejanza con *Staphylococcus aureus* por su gran virulencia y capacidad de producir infecciones supuradas. Es un raro contaminante (<20%), y normalmente lo presentan los pacientes con inmunodepresión o alguna enfermedad de base como diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, cirugías o traumatismos previos. Clínicamente, se presentan con fiebre persistente (>80%), bacteriemia (85%), anemia (81%), y sepsis (en más de un tercio de los casos) (1). Es un patógeno responsable tanto de infecciones nosocomiales como de la comunidad, y se ha relacionado con endocarditis, osteomielitis, infecciones del tracto urinario, artritis séptica, abscesos del sistema nervioso central e infecciones de partes blandas. En endocarditis infecciosa, la mortalidad global se encuentra entre el 18 y el 38.8%, más alta que las ocasionadas por *S. aureus* (22%) y el resto de estafilococos coagulasa negativos (16%) (2).

En la valoración etiológica del aneurisma aórtico, la historia clínica y las imágenes radiológicas son fundamentales. El aneurisma degenerativo sin rotura suele ser asintomático y sus factores de riesgo son principalmente la edad avanzada, el sexo masculino, la hipertensión arterial y el tabaquismo. Estos factores son compartidos tanto para el

CLASIFICACION DE LAS AORTITIS		
NO INFECCIOSAS	1. VASCULITIS DE GRANDES VASOS	arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, arteritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter.
	2. VASCULITIS DE PEQUEÑO Y MEDIANO VASO	arteritis de Wegener, poliarteritis nodosa, enfermedad de Behçet, policondritis recidivante
	3. IDIOPATICA	aortitis idiopática, aneurisma aórtico inflamatorio, periaortitis
	4. POR RADIACION	
INFECCIOSAS	1. BACTERIAS	Ej. <i>Salmonella spp.</i> , <i>Staphylococcus spp.</i>
	2. MICOBACTERIAS	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
	3. LUETICA	Sífilis
	4. VIRAL	VIH o SIDA

Tabla 3. Clasificación de las aortitis. Tomada de Restrepo, et al (4).

aneurisma aórtico torácico como para el abdominal, aunque en el primero es más frecuente la presencia de factores genéticos (enfermedad de Marfan), infecciosos o inflamatorios. La localización más frecuente es infrarenal, y no asocia hallazgos inflamatorios en el TAC.

Los hallazgos que sugieren infección del aneurisma son: aneurisma sacular o multilobulado, inflamación del tejido periaórtico, presencia de aire intramural o en una colección periaórtica o una colección perivasculares. Cuando nos encontramos ante estos hallazgos, debemos pensar que se ha producido una infección sobre un aneurisma degenerativo preexistente. El aneurisma de aorta inflamatorio se caracteriza por engrosamiento de la adventicia presentando en el TAC un anillo inflamatorio mayor a 1 cm alrededor de la aorta cuya intensidad puede aumentar con el contraste intravenoso y se extiende a retroperitoneo; también puede aparecer fibrosis retroperitoneal, o adherencia del tejido inflamatorio a estructuras ventrales a la aorta (duodeno, uréteres). Por lo tanto, ante la presencia de cualquiera de estas características, se debe considerar una etiología distinta a la degenerativa (3).

La aortitis es la afectación de la pared de la aorta independientemente de su causa. La clínica de presentación es inespecífica, con síntomas como fiebre, pérdida de peso, síndrome coronario agudo o dolor abdominal. Básicamente se diferencian en dos tipos: inflamatorias (infecciosas y no infecciosas) y no inflamatorias (tabla 3).

Dentro de las causas infecciosas, se encuentran las producidas por bacterias (*Salmonella spp.* y *S. aureus*, los más frecuentes, ocasionan el 40% de casos; *Listeria*, *Bacteroides fragilis*,

## CAPÍTULO 7

# ENDOCARDITIS, INFECCIONES ASOCIADAS A DISPOSITIVOS ENDOVASCULARES Y OTRAS INFECCIONES CARDIOVASCULARES

*Clostridium septicum* y *Campylobacter jejuni*), tuberculosis, sífilis, o por virus como el VIH. Suelen afectar habitualmente a un segmento ya lesionado con placas de arterioesclerosis o un aneurisma y se diseminan por contigüidad o por émbolos sépticos (en sepsis o endocarditis infecciosa) (4).

### Evolución

Durante el ingreso en UCI se consigue estabilizar hemodinámicamente al paciente, se logra la extubación orotraqueal y tras tres semanas de antibioterapia dirigida con cloxacilina, se da de alta a la planta de Cirugía Cardíaca. A su llegada nos consultan para valorar la duración del tratamiento antibiótico.

Cuando realizamos la primera valoración, nos encontramos con un paciente con buen estado general, afebril, estable hemodinámicamente, en respiración espontánea sin precisar oxigenoterapia, sin secuelas tras su paso por UCI, y sin datos de infección en herida quirúrgica, así como normalización de parámetros analíticos inflamatorios. Rehacemos la historia clínica, y el paciente refiere cuadro de dolor lumbar de dos meses de evolución, sin interferir en su vida diaria que cedía con paracetamol, hasta el día que aparece un dolor brusco por lo que acudió a urgencias. No había tenido fiebre en ningún momento, tiritonas, pérdida de peso, ni otros síntomas. En la analítica inicial no había elevación de reactantes de fase aguda y al no presentar fiebre, no hubo hemocultivos previos a las complicaciones infecciosas postquirúrgicas.

En este momento nos planteamos una pregunta, ¿Es realmente *S. lugdunensis* el causante de la rotura del aneurisma, o forma parte del 20% del porcentaje de contaminantes? En cualquier caso, ya que el germe fue aislado en material biológico estéril, decidimos completar hasta seis semanas de tratamiento antibiótico con cefazolina 1 gr diario i.v., dada su eficacia y comodidad de administración en pacientes en hemodiálisis (5).

### Diagnóstico final

Objetivamente nos encontramos ante un paciente con una complicación cardiovascular y una presentación clínica inespecífica, sospecha de naturaleza infecciosa según los hallazgos radiológicos y operatorios, pero sin fiebre, por lo que solicitamos una serología de endocarditis con hemocultivos negativos.

Los resultados obtenidos fueron los siguientes: *Bartonella* (Ig G e Ig M negativo), sífilis (EIA) negativo, *Coxiella burnetii* (Ig G fase I > 1:32768, Ig G fase II 1:32768, Ig M fase I positivo débil, Ig M fase II negativo). Solicitamos la amplifica-

Criterios de grupo de D. Raoult para el diagnóstico de infección vascular por fiebre Q (7)
A. DEFINITIVO
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cultivo positivo, PCR o inmunohistoquímica de muestra arterial (prótesis o aneurisma) o de absceso periarterial o espondilitis adyacente a la aorta</li> </ul>
B. CRITERIOS MAYORES
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Microbiológicos: cultivo positivo, PCR de sangre o émbolo, o serología con títulos en fase I <math>\geq 6400</math></li> <li>• Evidencia de afectación vascular: TC: aneurisma o prótesis vascular + absceso periarterial, fistula o espondilodiscitis PET-scan: captación en aneurisma o prótesis vascular</li> </ul>
C. CRITERIOS MENORES
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Serología con títulos IgG fase I <math>\geq 800 &lt; 6400</math></li> <li>• Temperatura <math>\geq 38^\circ\text{C}</math></li> <li>• Embolos</li> <li>• Presencia de aneurisma o prótesis vascular</li> </ul>
Diagnóstico definitivo si: 1) criterio A; 2) dos criterios B; 3) un criterio B + dos criterios C (que incluya microbiológico y vascular)
Diagnóstico probable si: predisposición vascular, evidencia serológica y fiebre o émbolo
Clasificación de la fiebre Q crónica según el Grupo de Consenso Holandés de Fiebre Q (6)
A. PROBADA (si cualquiera de los siguientes):
<ul style="list-style-type: none"> <li>• PCR positiva para <i>Coxiella burnetii</i> en suero, plasma o tejido en ausencia de fiebre Q aguda</li> <li>• Serología con títulos IgG en fase I <math>\geq 1024</math> con criterios definitivos de endocarditis según los criterios de Duke revisados</li> <li>• Datos de infección vascular en PET, TC, RM o ecografía</li> </ul>
B. PROBABLE si la serología con títulos IgG fase I $\geq 1024$ y cualquiera de las siguientes manifestaciones clínicas:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valvulopatía que no cumpla los criterios mayores de los criterios de Duke</li> <li>• Aneurisma, prótesis vascular o valvulopatía protésica sin signos de infección en PET, TC, RMN o ecografía</li> <li>• Signos de probable infección crónica por fiebre Q en tejido no cardíaco o vascular en PET, TC, RMN o ecografía.</li> <li>• Embarazo</li> <li>• Síntomas de infección crónica (fiebre, sudor nocturno, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia)</li> <li>• Inflamación granulomatosa en estudio anatomo-patológico</li> <li>• Enfermedad inmune</li> </ul>
C. POSIBLE
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Serología con títulos IgG fase II <math>\geq 1024</math> sin las manifestaciones descritas previamente</li> </ul>

PCR: reacción en cadena de polimerasa. PET: tomografía por emisión de positrones. TAC: tomografía axial computarizada. RMN: resonancia magnética nuclear.

Tabla 4. Criterios diagnósticos de infección crónica por *Coxiella burnetii* (6,7).

ción y detección del ADN bacteriano del microorganismo en sangre mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que resultó negativa (realizada en Centro de Referencia Instituto de Salud Carlos III de Majadahonda). No se dispuso de tejido de aorta para poder realizar estudio de PCR o inmunohistoquímica sobre el mismo. Por lo que el resultado final fue: rotura de aneurisma abdominal con infección crónica por fiebre Q.

Se inició tratamiento con doxiciclina (100 mg/12 horas) más hidroxicloroquina ajustado a función renal (200 mg/12 horas) tras comprobar normalidad en el examen de fondo de ojo. Por parte de Cirugía Cardiaca se decidió posponer la intervención sobre el aneurisma torácico a fin de ver evolución de la función renal y planear la técnica

más adecuada. Dos meses después el paciente falleció en otro centro por un cuadro de shock, sin haberse realizado estudio de TAC ni necropsia.

### Discusión

Al no realizarse de rutina el cultivo de *C. burnetii* ni disponer de métodos comerciales de PCR, el diagnóstico de fiebre Q crónica se hace fundamentalmente a través de la determinación de anticuerpos por inmunofluorescencia, si bien en centros especializados, se puede realizar PCR en sangre o tejido biológico o inmunohistoquímica en tejido biológico. Hay discrepancias entre los criterios que se han de cumplir para el diagnóstico de fiebre Q crónica según el grupo francés y holandés de expertos en fiebre Q (tabla 4), cumpliendo nuestro paciente criterios de infección definitiva para ambos grupos. La PCR en suero en nuestro caso (determinada antes del inicio de antibioterapia específica) fue negativa, algo explicado dada la variable sensibilidad descrita para esta técnica en la fiebre Q crónica (33 al 64%) (8).

Del 1 al 11% de infecciones agudas por fiebre Q van a cronificarse tras varios meses o años después de la infección aguda. En la historia clínica dirigida el paciente no recordaba ningún episodio compatible con fiebre Q aguda. Sólo en el 16% de los pacientes con endocarditis por fiebre Q está documentado un episodio agudo previo (9). Los factores de riesgo para adquirirla son valvulopatía precoz, cirugía y prótesis valvulares, aneurismas, insuficiencia renal, edad avanzada y elevación precoz de títulos de Ig G fase I según algunos autores (6,7). La manifestación cardiovascular principal es la endocarditis infecciosa (60-70%), (que en nuestro paciente no se pudo descartar completamente al no haberse realizado un ecocardiograma transesofágico), seguido de la infección vascular (7%), ya sea infección de prótesis vascular o de aneurisma, como es nuestro caso. La mortalidad descrita alcanza el 25% en pacientes con aneurisma de aorta abdominal y/o enfermedad ilíaca, y presentan un 30% más de complicaciones agudas del aneurisma respecto a pacientes sin infección (10). El tratamiento es prolongado, con Doxiciclina (100 mg/12 horas) asociado a Hidroxicloroquina (200 mg/8 horas) durante 18 meses en infecciones de válvula nativa y 24 meses en infecciones de válvula protésica en endocarditis (9). En infección vascular el tratamiento mínimo son 18 meses, pero dada la baja prevalencia de casos, la duración es más controvertida y debe individualizarse. En cualquiera de los casos, la intervención quirúrgica temprana es fundamental porque mejora la supervivencia (8).

Puntos clave:

1. Una adecuada historia clínica y evaluación de las pruebas complementarias son esenciales para interpretar los resultados microbiológicos obtenidos.
2. Es necesario conocer los signos radiológicos del aneurisma de aorta que deben hacernos sospechar e investigar una probable etiología infecciosa o inflamatoria para un manejo terapéutico adecuado.
3. Debido a la inespecífica presentación clínica de la fiebre Q crónica, es necesario tener un alto nivel de sospecha para diagnosticar adecuadamente estos pacientes.

**Bibliografía**

1. Lin JF, Cheng CW, Kuo AJ, Liu TP, Yang CC, Huang CT. Clinical experience and microbiologic characteristics of invasive *Staphylococcus lugdunensis* infection in a tertiary center in northern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2014; 20: 1-7.
2. Liu PY, Huang YF, Tang CW, Chen YY, Hsieh KS, Ger LP. *Staphylococcus lugdunensis* Infective Endocarditis: A Literature Review and Analysis of Risk Factors. *J Microbiol Immunol Infect.* 2010; 43: 478-84.
3. Jeffrey J, Robert W T. Clinical features and diagnosis of abdominal aortic aneurysm. In: UpToDate. [Consultado 14 Abril 2015]. Disponible en: <http://uptodate.com>
4. Restrepo CS, Ocazinez D, Suri R, Vargas D. Aortitis: Imaging Spectrum of the Infectious and Inflammatory Conditions of the Aorta. *Radiographics.* 2011; 31: 435-51.
5. Chan KE, Warren HS, Thadhani RI, David JR, Steele JL, Hymes FW, et al. Prevalence and Outcomes of Antimicrobial Treatment for *Staphylococcus aureus* Bacteremia in Outpatients with ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23: 1551-9.
6. Kampschreur LM, Dekker S, Hagenars J, Lestradé P, Renders N, de Jager-Leclercq M. Identification of risk factors for chronic Q fever, the Netherlands. *Emerg Infect Dis.* 2012; 18: 563-70.
7. Raoult D. Chronic Q fever: expert opinión versus literature analysis and consensus. *J Infect.* 2012; 65:102-8.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Diagnosis and Management of Q Fever. *MMWR.* 2013; 62: 1-29.
9. Million M, Thuny F, Richet H, Raoult D. Long-term outcome of Q fever endocarditis: A 26-year personal survey. *Lancet Infect Dis.* 2010; 10: 527-35
10. Fenollar F, Fournier PE, Raoult D. Molecular detection of *Coxiella burnetii* in the sera of patients with Q fever endocarditis or vascular infection. *J Clin Microbiol.* 2004; 42: 4919-24.

# Mujer de 48 años con síndrome febril tras sustitución valvular aórtica

Escobar Sevilla, J; Cantero Nieto, L;  
Contreras Bolívar, V; Hidalgo Tenorio, C.  
Complejo Hospitalario Granada Virgen de las Nieves de Granada.  
Hospital Regional Universitario de Málaga.

## Caso Clínico

Mujer de 48 años con antecedentes personales de Estenosis aórtica moderada por Válvula bicúspide calcificada, Hipertensión arterial en tratamiento con betabloqueantes, Ex tabaquismo, Dislipemia, Migraña, Hernia de Hiato y Alergia a betalactámicos.

La paciente ingresó en el Servicio de Cirugía Cardiaca de forma programada para recambio valvular aórtico e implantación de una prótesis aórtica St. Jude nº 21. La intervención quirúrgica fue rápida, con tiempos de circulación extracorpórea y clampaje aórtico de 70 y 60 minutos, respectivamente, y sin complicaciones intraoperatorias. En las primeras 24 horas postcirugía la paciente presentó hipotensión por disfunción biventricular leve-moderada y fracaso renal agudo que se controló con fármacos vasoactivos en la Unidad de Cuidados Críticos (UCI). El día +7 postoperatorio comenzó con fiebre de hasta 38 °C y tiritona sin otra sintomatología; se pautó de forma empírica Daptomicina 10 mg/kg/d. En el hemocultivo se aisló en un frasco de dos un *Staphylococcus* coagulasa negativo (SCN); urocultivo negativo; y ecografía transtorácica (ETT) normal a las 72 horas del inicio de la fiebre; los cirujanos realizaron una interconsulta al Servicio de Enfermedades Infecciosas. En el momento de la evaluación la paciente estaba afebril y asintomática. En la anamnesis destacaba Fenómeno de Raynaud de años de evolución, Ictus en la juventud, aborto de primer trimestre y familiar de primer grado fallecido por Ictus isquémico. En la exploración física intensa livedo reticularis de miembros inferiores; y en la analítica sólo PCR de 12'3 mg/dL. En ese momento (día + 12 postoperatorio) se añade Fosfomicina 24 gramos al día repartidos en 3 dosis e Ibuprofeno 600 mg cada 12 horas vía oral.

## Diagnóstico diferencial

El Diagnóstico diferencial en el caso de nuestra paciente sería el de una fiebre postquirúrgica en la primera semana postoperatoria.

## Causas infecciosas

- Infección del tracto urinario asociada a catéter urinario

- Infección de la herida quirúrgica
- Asociada al acceso vascular (periférico o central)
- Asociada a material protésico

## Causas no infecciosas

- Problemas trombóticos: Tromboembolismo pulmonar, Tromboflebitis.
- Reacción transfusional
- Síndrome postpericardiectomía.
- Fármacos sospechosos (Inhibidores de la recepción de serotonina, heparina de Bajo peso molecular, AINE, diuréticos, betalactámicos, fluorquinolonas, vancomicina)
- Alteraciones endocrinas como hipertiroidismo o crisis addisoniana.

## Evolución Clínica

Se le realizó ETE en el día + 13 de administración del antibiótico, en la que se observó buen funcionamiento de la válvula protésica sin signos de vegetación.

Los HC al día + 16 fueron negativos. El día + 20 presentó nuevo pico febril de 37'8 °C y una flebitis de una vía periférica, aislándose nuevamente en hemocultivos un SCN. Por este motivo se repitió la ETE en el día + 23 postoperatorio donde se observaba una masa vibrátil de aspecto filamento dependiente de la pared aórtica de unos 7 mm de diámetro sobre una zona aneurismática de 2'4 cm a 3'6 cm en la aorta ascendente (Imagen 1 y 2), compatible con endarteritis. El Angio - TAC torácico a día + 24 postoperatorio (+ 12 de terapia antimicrobiana) descartó complicación a nivel de aorta ascendente y detecta cambios postquirúrgicos post – esternotomía y atelectasias laminares bibasales con mínimas condensación bilaterales. El hemocultivo de control del día + 25 fue negativo. Se decidió mantener el tratamiento antibiótico hasta completar 6 semanas ante el diagnóstico de posible endarteritis infecciosa. Se llevó a cabo un estudio de coagulación especial encontrándose Heterocigosis para Factor XII (posición 46), Anticoagulante Lúpico positivo, IgM – IgG Beta2 Glicoproteína negativas. Tras esto se inicia terapia con anticoagulantes dicumarínicos con objetivo de INR 2'5 – 3'5.

La paciente permaneció afebril y sin incidencias posteriores; la ETE al alta no encontró nuevos hallazgos.

### Diagnóstico final

Síndrome febril postcirugía cardiaca, masa intraaórtica en la que no se puede descartar endarteritis por SCN o trombo intraarterial en el contexto de Síndrome antifosfolípido primario en espera de confirmación 2º marcadores immunológicos a los 6 meses.

### Discusión

El síndrome postpericardiectomía se presenta entre un 8'9 % y 15 % de los pacientes sometidos a cirugía cardiaca, y la mayoría de casos requieren hasta 21 días para llegar al diagnóstico<sup>1,2</sup>. La sintomatología de este síndrome incluye derrame pericárdico, PCR elevada, fiebre, y mejora con antiinflamatorios no esteroideos<sup>3</sup>.

La endocarditis sobre válvula protésica (EVP) es la forma más grave de EI y ocurre en el 1-6 % de los paciente con prótesis valvulares<sup>4</sup>, con una incidencia de un 0'3-1'2 % por paciente-año<sup>5</sup>, equivale a un 10-30 % de todos los casos de EI; lo que supone entre un 16% y 26% según cohortes<sup>5</sup> y, su incidencia está al alza en países desarrollados<sup>6</sup>. La EI sobre válvula protésica precoz (EIVPP) es aquella que ocurre en el primer año tras la cirugía, la mortalidad de este proceso oscila entre el 20% y 40%<sup>4</sup>. La importancia reside en la adquisición de la infección en el perioperatorio, se ha demostrado que hasta un 37 % de la EIVPP estaba asociada a infección nosocomial o cuidados sanitarias<sup>7</sup>. La EIVPP se debe con mayor frecuencia a estafilococo coagulasa negativo (SCN), y se asocia a un alto riesgo de mortalidad (>45 %), a menudo requiriendo sustitución valvular<sup>8</sup>. Estos SCN presentan una importantes tasa de resistencia a oxacilina<sup>5</sup>. Existe un alto riesgo de contaminación en la extracción de hemocultivos y los microorganismos implicados en la endocarditis infecciosas sobre válvula protésica precoz (EIVPP) suelen ser saprofitos cutáneos lo que dificulta la interpretación de los resultados de los hemocultivos. El porcentaje de bacteriemia asociada a catéter que desarrollan endocarditis esta bien reportado en *Staphylococcus aureus* (sobre un 2'2 %) o *S. lugdunensis* pero no así para el resto de especies de Staphylococcus coagulasa-negativos<sup>9</sup>. Por tanto el diagnóstico suele ser más difícil por falsos negativos de la ecocardiografía<sup>2</sup> y los criterios de Duke reducen su sensibilidad en este marco<sup>5</sup>.

La etiología microbiológica de la Endarteritis es similar a la de la EIVPP<sup>9</sup>, aunque es más frecuente en pacientes con cardiopatías congénitas o recambio valvular aórtico

percutáneo<sup>10</sup>. La TC multicorte ha demostrado buenos resultado para valoración del alcance perivalvular y en la existencia de pseudoaneurismas en pacientes postoperados cercanos al 100% de Sensibilidad(SN) y Especificidad(EP) y mejores que ETE que obtuvo resultados de SN 97 % y EP 88 % en la valoración de la extensión extravalvular<sup>11</sup>. La rápida actuación en contra de los patógenos implicados puede modificar el curso de la enfermedad y mejorar el pronóstico, esto justificó en nuestro caso la terapia precoz y prolongada hasta las 6 semanas con el fin de esterilizar totalmente la situación clínica de nuestra paciente.

Con respecto al Síndrome antifosfolípido (SAF), se trata de una enfermedad autoinmune sistémica, importante causa de hipercoagulabilidad adquirida, que afecta hasta al 2 % de la población general, y se define por criterios clínicos que incluye a trombosis arteriales o venosas, historial de abortos, pérdidas embrionales o fetales; y marcadores serológicos positivos en dos ocasiones separado por 12 semanas como la beta2 glicoproteína, el anticoagulante lúpico o anticuerpos anticardiolipina<sup>12</sup>. Es necesario la sospecha para poder llegar al diagnóstico, como en nuestra paciente, así como la confirmación serológica para reunir los criterios vigentes<sup>13</sup> para su diagnóstico, ya que existe un porcentaje de pacientes con marcadores serológicos sin enfermedad, (hasta un 5%)<sup>11</sup>.

En conclusión en el caso de nuestra paciente decidimos tratar en primera instancia como una síndrome post-pericardiectomía y de una bacteriemia aislada en probable relación a acceso venoso. Al encontrar nuevo episodio de bacteriemia y considerar una paciente de alto riesgo, decidimos minimizar el riesgo de implantación de este germe con un tratamiento completo y precoz. Los hallazgos de las pruebas complementarias nos orientaron hacia una afectación de la aorta ascendente que si bien no existe certeza de afectación bacteriana, decidimos tratar de manera agresiva para evitar las connotaciones pronósticas negativas de no tratar una endarteritis infecciosa postquirúrgica, pero no olvidamos las otra patologías subyacentes en nuestro caso un Síndrome antifosfolípido que pudiera ser causante de este tipo de afectaciones vasculares, situándonos ante una situación de difícil manejo clínico.

**Bibliografía**

1. Lehto J, Gunn J, Karjalainen P, Airaksinen J, Kiviniemi T. Incidence and risk factors of pericardiotomy syndrome requiring medical attention: The Finland post-pericardiotomy syndrome study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015 Jan 21 pii: S0022-5223(15)00051-3.
2. Imazio M, Brucato A, Rovere ME et al. Contemporary features, risk factors, and prognosis of the post-pericardiotomy syndrome. *Am J Cardiol* 2011;108: 1183-7.
3. Imazio M, Hoit BD . Post-cardiac injury syndromes. An emerging cause of pericardial diseases. *Int J Cardiol*. 2013;168:648-52.
4. Vongpatasin W, Hillis LD, Lange RA. Prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1996; 335: 407-16.
5. Habib G, Hoen B, Tornos P et al. Guía de Práctica clínica para prevención, diagnóstico y tratamiento de la endocarditis infecciosa. Versión corregida 03/10/2013. 2009;62:1465.e1-.e54
6. Tleyjeh IM, Abdel-Latif A, Rahbi H et al. A systematic review of population-based studies of infective endocarditis. *Chest* 2007; 132:1025-35.
7. Wang A, Athan E, Pappas PA et al. Contemporany clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA* 2007;297:1354-61.
8. Chirouze C, Cabell CH, Fowler VG Jr, Khayat N, Olaison L, Miró JM, et al. Prognostic factors in 61 cases of *Staphylococcus aureus* prosthetic valve infective endocarditis from the International Collaboration on Endocarditis merged database. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1323-7.
9. Sabe MA, Shrestha NK, Gordon. *Staphylococcus lugdunensis*: a rare but destructive cause of coagulase-negative staphylococcus infective endocarditis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2014;3: 275-80.
10. Amat-Santos IJ, Messika-Zeitoun D, Eltchaninoff H. Infective Endocarditis Following Transcatheter Aortic Valve Implantation: Results from a Large Multicenter Registry. *Circulation*. 2015;131:1566-74. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014089.
11. Feuchtner GM, Stolzmann P, Dichtl W. Multislice computed tomography in infective endocarditis: comparison with transesophageal echocardiography and intraoperative findings. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:436-44.
12. Pengo V1, Tripodi A, Reber G, Rand JH, Ortel TL, Galli M, De Groot PG et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost*. 2009;7:1737-40.
13. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamsht MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010;376:1498-509

# Fiebre, lesiones cutáneas y bajo nivel de consciencia tras 20 días de ingreso en paciente en hemodiálisis

Ruiz Ruiz, F; Navarro Amuedo, MD;  
Praena Segovia, J; Martín Bermúdez, R.  
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

## Caso Clínico

Presentamos el caso de un varón de 48 años con múltiples antecedentes personales entre los que destacan hipertensión arterial de larga evolución con hipertrofia ventricular izquierda ligera y contractilidad conservada. En 2010 presenta cuadro de púrpura cutánea, dolor articular, claudicación mandibular y mononeuritis múltiple. Mediante biopsia cutánea y perianal es diagnosticado de vasculitis sistémica tipo Poliangeitis Microscópica con ANCA negativos. Desde el diagnóstico presenta en los sucesivos años numerosos brotes de actividad de vasculitis con episodios de afectación cutánea, pulmonar con aparición de hemorragia alveolar y afectación renal con deterioro del filtrado glomerular progresivo. A lo largo de la evolución precisa pulsos de glucocorticoide, ciclofosfamida, plasmaférésis, micofenolato de mofetilo y dos ciclos de rituximab. Finalmente en el año 2013, tras nuevo brote con afectación renal, presenta deterioro de la función renal con necesidad de terapia de sustitución renal (TRS) inicialmente a través de catéter tunelizado y luego a través de fistula AV radial izquierda, pero ante la trombosis de la misma, se canalizó nuevo catéter tunelizado en yugular derecha que mantenía en el momento del ingreso. Tratamiento actual: micofenolato de mofetilo y deflazacort (15 mg al día).

En el episodio actual el paciente ingresa en planta de Nefrología derivado desde la Unidad de Hemodiálisis por presentar fiebre (de 38,5º) junto con tiritona durante la sesión de hemodiálisis. Niega clínica respiratoria ni gastrointestinal, refiriendo únicamente una lesión ulcerada en el 4º dedo del pie izquierdo junto con leve disfagia a sólidos y líquidos, ambas de varias semanas de evolución.

A la exploración física se encontraba consciente, orientado y colaborador. No presentaba aftas orales. Bien hidratado y perfundido. Eupneico en reposo. Hemodinámicamente estable con cifras tensionales de 115/65 mmHg y FC 75 lpm. En ese momento estaba afebril (se había administrado antitérmico) y tanto la auscultación cardiorrespiratoria como la exploración abdominal no arrojaron datos de patología. Presentaba una lesión necrótica en el 4º dedo del pie izquierdo con un reborde de celulitis y con exudación; también llamaba la atención la presencia de lesiones puniformes y purpúricas en ambos miembros inferiores, que

se correspondían a las lesiones vasculíticas ya conocidas y no presentaba aftas orales. Los pulsos pedios estaban presentes de manera bilateral.

Al ingreso se disponía de una analítica sanguínea urgente en la que únicamente destacaba una PCR de 142 mg/l, creatinina de 3,25 mg/dl (similar a la basal) y hemoglobina de 100 g/l y una Rx de tórax sin ningún hallazgo patológico.

## Evolución y diagnósticos diferenciales

Ante síndrome febril comunitario agudo en paciente inmunodeprimido en hemodiálisis, el diagnóstico diferencial inicial se estableció entre infecciones bacteriana: bacteriemia relacionada con catéter (BRC) vs infección de piel y partes blandas (úlcera necrótica del dedo del pie). Otros diagnósticos contemplados fueron enfermedad digestiva por CMV/herpes virus dada la clínica de disfagia y enfermedad sistémica por poliangeitis debido a la progresión de las lesiones cutáneas. Se mantuvo el tratamiento inmunosupresor y se solicitaron: hemocultivos diferenciales, cultivo de la punta del catéter (finalmente se recambió el catéter para diálisis a femoral derecha), cultivo de frotis de la lesión necrótica del 4º dedo del pie izquierdo, PCR herpes virus en biopsia, PCR citomegalovirus en sangre, cultivo de las lesiones cutáneas, serologías (hepatitis, sífilis y VIH); y endoscopia digestiva oral (informada como: "gastritis edematosa/eritematosa con infiltrado petequial en la submucosa con afectación corporal de etiología inespecífica, no pudiéndose descartar la infecciosa como CMV o herpes"). Las muestras para CMV fueron negativas y la biopsia aportó el diagnóstico final de gastritis erosiva sin otros datos.

Tras la toma de cultivos se inició antibioterapia empírica con vancomicina y meropenem. Los resultados de todos ellos fueron negativos salvo el cultivo del dedo donde se aisló *Enterobacter cloacae* y *Pseudomonas aeruginosa*, por lo que se simplificó antibioterapia a ciprofloxacino asociado a gentamicina. Finalmente se decidió la amputación del dedo. La evolución clínica fue favorable, todos los estudios microbiológicos solicitados fueron negativos y el paciente quedó afebril con normalización de los reactantes de fase aguda (RFA). Sin embargo, tras finalizar tratamiento

**CAPÍTULO 7**  
**ENDOCARDITIS, INFECCIONES ASOCIADAS**  
**A DISPOSITIVOS ENDOVASCULARES**  
**Y OTRAS INFECCIONES CARDIOVASCULARES**

antimicrobiano el paciente comienza de nuevo con fiebre asociada a tiritona, sin foco aparente presentando el lecho quirúrgico buen aspecto sin datos de complicación o infección en el mismo. De nuevo presenta ascenso de los RFA (PCR 85 mg/l y leucocitosis de 13500 células con predominio de PMN). Ante la reaparición de la fiebre, en esta ocasión de origen nosocomial, se realizó el diagnóstico diferencial entre BRC, gripe nosocomial, infección del tracto urinario, fiebre medicamentosa o brote de poliangeítis. Se solicitó TC de tórax y abdomen, que no evidenció hallazgos patológicos. Se repitieron los hemocultivos que resultaron, de forma repetida, negativos y se solicitó PCR gripe y VRS en frotis nasofaríngeo resultando negativos. Se inició antibioterapia empírica en esta ocasión con ceftazidima y vancomicina.

Tras varios días de evolución se comprobó que el tratamiento antimicrobiano no supuso ninguna mejoría en el paciente, ya que seguía persistiendo la fiebre prácticamente a diario (en torno a 38,5º). Se realizó rastreo microbiológico de forma repetida sin aislamiento de ningún microorganismo. Simultáneamente presenta progresión de las lesiones vasculíticas de los miembros inferiores que llegaron a ocupar la práctica totalidad de los miembros inferiores y el perine. Dichas lesiones se biopsiaron obteniendo el resultado de vasculitis leucocitoclástica.

Tras 2 semanas con persistencia de la fiebre a pesar de la antibioterapia y tras descartar otros focos infecciosos se decidió suspender antibioterapia y repetir los hemocultivos sin fiebre a las 72h sin antibioterapia que, de nuevo, fueron negativos. Una vez descartada la infección como causa de la fiebre y habiéndose demostrado la presencia de un brote de vasculitis cutánea por la progresión de las lesiones y confirmación por biopsia se inició tratamiento inmunosupresor con bolos de 1g de metilprednisolona con desaparición de la fiebre durante 48h. Tras dos días asintomático, presenta empeoramiento agudo con evolución tórpida y reaparición de fiebre de hasta 38,6°C asociado a bajo nivel de conciencia con Glasgow de 8 obligando a la intubación orotraqueal por depresión del centro respiratorio y traslado a UCI. Ante la evolución tórpida tras intensificar tratamiento inmunosupresor se planteó el diagnóstico diferencial entre vasculitis del SNC que parecía menos probable debido al empeoramiento tras el bolo de esteroides y la presencia de una infección nosocomial del SNC en paciente inmunodeprimido (meningitis por *Listeria monocytogenes*, *Cryptococcus spp.*, etc) vs sepsis grave con afectación neurológica secundaria a infección nosocomial de foco en catéter y/o respiratorio.

A su ingreso en UCI se realiza radiografía de tórax y TC cráneo normales. También se realizó una punción lumbar



Verruga a nivel de válvula mitral.



Endocarditis de válvula aórtica



Endocarditis de velo anterior de válvula tricúspide



Nódulos de Osler

con tinción de Gram de líquido cefalorraquídeo (LCR) negativa para microorganismos. La bioquímica del LCR presentaba 93 células (86% PMN); 300 hematías; proteínas 0,34 g/l y glucosa 0,37 g/l. La PCR de virus herpes en LCR fue negativa. Se solicitó cultivo aerobio, tinta china y cultivo de hongos.

En la analítica destacaba una hemoglobina de 6,9 g/l; PCR 250 mg/l; 14900 leucocitos (88% PMN); creatinina 6,7 g/l (en hemodiálisis); urea 150 mg/dl; procalcitonina 100 ng/l; resto bien. Se realizó electroencefalograma (EEG) que mostró datos de afectación cerebral compatible con encefalopatía vírica o posible estatus estando los resultados artefactados por sedantes.

Simultáneamente se solicitaron hemocultivos diferenciales, se retiró el catéter central, se cultivó la punta del mismo y se extrajo muestra de broncoaspirado para cultivo, siendo éstos los resultados:

- Hemocultivos diferenciales positivos para *Staphylococcus aureus* sensible a oxacilina (2 de 2) con tiempo de crecimiento a favor de catéter.
- En cultivo de la punta del catéter y en cultivo de broncoaspirado y se aisló *S. aureus* sensible a oxacilina.
- En este momento se dispone de resultado de cultivo de LCR donde también se aísla *S. aureus*, siendo negativo el cultivo de hongos.

Se inició antibioterapia con cloxacilina 2g cada 4h iv. Tras 72h de antibioterapia óptima y desde la retirada del caté-

ter el paciente seguía febril y los hemocultivos de control persistieron positivos de forma repetida (en 6 tandas de hemocultivos en días alternos), además se produjo la aparición de pequeñas hemorragias en las yemas de los dedos de las manos. Ante la bacteriemia persistente con aparición de posibles eventos embolígenos a distancia se añadió gentamicina a la cloxacilina y se realizó ecocardiografía transesofágica con los siguientes hallazgos: verrugas en todo el velo posterior de la válvula mitral con insuficiencia mitral ligera (2 jets de regurgitación); válvula aórtica bicúspide con endocarditis e insuficiencia moderada; válvula tricúspide con endocarditis en velo anterior e insuficiencia ligera; válvula pulmonar con endocarditis sin insuficiencia, fracción de eyección del 40%. Tras ello se mantuvo el tratamiento ya iniciado, pero a pesar del mismo, los hemocultivos se mantenían positivos y la evolución clínica fue insatisfactoria. Se realizaba hemodiálisis a diario por signos congestivos en progresión (edema intersticial pulmonar y situación de anasarca), permanecía intubado con VMI y presentó varios episodios de hemorragia digestiva alta (con origen en la gastritis erosiva puesta de manifiesto mediante nueva endoscopia oral) con importante anemización a pesar de las transfusiones sanguíneas. El paciente fallece a las dos semanas tras evolución tórpida con múltiples complicaciones.

### Diagnósticos finales

- Bacteriemia complicada por *S. aureus* relacionada con catéter tunelizado de diálisis.
- Endocarditis definida por *S. aureus* de las 4 válvulas cardíacas nativas secundaria a BRC.
- Meningitis por *S. aureus* de origen hematógeno secundario a endocarditis.
- Vasculitis sistémica (ANCA negativos) con tratamiento inmunosupresor.

### Discusión

Sin duda, lo didáctico y docente del caso presentado, además de la excepcionalidad de la endocarditis infecciosa (EI) de las 4 válvulas cardíacas y meningitis secundaria por *S. aureus* es conocer la dificultad que conlleva establecer un diagnóstico acertado ante un síndrome febril de origen desconocido en un paciente con enfermedad sistémica bajo tratamiento inmunosupresor. La fiebre es muy común en pacientes con una enfermedad autoinmune sistémica (puede ser la manifestación inicial de la misma) por lo que ante dicho síntoma se plantea de manera habitual el diagnóstico diferencial entre etiología infecciosa frente a

brote de actividad de la enfermedad autoinmune siendo menos frecuente la aparición de síndrome linfoproliferativo o neoplasias. En los pacientes inmunodeprimidos el reconocimiento de un proceso infeccioso intercurrente puede ser difícil debido a que los signos pueden solaparse con los propios de la enfermedad sistémica y por el propio estado de inmunosupresión. Además, en la práctica clínica habitual, no es raro encontrarnos con la presentación de forma simultánea de algún foco séptico (en nuestro caso la úlcera del pie y/o CVC) y de síntomas sugestivos de brote agudo de enfermedad (progresión de lesiones cutáneas). Existen pruebas complementarias encaminadas a valorar la reactivación de la enfermedad (anticuerpos anti-ADN, activación del complemento, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo, etc) pero no suelen estar disponibles para la práctica clínica diaria demorándose semanas y, sobre todo, pueden modificarse con la infección. Por ello, es muy importante mantener siempre un elevado índice de sospecha de infecciones oportunistas y/o infecciones relacionadas con el ámbito sanitario y nosocomiales.

La BRC es responsable del 10-20% de las infecciones nosocomiales y supone el 12% de las bacteriemias nosocomiales. El riesgo de BRC va a depender del tipo de catéter siendo la incidencia de bacteriemias de catéteres tunelizados de 1,6 por 1000 días de catéter, menor que en catéter central no tunelizado y catéter central de inserción periférica (riesgo de bacteriemia de 2,6 y 2,1 por 1000 días catéter, respectivamente). Las infecciones por *Staphylococcus coagulasa negativo* y *S. aureus* son las causas más frecuentes de BRC. Se recomienda retirada del catéter de forma inmediata (AII) siendo el tratamiento antimicrobiano de elección para *S. aureus* meticilín sensible (SAMS) la cloxacilina (AI). En pacientes en hemodiálisis cefazolina es el tratamiento de elección para la BRC por SAMS (AII). La duración recomendada de tratamiento es de 14 días si se cumplen los siguientes criterios: a) situación clínica estable y hemocultivos negativos en las primeras 72 horas de inicio del tratamiento eficaz, (2) retirada del catéter en las primeras 72h, (3) ausencia de signos clínicos y radiológicos de infección profunda, (4) ecocardiografía sin signos de endocarditis, y (5) ausencia de material protésico intravascular o articular. Si no se cumplen estos criterios el tratamiento debe prolongarse hasta cumplir 4 semanas de tratamiento. La persistencia de fiebre y bacteriemia pasadas 72 horas desde la retirada del catéter e inicio de tratamiento deben hacer sospechar la existencia de una endocarditis.

En nuestro caso el paciente presentó BRC por SAMS complicada con endocarditis con afectación de las 4 válvulas cardíacas. No hemos encontrado ningún caso descrito en la literatura. Se sabe que la inmunosupresión supone un

factor de riesgo para la adquisición de una endocarditis infecciosa. El tratamiento de EI por *S. aureus* se basa en cloxacilina en combinación con gentamicina. La sustitución valvular, se recomienda cuando se asocia insuficiencia cardíaca, infección incontrolada o para la prevención de embolias. En el caso de afectación por *S. aureus*, dada la alta tasa de mortalidad (>45%), se recomienda valorar la cirugía de manera precoz.

La meningitis por SAMS es una entidad poco frecuente fuera de los servicios de neurocirugía en relación con meningitis postquirúrgicas. En un estudio retrospectivo realizado en un periodo de 10 años en un hospital de tercer nivel se identificaron 668 casos de meningitis bacteriana siendo 33 (4,9%) causadas por *S. aureus*, de ellas el 36% fueron meningitis postoperatorios frente a 21 casos (64%) por diseminación hematógena secundarias a endocarditis, infección de piel y partes blandas y neumonía. Los factores de riesgo asociados para presentar meningitis por *S. aureus* hematógena fueron presentar edad avanzada, comorbilidad y consumo de drogas vía parenteral. No hubo diferencia en la tasa de *S. aureus* resistente a meticilina entre ambos grupos. La tasa de mortalidad fue mayor en los pacientes con meningitis por diseminación hematógena.

Este caso nos enseña la dificultad en el manejo diagnóstico de la aparición de fiebre en pacientes con enfermedad sistémica inmunodeprimidos, sobre todo en los casos donde se solapa fiebre comunitaria con fiebre de adquisición de nosocomial. Es muy importante considerar dentro del diagnóstico diferencial la actividad de la enfermedad de base y mantener un elevado índice de sospecha de infecciones oportunistas y complicaciones relacionadas con la hospitalización durante todo el ingreso, como sucedió con nuestro paciente.

#### Bibliografía

1. Font Franco J, Cervera Segura R. Valoración diagnóstica de la fiebre en pacientes con enfermedad autoinmune sistémica. Infección frente a actividad inflamatoria. Rev Clin Esp 2001;201:648-9.
2. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. JAMA 1995; 274:639-44.
3. Eggimann P. Prevention of intravascular catheter infection. Curr Opin Infect Dis 2007; 20:360-9.
4. Aguilar J, Urday-Cornejo V, Donabedian S et al. *Staphylococcus aureus* Meningitis. Case Series and Literature Review. Medicine 2010; 89: 117-25

# **CAPÍTULO 8**

## **INFECCIÓN VIH**

## **Y ENFERMEDADES ASOCIADAS**

# ¿Inmunosuprimir al inmunodeprimido? Coinfección VIH/VHC con sospecha de crioglobulinemia

Martínez Pérez-Crespo, PM; López Montesinos, I;  
Domínguez Castellano, A; Ríos Villegas, MJ.  
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

## Caso clínico

Presentamos el caso de un varón de 52 años de edad, sin alergias medicamentosas conocidas, fumador de 60 paquetes/año, bebedor de más de 70 g de alcohol al día y usuario de drogas por vía parenteral (UDVP) en tratamiento deshabituador con metadona. Es diagnosticado de infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en 1993, con último estadiaje A2, iniciando tratamiento anti-retroviral con estavudina (d4T), didanosina (ddI) y nevirapina (NVP) con nula adhesión al mismo, abandono posterior, y escasa asistencia a citas de revisiones periódicas, sin presentar infecciones oportunistas ni otras enfermedades definitorias de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). En su última revisión (octubre de 2014), presentaba un recuento de linfocitos CD4 de 500-749 células/mm<sup>3</sup> y carga viral inferior a 10.000 copias/ml. Diagnosticado también de cirrosis hepática (Child A) por infección crónica por virus de la hepatitis C (VHC) genotipo 1-A para el que inicialmente realizó tratamiento con interferón pegilado y ribavirina con buena respuesta, suspendido finalmente en mayo de 2014 por mal cumplimiento del mismo. Se solicitaron elastometría, estadio F4 (49 Kpa), y ecografía (esta última no realizada por el paciente), con último control de carga virológica en octubre de 2014 cuantificada en 4.000.000 UI/ml. Presenta además antecedentes de episodios autolimitados de lesiones purpúricas palpables vasculíticas en partes acras con presencia de crioglobulininas positivas, compatible con crioglobulinemia mixta, en estudio y seguimiento por Dermatología.

El paciente acude al Servicio de Urgencias de nuestro centro traído por su familiar en enero de 2015, refiriendo éste un cuadro de deterioro importante de su estado general, bradipsiquia, bradilalia y desorientación de unos tres días de evolución, con la aparición de lesiones dermatológicas purpúricas con edema y eritema acompañante en manos, codos y miembros inferiores en las últimas 24 horas. A su llegada a Urgencias, presenta mal estado general, con desorientación temporoespacial, lenguaje incoherente y somnolencia, con 12 puntos en la escala Glasgow, respuesta ocular a estímulos verbales y sin obedecer órdenes ni capacidad de colaboración. Muestra signos de deshidratación en piel y mucosas, con estabilidad hemodinámica



Imagen 1. Mano derecha del paciente doce días después del comienzo de la clínica. Se aprecia predominio de lesiones ampollosas con rotura de las mismas, pérdida de sustancia y puntos de sangrado.



Imagen 2. Miembro inferior izquierdo del paciente doce días después del inicio de la clínica. Se aprecian lesiones vasculíticas purpúricas, así como otras ampollosas y ulcerosas con pérdida de sustancia en estado cicatricial.

(tensión arterial 111/80 mmHg y frecuencia cardíaca 62 lpm), y permanece afebril con tendencia a la hipotermia (35.4°C). Neurológicamente no se objetiva rigidez de nuca ni otros signos meníngeos, con pupilas isocóricas y normorreactivas y movimientos oculares extrínsecos conservados, sin otros déficits neurológicos apreciables y reflejos cutáneo-plantares flexores. A la exploración cardiopulmonar se auscultan tonos cardíacos ritmicos y puros, sin soplos audibles, y murmullo vesicular conservado sin ruidos patológicos.

Clínica	Frecuencia
Púrpura palpable	80-100%
Artralgias/ artritis	80-100%
Astenia	80-100%
Neuropatía periférica	50-70%
Afectación hepática	40-60%
Otras manifestaciones dermatológicas (Úlceras cutáneas, lesiones necróticas, acrocanosis, fenómeno de Raynaud)	10-40%
Afectación renal	10-30%
Afectación pulmonar severa	<1%

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de la vasculitis crioglobulinémica<sup>5, 6, 7</sup>.

gicos sobreañadidos, eupneico con pulsioximetría del 98% a aire ambiente. El abdomen es blando y depresible, sin puntos dolorosos aparentes ni signos de peritonismo, con palpación de hepatomegalia de unos 3 cm bajo el reborde costal y ruidos hidroaéreos conservados. Se aprecian lesiones dermatológicas maculopapulares y ampollosas violáceas en manos y pies con edema y eritema acompañante. Se solicitan como pruebas complementarias hemograma, coagulación, bioquímica, gasometría venosa, electrocardiograma, radiografía de tórax y hemocultivos seriados. Analíticamente destaca leucocitosis de 25050 células/mm<sup>3</sup> con 17443 neutrófilos/mm<sup>3</sup>, alargamiento de los tiempos de coagulación con INR en 3.6, discreta acidosis (pH 7.33, pCO<sub>2</sub> 36.9 mmHg y HCO<sub>3</sub> 19.5 mmol/l), hipoglucemia (39 mg/dl) y elevación de los niveles plasmáticos de creatinina (2.94 mg/dl), urea (198 mg/dl), potasio (7.2 mEq/l), CPK (1108 U/L), LDH (1150 U/L), GOT (244 U/L), lactato (4.1 mmol/l), procalcitonina (2.2 ng/ml) y PCR (132.22 mg/l). En la radiografía de tórax y el ECG no se aprecian hallazgos patológicos.

### Diagnóstico diferencial

Nos encontramos ante un paciente coinfectado VIH/VHC con nula adherencia al tratamiento que presenta un cuadro encefalopático agudo asociado a deterioro severo de su estado general, lesiones cutáneas purpúricas palpables y ampollosas, eritematovioláceas en extremidades, una elevación importante de reactantes de fase aguda (neutrofilia, PCR y procalcitonina) y fracaso multiorgánico por insuficiencia renal y hepática aguda o crónica reagudizada. En primer lugar, ante la posibilidad de meningitis aguda se administra antibioterapia empírica precoz con cefotaxima 2g vía intravenosa (iv) y dexametasona. Ante la posibilidad de sepsis grave con foco probable en partes blandas o sistema nervioso central, asociado a fracaso multiorgánico, se amplía la antibioterapia empírica con ampicilina y vancomi-

cina, manteniendo cefotaxima y corticoterapia. En cuanto a la encefalopatía, sea cual sea la afección primaria en este cuadro parece sensato plantear un componente multifactorial del mismo, y dada la infección crónica por VHC que padece el paciente se puede considerar incluso un predominio hepático del proceso con desarrollo de encefalopatía hepática. Tampoco se puede descartar en este momento la presencia de una infección oportunista, una entidad asociada a VIH o incluso enfermedad definitoria de SIDA, y recordemos que el enfermo es consumidor activo de tóxicos por vía intravenosa. Por último, no podemos olvidar la posibilidad de que el cuadro actual sea secundario a la crioglobulinemia mixta sospechada en este paciente.

### Evolución

En las horas siguientes a su ingreso en observación el paciente desarrolla deterioro progresivo de su estado general y analítico, con tendencia a la hipotensión, taquicardia, taquipnea y empeoramiento del cuadro encefalopático y las lesiones dermatológicas, que pasan a ser de distribución generalizada en extremidades e intensamente dolorosas, presentándose en distinto estadio de evolución y siendo la mayoría ampollosas sobre fondo eritematovioláceo, y otras de contenido necrótico, algunas mostrando solución de continuidad y pérdida de sustancia con ligero sangrado, junto a otras de aspecto cicatricial de coloración rosácea y lesiones purpúricas palpables hasta muslos y brazos. Se solicita valoración por el Servicio de Cuidados Intensivos, que indica ingreso su unidad.

Durante las primeras horas de su ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) se objetiva el desarrollo de trombopenia (76000 plaquetas) asociada al alargamiento de los tiempos de coagulación detectado en Urgencias y que se mantendrá durante el ingreso, por lo que se opta por no practicar punción lumbar u otras técnicas diagnósticas invasivas. Es valorado conjuntamente por los servicios de Enfermedades Infecciosas, Dermatología y Cuidados Intensivos para coordinar una estrategia terapéutica, decidiendo mantener la antibioterapia empírica mencionada, añadiendo terapia antirretroviral con doluteglovir, tenofovir y emtricitabina y posponiendo inicio de tratamiento específico para VHC en función de la recuperación del paciente. Se decide iniciar además tratamiento con ciclofósfamida ante la alta sospecha de vasculitis crioglobulinémica. Del mismo modo se comienza profilaxis antibiótica dada la patología basal del paciente en ausencia de tratamiento estable. A las 72 horas de su ingreso hospitalario, Microbiología informa del crecimiento de levaduras en los hemocultivos extraídos al ingreso, por lo que se inicia trata-

miento empírico con caspofungina. Finalmente se identificará el hongo como *Candida albicans*, no logrando dilucidar el foco del mismo, desescalando el tratamiento antifúngico a fluconazol. Al sexto día de ingreso Micobiología informa de nuevo del crecimiento de *Staphilococcus aureus* meticilin-sensible en los hemocultivos extraídos inicialmente. El paciente fue valorado por los servicios de Oftalmología, sin hallar alteraciones en la exploración del fondo de ojo; Cardiología, que realiza ecocardiografía transtorácica, detectando hipertensión pulmonar importante (80mmHg) con dilatación de cavidades derechas, aurícula izquierda dilatada, función sistólica conservada y ausencia de lesiones intracavitarias; y Reumatología, impresionándoles el cuadro de vasculitis crioglobulinémica y aconsejando mantener corticoterapia y tratamiento con ciclofosfamida. Se realiza además TAC craneal, que resulta normal, carga viral de VIH (373000 copias/ml) y recuento celular (200 CD4/mm<sup>3</sup>).

El paciente comienza a evolucionar favorablemente, con mejoría de la función renal, hepática y neurológica, de sus lesiones dermatológicas, así como disminución de sus reactantes de fase aguda, por lo que una vez estabilizado, se traslada a planta de Enfermedades Infecciosas, continuando con una evolución favorable hasta el alta hospitalaria a los 21 días de su ingreso.

#### Diagnóstico definitivo

El paciente fue dado de alta con los diagnósticos de crioglobulinemia mixta secundaria a coinfección VIH/VHC con desarrollo de sepsis grave de probable origen en partes blandas con candidemia por *Candida albicans* y bacteriemia por *Staphilococcus aureus* meticilin sensible, cuadro encefalopático agudo de etiología multifactorial (encefalopatía hepática y/o encefalopatía asociada a sepsis (EAS).

#### Discusión

A pesar de la progresiva disminución de la incidencia de VHC, la coinfección de VIH/VHC es un problema de salud creciente, aportando en España una alta carga de enfermedad asociada que tiende a empeorar. La presencia de VHC empeora la evolución del paciente VIH, aumentando su morbilidad, reduciendo la reconstitución inmunológica e incrementando la activación inmune crónica. Su prevalencia está especialmente ligada al uso de drogas por vía parenteral, con una prevalencia del 50-80% en esta población<sup>1</sup>. En Andalucía, en la actualidad la prevalencia de coinfección VIH/VHC es aproximadamente del 40% (1), aunque se estima que en nuestro medio con-

creto la prevalencia puede ser mucho mayor, llegando a más del 65%<sup>2</sup>.

Existe controversia entre la influencia que tienen el VIH y la coinfección VIH/VHC en la crioglobulinemia mixta. Parece jugar un papel importante, aunque menor que la infección por VHC, en la prevalencia de esta enfermedad: pueden detectarse crioglobulinas en el 17-26% de los pacientes VIH, aunque este aumento no se correlaciona con mayor presencia de enfermedad vasculítica<sup>3</sup>. Por otro lado, diversos estudios han reportado una mayor prevalencia de crioglobulinemia en pacientes coinfecados por VIH/VHC que en monooinfección por VHC, aunque otros investigadores no han encontrado dicha asociación<sup>3</sup>. La forma de presentación más frecuente en pacientes coinfecados por ambos virus es la polineuropatía, seguido de lesiones cutáneas y daño renal<sup>4</sup>. Los pacientes que desarrollan crioglobulinemia en la coinfección VIH/VHC tienden a ser hombres más jóvenes y con mayor historial de consumo de drogas por vía parenteral que los monoinfecados por VHC<sup>4</sup>, que no obstante es la causa primaria más frecuente de crioglobulinemia.

La vasculitis crioglobulinémica o crioglobulinemia mixta es una entidad clínica perteneciente a la familia de las vasculitis: enfermedades de carácter autoinmune caracterizadas por la presencia de inflamación y necrosis de los vasos sanguíneos, lo que acaba desencadenando daño tisular. Clasificada según la nomenclatura de Chapel-Hill de 2012 dentro de las vasculitis por hipersensibilidad o leucocitoclásicas, afecta predominantemente a pequeños vasos (arteriolas, capilares y vérulas poscapilares) y se caracteriza por la presencia de crioglobulinas circulantes, que son inmunoglobulinas monoclonales (crioglobulinas de tipo I) o policlonales (crioglobulinas de tipo II y III, también llamadas crioglobulinas mixtas) que precipitan con el frío. Sus manifestaciones clínicas aparecen como consecuencia de la oclusión vascular por crioprecipitados o por fenómenos inflamatorios derivados de la formación de inmunocomplejos por las crioglobulinas. Este fenómeno puede observarse en gran cantidad de entidades patológicas de fondo: infecciones agudas o crónicas como VHB, VIH o virus de Epstein-Barr; hepatopatías crónicas; enfermedades hematológicas como mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenstrom o síndromes linfoproliferativos; conectivopatías o causas idiopáticas. Sus manifestaciones clínicas clásicas consisten en púrpura palpable, artralgias o artritis y astenia, que constituyen la tríada de Meltzer, y ocurren en el 80-100% de los pacientes. Otras manifestaciones dermatológicas menos frecuentes son úlceras cutáneas, fenómeno de Ryanaud, acrocanosis y lesiones necróticas en zonas acras. Puede desarrollarse neuropatía periféri-

ca en el 50-70% de los pacientes, afectación hepática en un 40-60% de casos, y en el 10-30% de ocasiones existe afectación renal, que en el 80% será una glomerulonefritis membranoproliferativa difusa, y de las que un 15% evolucionará a nefropatía aguda terminal. En raras ocasiones se produce afectación vasculítica del sistema nervioso central, digestivo o cardiopulmonar. Aunque las vasculitis por hipersensibilidad suelen tener un pronóstico benigno y auto-limitado, en la crioglobulinemia (y en menor medida, en la púrpura de Schonlein-Henoch) puede ocurrir afectación visceral grave con desenlace fatal<sup>5,6,7</sup>.

Su diagnóstico, más allá de la demostración serológica de crioglobulinas o histológica de vasculitis leucocitoclástica, es puramente clínico y se basa en la presencia de síntomas compatibles: púrpura palpable y alguna de las lesiones descritas<sup>8</sup>. En nuestro caso existía una fuerte sospecha clínica de la misma, apoyada por la presencia de crioglobulinas y lesiones anatomo-patológicas compatibles, por lo que se decidió tratar enérgicamente, considerando que no hacerlo pondría en grave riesgo la vida del enfermo.

Actualmente, la primera línea de tratamiento de la crioglobulinemia en casos leves o moderados es el control de la enfermedad de base junto al uso de corticoides en la fase aguda para el control sintomático. Sin embargo, en casos rápidamente progresivos o de mal pronóstico se postula el uso precoz de inmunosupresores. En caso de precisarlos, la primera elección ha de ser el rituximab asociado a ciclo agudo de corticoides. De segunda línea se consideran la corticoterapia a altas dosis de manera mantenida, la ciclofosfamida, o en último lugar, la plasmaféresis. En nuestro caso, no pudo usarse rituximab, debido a las contraindicaciones que mantiene con el VIH: no debe usarse hasta conseguir la ausencia de replicación viral o un recuento celular mayor a 250 CD4/mm<sup>3</sup>. En el momento de iniciar el tratamiento el paciente llevaba ya tres días con corticoterapia sin mostrar gran mejoría, y la plasmaféresis, opción que también se planteó, no goza de suficiente evidencia aplicable a nuestro caso y además no previene la formación de nuevas crioglobulinas, debiendo asociarse a su uso un inmunosupresor, por lo que se planteó como última opción. Se decidió la administración de ciclofosfamida, a pesar del riesgo de descontrol de replicación viral y yatrogenia, junto a la terapia antirretroviral precoz, tal y como está indicada en la vasculitis crioglobulinémica asociada a VIH. En cambio, la indicación de tratamiento para el VHC debe posponerse entre 1 y 4 meses ante la presencia de cirrosis descompensada o el uso de inmunosupresores<sup>4,9</sup>. No obstante, creemos que estos conceptos habrán de ser revisados próximamente ante la llegada de los nuevos tratamientos para la infección por VHC.

En nuestro caso, es difícil conocer con exactitud hasta qué punto cuál de las entidades descritas jugó un papel determinante, aunque destaca la rápida mejoría que el paciente presentó tras el inicio del tratamiento inmunosupresor. Una biopsia renal podría haber ayudado a aclarar esta cuestión, pero no pudo ser practicada por las alteraciones de la coagulación que presentaba el paciente.

### Bibliografía

1. Serrano-Villar S, Sobrino-Vegas P, Monge S, Dronda F, Hernando A, Montero M, et al. Decreasing prevalence of HCV virus coinfection in all risk groups for HIV infection between 2004 and 2011 in Spain. *J Viral Hepat.* 2015;22:496-503.
2. Cifuentes C, Mira JA, Vargas J, Neukam K, Escassi C, García-Rey S, et al. Prevalencia de los marcadores de infección de los virus de las hepatitis en pacientes portadores de VIH en el sur de España. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2012;30:452-7.
3. Saadoun D, Aaron L, Resche-Rigon M, Pialoux G, Piëtte JC, Cacoub P. Cryoglobulinaemia vasculitis in patients coinfected with HIV and hepatitis C virus. *AIDS.* 2006; 20:871-7.
4. Ojaimi S, Lin MW, Singh KP, Woolley I. The two-edged sword: vasculitis associated with HIV and hepatitis C coinfection. *International Journal of STD & AIDS.* 2014; 25:77-88.
5. Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo JL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 18<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2012.
6. Farreras Valenti P. y Rozman C. *Medicina Interna.* 16<sup>a</sup> ed. Barcelona: Elsevier; 2008.
7. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Cazzato M, Longombardo G, Antonelli A, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;33:355-74.
8. Damoiseaux J. The diagnosis and classification of the cryoglobulinemic syndrome. *Autoimmun Rev.* 2014;13:359-62.
9. Pietogrande M, De Vita S, Zignego AL, Pioltelli P, Sansonno D, Sollima S, et al. Recommendations for the management of mixed crioglobulinemia syndrome in hepatitis C virus-infected patients. *Autoinmun Rev.* 2011; 10:444-54.

# Varón VIH de 39 años con FOD, astenia y pérdida de peso

Alarcón García, JC; González Estrada, A;  
Praena Segovia, J; Luque Márquez, R.  
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

## Caso clínico

Paciente varón de 39 años diagnosticado de infección por VIH en diciembre de 2012 por transmisión heterosexual. Inició terapia antirretroviral (TAR) con Atripla® con 16 CD4/ul % y una carga viral de 49400 copias/ml. No otros antecedentes personales de mención.

Ingresa tras un año de TAR para estudio por fiebre, astenia y pérdida de 15 kg de peso de tres semanas de evolución. Afebril al momento de la exploración donde destaca hepatoesplenomegalia masiva sin adenopatías en territorios periféricos. No se apreciaban otros hallazgos relevantes en el resto de la exploración.

En bioquímica destacan: Fosfatasa alcalina 616 U/L, GGT 423 UI/L, Bilirrubina total 0.53 mg/dl, Albúmina 2.5 g/dl. Inmunoglobulina G 3203 mg/dl, Inmunoglobulina A 683.80 mg/dl. VSG 113 mm/h, Proteína C Reactiva 73.1 mg/l. En hemograma se objetiva: Leucocitos 3.30 x10e9/L; Neutrófilos 2.10 x10e9/L; Linfocitos 0.7 x10e9/L; Hemoglobina 90 g/L de perfil normocítico normocrómico; Hematócrito 0.26 L/L; Plaquetas 246 x10e9/L. Beta-2-microglobulina 14.30 mg/l. El recuento de linfocitos CD4+ fue de 110/ul (% CD4+ 14.78). Carga viral 849 copias/ml. Los hemocultivos, baciloscopia y cultivo de esputo para micobacterias resultaron negativos. Una radiografía de tórax no mostró alteraciones.

## Diagnóstico diferencial y evolución

El diagnóstico de fiebre de origen desconocido (FOD) en un paciente VIH siempre es una tarea ardua y compleja. Presenta un diagnóstico diferencial amplio entre cuyas etiologías más frecuentes se encuentran las infecciones, en concreto *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium avium* complex (MAC), seguidas por toxoplasmosis, leishmaniasis o infección por citomegalovirus. Entre los procesos no infecciosos destacan las neoplasias, sobre todo los síndromes linfoproliferativos (Linfoma no Hodgkin y Hodgkin) [1]. Una de las pruebas más útiles para iniciar el estudio de la FOD en VIH es la TC de tórax y abdomen. En nuestro caso objetivó múltiples adenopatías mesentéricas y retroperitoneales con tendencia a la formación de conglomerados, que alcanzaban los 21 mm de diámetro tanto a nivel

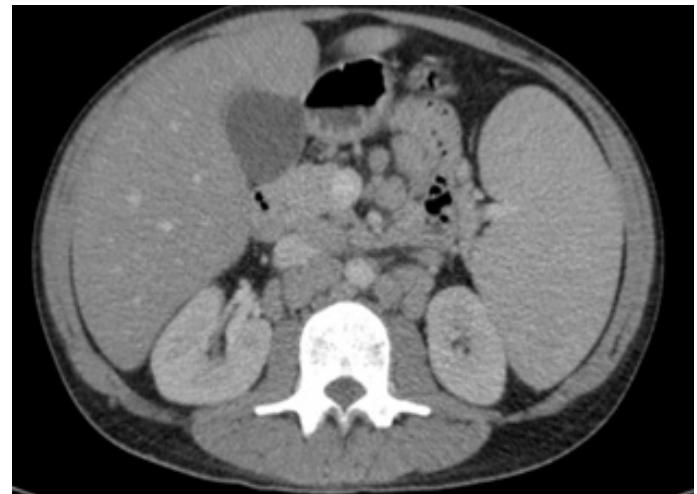


Figura 1. Hepatosplenomegalia.

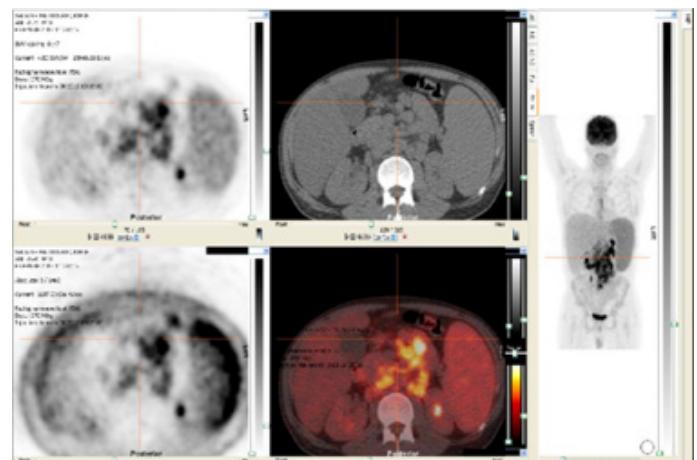


Figura 2. Captación adenopática en PET-TC.

mesentérico como retroperitoneal, y una marcada hepatosplenomegalia homogénea (bazo de 23 cm) con una mínima cantidad de líquido libre en pelvis menor (figura 1). Basándonos en estos datos, se planteó como primera opción un síndrome linfoproliferativo, y menos probable una infección diseminada por micobacterias y una leishmaniasis.

El estudio de anemia la catalogó de trastornos crónicos y la serología para fiebre de duración intermedia resultó negativa. Para seleccionar la adenopatía óptima para la biopsia retroperitoneal se solicitó una PET-TAC (figura 2) que demostró afectación linfática infradiaphragmática (me-

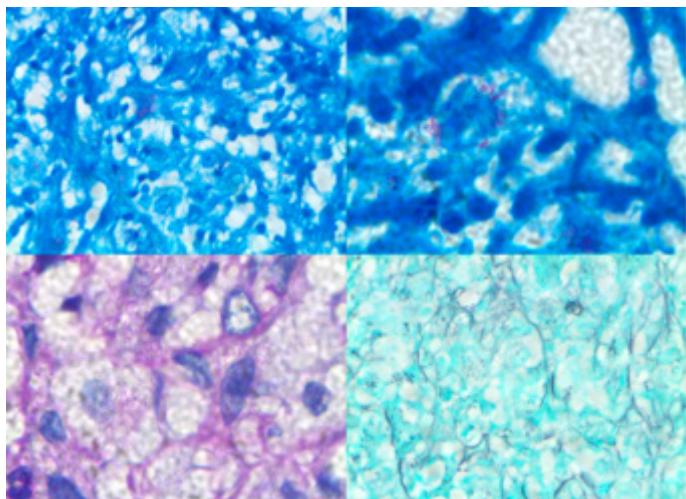


Figura 3. Biopsia ganglionar con Zielh-Neelsen positivo.



Figura 4. Ascitis quilosa.

sentérica y retroperitoneal con un SUV máximo de 9,3) y esplénica, objetivando una lesión hipermetabólica en mediastino posterior.

Se realizó aspirado de médula ósea (MO) que no evidenció bacilos alcohol resistentes (B.A.A.R.) y biopsia que mostró un infiltrado granulomatoso no necrotizante con Zielh-Neelsen (ZN), Grocott y Giemsa negativos. La citometría de flujo de la MO no evidenció infiltración por linfoma. Se enviaron muestras para cultivo de micobacterias. La PCR para *Leishmania spp* fue negativa. Mediante laparoscopia se biopsió una adenopatía mesentérica que se informó como: “infiltrado histiocitario con ZN positivo en relación a infección por micobacterias atípicas” (figura 3) y ausencia de infiltración por proceso linfoproliferativo. No se remitió muestra a microbiología para cultivo. La muestra de biopsia fue incluida en su totalidad en parafina, solicitándose extracción de DNA de la muestra parafinada para amplificación mediante PCR. Se realizó biopsia hepática

que mostró una “hepatitis granulomatosa identificándose bacilos intracelulares ZN positivos hallazgos sugestivos de infección por *Mycobacterium avium intracellulare* (MAI)”. Ante los hallazgos se inició, con buena tolerancia, tratamiento con Isoniacida (H), Rifampicina (R), Etambutol (E), Azitromicina y Moxifloxacino. Se remitió un cilindro hepático para cultivo de micobacterias que resultó negativo.

El diagnóstico final se alcanzó mediante técnicas moleculares. Se realizó extracción de DNA (Qiagen QIAamp® DNA FFPEkit) de biopsias de adenopatía y hepática a la que se aplicaron una PCR en tiempo real para *Mycobacterium tuberculosis* complex (artus M. tuberculosis RG PCR Kit ® v. 1.0 de Qiagen) que resultó negativa. A una alícuota del DNA se le realizó una técnica de hibridación para micobacterias no tuberculosas (kit comercial GenoType® HAIN) que identificó una *Mycobacterium genavense* en ambas muestras (los cultivos de micobacterias siempre fueron negativos).

Se modificó el tratamiento a Rifabutina 150 mg/d (3 veces por semana), Etambutol 400 mg, Claritromicina 500 mg/12h, Amikacina 1000 mg/d y cotrimoxazol a dosis profilácticas. Se modifica también TAR, cambiando Atripla® por ATV-3TC-DRV/r. Fue necesario añadir Prednisona 1 mg/Kg/d por persistencia de la fiebre a pesar de la pauta antimicrobiana, continuando con una dosis lentamente decreciente. Al alta el paciente estaba afebril, con mejoría del estado general y con un control analítico que mostró un descenso del nivel de Proteína C Reactiva a 29 mg/l.

La evolución del paciente es lenta y tórpida. Ingresa posteriormente por fracaso renal agudo de origen multifactorial, debido a nefrotoxicidad por fármacos y depleción de volumen por cuadro emético. Se sustituyó Claritromicina por Azitromicina 500 mg, se suspendió Amikacina y se añadió Moxifloxacino 400 mg. Posteriormente presentó varios ingresos por dolor abdominal y síndrome constitucional, realizándose endoscopia oral con toma de biopsia duodenal informada como duodenitis granulomatosa con ZN negativa.

Tras un año de tratamiento, con un recuento de CD4+ de 72 c/ul y una carga viral de < 20 copias/ml, reingresa por dolor y distensión abdominal asociados a deposiciones diarréicas amarillentas y fiebre intermitente. A la exploración se evidencia desnutrición protéico-calórica y presencia de ascitis grado 3 junto a edemas en miembros inferiores. En la analítica persiste el patrón de colestasis disociada con FA 1063 U/L, GGT 358 UI/L y Bilirrubina total en 0.57 mg/dl. Proteína C Reactiva 46.4 mg/L, Albumina 2.1 g/dl. Beta-2-microglobulina 10.60 mg/l. En hemograma destaca Leucocitos 1.97 x10e9/L, Neutrófilos 1.38 x10e9/L,

Linfocitos  $0.2 \times 10^9/L$ , Hb 86 g/L, Hematocrito 0.27 L/L. VSG 70 mm/h Los hemocultivos fueron negativos. En la TC de abdomen de control previo al ingreso persisten las adenopatías retroperitoneales y mesentéricas con tendencia a la formación de conglomerados, objetivándose ascitis perihepática, periesplénica, entre asas y en pelvis menor. Persistencia así mismo de hepatoesplenomegalia. Se realizó paracentesis evacuadora con salida de 3,5 litros de líquido de aspecto quiloso (figura 4), hallazgos que se confirmaron posteriormente mediante el análisis bioquímico del líquido ascítico: Trigliceridos 217.6 mg/dl, células 106 cel/mm<sup>3</sup>, polimorfonucleares (PMN) 13.2 %, mononucleares 86.8%, proteínas 26.7 g/L, glucosa 0.99 g/L, ADA 17.9 mU/ml. No se evidenciaron B.A.A.R y el cultivo de micobacterias resultó negativo. El paciente precisó alimentación por sonda nasogástrica y nutrición parenteral ajustada a las necesidades nutricionales por ascitis quilosa y enteropatía pierde-proteínas atribuida a linfangiectasia intestinal por bloqueo linfático. La etiología de la ascitis quilosa es amplia, siendo las neoplasias como linfoma una de las causas más frecuentes. En nuestro caso y gracias a los hallazgos de la TC abdominal, se atribuyó al bloqueo linfático retroperitoneal producido por los conglomerados adenopáticos.

### Diagnósticos finales

Infección diseminada por *Mycobacterium genavense*.  
Ascitis quilosa por bloqueo linfático. Mesenteritis retráctil.  
Desnutrición metabólico-proteica. Enteropatía pierde-proteínas (probable)  
Infección VIH categoría C3.

### Discusión

*Mycobacterium genavense* (MG) es una micobacteria no tuberculosa de lento crecimiento descubierta a principios de la década de los 90, causante de una infección diseminada en pacientes con infección por VIH [2]. Así mismo se ha visto que puede afectar a pacientes inmunodeprimidos no-VIH como transplantados [3], pacientes con leucemia linfática crónica, sarcoidosis y LES La mayoría de los casos descritos pertenecen a la era pre-TARGA, presentes en pacientes con un recuento de CD4+ habitualmente menor de 100 c/ul, como pudo comprobarse en una serie de 24 casos en Italia recogidos por Tortoli et al [4]. Sin embargo se han documentado casos en pacientes no VIH con un contejo de CD4+ mucho mayor. Ha sido aislada en aves, perros, conejos y en el tracto gastrointestinal de personas inmunocompetentes, aunque su prevalencia actual así como su

patogénesis continua siendo desconocida. Su distribución geográfica es amplia, siendo Europa y Norte América las zonas donde se han reportado la mayoría de aislamientos. En un estudio retrospectivo multicéntrico se observó que los síntomas y signos más frecuentes eran astenia, pérdida de peso, fiebre, esplenomegalia, diarrea y hepatomegalia, presentando el 62.5% adenopatías, sobre todo abdominales [5], siendo indistinguibles de una infección diseminada por otras micobacterias. Sin embargo parece que el dolor abdominal es un síntoma que podría asociarse con más frecuencia a MG. [6, 7]

Los hallazgos microbiológicos e histológicos son similares a aquellos encontrados en una infección por MAC. En un estudio retrospectivo de una cohorte valenciana el tiempo medio de crecimiento fue de 3-4 meses [6]. Una baciloscopy intensamente positiva junto a tal retraso en el cultivo debería hacernos sospechar de una MG. La sangre, el tracto digestivo y las adenopatías parecen los sitios más rentables para visualizar esta micobacteria [4, 5, 6]. Su cultivo en medios de micobacterias es lento y requiere enriquecimiento con micobactina por lo que su rentabilidad es escasa. La introducción desde hace algunos años de nuevos métodos diagnósticos mediante identificación genotípica, como la amplificación de secuencias de ADN específicas, ha proporcionado un diagnóstico rápido y preciso. En nuestro caso se realizó un análisis mediante hibridación en fase sólida en tiras de nitrocelulosa mediante el kit comercial GenoType a partir de una muestra de DNA extraída de la muestra parafinada de biopsia que permitió la identificación precisa de la especie [8].

El tratamiento óptimo de MG continua estando poco claro. En un estudio en ratones se demostró la eficacia del tratamiento con claritromicina y rifabutina. El ciprofloxacino no resultó efectivo [9]. El régimen terapéutico incluyó un macrólido, etambutol y rifampicina. En las anteriores series expuestas, los fármacos más usados fueron claritromicina, etambutol, rifabutina y amikacina. Entre otros fármacos utilizados se encontraban quinolonas como ciprofloxacino o moxifloxacino, isoniazida y rifampicina [4, 5, 6]. La duración del tratamiento es similar al del resto de infecciones por MAC.

Las complicaciones de una infección por MG pueden ser múltiples y variadas. Recientemente se ha descrito el desarrollo de ascitis, hipoalbuminemia, transformación retráctil del mesenterio con oclusión trombótica de vena cava infrarenal y mesentérica superior en un paciente VIH y diseminación por *M.genavense* [7]. En otro caso similar se documentó así mismo mesenteritis retráctil y oclusión parcial de la vena mesentérica superior. En nuestro caso, el paciente desarrolló además de la ascitis quilosa mencionada

previamente, infartos esplénicos y fibrosis retroperitoneal aún en estudio, atribuida en principio a mesenteritis retractil con buena respuesta al tratamiento con corticoides. En conclusión, MG es una micobacteria no tuberculosa de crecimiento fastidioso con una incidencia en aumento no solo en pacientes VIH, sino en pacientes inmunosuprimidos por diferentes etiologías. Es potencialmente capaz de producir multitud de complicaciones que ensombrecen el pronóstico de estos pacientes. Los nuevos métodos moleculares permiten un diagnóstico rápido y preciso, siendo necesaria una alta sospecha diagnóstica, sobre todo cuando nos hallamos ante baciloskopias intensamente positivas y ausencia de crecimiento en cultivo, debiendo establecer una estrecha relación clínico-microbiólogo para su detección.

### Bibliografía

1. Hot J, Schmulewitz L, Viard JP et al. Fever of Unknown Origin in HIV/AIDS Patients. *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21: 1013-32.
2. Böttger EC, Teske A, Kirschner P, Bost S, Chang HR, Beer V, Hirscher B. Disseminated "Mycobacterium genavense" infection in patients with AIDS. *Lancet* 1992; 340:76-80.
3. Doggett JS, Strasfeld L. Disseminated *Mycobacterium genavense* with pulmonary nodules in a kidney transplant recipient: case report and review of the literature. *Transpl Infect Dis* 2011; 13: 38-43.
4. Tortoli E, Brunello F, Cagni AE et al. *Mycobacterium genavense* in AIDS patients, report of 24 cases in Italy and review of the literature. *Eur J Epidemiol* 1998; 14: 219–224.
5. Pierre Charles, Lortholary O, Dechartres A et al. *Mycobacterium genavense* Infections. A Retrospective Multi-center Study in France, 1996-2007. *Medicine* 2011; 90: 223-30.
6. Santos M, Gil-Brusola A, Escandell A, Blanes M and Gobernado.M. *Mycobacterium genavense* Infections in a Tertiary Hospital and Reviewed Cases in Non-HIV Patients. *Patholog Res Int* 2014; 2014:371370.
7. Borde JP, Offensperger WB, Kern WV and Wagner D. *Mycobacterium genavense* specific mesenteric syndrome in HIV-infected patients: a new entity of retractile mesenteritis? *AIDS* 2013; 27: 2817–24.
8. Alcaide Fernández de Vega A. Nuevos métodos de identificación de micobacterias. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2006; 24 (Supl 1):53-7.
9. Vrioni G, Nauciel C, Kerharo G and Matsiot-Bernard P. Treatment of disseminated *Mycobacterium genavense* infection in a murine model with ciproflox-

cin, amikacin, ethambutol, clarithromycin and rifabutin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1998; 42, 483-487.

# Fiebre, adenopatías y lesiones nodulares esplénicas en un paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Gómez Rubio, J; Flores Alvarez, F;  
Bárcena Atalaya, AB; Mira Escarti, JA.  
Hospital Universitario de Valme. Sevilla.

## Caso clínico

Varón de 34 años diagnosticado dos meses antes de infección por VIH que en el momento del diagnóstico presentaba una cifra de linfocitos CD4+ de 3 células/ $\mu$ L y una carga viral plasmática (CVP) de 31.000 copias/ml. Inició tratamiento antirretroviral (TAR) con efavirenz 600 mg/24 h v.o., emtricitabina 200 mg/24 h v.o. y tenofovir 200 mg/24 h v.o., coformulados a dosis fijas, y sulfametoazol-trimetoprim 160/800 mg 3 veces por semana v.o. Un mes y medio después del inicio del TAR ingresó por fiebre (38-39 °C) de predominio vespertino, con escalofríos, sudoración, astenia, emaciación grave y malestar general de tres semanas de evolución. En la exploración física destacaba delgadez extrema (IMC: 17,6), diversas lesiones cutáneo-mucosas de color rojo-vinoso, ligeramente sobrelevadas en el paladar, el hombro izquierdo y la región dorsal del pie sugestivas de sarcoma de Kaposi y que el paciente se negó a biopsia. Su temperatura era de 38,7 °C y estaba discretamente taquipnéico en reposo, con una saturación de oxígeno de 96% respirando aire ambiente. Se palpaba una esplenomegalia de 6 centímetros, indolora y de consistencia blanda, pequeñas adenopatías, rodaderas e indoloras, en ambas regiones inguinales, así como en las regiones supraclavicular izquierda y submandibular derecha. En la analítica destacaba: pancitopenia (Hb 9,1 mg/



Figura 2. Corte transversal de la TC abdominal, se aprecia bazo de gran tamaño con lesiones focales de densidad líquido (arriba). Macroscopía del bazo con superficie polilobulada y lesiones nodulares de aspecto quístico y grumoso (abajo).

dL, leucocitos 2.100 células/ $\mu$ L y plaquetas 106.000 células/ $\mu$ L), hipoproteinemia (6,1 mg/dL), LDH: 384 U/L, fosfatasa alcalina: 856 U/L y proteína C reactiva: 73 mg/L. La cifra de linfocitos CD4+ era 156 CD4+ células/ $\mu$ L y la CVP 456 copias/ml. Los hemocultivos fueron negativos. La prueba de Mantoux fue negativa. En la radiografía de tórax se observó un infiltrado reticulonodular bilateral de predominio apical derecho. La tomografía computadoraizada (TC) toraco-abdominal mostró múltiples adenopatías mediastínicas (Figura 1), hiliares, supraclaviculares e infradiafragmáticas y un bazo de gran tamaño, con abundantes lesiones focales, las mayores de tres centímetros de diámetro, de densidad líquido o discretamente superior (Figura 2).



Figura 1. Corte transversal de la TC de tórax en el que se aprecian adenopatías mediastínicas de gran tamaño.

### Diagnóstico diferencial

Al tratarse de un paciente profundamente inmunodeprimido, con adenopatías generalizadas y lesiones quísticas esplénicas, que había iniciado recientemente TAR, se sospechó la existencia de un síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) y se planteó un amplio diagnóstico diferencial, que incluía infecciones oportunistas y neoplasias como etiologías más probables.

### Evolución

Se inició tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos y corticoides (prednisona a dosis de 1 mg/kg/día) durante 10 días y se mantuvo el TAR, con lo que remitió parcialmente la fiebre. Los corticoides fueron administrados por la situación clínica que presentaba pese a estar contraindicados por presentar lesiones sugestivas de sarcoma de Kaposi. Tras los hallazgos de la TC se realizó una laparotomía con esplenectomía y biopsias hepática y esplénica intraoperatorias. Macroscópicamente, el bazo media 22x16x6 centímetros, pesaba 1.026 g, presentaba una superficie polilobulada de coloración violácea y a los cortes seriados mostraba lesiones nodulares de aspecto quístico con áreas de coloración blanquecina y apariencia grumosa, de 2 a 4 centímetros (Figura 2). En una muestra del bazo remitida desde quirófano y en otra de esputo recogida cinco días antes se visualizaron bacilos acido-alcohol resistentes mediante la tinción de Ziehl-Nielsen. En la muestra de esputo, el cultivo de micobacterias en medio de Lowenstein fue positivo y la amplificación de ácidos nucleicos (PCR) para *Mycobacterium tuberculosis* fue negativa. El estudio anatómopatológico de las muestras del bazo y del hígado mostraron extensas áreas de necrosis con calcificaciones y una inflamación granulomatosa difusa, visualizándose además *Pneumocystis jirovecii* con la tinción de plata metenamina de Grocott (Figura 3) y bacilos acido-alcohol resistentes con la tinción de Ziehl-Nielsen. Ante la sospecha de una infección diseminada por una micobacteria no tuberculosa se decidió tratar como *Mycobacterium avium complex* (MAC), al ser la más frecuente y la que presenta mayor morbilidad en pacientes infectados por el VIH y se administró rifabutina, 300 mg/24 h v.o., azitromicina, 500 mg/24 h v.o., (no se administró claritromicina porque interacciona con efavirenz) y etambutol, 1200 mg/24 h v.o. Días después se identificó mediante hibridación de ácidos nucleicos MAC en las muestras de esputo y bazo. Simultáneamente se inició tratamiento de la infección hepatoesplénica por *P. jirovecii* con sulfametoxazol-trimetoprim, 800/160 mg/12 horas i.v. durante 21 días, seguido de forma profiláctica

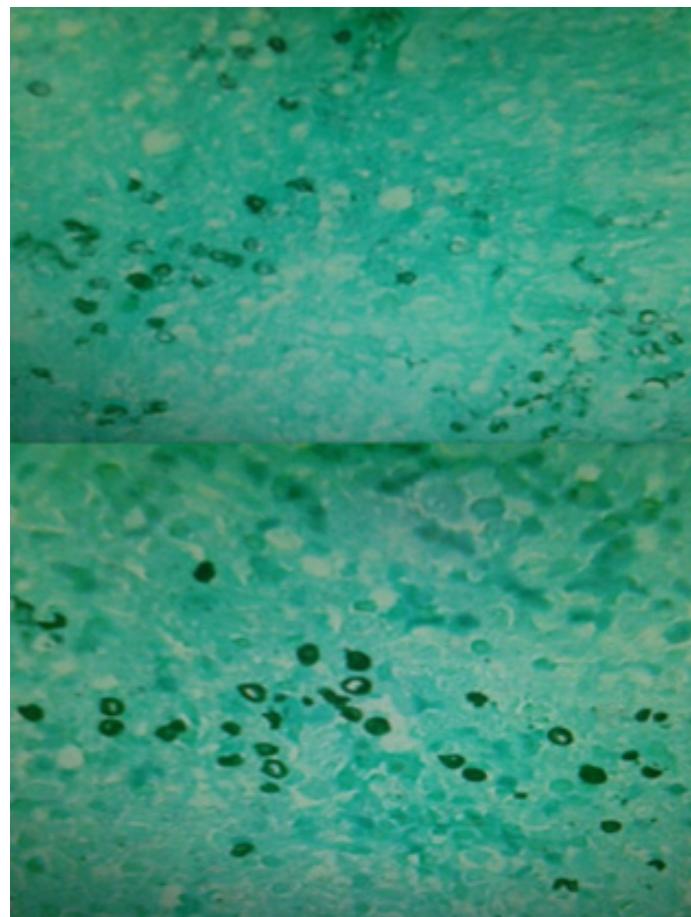


Figura 3. Tinción de quistes de *Pneumocystis jirovecii* con metenamina plata de Grocott en la muestra histológica de bazo.

160/800 mg 3 veces por semana v.o. El paciente presentó una evolución favorable con desaparición de la fiebre y mejoría del estado general.

### Diagnóstico final

Pneumocistosis extrapulmonar (hepatoesplénica).  
 Infección diseminada por *Mycobacterium avium complex*.  
 Síndrome de reconstitución inmune (SIRI).

### Discusión

El SIRI se define como la aparición o empeoramiento de infecciones preexistentes, enfermedades autoinmunes o neoplasias, a consecuencia de la restauración de la respuesta inmunológica antígeno-específica inducida tras iniciar el TAR en algunos pacientes infectados por el VIH, pese a la respuesta eficaz al mismo (descenso de la CVP y aumento del número de linfocitos CD4+)<sup>1,2</sup>. La incidencia del SIRI es difícil de precisar, aunque en la mayoría de las series publicadas varía entre el 22,7% y el 31,7%. Se han definido

dos tipos de SIRI, el paradójico (empeoramiento o recaída de una infección oportunista u otra etiología, tratada o en tratamiento) y el desenmascarado (presentación acelerada de una infección oportunista u otra etiología que se encontraba latente o subclínica). Las infecciones más frecuentes son las producidas por *M. tuberculosis*, MAC y *C. neoformans*, aunque también se ha relacionado con *P. jirovecii*<sup>1,3</sup>. Wislez et al. y Dean et al., han publicado los trabajos más importantes de SIRI asociado a *P. jiroveci* y ambos autores describieron respuestas paradójicas que se presentaron como una neumonía a las 2 semanas de iniciado el TAR en pacientes que habían mejorado con tratamiento frente al *P. jirovecii* y suspendieron los corticoides<sup>4,5</sup>.

*P. jirovecii* se considera un patógeno del tracto respiratorio y se asocia comúnmente a neumonía potencialmente mortal en pacientes con infección por el VIH profundamente immunodeprimidos. Sin embargo, aunque continua siendo poco frecuente, se han comunicado cada vez con más frecuencia en los últimos años casos de infección extrapulmonar por *P. jirovecii* en pacientes inmunodeprimidos que habían recibido previamente profilaxis con pentamidina en aerosol debido a la mala distribución sistémica del fármaco<sup>6,7</sup>. La patogénesis de la infección extrapulmonar no está clara y probablemente se deba a una diseminación hematólica o linfática desde el pulmón<sup>7</sup>. *P. jirovecii* puede invadir numerosos órganos, siendo los más frecuentes: hígado, bazo y médula ósea<sup>8</sup>. En estos casos, los hallazgos anatomo-patológicos demuestran granulomas necrotizantes con calcificaciones centrales. Un alto índice de sospecha en estos pacientes es fundamental para el reconocimiento y tratamiento precoz de la infección<sup>9</sup>.

Nuestro paciente presentó un SIRI, al existir una relación temporal con el inicio del TAR, el descenso brusco de la CVP y el aumento rápido de la cifra de linfocitos CD4+ (se aplicaron los criterios de French). Se ha de aclarar que el SIRI pudo ser debido a cualquiera de las dos infecciones oportunistas que presentaba (*P. jirovecii* / MAC) y ambas probablemente jugaron un papel primordial en el desarrollo del mismo. Lo excepcional del caso presentado es que se trata de una nueva forma, bien documentada, de SIRI asociado a infección por *P. jirovecii* de presentación atípica (con afectación hepatoesplénica), en un paciente que no había recibido previamente profilaxis con pentamidina inhalada. En la literatura médica, la totalidad de casos de pneumocistosis extrapulmonar que se han descrito no tienen relación con el SIRI y ocurren en pacientes que recibieron previamente profilaxis con pentamidina inhalada. Además, nuestro caso pone de relieve la necesidad de incluir la infección extrapulmonar por *P. jirovecii* en el diagnóstico diferencial de las lesiones esplénicas en pacien-

tes con infección por VIH profundamente immunodeprimidos, pues su reconocimiento precoz es prioritario para iniciar una terapia potencialmente curativa.

### Bibliografía

1. Shelburne S, Visnegarwala F, Darcourt J, Gravis E, Thomas P, White A, et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. AIDS 2005;9:399-406.
2. Shelburne SA, Hamill RJ. The immune reconstitution inflammatory syndrome. AIDS Rev 2003;5: 67-79.
3. Lipman M, Breen R. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV. Current Opinion Infect Dis 2006;19:20-5.
4. Wislez M, Bergot E, Antoine M, Parrot A, Carette MF, Mayaud C, et al. Acute respiratory failure following HAART introduction in patients treated for *Pneumocystis carinii* pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:847-51.
5. Dean GL, Williams DI, Churchill DR, Fisher MJ. Transient clinical deterioration in HIV patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia after starting highly active antiretroviral therapy: Another case of immune restoration inflammatory syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:1670.
6. Galimberti A, Morandi E, Giani G, Vitri P, Piraneo S, De Pasquale L, Bastagli A. Pneumocystosis of splenic localization in the course of HIV infection: a new indication for splenectomy. Description of a case. Ann Ital Chir. 1997;68: 559-62; discussion 562-3.
7. Valdès E, Borzoni F, Onnis D, Piras S, Vespa A, Varsi C. Disseminated *Pneumocystis carinii* infection: clinicopathologic findings in an AIDS patient. Pathologica 1994;86:659-64.
8. Anuradha, Sinha A. Extrapulmonary *Pneumocystis carinii* infection in an AIDS patient: a case report. Acta Cytol 2007;51:599-601.
9. O'Neal CB, Ball SC. Splenic pneumocystosis: an atypical presentation of extrapulmonary *Pneumocystis* infection. AIDS Read. 2008; 18:503-8.

# Lesiones ocupantes de espacio cerebrales en mujer con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Pacheco Yepes, R; Ropero Luis, G;  
Valiente De Santis, L.  
Hospital Regional Universitario de Málaga.

## Caso clínico

Se trata de una mujer de 45 años con problemática social, indigente. Sin alergias medicamentosas conocidas. Fumadora importante (tabaquismo acumulado 40 paquetes-año), con hábito enólico considerable y exadicta a drogas por vía inhalatoria. Como antecedentes personales destacan: infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) diagnosticada en 1981 con 18 años de edad, hepatopatía crónica por virus de la hepatitis C (VHC), infección por virus de la hepatitis B (VHB) pasada, asma bronquial grave, colelitiasis y coledocolitisas con pancreatitis secundaria, tuberculosis pulmonar en la infancia, y fue intervenida de un fibroma uterino.

## Historia previa

Desde el diagnóstico de infección por VIH hasta 2005 la paciente no realiza seguimiento regular en consulta, no recibiendo tratamiento antirretroviral (TARGA). En el año 2005 (tres años antes del episodio referido) se encontraba en estadio B3 con criterios definitorios de SIDA (*herpes zóster*, candidiasis orofaríngea) y recuento de CD4 de 79 células/ $\mu$ l con carga viral de VIH 77.448 copias/ml, decidiéndose iniciar TARGA con Emtricitabina (FTC) + Tenofovir (TDF) + Lopinavir/Ritonavir (LPV/r). A los seis meses se modificó a FTC + TDF + Saquinavir/Ritonavir (SQV/r) por fracaso terapéutico secundario a mala adherencia y discontinuidad del seguimiento. Solo en una ocasión entre 2005 y 2008 presentó carga viral inferior a 50 copias/ml, con recuento de CD4 siempre por debajo de 200 células/mm<sup>3</sup>. En este intervalo la paciente requirió múltiples ingresos hospitalarios en el Servicio de Enfermedades Infecciosas por reagudización asmática con hiperreactividad bronquial en el contexto de infección respiratoria no condensante, recibiendo tratamiento con antibioterapia, corticoterapia intravenosa y posteriormente oral en pauta descendente de forma permanente. A pesar de esto la paciente seguía fumando de forma activa y persistía en el consumo de alcohol y ocasionalmente de otros tóxicos vía inhalatoria. En el momento del episodio actual la medicación habitual de la paciente incluía TDF + FTC + SQV/r, inhaladores de budesonida + formoterol y salbu-

tamol, prednisona, metadona, y cotrimoxazol como profilaxis en días alternos.

## Enfermedad actual

La paciente acude a Urgencias en mayo de 2008 por cuadro de alteración del comportamiento y del lenguaje asociado a pérdida de fuerza en hemicuerpo derecho desde el día anterior. Refiere sensación distérmica no termometrada en los últimos días. Niega cefalea, náuseas o vómitos, y no presenta otra sintomatología asociada en la anamnesis por órganos y aparatos. En la exploración física se encuentra con tendencia a la hipertensión (155/88 mmHg), taquicárdica a 123 latidos por minuto, febril con 37,8°C, y eupneica con una saturación arterial de oxígeno del 96% con gafas nasales a 2 litros por minuto. Se encuentra consciente, desorientada en tiempo, espacio y persona, escasamente colaboradora. Regular estado general. Bien hidratada y perfundida, normocoloreada. Hábito cushingoide. No presenta alteraciones en cabeza y cuello. Los tonos cardíacos son rítmicos y regulares sin soplos, presentando hipoventilación generalizada y sibilantes espiratorios dispersos bilaterales a la auscultación pulmonar. El abdomen es blando y depresible, sin dolor a la palpación, masas ni organomegalías. En las extremidades inferiores los pulsos pedios están presentes y no existen edemas. En cuanto a la exploración neurológica, se encuentra desorientada en las tres esferas, con pupilas midriáticas bilaterales reactivas a la luz, afasia motora, movimientos oculares externos conservados, parálisis facial derecha central sin otra focalidad de pares craneales, hemiparesia derecha 4/5, no colaboración en la prueba dedo-nariz, reflejos osteotendinosos no exaltados, reflejo cutáneo plantar flexor bilateral, Romberg negativo y marcha inexplorable.

## Pruebas complementarias

En la analítica extraída en el área de Urgencias no presenta alteraciones significativas en el hemograma ni en la bioquímica, salvo una hiponatremia leve (sodio 131 mmol/l) y niveles de etanol de 10 mg/dl. La gasometría venosa y la coagulación son normales. El análisis rápido de la orina da resultado positivo para cocaína y opiáceos, presentan-

do además en la tira visual positividad para hemoglobina (5+), urobilinógeno (3+) y leucocitos (2+). Se extraen hemocultivos que posteriormente resultaron negativos. El electrocardiograma presenta ritmo sinusal con eje a 100° sin bloqueos ni alteraciones de la repolarización. En la radiografía de tórax sólo se aprecia un pequeño infiltrado residual a nivel del lóbulo superior izquierdo. Se solicita una tomografía computarizada (TC) de cráneo (Imagen 1), que evidencia “una lesión frontal izquierda de morfología nodular, mal definida, de unos 2,5 cm de diámetro y 4 cm en el siguiente corte, sin poder distinguir si se trata de una única lesión o dos adyacentes, con una zona hiperdensa periférica y central más hipodensa, y que provoca un efecto masa con desplazamiento de la línea media, así como edema perilesional que produce borramiento de surcos homolateral”.

Con los datos obtenidos de la exploración y de las pruebas complementarias se ingresa en planta de hospitalización de Enfermedades Infecciosas con el diagnóstico sindrómico de “Lesión ocupante de espacio (LOE) múltiple con efecto masa en paciente VIH severamente inmunodeprimida”, iniciándose tratamiento empírico.

### Diagnóstico diferencial

En nuestro caso nos encontramos ante una paciente con varias LOEs cerebrales, en un estado de importante inmunodepresión por la infección por VIH en estadio B3 con fracaso virológico, junto a terapia corticoidea de uso prolongado y abuso de drogas. Tras las pruebas de imagen que evidencian lesiones que producen efecto masa, quedan relegadas a un segundo plano alteraciones difusas del sistema nervioso central (SNC) como serían la encefalopatía por VIH (complejo demencia-SIDA, CDS) o la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), debiendo pensar en primer lugar en toxoplasmosis o linfoma primario de SNC en su presentación focal, considerando además la posibilidad de tuberculoma u otros abscesos cerebrales infecciosos.

En un paciente VIH inmunodeprimido el diagnóstico de toxoplasmosis es difícil, ya que frecuentemente no se observa aumento de la inmunoglobulina M (IgM) ni grandes variaciones en los títulos de la inmunoglobulina G (IgG), por lo que no es útil para el diagnóstico, así que se establece más bien una sospecha que un diagnóstico de certeza. Por otro lado las características de las pruebas de imagen son una excelente herramienta para encauzar el diagnóstico. La toxoplasmosis en la TC se suele manifestar como lesiones múltiples, hipodensas, localizadas en los ganglios basales, tálamo y región corticosubcortical, con el típico

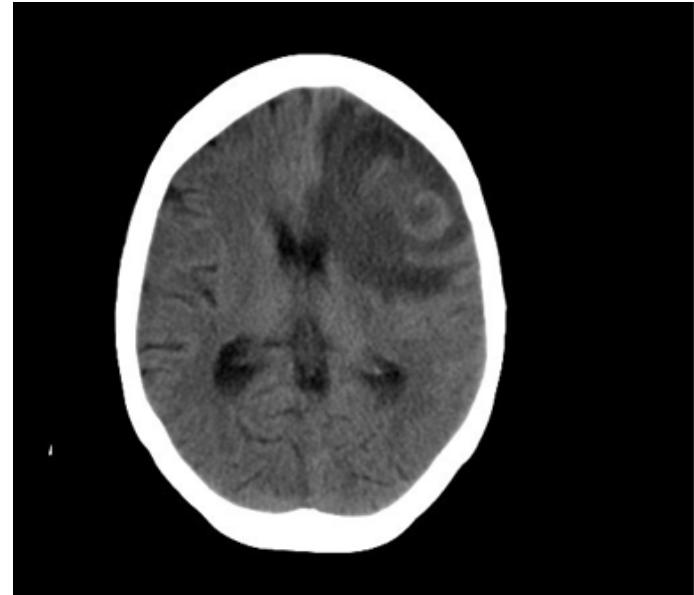


Imagen 1. Tomografía computarizada de cráneo sin contraste realizada en Urgencias. Se observa una lesión frontal izquierda de morfología nodular mal definida con efecto masa y edema perilesional.

realce en anillo tras la administración de contraste intravenoso, siendo muy específica (pero poco sensible) la presencia de un realce nodular excéntrico en dicha pared realzante. En la RM las secuencias T2 y FLAIR muestran el signo de la diana en las lesiones, con un centro hiperintenso que se correlaciona con necrosis, un anillo hipointenso que se correlaciona con la zona inflamatoria, y una periferia hiperintensa en relación a edema circundante. Las secuencias T1 con gadolinio muestran un anillo realzante de la zona inflamatoria. Las lesiones suelen presentar una difusión aumentada en las secuencias de difusión, en la espectroscopia suele existir un pico de lípidos y lactato elevado. El volumen sanguíneo relativo a la lesión está disminuido. Comúnmente se asocian edema y hemorragia a estas lesiones.

El diagnóstico diferencial principal con lesiones múltiples con realce en anillo es con el linfoma primario del SNC. A favor del linfoma se encuentra la extensión subependimaria, la restricción en difusión (hipercelularidad), la afectación del cuerpo calloso y el marcado pico de colina. El volumen sanguíneo relativo en la lesión linfomatosa está aumentado.

Además de estas entidades más frecuentes, en el paciente VIH no puede dejarse atrás en el diagnóstico diferencial la posibilidad de que las lesiones con realce puedan corresponder a abscesos cerebrales de etiología bacteriana.

### Evolución

Tras el ingreso en planta, y ante las características de las lesiones, se inicia tratamiento empírico de forma obligada

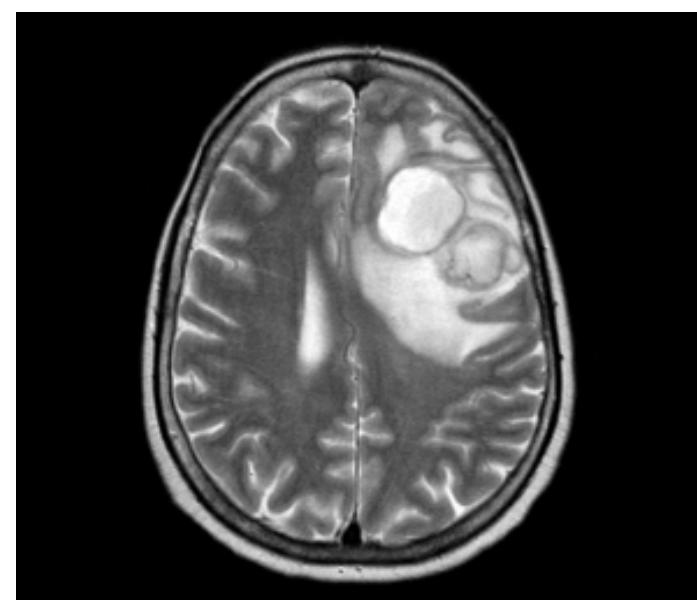
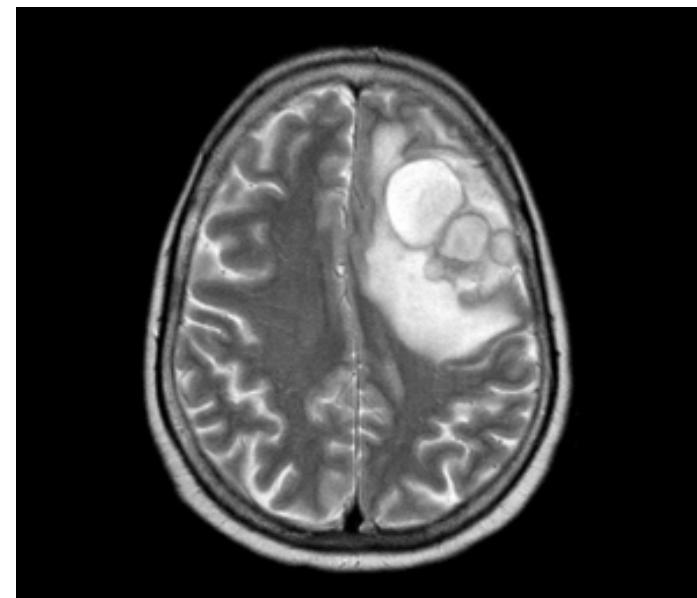
para toxoplasmosis cerebral con pirimetamina + sulfadiazina (posteriormente la serología para toxoplasmosis fue negativa para IgM y positiva para IgG), además de cubrir empíricamente con antibioterapia de amplio espectro con meropenem + metronidazol. Se solicita una resonancia magnética (RM) cerebral con contraste (Imagenes 2 y 3). Según el informe de Radiología se observan “varias lesiones ocupantes de espacio polilobuladas con componente quístico en lóbulo frontal izquierdo con importante efecto de masa y edema perilesional, que ocasionan discreta herniación falciana en la mitad anterior de la hoz cerebral con desplazamiento de la arteria cerebral anterior izquierda y deformación ventricular con obliteración del asta frontal del ventrículo izquierdo. Las lesiones son de señal baja en secuencia T1 y FLAIR y alta en T2, con restricción de difusión y marcada captación de contraste de morfología anular. Las de mayor tamaño miden 3 y 1,8 cm respectivamente y hay otras menores de naturaleza similar en contacto con el aspecto lateral y posterior. El resto de parénquima tiene una señal normal. Las lesiones descritas plantean como diagnóstico posible que se trate de abscesos (¿tuberculosos?) y con menor probabilidad, por las características de la señal y la localización, linfoma o toxoplasma”. Tras dos semanas de tratamiento no hay respuesta clínica ni radiológica, persiste febril con cefalea, afasia y hemiparesia, además de sufrir un episodio comicial, por lo que se decide intervenir quirúrgicamente.

Se realiza una craneotomía frontal izquierda encontrando una duramadre a tensión. Se extirpa la cápsula del absceso que llega a ventrículo pero no está abierto a él. Se realiza punción y evacuación del pus (30 ml), y exéresis de un fragmento laminar de 30x30x2 mm unido a un fragmento irregular de superficie de aspecto cerebroide de 35x20x15 mm, al corte de aspecto quístico y contenido purulento. Se mandan muestras para análisis microbiológico e histopatológico.

En la tinción de Gram de la muestra microbiológica se visualizan bacilos gram positivos filamentosos ramificados compatibles con *Nocardia*, creciendo dos semanas después en cultivo estándar colonias de actinomiceto aerobio (se envía la cepa al Servicio de Bacteriología del Centro Nacional de Microbiología con resultado de *Nocardia farcinica*).

El cultivo de hongos y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para genoma de *Mycobacterium tuberculosis* son negativos. El informe anatomicopatológico describe un absceso cerebral con proliferación fibrovascular periférica.

Pese a añadir tratamiento antibiótico específico adecuado (amikacina 500 mg cada 12 horas para sinergismo con carbapenem ya pautado) la paciente presenta evolución tórpida, desarrollando hidrocefalia postquirúrgica (Imagen 4),



Imagenes 2 y 3. Resonancia magnética de cráneo. Se observan varias lesiones ocupantes de espacio (LOEs) polilobuladas con captación en anillo en lóbulo frontal izquierdo, asociando importante efecto de masa y edema perilesional.

ictericia multifactorial e insuficiencia respiratoria global, además importantes secuelas motoras, evolucionando a fallo multiorgánico y falleciendo un mes después de la intervención.

#### Diagnóstico final

Abscesos cerebrales por *Nocardia farcinica* en paciente gravemente inmunodeprimida con infección por VIH, tratamiento corticoideo prolongado y abuso de drogas.

### Discusión

La nocardiosis es una rara infección oportunista que afecta principalmente a pacientes immunodeprimidos, con gran predilección por la infección del SNC. *Nocardia spp* es un bacilo ramificado aeróbico gram positivo perteneciente a la familia *Actinomycetaceae*, catalasa positivo y ácido-alcohol resistente<sup>1</sup>. El principal factor de riesgo para desarrollar esta infección es la inmunodepresión celular<sup>2</sup> que presenta por ejemplo un individuo con infección por VIH (sobre todo con recuentos de CD4 menores a 100 células/mm<sup>3</sup>), así como el tratamiento continuado con corticoides<sup>3</sup> y el abuso de alcohol<sup>4</sup> como sería nuestro caso.

Normalmente la infección primaria es adquirida por inhalación (lo que ocurre en más de dos tercios de los casos), o vía cutánea por inoculación directa produciendo afección local. Secundariamente la infección puede diseminarse vía hematogena, aunque es infrecuente encontrar hemocultivos positivos, quizás debido a las condiciones y el largo período necesarios para la incubación. Se considera enfermedad sistémica cuando existen más de dos lugares afectados, encontrando especial tropismo del microorganismo por el SNC, siendo la causa del 2% del total de los abscesos cerebrales<sup>5</sup>. La infección por *N. farcinica* es poco frecuente dentro de este grupo, y se ha asociado a un mayor riesgo de diseminación y de resistencia a antibióticos, y por tanto a mayor mortalidad; la afectación cerebral aparece hasta en el 30% de los casos<sup>6</sup>.

El diagnóstico de esta entidad es difícil, debido a lo inespecífico de la clínica con expresión paucisintomática en multitud de ocasiones, además de la escasa repercusión en los reactantes de fase aguda, la inexistencia de serología específica y el amplio abanico de diagnósticos diferenciales que se abre ante el hallazgo de LOEs únicas o múltiples<sup>7</sup>. Todo ello, unido a la dificultad para el aislamiento e identificación del microorganismo mediante cultivo (muestras inadecuadas por métodos no invasivos, contaminación, uso de productos tóxicos en el manejo de las muestras, crecimiento lento) desembocan en un retraso diagnóstico importante en la mayoría de las ocasiones, con una media de 42 días hasta un año desde la aparición de la sintomatología inicial hasta la confirmación del diagnóstico. Actualmente disponemos de técnicas de biología molecular como la PCR para su identificación<sup>8</sup>, pero son recursos no disponibles en todos los centros.

Las tasas de mortalidad en la nocardiosis cerebral son altas (entre el 20-55%<sup>5</sup>, aunque ahora podrían ser menores), más aún si nos encontramos ante abscesos múltiples. El abordaje terapéutico no está bien establecido, aunque parece que el manejo conservador con tratamiento antibióti-

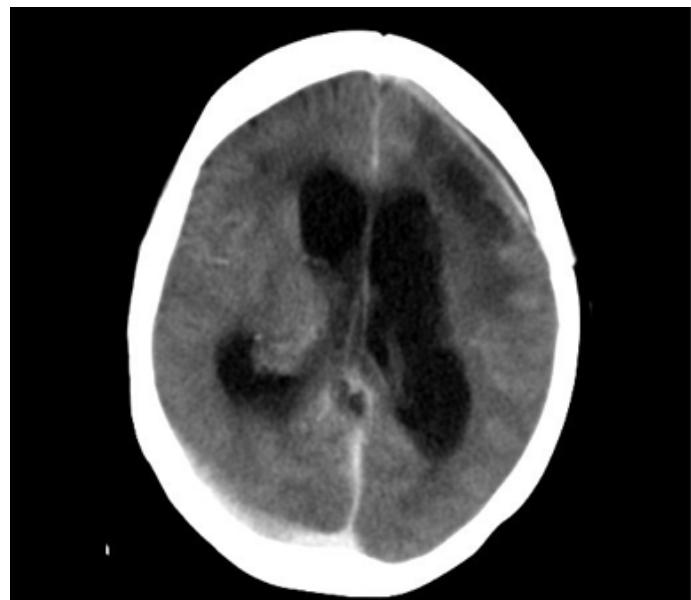


Imagen 4. Tomografía computarizada de cráneo realizada tras la cirugía. Se observan cambios postquirúrgicos en región frontal izquierda con importante hidrocefalia y edema cerebral.

co es insuficiente en la mayoría de las ocasiones, requiriendo de técnicas invasivas neuroquirúrgicas con aspiración o extirpación del absceso cuando el tamaño es superior a 25 mm o ha fracasado el tratamiento médico.

El antibiótico de elección es cotrimoxazol en dosis de 15+75 mg por kg de peso cada 12 horas durante 6 meses hasta un año, pudiendo asociar amikacina, imipenem o cefalosporinas de tercera generación mientras se esperan los resultados del antibiograma. También se ha probado con éxito el moxifloxacino en algunos casos de infección por *N. farcinica*<sup>9,10</sup>. Dentro de la peculiaridad de nuestra paciente se encuentra el hecho de que estaba realizando tratamiento profiláctico con cotrimoxazol, lo que teóricamente protegería del desarrollo de esta infección, desconociendo realmente si la adherencia terapéutica al tratamiento fue la adecuada o si la profilaxis fue inefectiva.

### Bibliografía

1. Corti ME, Villafane-Fioti MF. Nocardiosis: a review. *Int J Infect Dis* 2003;7:243-50.
2. Kilincer C, Hamamcioglu MK, Simsek O, Hicdonmez T, Aydoslu B, Tansel O, et al. Nocardial brain abscess: review of clinical management. *J Clin Neurosci* 2006;13:481-5.
3. Nocardiosis. *Clin Infect Dis.* 1996;22:891,903; quiz 904-5.
4. Lee GY, Daniel RT, Brophy BP, Reilly PL. Surgical treatment of nocardial brain abscesses. *Neurosurgery* 2002;51: 668-71; discussion 671-2.
5. Mamelak AN, Obana WG, Flaherty JF, Rosenblum ML. Nocardial brain abscess: treatment strategies and factors influencing outcome. *Neurosurgery* 1994;35:622-31.
6. Kumar VA, Augustine D, Panikar D, Nandakumar A, Dinesh KR, Karim S, et al. Nocardia farcinica brain abscess: epidemiology, pathophysiology, and literature review. *Surg Infect (Larchmt)* 2014;15: 640-6.
7. Goodall L, Faggian F. Nocardia farcinica brain abscesses in an HIV-positive patient. *Int J STD AIDS* 2012;23: 451-2.
8. Tatti KM, Shieh WJ, Phillips S, Augenbraun M, Rao C, Zaki SR. Molecular diagnosis of Nocardia farcinica from a cerebral abscess. *Hum Pathol* 2006;37: 1117-21.
9. Fihman V, Bercot B, Mateo J, Losser MR, Raskine L, Riahi J, et al. First successful treatment of Nocardia farcinica brain abscess with moxifloxacin. *J Infect* 2006;52: e99-102.
10. Kandasamy J, Iqbal HJ, Cooke RP, Eldridge PR. Primary Nocardia farcinica brain abscess with secondary meningitis and ventriculitis in an immunocompetent patient, successfully treated with moxifloxacin. *Acta Neurochir (Wien)* 2008;150: 505-6.

# Paciente joven con exantema y pérdida de visión unilateral

Ruiz-Ruigómez, M; Fatoul del Pino, G;  
Aomar Millán, I.  
Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

## Caso clínico

Se trata de un varón de 52 años de edad con antecedentes personales de infección VIH diagnosticado en 2004 cuando presentó un cuadro de retinitis por CMV. El paciente tenía VIH en estadio C3 de la CDC, en tratamiento con tenofovir-emtricitavina y efavirenz con buen cumplimiento y buen control viroinmunológico. Como complicaciones destaca un cuadro de meningitis tuberculosa tres años antes a la consulta actual, sin destacar en la historia otros antecedentes de interés. Acude a nuestra consulta presentando un cuadro de un mes de evolución consistente con tos y ronquera, acompañado de sudoración y exantema difuso generalizado con afectación palmo-plantar no pruriginosa, en las últimas 48 horas refiere además una pérdida de la agudeza visual en el ojo derecho, motivo por el que consulta.

La exploración física general del paciente fue anodina, destacando únicamente la presencia de un exantema en tronco, abdomen y extremidades con afectación de palmas y plantas. En lo referente a las pruebas complementarias se realizaron hemograma y bioquímica que fueron normales así como control viroinmunológico con 566 CD4/ $\mu$ l y carga viral del VIH indetectable. La valoración oftalmológica mostró en ojo izquierdo lesiones antiguas de coriorretinitis por fibrosis macular y atrofia coriorretiniana y en ojo derecho, la presencia de una lesión blanquecina extensa y profunda extendiéndose desde papila radialmente, siendo más intensa en arcada temporal inferior, compatible con retinitis.

## Diagnóstico diferencial

Ante este cuadro se realizó un diagnóstico diferencial con las distintas causas de retinitis así como de enfermedades exantemáticas con afectación ocular. El hecho de encontrarnos ante un paciente VIH positivo nos orienta inicialmente hacia una posible etiología infecciosa, sin embargo en este caso debe realizarse el diagnóstico diferencial como si se tratase de un paciente inmunocompetente ya que en el momento de la visita llevaba varios años con carga viral indetectable y cifra de linfocitos CD4 normales.

Teniendo en cuenta la localización de las lesiones oculares

debe realizarse el diagnóstico diferencial con los siguientes grupos de patologías:

Las **causas infecciosas** son la causa de retinitis más frecuente en nuestro medio, siendo entidades a tener en cuenta dentro de este grupo las siguientes:

- Toxoplasmosis: suele tratarse bien de una infección congénita o bien de una reactivación de una infección previa. Suele ser una de las causas más frecuentes en pacientes inmunocompetentes. Las lesiones características son lesiones pigmentadas y cicatrices coriorretinianas con inflamación en cámara anterior y vitítiis, datos no compatibles con las lesiones que presentaba el paciente.
- Tuberculosis: aunque es una causa poco frecuente en nuestro medio y suele ser de curso crónico y con afectación tanto del segmento anterior como posterior es una entidad que no puede descartarse inicialmente. Las manifestaciones oculares más frecuentes incluyen iritis granulomatosa o no granulomatosa, y tubérculos coroideos. El diagnóstico se establece por lesiones típicas oculares, así como investigación de micobacterias, siendo necesaria en muchas ocasiones la realización de biopsia ocular.
- Los virus herpes pueden presentar una forma aguda que afecta principalmente a pacientes inmunocompetentes, produciendo una necrosis retiniana y una forma crónica que suele afectar a pacientes con menos de 50 CD4 con típica afectación retiniana y ausencia de signos inflamatorios.
- Sífilis es la causa bacteriana más frecuente de infección intraocular en paciente VIH independientemente de su estado viroinmunológico. Debe sospecharse ante cualquier forma de uveítis, dando lugar a lesiones muy diversas en el curso de una retinitis, pudiendo éstas afectar a cualquier estructura ocular, siendo en muchas ocasiones indistinguibles con las producidas por herpes-virus. En nuestro caso, la aparición de un exantema con afectación palmo-plantar acompañando a la afectación ocular hace que debamos prestar especial interés a esta patología.
- *Candida spp* generalmente produce lesiones múltiples

retinianas focales bilaterales, blancas, infiltrativas y de aspecto algodonoso que suelen aparecer en polo posterior o alrededor de la papila, siendo más frecuente en consumidores de heroína marrón.

Otras entidades infecciosas que pueden producir retinitis son retinopatía por VIH que se produce por depósito de immunocomplejos y acción directa sobre el endotelio, la *Bartonella henselae* puede presentarse con diversas manifestaciones oftalmológicas. Otras infecciones fúngicas como *Cryptococcus spp*, *Pneumocystis jirovecii* o Histoplasmosis o parásitarias como oncocercosis, leptospirosis o filariasis también deben tenerse en cuenta sobre todo si hay antecedentes epidemiológicos.

El segundo grupo de enfermedades que debemos tener en cuenta son los **síndromes de enmascaramiento**, de especial interés por la posibilidad de asociarse a tumores malignos, siendo el linfoma de células B la neoplasia que más frecuentemente puede presentarse como uveítis, y debe sospecharse ante uveítis crónica con inflamación posterior bilateral y mala respuesta al tratamiento esteroideo. Otros tumores malignos asociados a uveítis son el linfoma intraocular, el melanoma, las leucemias, el retinoblastoma y metástasis. Existen también síndromes de enmascaramiento asociados a cuerpo extraño, desprendimiento de retina y distrofia retiniana entre otros.

Otro grupo importante dentro del diagnóstico diferencial a incluir son las **enfermedades sistémicas**. La aparición de un proceso uveítico en el contexto de una enfermedad sistémica que lo justifique debe ser asumido en el contexto clínico de dicha enfermedad aunque debe excluirse siempre la sífilis y tuberculosis. Dentro de este grupo los procesos que no podemos olvidar son las patologías reumáticas asociadas al complejo de histocompatibilidad B 27 (espondilitis anquilosante, artritis reactiva, artritis crónica juvenil y la artritis psoriásica), la artritis reumatoide y la enfermedad de Still. También hay que destacar la enfermedad de Behçet, que presenta afectación ocular entre el 25 y el 75% de los casos, siendo fundamentalmente uveítis anterior, que aunque suele ser unilateral, acaba típicamente siendo bilateral y episódica, pudiendo cursar también como uveítis posterior, coriorretinitis o panuveítis. En la sarcoidosis la afectación ocular ocurre en el 20-40% de los casos, siendo casi en el 20% la primera manifestación. Puede afectar la conjuntiva, la esclera y rara vez, la órbita y la esclera, estando el segmento posterior de la úvea afectado en el 25% de los casos, generalmente asociándose a uveítis anterior por infiltración granulomatosa de los vasos de la coroides y de la retina.

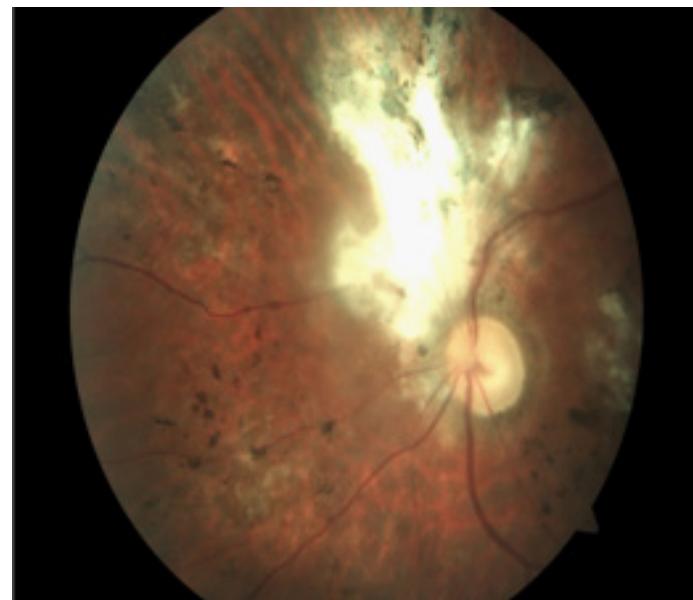


Imagen 1. afectación retiniana por lués.

El último grupo a destacar es el de la **uveítis secundarias**, representado por procesos primariamente oculares tratándose de cuadros lo suficientemente característicos como para que la sola exploración e historia oftalmológica permitan acceder al diagnóstico.

### Diagnóstico final

Dados los antecedentes del paciente y ante la alta sospecha diagnóstica se solicitó VDRL con resultado 1/160. Revisamos los controles previos del paciente que eran negativos. Por lo que estos datos junto a la valoración oftalmológica permitió el diagnóstico de retinitis luética.

### Evolución

Muy favorable con resolución completa de las lesiones oculares y recuperación completa de la agudeza visual tras tratamiento con penicilina y corticoides.

### Discusión

La sífilis ocular es una entidad infrecuente que ha sido descrita como manifestación extracutánea en todos los estadios de la sífilis, pudiendo afectar a cualquier estructura ocular sin que existan signos patognomónicos en el examen oftalmológico que permitan un diagnóstico clínico. Del mismo modo que en las manifestaciones cutáneas, a nivel ocular se presenta como la gran imitadora. En pacientes con VIH la afectación oftalmológica por lues puede presentarse con una mayor agresividad (afectación bila-

teral, retinitis necrotizante) y con formas clínicas atípicas como la coriorretinitis placoide posterior.

Antes de la introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), la retinitis por CMV era la infección ocular más frecuente en pacientes con SIDA, afectando hasta casi un 40% de pacientes con CD4 inferiores a 50/mcl. A partir del año 2000, el escenario de las uveítis en estos pacientes cambia radicalmente con la aparición de nuevas entidades como la uveítis por recuperación Inmune (URI) y la creciente importancia de otras causas de uveítis infecciosas como la sífilis y la tuberculosis.

El recuento de linfocitos CD4 en sangre periférica es el principal indicador de riesgo de complicación ocular, sin embargo en el caso de la sífilis la afectación ocular no está relacionada con el grado de inmunosupresión (recuento de linfocitos CD4) sino con la elevada prevalencia de esta patología. Actualmente la sífilis constituye la primera causa de infección bacteriana ocular, por delante del CMV en pacientes con TARGA, ya que la inmunorecuperación no presenta un efecto protector.

Las manifestaciones oculares de la sífilis son frecuentes y pueden aparecer en cualquier estadio de la enfermedad, siendo las manifestaciones oculares más frecuentes la queratitis intersticial, uveítis, coriorretinitis, vasculitis retiniana y neuropatía óptica. En los pacientes VIH sin afectación inmunológica como en la población general, la forma de presentación más común es la uveítis anterior, representando el 80-70% de los casos, siendo muy infrecuente la afectación posterior, con menos del 20% de los mismos. En pacientes inmunocomprometidos la coriorretinitis representa el 80% de los casos. Las lesiones que se pueden encontrar en el fondo de ojo pueden ser muy diversas, la presencia de hemorragias es mínima y generalmente están ausentes, lo que permite el diagnóstico diferencial con el CMV que presenta de forma constante hemorragias en polo posterior.

El diagnóstico de sífilis debe confirmarse tras sospecha clínica mediante test treponémicos y no treponémicos, comportándose los pacientes con infección por VIH de la misma manera que los inmunocompetentes; debe tenerse en cuenta que las pruebas reagínicas pueden positivizarse tardíamente. En nuestro caso este dato es importante ya que dos meses antes del diagnóstico las serologías realizadas al paciente fueron negativas por lo que podríamos estar frente a un caso de seroconversión tardía. Actualmente se recomienda la realización de pruebas serológicas para lúes en todos los casos de uveítis de origen desconocido, no respondedoras al tratamiento, cuando exista retinitis o vasculitis de retina, así como los casos en los que la uveítis se acompañe de exantema cutáneo y/o cefalea.

La realización de punción lumbar para establecer el diagnóstico ha sido ampliamente discutida sin demostrar mayor sensibilidad que la serología.

El tratamiento de las lesiones luéticas oftálmicas es el indicado en casos de neurosífilis, con altas dosis de penicilina. En cuanto al pronóstico, es favorable cuando se afectan a capas de origen mesodérmico (coroides, iris, esclera y córnea) con muy buena respuesta al tratamiento. Sin embargo, los resultados observados tras tratamiento de lesiones en estructuras ectodérmicas (retina, nervio óptico, cristalino), son más desesperanzadoras debido al componente degenerativo de las mismas.

Debe tenerse en cuenta que el VIH puede modificar tanto la forma de presentación como la evolución y respuesta al tratamiento de la neurolúes y de la sífilis ocular, presentando los pacientes coinfectados por VIH y *T. pallidum*, mayor frecuencia de afectación retiniana y del nervio óptico.

Este caso destaca la importancia de la sífilis que pese a su baja frecuencia de compromiso ocular como manifestación extracutánea debe descartarse en pacientes con VIH por sus formas de presentación atípica y de curso más agresivo. Pese a la escasez de casos publicados, quizás por la baja frecuencia o por el infradianóstico de esta entidad, es importante sospechar y descartar una sífilis ante una afectación ocular en paciente VIH independientemente de su control viroinmunológico para así instaurar tratamiento de forma precoz y conseguir un mejor pronóstico, evitando así recaídas y secuelas.

### Bibliografía

1. Pérez de Arcelus M, Salinas A, García Layana A. Manifestaciones retinianas de las enfermedades infecciosas. An. Sist. Sanit. Navar. 2008 Vol. 31, Suplemento 3.
2. Hughes EH1, Guzowski M, Simunovic MP, Hunyor AP, McCluskey P. Syphilitic retinitis and uveitis in HIV-positive adults. Clinical and Experimental Ophthalmology 2010; 38: 851–6 doi: 10.1111/j.1442-9071.2010.02383.x.
3. Pérez-Blázquez E, Redondo MI, Gracia T. Sida y oftalmología: una visión actual. An. Sist. Sanit. Navar. 2008 Vol. 31, Suplemento 3
4. Doris JP, Saha K, Jones NP, Sukthankar A. Ocular syphilis: the new epidemic. Eye 2006; 20: 703–5.
5. Villanueva AV, Sahouri MJ, Ormerod LD, Puklin JE, Reyes MP. Posterior uveitis in patients with positive serology for syphilis. Clin Infect Dis 2000;30:479-85.
6. Tran TH, Cassoux N, Bodaghi B, Fardeau C, Caumes E, Lehoang P. Syphilitic uveitis in patients infected with human immunodeficiency virus. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2005;243:863-9. Epub 2005 Mar 15
7. Kiss S, Damico FM, Young LH. Ocular manifestations and treatment of syphilis. Semin Ophthalmol. 2005;20:161-7.
8. Hernández-Bel P, Gómez-Maestra MJ, Torrijos-Aguilar A, López J, Vilata JJ, Alegre V. Sífilis Ocular: Una Presentación Inusual de Sífilis Secundaria en un Paciente Inmunocompetente. Actas Dermosifiliogr 2010; 101 :184-6.
9. Foti C, Carnimeo L, Delvecchio S, Guerriero S, Casano N, Vena GA. Secondary syphilis with progressive ocular involvement in an immunocompetent patient. Eur J Dermatol 2009;19:288.

# ¿VIH, tuberculosis o toxicidad farmacológica?

García Pereña, L; Lluna Carrascosa, A;  
Fuertes Rodríguez, A; Gálvez López, R.  
Hospital Universitario San Cecilio. Granada.  
Hospital El Carmelo de Chokwé. Mozambique.

## Caso clínico

Mujer de 30 años, natural de Mozambique, que estando trabajando en la República de Sudáfrica (RSA), comienza con un síndrome constitucional, por el que consulta en los servicios sanitarios de ese país en febrero de 2014. Según el informe que aporta, la paciente presentaba un aceptable estado general, con una exploración física sin alteraciones, peso: 70 kg, talla 175 cm, IMC de 22,86. Se realizaron las siguientes pruebas:

- Test serológico rápido de VIH: positivo.
- Baciloscopy de esputo: negativa.
- PCR de *M. tuberculosis*: positiva. Se detecta resistencia a rifampicina.
- Radiografía de tórax: sin alteraciones.
- Recuento de linfocitos T CD4, 215 cel/ $\mu$ L (8%).

Es diagnosticada de infección VIH no conocida, estadio 3 de la OMS y de tuberculosis pulmonar multirresistente, por lo que se inicia tratamiento antituberculoso (TAT) el 4/02/2014 con el siguiente régimen: Moxifloxacino 400 mg/día, Isoniazida 300 mg/día, Pirazinamida 2400 mg/día, Terizidona 1 g/día oral y Kanamicina 1 g/día i.m. El día 06/03/2015, inicia tratamiento antirretroviral (TAR) con régimen Abacavir (ABC), Lamivudina (3TC) y Efavirenz (EFV), que es suspendido posteriormente por aparición de lesiones cutáneas, que no se especifican en el informe que adjunta. La paciente solicita ser trasladada a su país de origen, Mozambique, continuando con el TAT pautado y sin TAR. Llega a nuestro hospital en abril del 2014, con el informe de trasferencia del hospital de la RSA, con los datos hasta ahora mencionados.

En la consulta de valoración de nuestro centro, la paciente refiere palpitaciones y dolor torácico. En la exploración física, se encuentra con un buen estado general, estable hemodinámicamente y únicamente llama la atención en la auscultación cardíaca la presencia de unos tonos rítmicos, con episodios de pausa frecuente. Ante esta alteración, se decide realizar un electrocardiograma (ECG) en el que se evidencia una prolongación del intervalo QT. Se ingresa a la paciente para: ajustar el TAT, reiniciar el TAR y completar el estudio de las alteraciones del ECG. Se ajusta el

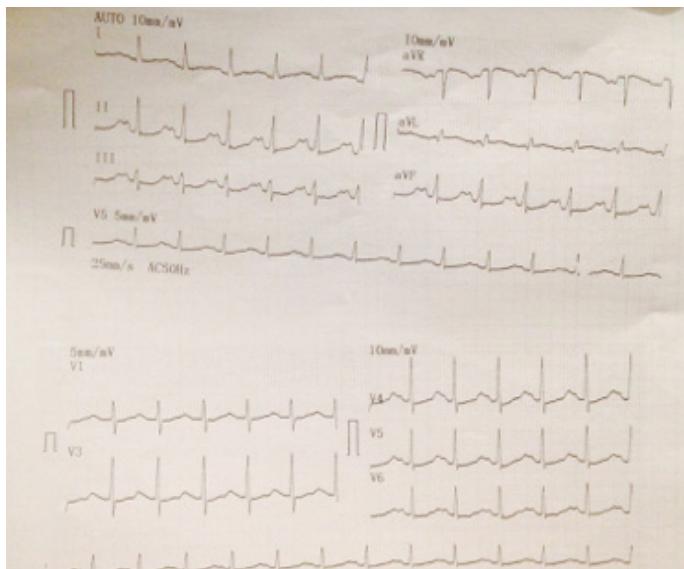
tratamiento TAT, con el siguiente régimen: kanamicina, pirazinamida, etionamida, etambutol y cicloserina y se suspende la quinolona. Además, se inicia TAR con Tenofovir (TDF), Lamivudina (3TC) y Efavirenz (EFV), junto con profilaxis con cotrimoxazol (CTZ).

A los pocos días, la paciente presenta una disminución del nivel de conciencia, con un Glasgow 10/15 y alteraciones del comportamiento, sin otra clínica acompañante ni alteraciones en la exploración física. Se realizó una punición lumbar que permitió estudiar las características del líquido cefalorraquídeo (LCR): presión de salida levemente aumentada, aspecto transparente como agua de roca, celularidad normal, elevación de proteínas, concentración de glucosa baja y baciloscopy, tinta china, tinción de GRAM y RPR negativas.

## Diagnóstico diferencial

En primer lugar, la paciente ingresa asintomática, salvo por una sensación de palpitaciones que pone de manifiesto un alargamiento del intervalo QT en el ECG. El síndrome de QT largo (SQTL), se define como un trastorno de la repolarización del miocardio caracterizada por un intervalo QT prolongado en el ECG. Se asocia con un mayor riesgo de presentar una taquicardia ventricular polimorfa del tipo de Torsades de Pointes (TdP), que generalmente es de corta duración y autolimitada. Los principales síntomas que refieren los pacientes son: palpitaciones, síncope, convulsiones y en algunas ocasiones, muerte súbita. En los adultos, las mujeres tienen intervalos QT ligeramente más largos que los hombres. Un intervalo QT corregido en las mujeres se considera normal hasta 0,47 segundos.

El SQTL puede ser congénito o adquirido, estando relacionado con alteraciones electrolíticas (hipopotasemia o hipomagnesemia) y con el consumo de múltiples medicamentos. Dentro de los grupos farmacológicos que pueden producirlo se encuentran: fármacos antiarrítmicos (la quinidina es la causa más frecuentemente identificada de TdP inducida por fármacos), antihistamínicos no sedantes, los macrólidos, y algunos procinéticos y psicotropos como el haloperidol, siendo recomendable utilizarlos con precaución en pacientes con las alteraciones electrolíticas mencionadas. La mayoría de los pacientes que presentan una TdP



ECG que muestra prolongación del intervalo QT.

inducida por fármacos tienen uno o más factores de riesgo predisponentes: dosis y vía de administración del medicamento, consumo de varios fármacos productores de SQTL conjuntamente o asociado a inhibidores del citocromo P450, alteraciones electrocardiográficas y/o electrolíticas previas, SQTL congénito silente, enfermedades cardíacas o el sexo femenino. La hipotermia, enfermedades del tejido conectivo que expresan anticuerpos anti Ro/SSA y la infección por el VIH, también se consideran causas o factores predisponentes del SQTL.

En el caso de nuestra paciente, en el momento de plantear el diagnóstico diferencial de las causas más frecuentes del SQTL, nos encontramos con limitaciones logísticas, ya que el hospital no dispone de material de laboratorio que determine alteraciones electrolíticas y tampoco disponemos de ECG previos en la historia clínica. Sin embargo, ajustándonos a los recursos disponibles, la paciente no refirió en la anamnesis alteraciones gastrointestinales, ni urinarias o patología cardiaca previa. Además, en la exploración física no se objetivaron signos de desnutrición, que nos hicieran sospechar alteraciones electrolíticas subyacentes. Por otro lado, sí teníamos el antecedente de haber iniciado recientemente el consumo de varios fármacos. Según la literatura revisada, el moxifloxacino es una de las quinolonas incluida en la lista de fármacos con un riesgo conocido de producir SQTL. Sin poder descartar otras causas, en este caso parece razonable sospechar que el SQTL podría ser secundario al moxifloxacino, añadido a los factores predisponentes de la infección por VIH y el sexo femenino.

En segundo lugar, el deterioro cognitivo en pacientes infectados por el VIH es un síntoma de numerosos procesos patológicos, entre los que se pueden encontrar: infecciones

del sistema nervioso central (SNC), déficits nutricionales (vitamina B12), trastornos endocrinos como la insuficiencia suprarrenal o alteraciones tiroideas, síndromes de demencia, como la enfermedad de Alzheimer, la demencia tipo vascular o la demencia asociada al VIH, neoplasias del SNC o toxicidad farmacológica. En el caso de nuestra paciente, dada la instauración aguda del cuadro, nos pareció razonable investigar en primer lugar las causas infecciosas y los posibles efectos secundarios de los fármacos administrados.

En los pacientes con infección VIH, la etiología de las infecciones del sistema SNC está muy relacionada con el grado de inmunosupresión, y en muchas ocasiones se pueden identificar con el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) y las pruebas de neuroimagen. En cuanto a los agentes infecciosos, nos centramos en los microorganismos oportunistas que con más frecuencia producen afectación neurológica en pacientes con infección VIH:

- Toxoplasmosis: representa una reactivación de la infección previa y principalmente la padecen pacientes con SIDA con un recuento de CD4 <100 células/ $\mu$ L. La clínica consiste en fiebre, cefalea, alteración del nivel de conciencia, focalidad neurológica o convulsiones. Es característica la presencia de anticuerpos anti-toxoplasma y de lesiones ocupantes de espacio con edema perilesional en las pruebas de imagen. Las características neurorradiológicas no son patognomónicas y pueden ser muy similares a las del linfoma.
- La encefalitis por virus JC o Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP): es una enfermedad desmielinizante causada por el virus JC como consecuencia de una reactivación en pacientes con inmunosupresión grave, generalmente con CD4 <200 células/ $\mu$ L. Sin embargo, la LMP también se puede producir en el contexto de un síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI). Hay muy pocos casos registrados de LMP en pacientes con VIH en India y en África en comparación con Estados Unidos y Europa, y aun no se sabe muy bien por qué (falta de pruebas diagnósticas, muertes prematuras debidas a otras infecciones, diferencias genéticas). Clínicamente, los pacientes presentan déficits neurológicos focales rápidamente progresivos incluyendo un deterioro cognitivo.
- Criptococosis: es una infección micótica invasiva causada por *Cryptococcus neoformans*. La meningoencefalitis es la manifestación más frecuente entre las personas con inmunosupresión avanzada, y la gran mayoría de los casos, al igual que la toxoplasmosis, ocurren entre los pacientes con SIDA con un recuento de CD4

- <100 células/ $\mu\text{L}$ . Aunque su incidencia ha disminuido entre los pacientes con acceso al TAR, sigue siendo la principal causa de mortalidad en países en vías de desarrollo, y es en la región del África sub-sahariana donde se registra el mayor número de casos. La clínica más frecuente es la fiebre y la cefalea, y el diagnóstico definitivo se obtiene mediante observación directa del hongo en el LCR (tinción de tinta china) o antígeno en LCR.
- Neurosífilis: es una infección del SNC por *Treponema pallidum* que puede ocurrir en cualquier momento después de la infección inicial y ocurre con relativa frecuencia en los pacientes con infección VIH. En los pacientes infectados por el VIH, la presencia de una prueba no treponémica, como la reagina rápida en plasma (RPR)  $\geq 1: 32$  o un recuento de CD4 <350 células/ $\mu\text{L}$ , se asocian con un mayor riesgo de neurosífilis. En el curso temprano de la sífilis, las formas más comunes de neurosífilis alteran a las meninges o el sistema vascular, mientras que en las formas tardías es más frecuente la afectación del parénquima de la médula espinal (tabes dorsal). Se recomienda realizar un estudio del LCR a los pacientes infectados por VIH con sífilis en los que aparecen síntomas neurológicos (disfunción cognitiva, déficits motores o sensoriales, alteraciones visuales o auditivas, parálisis de los nervios craneales o síntomas o signos de meningitis). Sin embargo, el diagnóstico de neurosífilis en personas infectadas por el VIH puede ser más complicado, ya que la pleocitosis del LCR y la elevación de proteínas pueden ser consecuencia del VIH en sí. Es necesaria la combinación de varios test serológicos para llegar al diagnóstico. El test no treponémico VDRL en LCR es altamente específico para la neurosífilis y cuando es reactivo se considera diagnóstico; sin embargo, es poco sensible y un resultado negativo no es excluyente; por este motivo, se aconseja completar el estudio con test treponémicos como FTA-ABS que son muy sensibles.
  - Meningitis tuberculosa: la infección del SNC por *M. tuberculosis* se debe sospechar fuertemente en pacientes con una tuberculosis activa. Por lo general, la enfermedad tiene un curso subagudo que comienza con cefalea, fiebre y cambios de personalidad, seguida de manifestaciones neurológicas más floridas como meningismo, disminución del nivel de conciencia, afectación de pares craneales, pudiendo evolucionar a la aparición de paresias, convulsiones y coma. El estudio del LCR es fundamental, con elevación de proteínas, pleocitosis linfocítica y una concentración baja de glucosa. No hay que olvidar, que la baciloscopía y el culti-

vo del LCR son el mejor método de diagnóstico.

- Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI): en pacientes que inician TAR, la mejora del sistema inmunológico puede poner de manifiesto infecciones latentes, empeorar los síntomas de las ya presentes o simplemente presentar un deterioro clínico sin causa infecciosa que responde a corticoides. La sintomatología neurológica es una manifestación grave del SIRI, con un 30 % de mortalidad, que en muchos casos obliga a suspender el TAR hasta su resolución.

Por último, mencionar que el citomegalovirus (CMV) puede reactivarse en pacientes con CD4<50 células/ $\mu\text{L}$  y dar lugar a una encefalitis que clínicamente cursa con delirio, confusión y alteraciones neurológicas focales, y que el propio VIH se puede manifestar con alteraciones neurológicas, siendo clásica la tríada de demencia, trastornos del movimiento y síntomas depresivos.

Continuando con el diagnóstico diferencial, la paciente se encontraba en tratamiento con múltiples fármacos, entre los que destaca el EFV y la cicloserina. El EFV puede dar lugar a trastornos del sueño y del humor, incluyendo trastornos de la personalidad en más del 25% de los pacientes dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento, aunque es algo transitorio y menos del 3% de los pacientes requiere suspensión del tratamiento. A su vez, se ha descrito con el uso de la cicloserina la aparición de trastornos psicóticos, cuadros confusionales y convulsiones hasta en un 10% de los pacientes, siendo estas manifestaciones dosis dependiente. Aunque el consumo de otros fármacos como la etionamida y el etambutol pueden dar lugar a alteraciones mentales, son reacciones adversas menos frecuentes que con los anteriores.

Teniendo en cuenta que nuestro centro no tiene acceso a la realización de pruebas de imagen neurológicas y que el laboratorio no cuenta con test serológicos, el diagnóstico diferencial se basa principalmente en la epidemiología, la clínica y en los datos del estudio del LCR mencionados anteriormente. Apoyándonos en el grado de inmunosupresión de la paciente y en la aparición aguda de la clínica, sin manifestaciones neurológicas focales, la toxoplasmosis, la criptococosis, el CMV, la LMP y la neurosífilis parecían poco probables. Continuando con el estudio del LCR, las alteraciones mencionadas pueden estar presentes tanto en la tuberculosis como en la criptococosis, la neurosífilis y la encefalitis por herpes, sin embargo, a pesar de tener una baciloscopía del LCR negativa, el antecedente de un diagnóstico reciente de una tuberculosis pulmonar nos hizo sospechar altamente que la paciente tuviera una meningitis tuberculosa. Por último, no se puede descartar que las

alteraciones del comportamiento no estuviesen condicionadas por algunos de los fármacos mencionados, principalmente la cicloserina.

### Evolución

En primer lugar, tras la suspensión del tratamiento con moxifloxacino, se normalizó el ECG de la paciente, por lo que a las dos semanas se decidió reforzar el TAT con levofloxacino, con buena tolerancia y sin presentar alteraciones posteriores en los ECG de control realizados.

En segundo lugar, el cuadro neurológico de la paciente mejoró en las semanas siguientes al instaurar tratamiento con corticoides a altas dosis ante la sospecha de una meningitis tuberculosa. A pesar de suspender el tratamiento con cicloserina persistieron las alteraciones del comportamiento, mostrándose con una actitud desinhibida. Es posible que la manifestación neurológica se agravara con la introducción del TAR. Puesto que era una paciente con el antecedente de una inducción fallida, con varias semanas sin el mismo y que ya realizaba TAT, se decidió no suspender el EFV del TAR, ya que su uso no pareció que influyera ni en la aparición ni en la mejoría de la sintomatología neurológica. Finalmente, se reinició la cicloserina sin que existiera variación clínica en la paciente.

En tercer lugar, tras 6 semanas de ingreso, la paciente padece una polineuropatía del enfermo crítico de etiología multifactorial con movilidad muy limitada. Los fármacos utilizados en el tratamiento de la tuberculosis multirresistente como la etionamida, el etambutol o la cicloserina pueden producir neuropatía periférica, que además, al utilizarlos conjuntamente, pontencian su toxicidad sobre el SNC. Algunos autores recomiendan añadir 50-100 mg de piridoxina de manera profiláctica, actuación que no es posible en los países en vías de desarrollo por la escasa disponibilidad de ese fármaco, a pesar de su bajo coste. La paciente precisó aporte de piridoxina y rehabilitación para volver a caminar.

Posteriormente, se detectó en la paciente una sordera progresiva que se relacionó con ototoxicidad secundaria al tratamiento con aminoglucósidos. Tras completar 6 meses de kanamicina, según el protocolo del país, y la suspensión de la misma, no ha recuperado audición, y en el momento actual presenta importantes problemas de comunicación.

Por último, mencionar que se realizaron baciloscopias de esputo mensualmente, siendo todas ellas negativas, así como cultivos que se enviaron al laboratorio nacional de referencia, sin haber recibido resultados de los mismos en la actualidad.

### Diagnóstico final

Finalmente, la paciente fue dada de alta hospitalaria con los siguientes diagnósticos:

1. VIH estadio 4 de la OMS en TAR
2. Tuberculosis diseminada multirresistente.
3. Toxicidad al tratamiento tuberculostático multirresistente:
  - Afectación cardiológica: síndrome del QT largo secundaria a moxifloxacino
  - Alteraciones del comportamiento agravadas por cicloserina
  - Neuropatía periférica secundaria a etionamida, etambutol, cicloserina y encamamiento prolongado
  - Ototoxicidad secundaria a kanamicina

### Discusión

El tratamiento de la tuberculosis multirresistente en un paciente con infección por VIH implica el uso de numerosos fármacos con múltiples toxicidades. Distinguir si se trata de un efecto secundario farmacológico o de una manifestación propia de la tuberculosis o del VIH, en ocasiones no resulta fácil si no se cuenta con los medios diagnósticos más adecuados. Sin embargo, en áreas de alta prevalencia de estas patologías, donde los recursos sanitarios son escasos, una actuación médica basada en datos epidemiológicos, la exploración física y una buena historia farmacológica, nos puede permitir realizar un diagnóstico bastante certero.

### Bibliografía

1. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 2004; 350:1013.
2. Charles I Berul, Stephen P Seslar, Peter J Zimetbaum, Mark E Josephson. Acquired long QT syndrome. UpToDate. Marzo 2015.
3. Berenguer J, Moreno S, Laguna F, Vicente T, Adrados M, Ortega A, et al. Tuberculous meningitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1992;326:668-72.
4. Cecchini D, Ambrosioni J, Brezzo C, Corti M, et al. Tuberculous meningitis in HIV-infected patients: drug susceptibility and clinical outcome. *AIDS* 2007; 21:373-4.
5. Lawn SD, Bekker LG, Miller RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis* 2005;5:361-73.
6. Igor J Koralnik. Approach to HIV-infected patients with central nervous system lesions. UpToDate. Octubre 2014.
7. Neil W Schluger. Diagnosis, treatment, and prevention of drug-resistant tuberculosis. UpToDate. Marzo 2015.

# **CAPÍTULO 9**

## **INFECCIONES DE TRASMISIÓN SEXUAL**

# Mujer de 55 años con síntomas psicóticos agudos

Trigo Rodríguez, M; Martín Pérez, AJ;  
Vinuesa García, D.  
Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

## Caso clínico

Mujer de 55 años que es traída al Servicio de Urgencias por su hermano porque en las últimas 3 semanas habían notado un comportamiento extraño en la paciente. Entre las alteraciones conductuales, su hermano refería: episodios de agresión verbal, descuido del aseo personal y de su domicilio, lapsos temporales en los que se ausentaba de su domicilio durante varias horas sin que pudiesen contactar con ella, entre otros. La paciente era natural de Almería, residente actualmente en Granada desde hacía 15 años. Administrativa de profesión, estaba prejubilada desde hacía 3 años. En su historial no se recogían antecedentes personales o familiares de interés, que tampoco eran reconocidos por su acompañante. Tomaba como tratamiento diario fluoxetina (pautado por su médico de atención primaria por ánimo depresivo). En la anamnesis directa la paciente manifestaba temor por la posibilidad de padecer, tanto ella como sus padres, un “tumor en la cabeza” (motivo por el cual ya había demandado atención médica en múltiples ocasiones, en distintos servicios de urgencias, en las últimas semanas). Como dato físico de interés, sus familiares habían detectado pérdida ponderal de 10 kg que relacionaban con disminución de la ingesta, que la paciente consideraba necesaria, puesto que estaba convencida de que iba a someterse a un procedimiento quirúrgico. En la exploración física inicial estaba afebril, resto de constantes bien, a excepción de discreta tendencia a la taquicardia. Llamaba la atención una delgadez marcada pero no se encontraron otros datos a destacar en el resto de la exploración física.

## Pruebas complementarias iniciales

- ECG: taquicardia sinusal a 118 lpm, eje a 60°, conducción normal, sin alteraciones agudas de la repolarización.
- Analítica urgente: glucemia basal, función renal e hidroelectrolitos sin alteraciones. Proteína C reactiva (PCR) 63,57 mg/l. LDH 558,6 U/ml. En el hemograma destaca anemia normocítica, normocrómica con cifras de hemoglobina en 8,2 g/l. 8300 leucocitos/mm<sup>3</sup> con linfopenia (Linfocitos 11,3%), plaquetas

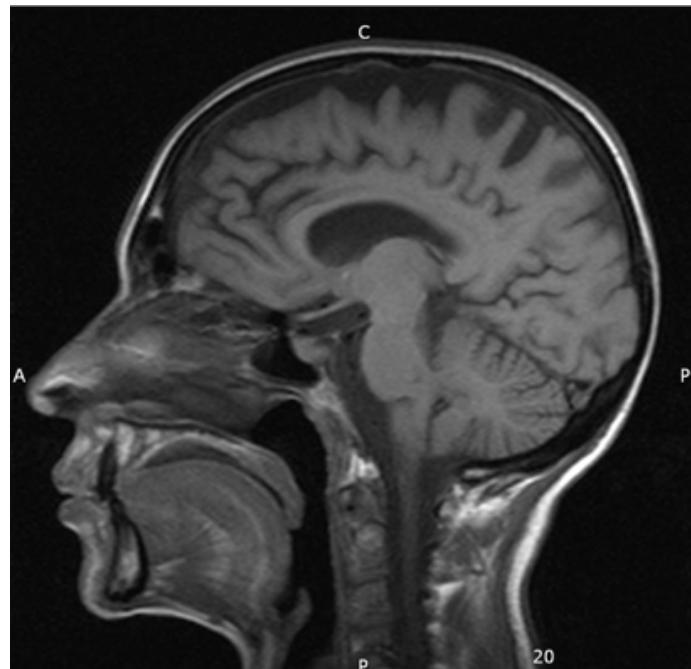


Figura 1. RMN cráneo. Corte coronal donde se aprecia atrofia cortical sin otras lesiones.

normales. Coagulación básica con cifras de INR 1,48 y actividad de protrombina del 55,7%.

Tras valoración inicial, se decide ingreso a cargo de Psiquiatría para completar estudio de cuadro psicótico de debut. A las 48h del ingreso avisan a Medicina Interna de guardia para valoración por fiebre y deterioro del nivel de conciencia de la paciente. La paciente está febril (38,5°) y con bajo nivel de conciencia, semicomatoso con escasa respuesta a estímulos dolorosos y nula a estímulos verbales, por lo que se decide realizar TC craneal urgente y posterior punción lumbar. La TC craneal sólo demostró cambios atróficos corticales difusos, descartando lesiones que produjese efecto masa o sangrados, por lo que se procedió a realización de punción lumbar con la que se obtuvo LCR de aspecto claro con presión de salida de 14 cm de H<sub>2</sub>O. El análisis bioquímico mostraba cifras de glucosa 69 mg/dl (glucosa sérica 114 mg/dl) y proteínas 40,7 g/L. En la citología se informaba de la presencia de 0 leucocitos/mm<sup>3</sup> y 1 hematíe/mm<sup>3</sup> y de ausencia de microorganismos en la tinción de Gram.

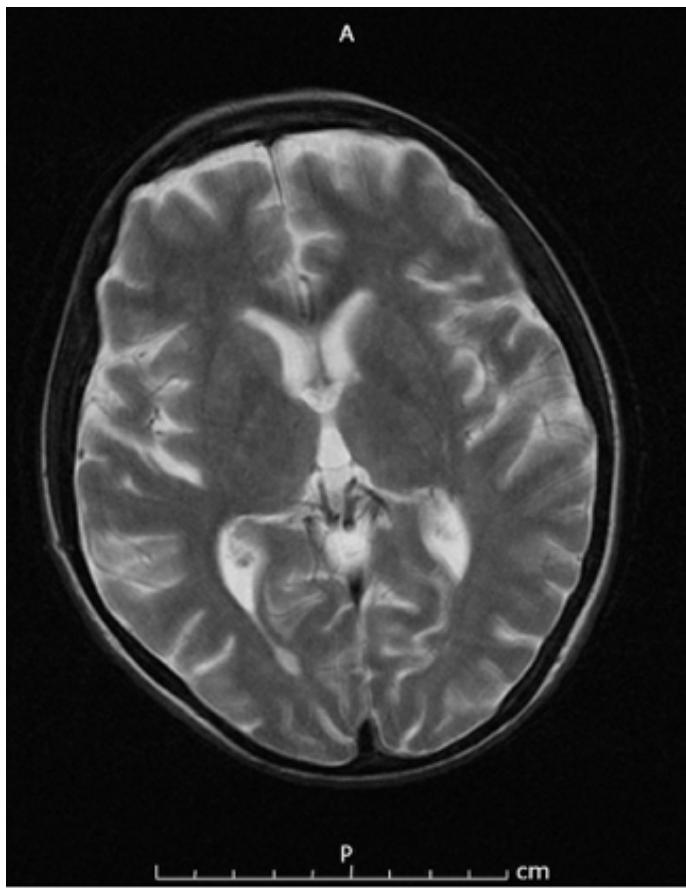


Figura 2. RMN cráneo. Sin lesiones destacables.

Ante la gravedad del cuadro clínico, y a pesar de la normalidad del análisis del LCR, se decide iniciar tratamiento con Aciclovir a dosis de 10 mg/kg/8h por la posibilidad de una encefalitis herpética. Se solicitó PCR de Herpesvirus en LCR, PCR de enterovirus en LCR, RMN (Figuras 1 y 2) y analítica completa con bioquímica general, reactantes de fase aguda, serologías, ferrocinética y autoinmunidad, llegándose al diagnóstico.

#### Diagnóstico diferencial

Todos aquellos trastornos mentales en los que el paciente pierde en algún momento el correcto juicio de la realidad son los reconocidos de forma tradicional como trastornos psicóticos. Dentro de este grupo cabría incluir enfermedades tan dispares como las demencias, el delirium (psicosis orgánicas o sintomáticas), los cuadros psicóticos inducidos por sustancias (psicosis tóxicas), la esquizofrenia, la paranoia y la psicosis maníaco-depresiva. Con objeto de realizar una mejor clasificación diagnóstica, la CIE-10 ha restringido el término, considerándose actualmente psicosis aguda al “*Grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por el comienzo agudo de síntomas psicóticos, tales como delirios, alucinaciones y perturbaciones de la percepción, y por una grave alteración del comportamiento habitual del paciente. Siendo preciso para el diagnóstico el haber descartado la existencia de una causa orgánica*”.

Por tanto, el propio diagnóstico es excluyente y obliga a hacer un despistaje de patología orgánica subyacente. No hay que olvidar que, en las presentaciones atípicas (como aquellas que cursan con alteración del nivel de conciencia, déficit de memoria o inicio tardío), debe plantearse la posibilidad de un trastorno psicótico secundario a patología médica general o inducido por sustancias como primera causa, siendo importante la exclusión de enfermedades de evolución aguda y grave en el primer momento de la atención del paciente.

No cabe duda de que el caso que nos ocupa podría catalogarse de inicio tardío: se trata de una mujer de 55 años sin datos de patología psiquiátrica previa. Pero, además, existen otros datos que hacen imprecisa la aplicación del término “psicosis” al cuadro clínico, como son: el bajo nivel de conciencia con el que encontramos a la paciente y la existencia de fiebre. Es sobre todo este primer dato, la disminución del nivel de conciencia, el que resulta cardinal para la ratificación de la existencia de un delirium o síndrome confusional agudo, expresión más adecuada a la terminología médica actual, si atendemos a la definición que la Clasificación Internacional de Enfermedades realiza en su última edición y que marca la orientación de nuestro diagnóstico diferencial.

El síndrome confusional agudo con frecuencia se asocia a síntomas psicóticos y su clínica puede fluctuar en intensidad, presentándose habitualmente de forma súbita. Es preciso recordar que es un trastorno potencialmente reversible sin olvidar que existen ciertas etiologías que pueden producir, en caso de no resolverse, daños permanentes del sistema nervioso central. Existen multitud de causas de diversa índole capaces de producirlo: endocrinológicas, metabólicas, secundarias a consumo de drogas y fármacos, infecciosas, afectación estructural del SNC. La mayor parte de ellas se resumen en la tabla 1.

#### Evolución

Al día siguiente de la primera valoración se recibe resultado de PCR de herpesvirus y enterovirus en LCR que resultan negativas, por lo que se suspende tratamiento con Aciclovir. Tras los resultados iniciales de la bioquímica de sangre, se descarta la existencia de alteraciones de tipo metabólico (las funciones renal y hepática estaban preservadas y no existían alteraciones hidroelectrolíticas ni datos de desnutrición). En el estudio hormonal, la función tiroidea era normal, y los autoanticuerpos (ANA, ENA y ANCA) eran normales.

fueron negativos. En el hemograma persistía anemia normocítica normocrómica, detectada al inicio, que permanecía estable, asociándose en esta ocasión a leucopenia (2770 leucocitos/mm<sup>3</sup>) con linfopenia (430/mm<sup>3</sup>). Destacaba también una VSG>140 mm/h.

La paciente era soltera, tenía varias parejas sexuales ocasionales. Se desconocía si utilizaba medidas de protección en las relaciones sexuales. Se reconocía consumidora de alcohol de forma social; sus familiares negaban tener conocimiento sobre consumo de otras sustancias. La RMN craneal con contraste no detectó lesiones ocupantes de espacio ni alteraciones vasculares o de la mielinización sugestivas de patología neurológica estructural.

Varios días más tarde se reciben resultados de serología que fue positiva para VIH-1. A continuación se realizó estudio inmunovirológico que evidenció número total de CD4 en 30 cél./mm<sup>3</sup> (7%) y carga viral sérica 1.062.917 copias/ml. Se realizó carga viral en LCR siendo de 11.260 copias/ml. Estas pruebas complementarias pusieron de manifiesto la existencia de infección VIH avanzada, con grado de inmunodepresión severo, y elevada carga viral tanto en sangre como en SNC. Se inició terapia antirretroviral, una vez descartada la existencia de infección tuberculosa con test de IGRA que resultó negativo, con tenofovir, emtricitabina y cobicistat/elvitegravir, con buena tolerancia.

Durante su ingreso, la paciente continuó con alteración conductual por lo que precisó seguimiento por psiquiatría, que inició tratamiento antipsicótico con haloperidol. Progresivamente se produjo una mejoría cognitivo-conductual, persistiendo al alta, un mes después de su ingreso, cierta desorientación temporal y personal.

La paciente es revisada tras el alta en consultas externas, 2 meses después del inicio del tratamiento antirretroviral, encontrándose asintomática desde el punto de vista neuropsiquiátrico y con recuperación casi total del peso y actividad diaria habitual.

### Diagnóstico final

El diagnóstico final fue de síndrome confusional agudo secundario a encefalopatía VIH en mujer con infección VIH de diagnóstico tardío, con criterios de SIDA (Estadio C3).

### Discusión

La encefalopatía por VIH, manifestada en forma de síndrome confusional agudo con síntomas psicóticos, es una forma de presentación poco frecuente y una forma rara de trastorno neurocognitivo asociado a la enfermedad. Tras realizar una revisión bibliográfica de casos similares en la

CAUSAS DE SÍNDROME CONFUSIONAL AGUDO
Fármacos y tóxicos:
Opioides, sedantes, analgésicos, benzodiacepinas, antihistamínicos antipsicóticos, litio, etanol y otras drogas de abuso, efectos secundarios (ác. valproico, quinolonas, sd. serotoninérgico, etc), envenenamientos (monóxido de carbono, cianuro, metanol, etc).
Infecciones:
Sepsis, infecciones sistémicas, delirium febril, encefalitis VHS, sífilis, VIH, enfermedad de Lyme.
Trastornos metabólicos:
Diselectrolitemias, endocrinopatías (tiroídes, paratiroides, páncreas, etc), hipoxemia, hipercapnia, hiper e hipoglucemias, síndrome hiperosmolar e hiposmolar, metabolopatías congénitas (porfirias, Enf. Wilson, etc), déficit nutricional (encefalopatía de Wernicke, deficiencia vitamina B12, etc).
Trastornos cerebrales:
Infecciones SNC (meningitis, encefalitis, etc), epilepsia, traumatismo, encefalopatía hipertensiva.
Fracaso orgánico:
Insuficiencia cardiaca, insuficiencia respiratoria, fracaso renal, hepático, discrasias sanguíneas, etc.
Trastornos físicos:
Quemaduras, electrocución, hipo e hipertermia, sd. respuesta inflamatoria sistémica, embolia grasa, traumatismos.

Tabla 1. Causas de síndrome confusional agudo. Modificado de Thompson, Alexander W. Pieper, Andrew A. Treisman, Glenn J. HIV-associated neurocognitive disorders. Uptodate. 2015

literatura anglosajona de los últimos 20 años, no se reconocen más de 15 casos similares al aquí descrito, siendo algo más elevada esta forma de presentación en los países con alta endemia.

Entre los trastornos psiquiátricos de aparición en los pacientes con infección VIH se han descrito cuadros psicóticos con clínica alucinatoria y/o contenidos delirantes (persecutorios o de grandeza). Estos síntomas pueden ocurrir en el contexto de deterioro cognitivo o pueden constituir la única manifestación psicopatológica. Diversos factores podrían explicar la aparición de un síndrome psicótico en estos sujetos:

- Efecto directo del VIH sobre el cerebro. En algunos pacientes estos síntomas pueden suponer el inicio de una encefalopatía por VIH que posteriormente progrese a una demencia.
- Infección del SNC por parte de otros virus como el *Herpes simplex*, el virus de Creutzfeld-Jacob o el citomegalovirus.
- Primer episodio de una enfermedad del espectro de la esquizofrenia. Las posibilidades de coexistencia de ambos cuadros aumentan si tenemos en cuenta que comparten factores de riesgo: jóvenes en la segunda o tercera década de la vida, conducta sexual de alto riesgo y uso de drogas por vía parenteral.
- Presencia de circunstancias estresantes capaces de desencadenar una psicosis reactiva breve.

Es necesario remarcar la importancia del despistaje de organicidad en los cuadros psicóticos, sobre todo en aquellos de presentación atípica. Dentro del estudio a realizar será preciso siempre descartar la infección por VIH.

En España, se estima que unas 120.000 personas viven actualmente infectadas por el VIH y que alrededor del 30% de estas personas no conocen dicha condición. Mientras que el número de nuevos infectados y el número de muertes por VIH han disminuido globalmente en la última década, no se ha objetivado reducción alguna en el número de diagnósticos tardíos en los últimos 5 años. Se estima que casi la mitad de los nuevos diagnósticos en nuestro país presentan un recuento de CD4 inferior a 350 cel/ $\mu$ l (definitorio de diagnóstico tardío). De hecho, en 2012 en Andalucía se diagnosticó de forma simultánea el VIH y SIDA en el 25% de los casos, según la encuesta de prevalencia hospitalaria VIH-SIDA.

Que persista un porcentaje elevado de casos de diagnóstico tardío es relevante tanto a nivel individual como colectivo. Desde el punto de vista del individuo, a mayor nivel de inmunosupresión será esperable una peor respuesta al tratamiento y por tanto, un mayor riesgo de desarrollar SIDA o de muerte. Y colectivamente supone un problema de salud pública, ya que se favorece la transmisión del virus al no adoptar la persona infectada conductas de menor riesgo. Se estima que aproximadamente la mitad de las nuevas infecciones VIH son causadas por individuos que desconocen estar infectados.

En general, se realiza el screening de VIH a los principales grupos de riesgo y a aquellas personas posiblemente expuestas. Sin embargo, las principales sociedades médicas especializadas y grupos de trabajo recomiendan la sistematización del estudio de contactos, las estrategias de exclusión voluntaria y el llamado “test universal”, es decir, la realización de pruebas diagnósticas de VIH al menos una vez al año, en todas las personas que tienen contacto con el sistema sanitario, como una buena medida para prevenir la transmisión. Además, el personal sanitario debería estar más sensibilizado para detectar más casos de infección oculta por VIH. Otra medida recomendada es el tratamiento a todos los pacientes una vez diagnosticados, pero la economía sigue jugando un papel en las decisiones médicas.

### Bibliografía

1. Helleberg M, Kirk O. Encephalitis in primary HIV infection: challenges in diagnosis and treatment. *Int J STD AIDS* 2013; 24:489-93
2. Everall IP. Neuropsychiatric aspects of HIV infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995; 58:399-402
3. Thompson, Alexander W. Pieper, Andrew A. Treisman, Glenn J. HIV-associated neurocognitive disorders. *Uptodate*. 2015
4. Shapshak P, Kangueane P, Fujimura RK, et al. Editorial neuroAIDS review. *AIDS* 2011; 25:123.
5. Crum-Cianflone NF, Moore DJ, Letendre S, et al. Low prevalence of neurocognitive impairment in early diagnosed and managed HIV-infected persons. *Neurology* 2013; 80:371-9.
6. Clasificación internacional de enfermedades 10.<sup>a</sup> revisión, modificación clínica edición española. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Subdirección General de Información Sanitaria e Innovación. [www.msssi.gob.es](http://www.msssi.gob.es)

# Varón con infección por VIH y proctitis: dudas diagnósticas y terapéuticas

Ruiz Estévez, B; Martín Aspas, A;  
Sifuentes Díaz, E; Ríos Holgado, I.  
Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

## Caso clínico

Varón de 32 años, sin alergias, fumador de 10 cigarrillos al día y de cannabis, bebedor ocasional. Niega consumo de otros tóxicos. Antecedentes de trastorno afectivo y de la personalidad, con episodios maniacos e ingresos previos en Unidad de agudos de Psiquiatría, en tratamiento con clonazepam, sertralina y quetiapina.

Infección VIH de transmisión homosexual, diagnosticado en otro centro en 2007, a raíz de una úlcera genital compatible con chancro primario sifilitico, con serología de sífilis positiva. Realizó tratamiento con penicilina intramuscular, confirmándose la curación serológica. Al diagnóstico: Linfocitos CD4+ basales 920 cel/mm. Desconocemos carga viral basal, pero sí que teníaresistencias basales: L100I y R41K. HLAB57 negativo. No inició tratamiento antirretroviral al tener más de 500 linfocitos CD4+, acudiendo regularmente a revisiones, y se trató posteriormente de un segundo episodio de sífilis latente precoz.

A mediados de 2014 se traslada a nuestra ciudad y acude a consulta para valoración. En ese momento se encuentra asintomático con exploración clínica normal. Refiere pareja estable que reside en Madrid. No ha presentado infecciones oportunistas en este tiempo. Se reevalúa su situación inmunológica: carga viral 58.079 copias/ml y linfocitos CD4+ 502 cels/mm<sup>3</sup> (18%). Se solicita: analítica completa con estudio de orina, sin alteraciones; serología de virus hepatotropos (VHC negativo, VHB y VHA inmunizado); IgG para toxoplasma negativa e IgG para citomegalovirus positiva (compatible con infección pasada); lúes con RPR no reactivo. En ese momento, se aconseja inicio de tratamiento antirretroviral y se solicita un nuevo estudio de resistencias que no muestra nuevas mutaciones respecto al previo. Teniendo en cuenta su situación inmunológica, resistencias basales y posibles interacciones farmacológicas, fundamentalmente con la medicación antipsicótica, se opta por iniciar abacavir con lamivudina y dulategravir, con buena tolerancia y eficacia, consiguiéndose carga viral indetectable a las cuatro semanas.

Posteriormente, es atendido en el Servicio de Aparato Digestivo por molestias rectales que habían comenzado unas dos semanas antes y consistían en importante dolor en la región rectal y ano, sobre todo al defecar, con heces de

BACTERIAS	VIRUS	PROTOZOOS
Neisseria gonorrhoeae Chlamydia trachomatis Treponema pallidum Escherichia coli Shigella spp. Clostridium difficile	Virus Herpes Simple Cytomegalovirus	Entamoeba histolytica

Tabla 1. Patógenos habituales de la proctitis infecciosa. Adaptado de Wilcox (1).

menor calibre que el habitual, y rectorragias que habían ido en progresión. No asociaba fiebre ni síntomas generales, tampoco datos clínicos de gravedad. A la exploración, presentaba tacto rectal doloroso, sin lesiones visibles; no úlceras genitales ni adenopatías, ningún otro hallazgo a destacar, tanto a nivel local como en otras localizaciones. Deciden realizar una rectoscopia que mostraba datos de intensa proctitis ulcerativa, tomándose una biopsia con los hallazgos anatomopatológicos de: “fragmentos de mucosa de intestino grueso con inflamación crónica y tejido de granulación que muestran en algunas células endoteliales cambios citopáticos víricos con inmunotinción positiva para Citomegalovirus (CMV)”. Con los resultados de las pruebas diagnósticas, es derivado para tratamiento.

## Diagnóstico diferencial

El paciente consulta por síntomas rectales. La patología ano-rectal es una entidad relativamente frecuente en los pacientes VIH, particularmente en los homosexuales varones que practican sexo anal de manera receptiva, generalmente por causa traumática o infecciones de transmisión sexual (ITS), siendo los hallazgos más comunes: abscesos perirectales, fistulas anales, verrugas anales, úlceras inespecíficas, proctitis infecciosa, neoplasia anal intraepitelial (asociada al virus del papiloma humano) y cáncer anal. Con mucha menos frecuencia, estos síntomas pueden no estar asociados a la práctica sexual y ser expresión de una enfermedad inflamatoria intestinal, como colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn (1). En este caso, la rectoscopia evidenciaba una inflamación de la mucosa rectal o proctitis, por lo que dado los antecedentes del paciente (infección por VIH y tratado de sífilis en dos ocasiones), orienta hacia una ITS. Los gérmenes causantes de una proctitis infecciosa son variados, pudiendo estar implicados en su etiología tanto bacterias, como virus o protozoos (Tabla 1). De ellos,

los más frecuentes son: *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, virus *Herpes simplex* y *Treponema pallidum*. Si bien pueden presentarse de manera asintomática, en la mayoría de los casos originan una clínica similar a la que presenta el paciente (dolor anal intenso, fundamentalmente al defecar, que se suele asociar a sangrado y tenesmo rectal, con ausencia de síntomas generales), y ésta no suele aportar datos específicos que ayuden al diagnóstico etiológico (2). Sin embargo, se nos plantea en el diagnóstico diferencial la infección por CMV que es el germen hallado en la biopsia rectal y que también puede causar proctitis, si bien constituye una causa muy poco común (3). Menos probable en nuestro caso, serían otros gérmenes como *Escherichia coli*, *Shigella spp*, *Entamoeba histolytica* (generalmente en infecciones gastrointestinales, no compatible con la clínica del paciente) y *Clostridium difficile* (habitualmente en relación con antibioterapia previa, que no había tomado). El cultivo habitual, estudio de parásitos y detección de toxina de *Clostridium*, son generalmente suficientes para el diagnóstico de estas entidades.

Por tanto, la cuestión que se nos plantea es: ¿realmente el CMV está implicado en el cuadro actual o ha sido un hallazgo casual?

### Evolución

Rehistoriando al paciente, refiere relación anal receptiva sin preservativo con su pareja que vive en Madrid. En ese momento se decidió no iniciar tratamiento para CMV y se amplió el estudio diagnóstico en busca de otros gérmenes más frecuentemente implicados y que, a su vez, producen clínica compatible. Para ello se solicitó: detección de material genético por Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR) rectal de herpes, gonococo y clamidia, así como cultivo de gonococo y serología de sífilis. Estas pruebas están indicadas de rutina en la evaluación de todos los pacientes con proctitis infecciosa y sospecha de ITS, pues está descrita la coinfección por varios gérmenes a la vez (1,2).

Tras la toma muestras, se pautó tratamiento empírico con una dosis de ceftriaxona 1 gramo intramuscular y doxiciclina oral a dosis de 100 mg cada 12 horas durante 21 días, con desaparición completa de los síntomas a los pocos días de inicio del tratamiento. Los resultados de las pruebas solicitadas mostraron una PCR de *C. trachomatis* positiva (realizado mediante sistema de PCR en tiempo real), con resto de los estudios negativos.

### Diagnóstico final

Ante el contexto clínico, hallazgos microbiológicos y respuesta favorable al tratamiento, el paciente fue finalmen-

te diagnosticado de: PROCTITIS INFECCIOSA POR *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*.

### Discusión

El problema que se nos plantea en la evaluación inicial del caso es el papel que desempeña el CMV en la clínica actual del paciente. Como sabemos, la infección por CMV es relativamente frecuente en nuestro medio (la proporción de sujetos con evidencia de infección previa por CMV varía a lo largo del mundo, con tasas de seroprevalencia que oscilan entre el 40 y 100% de la población adulta) (4). La transmisión se produce por contacto directo con secreciones contaminadas, como sangre, saliva, secreciones vaginales o semen, y el espectro clínico es variado, dependiendo en gran medida de la situación inmunológica. Así, en sujetos immunocompetentes, la primoinfección por CMV produce un cuadro clínico inespecífico, generalmente en forma de síndrome mononucleósido que se resuelve espontáneamente sin mayores complicaciones, quedando el virus en forma latente durante toda la vida del individuo, siendo posible presentar períodos de reactivación de la infección que pueden pasar desapercibidos o manifestarse con síntomas leves. Sin embargo, en pacientes immunocomprometidos (principalmente infección por VIH y trasplantados), tanto la infección primaria como la reactivación puede dar lugar a complicaciones importantes en cualquier órgano, con elevada morbilidad. En pacientes con proctitis y buena situación inmunológica, el papel del patogénico del CMV es discutido cuando se detecta en una biopsia rectal, habiéndose descrito la resolución clínica incluso en ausencia de tratamiento(5), mientras que en inmunocomprometidos y ante la presencia de la “triada clásica” (relación anal receptiva, clínica de proctitis y síndrome mononucleósido), sugestiva de primoinfección, sí puede justificarse al CMV como causante de la misma, si bien también se ha descrito la resolución espontanea. En nuestro paciente, la serología es compatible con infección pasada por CMV y mantiene buenas cifras de linfocitos CD4+ (mayores de 500 cel/mm<sup>3</sup>).

Respecto a la proctitis por *C. trachomatis*, la presentación clínica puede variar en función de las serovariantes implicadas (6). En la proctitis sintomática, aunque están descritas otras serovariantes, es típica la tipo L (L1, L2, L3) que produce una enfermedad denominada Linfogranuloma venéreo (LGV) que con mayor frecuencia ocasiona úlceras genitales indoloras asociadas a adenopatías inguinales dolorosas y es poco frecuente en nuestro país (rara en los países industrializados, siendo endémica en algunas partes de África, Asia, Sudamérica y países del Caribe), aunque se

han descrito algunos brotes recientes en España, primero en Barcelona y posteriormente en Madrid, la mayoría de ellos en sujetos con infección VIH y homosexuales (7); las otras serovariantes (D-K) están implicadas habitualmente en la uretritis no gonocócica y en la proctitis asintomática. El tratamiento que se utiliza en las formas más frecuentes de infección por *C. trachomatis* es doxiciclina 100 mg cada 12 horas durante 7 días ó azitromicina 1g en dosis única, mientras que en el LGV o infección por la variante L, se recomienda una duración de 21 días con doxiciclina ó azitromicina semanalmente durante 3 semanas, fundamentalmente para evitar la cronicidad de las lesiones (8). Con respecto a la elección de doxiciclina frente azitromicina, se han publicado recientemente meta-análisis que evidencian un ligero aumento de la eficacia del tratamiento cuando se emplea doxiciclina (hasta del 3-7% frente a azitromicina), tanto en infecciones genitales como rectales (9, 10). En este caso, decidimos tratar al paciente con doxiciclina y, puesto que la técnica de laboratorio que disponemos para PCR de Chlamydia no permite distinguir entre serovariantes, mantuvimos el tratamiento durante 21 días.

#### Puntos claves

- Ante un cuadro de proctitis es fundamental para un tratamiento correcto, realizar una historia clínica adecuada, especialmente dirigida al diagnóstico de ITS.
- Ante una proctitis como enfermedad de transmisión sexual, las técnicas diagnósticas invasivas deben realizarse si con el estudio microbiológico y el tratamiento de la ITS no se solucionan los síntomas.
- El CMV no suele ser el agente causal de proctitis en pacientes con buena situación immunológica por lo que deben valorarse otras etiologías.
- Ante un resultado positivo por PCR para *C. trachomatis* de muestra rectal por una proctitis sintomática, si no se puede determinar la serovariante, aconsejamos tratamiento prolongado.

#### Bibliografía

1. Wilcox CM. Evaluation of the HIV-infected patient with anorectal symptoms. [Monografía en internet]. UpToDate; actualizado en enero 2014. Disponible en <http://www.uptodate.com>
2. Bissessor M, Fairley C, Read T, Denham I, Bradshaw C, Chen M. The etiology of infectious proctitis in men who have sex with men differs according to HIV status. Sex Transm Dis. 2013; 40:768-70
3. Maatouk I, Moutran R, Josiane H. Cytomegalovirus proctitis: A rare sexually transmitted disease. J Sex Med. 2014; 11:1092-5
4. Friel TJ. Epidemiology, clinical manifestations, and treatment of cytomegalovirus infection in immunocompetent adults. [Monografía en internet]. UpToDate; actualizado en mayo 2014. Disponible en <http://www.uptodate.com>
5. Studemeister A. Cytomegalovirus proctitis: A rare and disregarded sexually transmitted disease. Sex Transm Dis. 2011; 38:876-8
6. Marrazzo J. Clinical manifestations and diagnosis of Chlamydia trachomatis infections. [Monografía en internet]. UpToDate; actualizado en marzo 2015. Disponible en <http://www.uptodate.com>
7. Martin-Iguacel R, Llibre JM, Nielsen H, Heras E, Matas L, Lugo R, et al. Lymphogranuloma venereum proctocolitis: a silent endemic disease in men who have sex with men in industrialised countries. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2010; 29:917-25
8. Palacios R, Polo R, Blanco JL, Blanco JR, Camino X, Cervero M, et al. Documento de Consenso del Grupo de Estudio del Sida (GESIDA)/Plan Nacional sobre el SIDA (PNS) sobre las infecciones de transmisión sexual en pacientes con infección por el VIH. Enferm Infect Microbiol Clin. 2011; 29:286.e1-286.e19
9. Kong FYS, Tabrizi SN, Law M, Vodstrcil LA, Chen M, Fairley CK, et al. Azithromycin versus doxycycline for the treatment of genital Chlamydia infection: A meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Infect Dis 2014;59:193-205
10. Kong FYS, Tabrizi SN, Fairley CK, Vodstrcil LA, Huston WM, Chen M, et al. The efficacy of azithromycin and doxycycline for the treatment of rectal chlamydia infection: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2015; 70:1290-7.

# Amaurosis de causa atípica

Rubio-Marín, P; Caro-Peña, I;  
Girón-Úbeda, J; Rodríguez-Félix, L.  
Hospital del SAS de Jerez de la Frontera.

## Caso clínico

Describimos el caso de una mujer de 66 años con hipertensión arterial, dislipemia y neuralgia del trigémino que acudió a Urgencias por pérdida de visión del ojo izquierdo, no dolorosa, de instauración súbita y de varios días de evolución. En la exploración oftalmológica se observó en el fondo de ojo izquierdo una papila hiperémica, más evidente en el área nasal, con amputación de los vasos superiores y edema peripapilar (figuras 1 y 2); pupilas isocóricas; defecto pupilar aferente relativo (DPAR); y un defecto campimétrico central y altitudinal superior en la exploración del campo visual por confrontación. Agudeza visual (AV) en ojo derecho 1 y en ojo izquierdo menor 20/400. El ojo derecho no presentaba alteraciones. La proteína C reactiva (PCR) y el Tiempo de Tromboplastina activado (TTPa) estaban levemente elevados y la TAC craneal era normal. Ingresa para estudio sistémico con el diagnóstico de sospecha de neuritis óptica de ojo izquierdo probablemente isquémica anterior no arterítica. La paciente presentaba lesiones eritematosas de aspecto residual en abdomen de origen infeccioso o tóxico. Se aquejaba además de astenia, claudicación mandibular y dolor musculares generalizados y no había presentado fiebre. En el interrogatorio se descubre una enfermedad venérea en el cónyuge hace 2 años (lesión ulcerada genital que se resolvió con tratamiento). La afectación neurológica se manifestaba como pupilas isocóricas y DPAR izquierdo. La visión cromática estaba conservada. No presentaba dolor ocular con los movimientos del globo ni a la palpación.

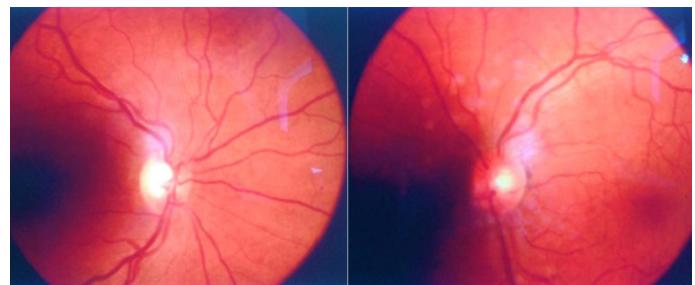
Los potenciales evocados visuales presentaban asimetría de amplitud y latencia a expensas de ojo izquierdo compatible con neuropatía óptica izquierda. La RMN fue normal. En ecodoppler de troncos supraaórticos existían mínimos cambios arterioescleróticos bilaterales con pequeñas placas en bulbo carotideo sin signos de estenosis significativa.

## Diagnóstico diferencial

La clínica y la exploración que presentaba la paciente mostraban una neuropatía óptica anterior izquierda de posible origen isquémico no arterítico que había que confirmar con más pruebas complementarias. La afectación del ner-



Figuras 1 y 2. Retinografías en las que se observa la asimetría papilar, con hiperemia y borramiento de bordes y desaparición de la excavación de la papila del ojo izquierdo (Figura 1).



Figuras 3 y 4. Retinografías de polo posterior. Resolución del edema y recuperación de la excavación papilar en ojo izquierdo (figura 3).

vio óptico con la aparición del exantema generalizado nos obligó a pensar en una alteración tóxico-infecciosa, en concreto una sífilis secundaria dados los antecedentes de su pareja de posible chancre hace dos años. Otra entidad dentro del diagnóstico diferencial fue la arteritis de células gigantes ya que presentaba cefaleas frecuentes y claudicación mandibular. El síndrome antifosfolípido también debía estar en mente por la posibilidad de afectación del nervio óptico por un fenómeno tromboembólico.

## Evolución

En cuanto a las pruebas de laboratorio, hubo resultados positivos en la serología para lues (Anticuerpos *Treponema pallidum* IgG + IgM (QL) positivo, FTA-Abs-Ig positivo, RPR 1/16), y en la autoinmunidad anticuerpos anticardiolipina. Resto, incluyendo hemograma, bioquímica, VSG, estudio de autoinmunidad, niveles de vitamina B12, función tiroidea, niveles de enzima convertidora de angiotensina, serología (*Brucella*, VHB, VHC, VIH) dentro de la normalidad con Mantoux negativo. Se descartó neurolúes

mediante punción lumbar y análisis de LCR con serología luética FTA-Abs Ig totales negativos.

Por todo lo anterior, se concluyó que la paciente presentaba una papilitis, compatible con un cuadro de sífilis secundaria. Por ello, recibió 4.000.000 UI de penicilina G sódica intravenosa cada 4 horas durante 14 días con resolución parcial del cuadro visual y desaparición completa del cuadro dermatológico, desarrollando posteriormente atrofia papilar y macular secundarias y micropsia (Figuras 3 y 4). La AV residual en el ojo izquierdo fue de 20/60. El RPR ha disminuido, FTA-Abs Ig totales y los anticuerpos anticardiolipina se negativizaron.

### Diagnóstico final

Neuritis óptica isquémica anterior no arterítica causada por sífilis secundaria.

### Discusión

La sífilis es una enfermedad venérea causada por *Treponema pallidum*. Esta enfermedad es conocida como la gran simuladora por la variedad de síntomas que puede presentar y que nos obliga a tenerla en cuenta en el diagnóstico diferencial de diversas entidades. Su incidencia ha disminuido desde la aparición de la penicilina, y no es infrecuente, por este hecho, que se subestimen las manifestaciones oculares de la sífilis secundaria sobre todo en pacientes no VIH. La infección por sífilis no parecía a priori la causa más probable de la afectación visual en nuestra paciente, pero una historia clínica exhaustiva, no solo de la misma sino también de su pareja, modificó el diagnóstico de sospecha. En la sífilis secundaria la afectación ocular sólo se presenta en el 5-10% de los casos. Las manifestaciones visuales pueden ser múltiples, ya sea por acción directa del microorganismo o de los cambios hematológicos e inflamatorios inducidos a nivel sistémico. Puede afectar a cualquier estructura ocular entre las cuales se encuentra la afectación del nervio óptico en forma de papilitis (inflamación de la porción prelaminar del nervio óptico) y que cursa con pérdida brusca de agudeza visual, generalmente de forma unilateral, por lo que obliga a descartar la existencia de neuropatía óptica isquémica anterior arterítica (NOIAA) o no arterítica (NOIANA), valorando la existencia de una enfermedad sistémica asociada.

Es posible que en este caso se uniese una especial predisposición a desarrollar fenómenos isquémicos junto con los cambios inducidos por la infección. La neurosífilis o sífilis terciaria suele aparecer desde los 5 a 10 años del contacto sexual, con bacteriemia y LCR anormal (pleocitosis y

proteinorraquia) en ausencia de síntomas; en caso de presentarlos, la afectación de la memoria y la personalidad son los habituales. Los anticuerpos anticardiolipina, producidos también por el *Treponema pallidum*, son indicadores de síndrome antifosfolípido (SAF). Estos anticuerpos están presentes en aproximadamente un tercio de los accidentes cerebrovasculares que se presentan en personas de media edad. Para el diagnóstico de un SAF es necesario su positividad en dos ocasiones y la expresión clínica. Realizar el diagnóstico de SAF en esa paciente tenía implicaciones terapéuticas no exentas de complicaciones como es el caso de la anticoagulación. Una vez tratada la infección los anticuerpos anticardiolipina se negativizaron. La neuritis óptica anterior cursa con afectación de la agudeza visual entre moderada y severa, así como un defecto pupilar aferente. La alteración campimétrica más frecuente es la aparición de un escotoma central unilateral. En la población adulta las neuropatías ópticas anteriores isquémicas son las más frecuentes. La VSG y la negatividad de la autoinmunidad descartó una arteritis de la temporal, más habitual en hipertensos, diabéticos y fumadores. Dada la presencia de factores de riesgo había que considerar un origen isquémico, aunque todos los datos orientaban hacia la sífilis como la causante más probable de esta entidad. Por consiguiente, concluimos que nuestra paciente presentó una neuritis óptica isquémica anterior no arterítica causada por sífilis secundaria desestimándose la neurolitis, la arteritis de la temporal y el síndrome antifosfolípido como posibles causas.

### Bibliografía

1. Contreras Zuñiga E, Zuluaga Martínez S.X, Ocampo V. Sífilis: la gran simuladora. Infect. 2008;12:349-56.
2. Belin MW, Baltch AL, Hay PB. Secondary syphilitic uveitis. Am J Ophthalmol. 1981; 92: 210-14.
3. Spoor TC, Wynn P, Hartel WC, Bryan CS. Ocular syphilis: acute and chronic. J Clin Neuroophthalmol 1983; 3:197-203.
4. Allevato M, Julién P, Cabrera H. Sífilis secundaria con compromiso ocular Folia Dermatol. 2007; 18:37-41.
5. Boumpadre, M.C Neuropatía óptica aguda: diagnósticos diferenciales. Rev Neurol. 2013; 57 (Supl 1):S139-S147.
6. Peate I. Syphilis: clinical presentation, diagnosis and treatment. Nurs Stand. 2007;22: 48-55.
7. Zeltser B. Syphilis. Clin Dermatol. 2004;22:461-8
8. Rothschild F. History of syphilis. Clin Infect Dis. 2005;40:1454-63.
9. Duong M. The rash of secondary syphilis. CMAJ. 2007;176:33-5.

# **CAPÍTULO 10**

## **INFECCIONES TROPICALES Y DEL VIAJERO**

# Fiebre y diarrea crónica tras un viaje a la India. Una sola causa puede no ser suficiente

Bosch Guerra, X; Roca Oporto, C;  
González Alvarez, DA; Luque Márquez, R.  
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

## Caso clínico

Mujer de 21 años natural de la India, residente en España desde los dos años de edad, y sin antecedentes personales de interés, que consulta en Urgencias un mes antes, tras regresar de viaje a la India, por cuadro de diarrea líquida de unas 6-8 deposiciones diarias sin productos patológicos, y en la última semana, fiebre de hasta 39,5°C. No presentaba clínica respiratoria ni urinaria asociada, aunque refería dolor abdominal leve.

El viaje tuvo motivos religiosos/familiares, matrimonio concertado, con estancia de 6 meses principalmente en el estado de Rajasthan (Noroeste del subcontinente Indio), en zona rural, residiendo en casa de amigos y familiares con hábitos alimentarios según cocina y tradiciones locales. Refiere relaciones sexuales no protegidas con su marido tras el matrimonio. No realizó baños en ríos ni lagos.

A la exploración física presentaba una tensión arterial (TA) de 100/65 mm Hg con una frecuencia cardíaca (FC) a 100 latidos por minuto (lpm) y una T<sup>a</sup> de 39 °C. El abdomen no estaba distendido, con ruidos hidroaéreos normales, y con mínima sensación dolorosa en fossa ilíaca derecha sin signos de irritación peritoneal. El resto de la exploración física fue normal.

Analíticamente presentaba una bioquímica hepática alterada con patrón de colestasis disociada: GOT 473 UI/l, GPT 153 UI/L, FA 272 UI/l, GGT 323 UI/l y bilirrubina en rango normal. La Proteína C reactiva (PCR) era de 67 mg/l. En hemograma destacaban: 12000 leucocitos/mm<sup>3</sup> con neutrofilia (polimorfonucleares 78%) y Hb 6,5 g/l (VCM 82 fL, HCHM 30 pG). El resto de parámetros incluyendo función renal, recuento plaquetario y estudio de coagulación fueron normales.

Se realizó una radiografía de abdomen en supino sin hallazgos relevantes, así como una ecografía abdominal que mostraba una esplenomegalia homogénea sin otras alteraciones. La gota gruesa y frotis de sangre periférica no evidenciaron parásitos. Se realizó test de gestación urgente con resultado positivo, por lo que fue trasladada al Hospital Maternal para valoración ginecológica, confirmándose gestación con feto sin signos de viabilidad, por lo que, tras reposición hidroelectrolítica y transfusión de hemoderivados, es sometida a un legrado uterino. La evolución clíni-

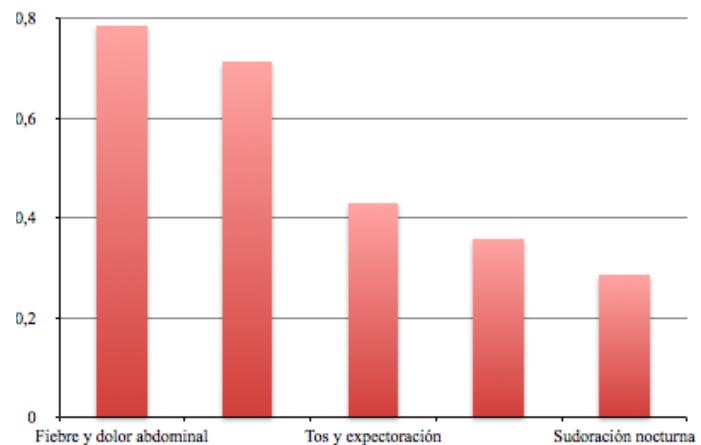


Figura 1. Frecuencia de síntomas asociados en TBC Intestinal. Adaptado de "Tuberculosis Intestinal. Estudio descriptivo retrospectivo de 14 casos". SAEI 2013.

ca posterior no fue favorable con persistencia de la fiebre, diarrea y disminución del nivel de conciencia, por lo que se decide iniciar antibioterapia empírica con ceftriaxona y metronidazol, con sospecha de cuadro séptico tras legrado. No obstante ante la ausencia de respuesta se decide consultar con Enfermedades Infecciosas.

## Diagnóstico diferencial

El cuadro diarreico de más de tres semanas de evolución, con fiebre de corta duración, la historia reciente de viaje a área tropical, el tipo de viaje realizado, la situación de inmunodepresión inducida por el embarazo y la ausencia de respuesta inicial a antibioterapia empírica de amplio espectro, son detalles que resultan clave a la hora del enfoque diagnóstico en esta paciente. El cuadro diarreico tras viaje al trópico es el motivo de consulta más frecuente en centros de atención a patología del viajero. Los microorganismos más frecuentes de origen bacteriano son: *Escherichia coli enterotoxigena*, *Escherichia coli enteroagregativa*, *Campylobacter jejuni*, *Shigella spp* y *Salmonella spp*. Otros agentes a considerar son: *Norovirus*, *Rotavirus*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica* y *Cyclospora*. La mayoría de ellos dan lugar a cuadros agudos, que se manifiestan en las primeras dos semanas de su adquisición, autolimitados y con buena respuesta a tratamiento etiológico, en caso de precisarlo. En esta paciente, la duración del cuadro hace poco probable que se deba a

los microorganismos bacterianos más frecuentes. Asimismo todos ellos deberían haber respondido al tratamiento antióptico iniciado. La etiología vírica queda descartada por la duración del cuadro. El tipo de diarrea no inflamatoria hace poco probable que se trate de *Entamoeba histolytica*. Es más probable por todo ello el origen parasitario, que habría que descartar mediante estudio en heces. Sin embargo la esplenomegalia observada, así como los valores de PCR, no concuerdan inicialmente con la posibilidad de etiología parasitaria. La anemia severa al ingreso, sin evidencia de sangrado externo, junto con la cronicidad del cuadro, podrían indicar infección de larga evolución, o pérdidas hemáticas intestinales crónicas no evidenciables. Dada la alta tasa de infección por *Salmonella typhi* en la India, habría que considerar la posibilidad de fiebre tifoidea con microsangrado intestinal por hipertrofia de placas de Peyer, diagnóstico que justificaría la esplenomegalia asociada. Sin embargo la fiebre tifoidea suele cursar como un cuadro sistémico agudo que no concuerda con la cronicidad de la clínica en esta paciente. Asimismo, la esplenomegalia no es un dato específico y existen numerosas causas infecciosas como no infecciosas, que la pueden justificar. Las relaciones sexuales no protegidas, hacen necesario descartar infección por VIH con infección oportunista asociada, con gérmenes como *Cryptosporidium* o *Cyclospora*. Por último hay que tener en cuenta que el embarazo induce inmunodepresión celular que puede facilitar infecciones por gérmenes poco frecuentes como *Mycobacterium tuberculosis*.

#### Evolución

En base a todo ello se solicitaron como parte del estudio diagnóstico microbiológico: coprocultivo en el que se aisló *Salmonella non-typhi* (*S. enteritidis*, R a ácido nalidixíco, CMI >16 mg/ml); baciloscopía que resultó negativa y cultivo de micobacterias; estudio de parásitos en heces que fue negativo, y hemocultivos que resultaron también negativos. Los estudios serológicos que incluyeron VIH, VHA, VHB, VHC, *Coxiella burnetti*, *Rickettsia conori* y *Brucella melitensis* fueron negativos.

Se intensificó el aporte hidroelectrolítico, y se inició dieta oral progresiva con evolución favorable: autolimitación del cuadro diarréico quedando afebril a los 5 días del inicio de antibioterapia, con descenso de los reactantes de fase aguda (RFA) en analíticas de control (Leucocitos 9000/ microl y PCR en 12 mg/l).

En base al aislamiento en heces, mejoría clínica y analítica, junto con la ausencia de signos clínicos sugestivos de proceso séptico, se decidió interrumpir la antibioterapia empírica a los 7 días de su inicio. Tras 48 horas de observación clínica, fue dada de alta para seguimiento en consul-

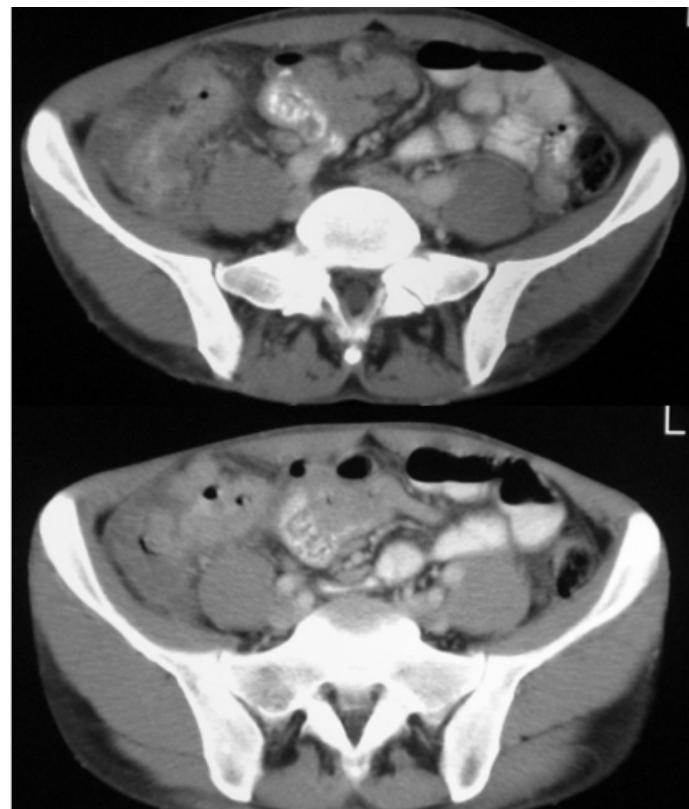


Figura 2. TBC Intestinal con afectación de íleon terminal y ciego, engrosamiento mural y pseudomasa que oblitera la luz intestinal. Adaptado de "Tuberculosis Intestinal. Estudio descriptivo retrospectivo de 14 casos". SAEI 2013.

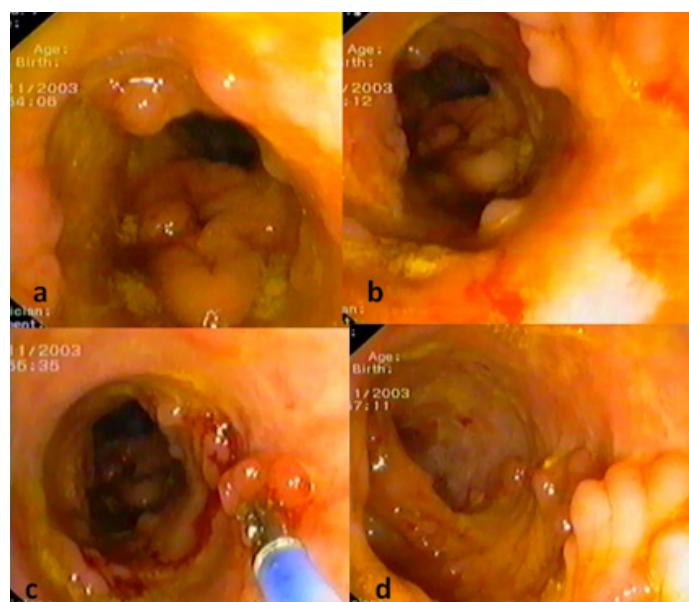


Figura 3. Afectación de mucosa cecal en paciente con TBC Intestinal. Pseudomasa y engrosamiento mural irregular friable. Adaptado de "Tuberculosis Intestinal. Estudio descriptivo retrospectivo de 14 casos". SAEI 2013.

tas externas con diagnóstico de, “gastroenteritis aguda por *Salmonella non-typhi* “ sobre cuadro diarréico crónico tras viaje al trópico, sin aislamiento microbiológico y legrado uterino por aborto espontáneo”.

A los quince días vuelve a ingresar por persistencia de la clínica diarreica, astenia, escasa ingesta oral y fiebre de hasta 40 °C, con tendencia al sueño.

A su ingreso presenta una TA 90/40 mm Hg, FC 110 lpm y T<sup>a</sup> 39,8°C.

A la exploración se mostraba consciente y orientada, aunque tendente al sueño. El resto de la exploración neurológica y cardiorrespiratoria fue normal. El abdomen estaba blando y no distendido, con abundantes ruidos peristálticos y doloroso a la palpación selectiva en FID, sin signos de irritación peritoneal ni hepatoesplenomegalia. El tacto rectal mostró una ampolla rectal vacía, sin restos de sangrado. No presentaba adenopatías palpables ni alteraciones cutáneas.

Se realizó radiografía de tórax en proyecciones posteroanterior y lateral sin alteraciones. En análisis de sangre destacaban: creatinina 1.22 mg/dl, urea 46 mg/dl, K 2.5 mEq/l, Na 125 mEq/L, PCR 116 mg/l, amilasa 200 UI/l, GOT 520 UI/l, GPT 180 UI/L, FA 302 UI/l, GGT 380 UI/l y bilirrubina en rango normal. La cifra de leucocitos totales fue de 10.000/mm<sup>3</sup> con 600 linfocitos/ mm<sup>3</sup>. El hemograma mostraba una anemia leve 12,7 g/l con plaquetas y coagulación en rango normal. El estudio ecográfico no mostró alteraciones respecto al previo. Se obtuvieron hemocultivos en los que se aisló *Salmonella typhi* (R a Ácido Nalidixíco, CMI >16 mg/ml), por lo que se inició tratamiento antibiótico con ceftriaxona durante 14 días.

El aislamiento de dos subtipos distintos de la misma especie, en dos ingresos consecutivos, en un corto intervalo de tiempo y sin mejoría clínica, motivó la tipificación del coprocultivo del primer ingreso realizada con MALDI-TOF que finalmente se identifica como *Salmonella typhi* con el mismo antibiograma que el hemocultivo. A pesar del tratamiento antibiótico endovenoso, durante dos semanas con negativización de hemocultivo a los 5 días, la paciente no presentó mejoría con fiebre diaria vespertina, diarrea y dolor abdominal.

El diagnóstico de gastroenteritis aguda en el primer ingreso no justificaba la cronología clínica del cuadro. El hecho de aislar *Salmonella typhi* en hemocultivos permitió corregir el diagnóstico inicial que sin embargo seguía sin explicar todo el cuadro presente, tanto por la duración, como por la ausencia de respuesta al tratamiento con ceftriaxona. Las resistencias adquiridas a cefalosporinas de tercera generación, aunque constituyen una posibilidad, son extremadamente raras. Se planteaba por lo tanto dos opciones: que exista una coinfección por un germe no identificado o bien ampliar el estudio a causas no infecciosas, entre las que habría que descartar procesos neoplásicos (neuroendocrinos, linfomas o adenocarcinoma), o autoinmunes

como enfermedad inflamatoria intestinal como principales sospechas. En este sentido se planteó la realización de una colonoscopia para el estudio diagnóstico.

Reinterrogando y profundizando en la anamnesis, la paciente refería una pérdida de aproximadamente 20 Kg de peso en los últimos 3 meses, con un IMC actual de 23,9 Kg/m<sup>2</sup> (IMC previo de 31,2 Kg/m<sup>2</sup> con una pérdida de peso corporal en ese período de 23,6 %). Asimismo previo al inicio del cuadro diarreico, presentaba profusa sudoración nocturna, que interpretaba como fiebre que sin embargo nunca objetivó.

Finalmente se informó desde el laboratorio de Microbiología el crecimiento de en coprocultivo de *Mycobacterium tuberculosis*, en la muestra de heces obtenida en el primer ingreso hospitalario (22 días antes).

Se inició tratamiento con pauta estándar de Isoniazida (H), Rifampicina (R) y Pirazinamida (Z) (Rifater ®), ajustada a peso. Una semana después, la paciente presentó evidente mejoría del estado general y nutricional, quedó afebril con resolución del cuadro diarreico y del dolor abdominal, por lo que se no se consideró necesaria la realización de colonoscopia.

La paciente recibió un total de 2 meses con pauta de HRZ y 7 meses de HR, con visitas periódicas a consultas externas, evolución favorable, negativización de coprocultivo al mes de tratamiento, y sin evidencia de afectación extraintestinal.

### Diagnóstico final

Tuberculosis intestinal y fiebre tifoidea y desnutrición calórica proteica asociada.

### Discusión

La Tuberculosis (TBC) intestinal es la sexta localización extrapulmonar más frecuente (1). La India y el sudeste asiático son consideradas zonas de alta endemia, con un incremento de la incidencia en los últimos años (2), e incluso en países como Pakistán se trata de la localización extrapulmonar más frecuente(3). La pobreza, malnutrición, hacinamiento, infección por el VIH y embarazo son factores de riesgo para el desarrollo de TBC. La principal especie es *Mycobacterium tuberculosis* y el mecanismo más frecuente es la reactivación de un foco pulmonar latente con ingestión de esputos que contengan bacilos. También puede ocurrir por la diseminación hematogena y desde órganos adyacentes. En el caso de infección primaria, la especie más frecuente es *Mycobacterium bovis* por ingesta de leche no pasteurizada. El genotipo de *Mycobacterium tuberculosis* tiene

importancia clínica puesto que la subespecie predominante en Asia se asocia a una mayor tendencia a la diseminación y a resistencias a antituberculosos de primera línea (4). Se observa una mayor incidencia en pacientes jóvenes por el mayor número de placas de Peyer. La válvula ileocecal es la zona más frecuentemente afectada, con el desarrollo de granulomas intramurales, hasta la progresiva aparición de síntomas, que son con mayor frecuencia: dolor en FID, fiebre, sudoración nocturna, diarrea, estreñimiento y hemorragia gastrointestinal. El diagnóstico de certeza requiere la presencia de granulomas caseificantes con bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR), mediante tinción de ZN en la histología, y cultivo positivo en medios de micobacterias, o reacción en cadena para la polimerasa (PCR) para *Mycobacterium tuberculosis complex* positiva. El aislamiento de micobacterias en una muestra de heces, con clínica compatible, se considera como diagnóstico probable. Las principales pruebas para el diagnóstico son la TAC y la ileo-colonoscopia para la toma de muestras histológicas, siendo en ocasiones necesario recurrir a laparotomía. El diagnóstico final supone un reto, por la escasa sospecha inicial frente a otras patologías más frecuentes en nuestro medio, con los que es necesario realizar diagnóstico diferencial, como las enfermedades inflamatorias intestinales y las neoplasias intestinales (5). La baciloscopy tiene una sensibilidad de entre el 10-30%, mientras que el cultivo muestra una sensibilidad superior aunque los resultados definitivos requieren hasta las 3-4 semanas. Es por ello que se utilizan con cada vez más frecuencia técnicas de biología molecular de amplificación de DNA de *Mycobacterium tuberculosis complex* mediante PCR, aunque presentan mayor coste y menor sensibilidad que el cultivo (6). El tratamiento de elección es la combinación de al menos tres fármacos antituberculosos de primera línea, de elección HRZ durante 2 meses seguido de HR durante 4-7 meses más. No obstante la duración total no está bien establecida y puede variar entre los 6 y 12 meses. En ocasiones, es necesario el abordaje quirúrgico ante cuadros obstructivos o perforación intestinal.

La fiebre tifoidea es causada por *Salmonella typhi* y se adquiere mediante la ingesta de agua o comida contaminada. India y el sudeste asiático son zonas endémicas, donde existe una creciente preocupación por el aumento de especies resistentes a quinolonas (7). La resistencia al ácido nalidíxico es un marcador de la sensibilidad de *Salmonella spp.* a quinolonas. Su presentación clínica es común a otras infecciones de área tropical con fiebre, vómitos, diarrea y hepatoesplenomegalia como datos más característicos. El diagnóstico de elección es el aislamiento en hemocultivos, con una sensibilidad entre el 40-60%, mientras que los cultivos en heces y orina se obtienen después de la prime-

ra semana de infección, aunque su sensibilidad es inferior (8). Las técnicas serológicas, Test de Widal, carecen de fiabilidad en personas de área endémica (9). El tratamiento sistemático con quinolonas no está actualmente aceptado por la emergencia de cepas resistentes (10), de forma que en áreas donde existe una alta tasa de resistencias, es de elección otros antibióticos entre los que se incluyen la ceftriaxona con una duración, dependiendo de la severidad, de entre 7-14 días.

En esta paciente, es probable que la situación de inmunodepresión celular inducida por el embarazo favoreciese una diseminación de una infección tuberculosa latente o una infección diseminada de inicio, adquirida durante su viaje, dada la ausencia de afectación clínica ni radiológica pulmonar, lo que explicaría además la alteración de la bioquímica hepática al ingreso. Concomitantemente, y dada la evolución de la fiebre en la última semana previa al ingreso, es de suponer que se infectara por *Salmonella typhi* en el último periodo de su estancia en la India. Es probable que ambas situaciones contribuyeran al aborto, ya que en ambas está descrito.

Es de importancia resaltar que la globalización junto con los viajes intercontinentales han hecho posible que sea cada vez más frecuente observar cuadros clínicos poco comunes en nuestro medio, incluso olvidados. No es una situación infrecuente que en ocasiones estén producidos por varios microorganismos coexistentes, lo que hace que junto al desconocimiento de estas entidades se retrase su diagnóstico, y con ello aumente la morbilidad. Es por ello que es de vital importancia mantener una sospecha clínica elevada, y comprobar la concordancia de las pruebas microbiológicas complementarias con la clínica, y cronología del cuadro clínico presente.

### Bibliografía

1. World Health Organization. Improving the diagnosis and treatment of smearnegative pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis among adults and adolescents. Recommendations for HIV-prevalent and resource-constrained settings (WHO/HTM/TB/2007.379); 2007.
2. Das K, Ghosh UC, Dhali GK, et al. Crohn's disease in India: a multicenter study from a country where tuberculosis is endemic. *Dig Dis Sci* 2009; 54:1099–107.
3. Shaikh R, Khalid MA, Malik A, et al. Abdominal tuberculosis: profile of 26 cases. *Pak J Surg* 2008; 24: 217–9.
4. Thwaites G, Caws M, Chau TTH, et al. Relationship between *Mycobacterium tuberculosis* genotype and the clinical phenotype of pulmonary and meningeal tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2008; 46:1363–8.
5. Almadi MA, Ghosh S, Aljebreen AM. Differentiating intestinal tuberculosis from Crohn's disease: a diagnostic challenge. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:1003–12
6. Donoghue HD, Holton J. Intestinal tuberculosis. *Current Opinion in Infectious diseases* 2009; 22:490–6.
7. Renuka K, Sood S, Das BK, Kapil A. High-level ciprofloxacin resistance in *Salmonella enterica* serotype Typhi in India. *J Med Microbiol* 2005; 54:999-1000
8. World Health Organization Department of Vaccines and Biologicals. Background document: the diagnosis, prevention and treatment of typhoid fever. Geneva: WHO, 2003:19-23.
9. Ochiai RL, Wang X, von Seidlein L, Yang J, Bhutta ZA, Bhattacharya SK, et al. *Salmonella paratyphi A* rates, Asia. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1764-6
10. Thaver D, Zaidi AK, Critchley J, Madni SA, Bhutta ZA. Fluoroquinolones for treating typhoid and para-typhoid fever (enteric fever). *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD004530.

# Varón natural de Mali con eosinofilia e hipertransaminasemia

Cuenca Gómez, JA; Pousibet Puerto, J;  
Rodríguez Rodríguez, JP; Salas Coronas, J.  
Hospital de Poniente. El Ejido, Almería.

## Caso clínico

Antecedentes personales: Varón de 29 años, natural de Mali, que reside en España desde hace 4,5 años. No ha regresado a su país de origen. Su ruta migratoria fue: Costa de Marfil, Libia, Mali, Argelia, Marruecos y Fuerteventura. Trabaja en los invernaderos. Convive con 8 personas en una casa con buenas condiciones higiénicas. Antecedentes de malaria en repetidas ocasiones. No hábitos tóxicos ni otros antecedentes de interés. No realiza tratamiento de forma habitual. No alergias medicamentosas conocidas.

Enfermedad actual: es remitido desde Atención Primaria a la consulta de Medicina Tropical (UMT) para estudio de hipertransaminasemia. El paciente acudió a su médico de cabecera por dolor abdominal que relacionaba con la ingesta de alimentos, con deposiciones normales, y que cedió con un tratamiento que no aporta. En esa visita, se le aplica el protocolo de atención inicial al inmigrante, que incluye la realización de un hemograma completo, bioquímica con perfil hepatorrenal, serología de VHB, VHC, VIH y sífilis, así como estudio de parásitos en heces y en orina (en sujetos procedentes de regiones endémicas de esquistosomiasis). Refiere también prurito de características inespecíficas, sin relación con la ducha. Antecedente de hematuria en la infancia para la que recibió un tratamiento que no recuerda, quedando desde entonces asintomático.

Exploración física: TA: 145/90, Peso: 60 kg. Buen estado general, bien nutrido. Cabeza y cuello: no adenopatías, ni muguet. ACR: tonos rítmicos sin soplos; murmullo vesicular conservado sin ruidos patológicos. Abdomen blando, depresible, no doloroso, no se palpan megalias ni masas. MMII: no datos de filariasis; mínima micosis interdigital entre 4°-5° dedos de ambos pies.

Pruebas complementarias iniciales:

- Hemograma: leucocitos 9120/microL (57,9% Neutrófilos, 33,6% linfocitos, 8,5% eosinófilos; 775 eosinófilos/mm<sup>3</sup>). Hb 15,7 mg/dl, Hto 46,5%, VCM 89,1; HCM 30,1; Plaquetas 279.000/microL.
- Bioquímica: AST 93 UI/L, ALT 184 UI/L, GGT

125UI/L, FA 91 UI/L, resto normal.

- Serología: VIH, VHC y lues negativo. VHB: AgHBs -, AcHBs -, AcHBc +.
- Parásitos en heces con técnica de concentración (Ritchie) 3 muestras (x3): *Blastocystis hominis*.

## Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial lo planteamos por un lado en la eosinofilia y por otro en la hipertransaminasemia.

La eosinofilia es uno de los síndromes más frecuentes con los que se enfrenta el clínico en pacientes con patología tropical importada. Aunque hay que considerar como causas posibles los procesos alérgicos y de hipersensibilidad, las enfermedades inflamatorias sistémicas y las neoplasias (hematológicas y de órgano sólido), la etiología más frecuente en pacientes procedentes de regiones tropicales (nuestro paciente procede de Mali) son las parasitosis, fundamentalmente las causadas por helmintos. La ausencia de sintomatología específica de las primeras causas hace más probable el origen parasitario. Ya en la anamnesis, el paciente hace referencia a episodios de hematuria en la infancia, posiblemente debido a una esquistosomiasis urinaria, enfermedad endémica de los países de África Occidental. Entre las posibilidades a considerar están:

Nematodos, se incluyen:

1. Geohelmintos (uncinarias, *Trichuris trichuria*, *Ascaris lumbricoides*, *Strongyloides stercoralis*).
2. Filariosis (oncocercosis, filariasis linfática, género *Mansonella*, *Loa loa*).
3. Y otros menos frecuentes como *Toxocara* o *Anisakis*.

Cestodos: *Tenia solium*, *Tenia saginata*, *Hymenolepis nana*, *Equinococcus granulosus*.

Trematodos: *Schistosoma haematobium*, *Schistosoma intercalatum* y *Schistosoma mansoni*, *Fasciola hepática*.

En relación con la afectación hepática, las posibles causas a considerar en este paciente son:

- Hepatitis virales. La hepatitis crónica por VHB afecta a más de 350 millones de personas en el mundo, y la prevalencia en la mayoría de los países de África Subsahariana es superior al 8%. En nuestro caso, el AgHBs es negativo, pero habría que valorar la posibilidad de una hepatitis B oculta (AcHBc+, AgHBs-, carga viral positiva). También habría que considerar la hepatitis crónica por VHC, aunque la prevalencia de la enfermedad es menor en pacientes procedentes de esta zona. Las otras etiologías (VHA, VHE) se manifiestan por hepatitis aguda, que parece razonable descartar.
- Parasitos. Entre las que pueden ocasionar afectación hepática destacan la *Fasciola hepatica*, *Ascaris lumbricoides* (más asociada a colangitis, colecistitis, colestasis), y la esquistosomiasis. La esquistosomiasis, sobre todo producida por *S. mansoni*, puede dar lugar hipertensión portal presinusoidal, caracterizada por intensa fibrosis periportal, hiperesplenismo y varices esofágicas, conservando hasta estadios finales de la enfermedad la función hepatocelular.



Imagen 1. Hígado de ecoestructura heterogénea, con intensa fibrosis de predominio periportal

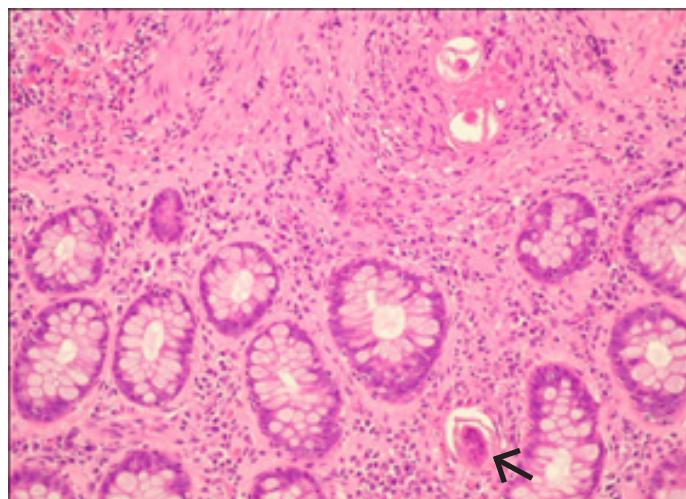


Imagen 2. Huevo de esquistosoma (flecha) en biopsia de mucosa rectal.

- Lesiones tumorales: el carcinoma hepatocelular es una entidad muy prevalente entre pacientes procedentes de zonas endémicas por VHB, en los que la adquisición de la enfermedad en la infancia permite la aparición de este tipo de tumores en pacientes de edad joven.
- Otras posibilidades a considerar serían hepatitis de origen autoinmune, medicamentoso, alcohol, de causa metabólica, granulomatosa o idiopática.

### Evolución

Se prescribe tratamiento tópico con ciclopiroxolamina y se solicita estudio según el protocolo de estudio y tratamiento de la eosinofilia de la UMT, así como ecografía abdominal y vesical, y carga viral de VHB para descartar hepatitis B oculta. Los resultados se muestran a continuación:

- Hemograma: leucocitos 5.430/microL (4,2% eosinófilos; 230 eosinófilos/mm<sup>3</sup>). Hb 14,4 mg/dL. Plaquetas 189.000/microL.
- Rasgo drepanocítico (heterocigoto para HbS; HbS 37%).
- Bioquímica: AST 48 UI/L, ALT 74 UI/L, GGT 81UI/L, FA 119 UI/L, resto normal, incluyendo metabolismo del hierro, perfil renal y lipídico. IgE: 243 UI/mL.
- Orina: sedimento normal.
- Coagulación: TP 74%, INR: 1.2, TTPa 27.8 sg.
- Serología: *Strongyloides* (ELISA): NEGATIVA; *Schistosoma* (ELISA): MUY POSITIVA. VHB: AgHBs -, PCR VHB: POSITIVA; cuantificación ADN VHB: 1.000 UI/mL.
- Estudios parasitológicos:
  1. Parásitos en heces con técnica de concentración (x3): NEGATIVOS.
  2. Estudio de microfilarias en sangre (test de Knott): NEGATIVO.
  3. Parásitos en orina con técnica de concentración: NEGATIVOS.
- Alfa-fetoproteína: 1,4 ng/mL
- Rx de tórax y abdomen: sin alteraciones.
- Mantoux: 10 mm.
- Ecografía abdominal y vesical: hígado de tamaño normal con alteración de la ecoestructura. Hiperecogenicidad del tejido periportal con intensa fibrosis (Imagen 1). Porta aumentada de calibre (15 mm) y bazo de 12 cm. Vejiga de paredes normales.

Ante el diagnóstico de hepatitis B oculta y signos de hepatopatía crónica, con datos muy sugerentes de parasitación por *Schistosoma*, se solicita biopsia rectal que muestra mucosa con presencia de huevos de esquistosomas (Imagen 2). Posteriormente, se decide realización de biopsia hepática para valorar el grado de actividad de la enfermedad, con el siguiente resultado: “Parénquima hepático reemplazado por nódulos de pequeño tamaño con tractos conectivos fibrosos gruesos, con infiltrado inflamatorio linfohistiocitario, necrosis parcial erosiva y acúmulos de eosinófilos. Cambios regenerativos en hepatocitos. Diagnóstico final compatible con hepatopatía crónica de origen viral (grado 2 de actividad, grado 3 de fibrosis), y posiblemente secundaria a esquistosomiasis aunque no se han visualizado parásitos”.

Se solicita serología de VHDelta (AcVHD POSITIVA, PCR VHD: NEGATIVA) y gastroscopia, a la que se niega el paciente.

Ante los hallazgos descritos se inicia tratamiento con praziquantel (40 mg/Kg de peso, 1 día) y con tenofovir 300mg/día, presentando actualmente buena adherencia al tratamiento, siendo la última carga viral de VHB negativa.

#### Diagnóstico final

Hepatopatía crónica secundaria a esquistosomiasis y hepatitis B oculta

#### Discusión

El esquistosoma en un helminto trematodo del que se han descrito 11 especies, aunque solo 5 (*S. mansoni*, *S. haematobium*, *S. intercalatum*, *S. japonicum* y *S. mekongi*) afectan al ser humano. De ellos, los más prevalentes en África Subsahariana son el *S. mansoni* y el *S. haematobium*.

La parasitación por este helminto puede producir manifestaciones agudas o crónicas:

- La fase aguda se suele dar en viajeros o inmigrantes que visitan zonas endémicas de esquistosomiasis y se bañan en lagos o ríos de agua dulce. La primera manifestación aparece alrededor de las 24 horas tras la exposición y es la denominada dermatitis del nadador. Se caracteriza por una dermatitis pruriginosa localizada de forma preferente en miembros inferiores. Puede durar hasta una semana, pero se autolimita sin necesidad de medicación. Posteriormente se puede producir la denominada fiebre de Katayama o esquistosomiasis aguda propiamente dicha. Aparece entre la 4<sup>a</sup> y la 8<sup>a</sup> semana post-exposición. Se caracteriza por un cuadro

de fiebre, cefalea, mialgias, diarrea, hepatosplenomegalia, adenopatías, tos con infiltrados pulmonares y eosinofilia periférica en el hemograma.

- La fase crónica va a depender fundamentalmente de la carga parasitaria, de la duración de la parasitación y de la especie de esquistosoma causante de la parasitación. La podemos dividir básicamente en dos entidades:

1. Afectación hepato-esplénica causada por las especies *S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. mekongi*; que puede occasionar hipertensión portal presinusoidal, hepatosplenomegalia, formación de varices esofágicas, y en estadios avanzados, cirrosis hepática. El daño hepático causado por la infección por esquistosomiasis es debido a la ocupación de los vasos pre-sinusoidales hepáticos por huevos de esquistosomas y a la posterior proliferación de células endoteliales en estos vasos. La proliferación, junto con una respuesta inmunológica guiada por los linfocitos Th2, conduce a la formación de granulomas alrededor del huevo. La formación de múltiples granulomas produce fibrosis periportal, también conocida como fibrosis 'pipestem'. La fibrosis, junto con el daño vascular y la obstrucción de los vasos, se traduce en el desarrollo de la hipertensión portal pre-sinusoidal. Ésta es responsable de las diversas manifestaciones de la enfermedad, incluyendo la esplenomegalia y la formación de circulación colateral porto-sistémica, varices esofágicas en particular. La gravedad de todo este proceso dependerá en última instancia del número de huevos de esquistosomas que pasan al sistema venoso portal hepático. Esto significa que cuanto mayor es la carga parasitaria, mayor será la cantidad de huevos en el sistema pre-sinusoidal y mayor probabilidad de enfermedad hepática más grave.

2. Afectación de vías urinarias que se debe principalmente al *S. haematobium*. En este caso, el principal órgano afectado será la vejiga con la formación de pólipos vesicales, placas calcificadas e incluso se ha asociado al desarrollo de cáncer vesical de tipo escamoso.

En el caso de inmigrantes procedentes de zonas endémicas, como sucede con nuestro paciente, nos vamos a encontrar con la fase crónica de la enfermedad. Esta fase puede pasar inadvertida para el paciente y para los médicos durante años porque la persona suele estar asintomática y con analíticas normales (sin eosinofilia ni datos de afectación hepática). Es por ello fundamental realizar un cribado en este tipo de pacientes, por la posibilidad de que se produzcan complicaciones a largo plazo. Este cribado se rea-

liza fundamentalmente mediante el examen microscópico de los huevos del parásito en heces y orina. Otros medio también utilizado es la serología (ELISA, IFI, hemaglutinación) para esquistosoma, pero esta prueba no distingue entre infección pasada o activa; y además permanece positiva mucho tiempo después de haber recibido el paciente tratamiento, por lo que no es de utilidad para valorar la efectividad del tratamiento y por tanto, la curación. Por último, ante alta sospecha de parasitación por este helminto y no haber encontrado huevos en heces u orina, se puede realizar biopsias de mucosa rectal o vesical para estudio anatomo-patológico. En este caso veremos los huevos de esquistosomas rodeados por un infiltrado eosinofílico. El tratamiento de esta helmintiasis se realiza fundamentalmente con praziquantel, aunque en algunas regiones, como por ejemplo en Brasil, se utiliza la oxamniquina. En la fiebre de Katayama se añadirán una tanda corta de corticoides orales.

La hepatitis crónica por VHB es una enfermedad muy frecuente en los países de África Subsahariana, siendo responsable de una gran morbilidad en esta población. La hepatitis B oculta debe sospecharse en los pacientes con AcHBc como único marcador positivo de la infección y datos de hepatopatía (elevación de transaminasas o ecografía hepática patológica). En el caso de que nos encontrásemos un paciente con AcHBc como único marcador de hepatitis B sin datos de hepatopatía asociados, habría que pensar como primera opción que el paciente ha pasado una hepatitis B en algún momento de su vida, habiendo perdido la inmunidad posteriormente. A estos pacientes sería preciso vacunarlos para conseguir una inmunidad completa.

En el caso que presentamos, existe eosinofilia se justificaría por la parasitación por *S. mansoni*. Pero para explicar la hipertransaminasemia tenemos una doble causa, por un lado la presencia de hepatitis crónica por el VHB y por otro la parasitación por *S. mansoni*. Diversos estudios en zonas de alta endemidad para la infección por VHB y/o infección por el virus de la hepatitis C (VHC) y la parasitación por *S. mansoni*, muestran que es posible que la co-infección, ya sea por VHB o VHC, junto con *S. mansoni* pueden empeorar de forma significativa la evolución de la enfermedad hepato-esplénica.

Por todo ello, la importancia de este caso radica en que la eosinofilia y el aumento de transaminasas son dos motivos de consulta frecuentes en el estudio de pacientes inmigrantes y en concreto en pacientes subsaharianos. Ambos datos analíticos pueden ser debido a patologías potencialmente graves para el paciente y con gran morbi-mortalidad. De ahí la relevancia de conocer su correcto manejo y orientación clínica.

## Bibliografía

1. World Health Association. [acceso el 05-04-2015]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>
2. Global Atlas of Helminth Infections. [acceso el 05-04-2015]. Disponible en: <http://www.thiswormyworld.org/maps/by-worm/schistosomiasis>.
3. Colley DG, Bustinduy AL, Secor WE, King CH. Human schistosomiasis. Lancet 2014;383: 2253-64.
4. El-Sayed HF, Abaza SM, Mchanna S, Winch PJ. The prevalence of hepatitis B and C infections among immigrants to a newly reclaimed area endemic for Schistosoma mansoni in Sinai, Egypt. Acta Trop. 1997;68: 229-37
5. Silva JL, Souza VS, Vilella TA, Domingues AL, Coêlho MR. HBV and HCV serological markers in patients with the hepatosplenic form of mansoni schistosomiasis. Arq Gastroenterol. 2011;48:124-30.
6. Andrade JR, Silva LD, Guiamarães CM, Bassetti-Soares E, Cambraia RD, Teixeira R. Chronic hepatitis B and liver schistosomiasis: a deleterious association. Trans R Soc Trop Med Hyg 2014;108:159-64.
7. Andrade ZA. Schistosomiasis and liver fibrosis. Parasite Immunol. 2009;31:656-63
8. Vázquez Villegas J, Galindo Pelayo JP, Luján Jiménez R, Gámez Gámez E, Ramos Muñoz JA, Lorente-Serna J et al. Atención inicial al paciente inmigrante en Atención Primaria. Medicina de familia (And). 2000;1:162-68.
9. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, Buendia MA, Chen DS, Colombo M, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. J Hepatol 2008;49:652-7.
10. Said ZN. An overview of occult hepatitis B virus infection. World J Gastroenterol 2011;17:1927-38.

# Varón joven con afectación pulmonar y eosinofilia

Hidalgo Pérez, PV; Sánchez López, P;  
Martínez Mateu, C; Lazo Torres, AM.  
Complejo Hospitalario Torrecárdenas. Almería.

## Caso clínico

### Anamnesis

Hombre de 29 años, natural de Senegal y residente en Almería desde hace 7 años, sin viajes posteriores de regreso a su país de origen. Jornalero agrícola. Negaba antecedentes personales de interés, hábitos tóxicos y toma de tratamiento habitual.

Fue remitido a consulta de Medicina Interna por iniciar, hace 2 meses, clínica de dificultad respiratoria y opresión retroesternal a la inspiración profunda. Refería además tos escasamente productiva, sibilantes y, en ocasiones, sensación distérmica no termometrada. Durante ese tiempo, le pautaron de forma ambulatoria varios fármacos para alivio sintomático (analgésicos, mucolíticos, antitusígenos e inhaladores) y recibió tratamiento con levofloxacino oral durante 1 semana, pero con ninguna de estas medidas presentó mejoría clínica. De hecho, se quejaba de aumento de las sibilancias tras la inhalación de fluticasona/salmeterol. No asociaba síntomas a otros niveles, salvo flatulencia y estreñimiento de forma intermitente.

### Exploración física

Estado general conservado, permaneciendo en todo momento normotensio y afebril. Adecuada coloración, hidratación y perfusión. No adenopatías en territorios accesibles ni evidencia de lesiones muco-cutáneas. Eupneico en reposo, con buena tolerancia al decúbito y saturación basal de oxígeno del 97%. No ingurgitación yugular. Tonos cardíacos ritmicos a 80 lpm sin soplos ni roces auditivos. Hipoventilación pulmonar con algunos sibilantes aislados. Abdomen blando y depresible con leve molestia a la palpación profunda en epigastrio, sin palpar masas o visceromegalias. No edemas ni signos de patología vascular en miembros inferiores. Resto de la exploración física, sin hallazgos relevantes.

### Pruebas complementarias

Bioquímica: glucosa 83 mg/dl, urea 26 mg/dl, creatinina 0,83 mg/dl, ácido úrico 5,3 mg/dl, colesterol 166 mg/



Imagen 1. La Radiografía de tórax PA muestra un discreto infiltrado bibasal (más medial en base derecha y más periférico en izquierda).

dl, triglicéridos 51 mg/dl, GOT 34 UI/L, GPT 32 UI/L, fosfatasa alcalina 80 UI/L, sodio 137 mEq/L, potasio 4,2 mEq/L, PCR 0,10 mg/dl, CPK 389 UI/L. Marcadores cardíacos negativos. Hierro 120 ug/dl, ferritina 138 ng/ml, Inmunoglobulina E 1523 UI/ml, VSG 22 mm. Hemograma: hemoglobina 16,6 g/dl, leucocitos  $7490 \text{ mm}^3$  (37% neutrófilos, 21.90% eosinófilos), eosinófilos totales 1640/ $\text{mm}^3$  (dicho valor se confirmó con una segunda determinación analítica). Coagulación básica con parámetros dentro de la normalidad. Sistemático de orina sin hallazgos patológicos. Serologías: VIH negativo, Hepatitis C: anti-HCV negativo, Hepatitis B: HBsAg, HBcAc y HBeAc positivos. Mantoux negativo. Gasometría arterial basal: pH 7,40,  $\text{pO}_2$  75 mmHg,  $\text{pCO}_2$  38 mmHg,  $\text{satO}_2$  96%,  $\text{HCO}_3$  25 mEq/l. Espirometría con datos de leve obstrucción aérea de vías inferiores (FEV1: 70%, FEV1/FVC: 65%, FEF 25-75: 75% del valor teórico) con caída brusca de la curva flujo-volumen con concavidad hacia arriba tras aparición de flujo espiratorio máximo. En la radiografía de tórax se objetivaban pequeños infiltrados focales y abigarrados en ambas bases pulmonares, siendo de localización más periférica en el hemitórax izquierdo (imagen 1).

## Diagnóstico diferencial

Presentamos el caso clínico de un varón sin historia previa de hiperreactividad bronquial, que a los 29 años debutó con dificultad respiratoria, sibilancias y eosinofilia. Las patologías que cursan con eosinofilia e infiltrados pulmonares se agrupan en las denominadas “eosinofilias pulmonares”. Las entidades que conforman este grupo, permitieron realizar el correcto diagnóstico diferencial (Cuadro 1).

La sintomatología se había iniciado 2 meses atrás y no documentaba historia previa de alergias ni toma de fármacos u otras drogas, por lo que inicialmente se excluyó que pudiera ser secundario a una reacción de hipersensibilidad (primera causa de eosinofilia en la población general). Al ser procedente de una región tropical, la posibilidad de una helmintiasis parecía más razonable y se consolidó

<b>1. Fármacos y toxinas</b>
- AINES. - Antibióticos: nitrofurantoína, minociclina, sulfamidas, ampicilina, daptomicina. - Fenitoína. - L-triptófano.
<b>2. Helmintos y hongos.</b>
- Paso transpulmonar de larvas (sd. Löffler o Loeffler): <i>Ascaris lumbricoides</i> , <i>ancylostoma</i> , <i>Strongyloides stercoralis</i> . - Invasión del parénquima pulmonar, en su mayoría helmintos. - Siembra hematogena: triquinosis, estrongiloídes diseminada, <i>larva migrans</i> , esquistosomiasis. - Eosinofilia pulmonar tropical: <i>Wuchereria bancrofti</i> , <i>Brugia malayi</i> . - Aspergilosis broncopulmonar alérgica.
<b>3. Enfermedades inmunológicas no alérgicas:</b> síndrome de Churg-Strauss, sarcoidosis, granulomatosis de Wegener.
<b>4. Idiopáticas:</b> Neumonía eosinofílica aguda o crónica. Síndrome hipereosinofílico idiopático. Enfermedad pulmonar idiopática.
<b>5. Otros:</b> neoplasias (enfermedad de Hodgkin), infecciones por no helmintos (histoplasmosis, coccidioidomicosis).

Cuadro 1. Causas de eosinofilia pulmonar.

como nuestra primera opción. Además, las causas de origen idiopático suelen constituir un diagnóstico por exclusión; y el resto de patologías (enfermedades autoinmunes, neoplasias y otras infecciones no helmínticas), eran poco probables dentro del contexto epidemiológico, y sobre todo clínico, del paciente.

## Diagnóstico final

Ante nuestra sospecha clínica inicial, se solicitaron 3 muestras para examen de parásitos en heces, visualizándose al microscopio larvas de *Strongyloides stercoralis* en la tercera muestra enviada (Imagen 2). También se confirmó mediante ELISA IgG Ac. Strongyloides con resultado muy positivo (índice: 10, positivo > 1.1). El diagnóstico final fue síndrome de Löffler secundario a parasitación por *Strongyloides stercoralis*.

## Evolución

El paciente fue tratado con Ivermectina 200 mcg/kg durante 2 días, presentando mejoría clínica y posterior desaparición de la eosinofilia. No ha vuelto a presentar sintomatología respiratoria.

## Discusión

Las eosinofilias pulmonares son un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por infiltrados pulmonares y aumento del número de eosinófilos en sangre periférica. En ausencia de este último requisito, la biopsia pulmonar y/o lavado broncoalveolar pueden utilizarse para completar el diagnóstico (1). Dentro de las eosinofilias pulmonares, encontramos un subconjunto denominado síndrome de Löffler o Loeffler. Fue descrito por primera vez en 1956 por Wilhelm Löffler (3), quien identificó pacientes con eosinofilia y lesiones pulmonares transitorias causadas por *Ascaris lumbricoides*. Posteriormente también se describió secundarias a *Strongyloides stercoralis*, *Ancylostoma duodenale* y *Necator americanum* (2). A pesar de ser un término acuñado para describir una neumonía eosinofílica en el contexto de una infección por parásitos, actualmente algunos autores utilizan este término sin importar el factor desencadenante. En nuestro caso, fue secundario a la infección de *Strongyloides stercoralis*, que es una parasitosis endémica en regiones tropicales y subtropicales, cuya importancia radica en su capacidad exclusiva de multiplicarse dentro de su hospedador durante años. Puede cursar de forma silente, pero cuando provoca sintomatología lo más frecuente es dolor abdominal y episodios de diarrea alternando con estreñimiento (4). A nivel respiratorio, suelen presentar tos irritante y molestia retroesternal que se agrava con la tos



Imagen 2. Larva de *Strongyloides Stercoralis*.

o la respiración profunda. En algunos casos, la estrongiloidiasis puede desarrollar una clínica que se confunde con asma pero que, paradójicamente, empeora con el uso de corticosteroides (4,5). La radiografía de tórax suele mostrar infiltrados migratorios que pueden variar de tamaño, siendo más evidentes cuando la eosinofilia supera el 10 por ciento. Para entender su patogenia es fundamental conocer su ciclo de vida (5). Esta parasitación comienza con el contacto de la piel humana con larvas filariformes que se encuentran en el suelo u otros materiales contaminados con heces humanas. Éstas migran vía hematógena a los pulmones donde penetran en los sacos alveolares, ascenden por el árbol traqueo-bronquial y son deglutidas hasta llegar al duodeno y yeyuno. A diferencia de otros helmintos, pueden completar su ciclo dentro del huésped humano y volver a vía hematógena atravesando la mucosa del colon, aumentando progresivamente su carga parasitaria. De este modo, si la respuesta inmune se mantiene estable, la parasitación puede persistir durante años y surgir la clínica tiempo después de la infección inicial, como ocurrió en nuestro paciente. En cambio, si la respuesta inmune falla (ej. infección por VIH) puede diseminarse a otros órganos y desarrollar una entidad potencialmente grave, denominada “síndrome de hiperinfección” (5,6).

### Bibliografía

1. Cottin V, Cordier JF. Eosinophilic pneumonias. *Allergy*. 2005; 60: 841-57.
2. Ottesen EA, Nutman TB. Tropical pulmonary eosinophilia. *Annu Rev Med*. 1992; 43: 417-24.
3. Löffler W. Transient lung infiltrations with blood eosinophilia. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1956.
4. Wilson ME, Weller PF. Eosinophilia. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, eds. *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice*. 3th ed. Philadelphia: Churchill-Livingstone Elsevier. 2011; p. 939.
5. Siddiqui, AA, Genta, RM, Berk, SL. Strongyloidiasis. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, eds. *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice*. 3th ed. Philadelphia: Churchill-Livingstone Elsevier. 2011; p.805.
6. Lam CS, Tong MK, Chan KM, Siu YP. Disseminated strongyloidiasis: a retrospective study of clinical course and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006; 25: 14-8.

# Varón subsahariano con lesión nasal de evolución tórpida

Martínez Mateu, C; Hidalgo Pérez, PV;  
Gálvez Contreras, MC; Ortega Ramírez, JR.  
Complejo Hospitalario Torrecárdenas. Almería

## Caso clínico

Varón de 34 años natural de Gambia que acude por primera vez en noviembre de 2012 a consultas externas de Enfermedades Infecciosas, derivado desde Otorrinolaringología (ORL) por lesión nasal y pilares amigdalinos compatible con Rinoescleroma.

Entre los antecedentes personales destaca la presencia, desde los 20 años, de una herida en la nariz, en la parte superior del tabique nasal, que supuraba contenido sin olor fétido, tratada en su país tardó en cicatrizar unos dos meses años después reaparece rinorrea y sensación de obstrucción nasal. Presentaba, además, temblores nocturnos ocasionales desde hacía 3-4 años que interpretaba como fiebre.

El paciente era natural de Gambia, con ruta migratoria: Gambia-Libia-Italia-España (2010). Vive con 4 personas en condiciones higiénico-sociales aceptables. Sin alergias medicamentosas conocidas.

Acude a consulta, remitido desde ORL, por lesión nasal y en techo de pilares amigdalinos, de las que se tomaron biopsias y donde se demostró, por estudio anatomo patológico (Figuras 1 y 2), la presencia de células de Mikulicz que albergaban estructuras bacterianas coco-bacilares, y sospecha diagnóstica de rinoescleroma sin diagnóstico microbiológico. En el momento de esta primera visita, el paciente presentaba rinorrea permanente y sensación de obstrucción nasal que le impedía respirar correctamente. A la exploración física, se evidenciaba cicatriz en zona nasal superior. Ausencia de úvula. Amígdalas palatinas pequeñas. Resto de exploración sin hallazgos significativos.

## Pruebas complementarias:

- Hemograma: Hemoglobina 14g/dL, VCM 99, Leucocitos  $5.48 \times 10^3/\mu\text{L}$  (Neutrófilos  $2.99 \times 10^3/\mu\text{L}$ ), Plaquetas  $187 \times 10^3/\mu\text{L}$ . VSG 4 mm/h.
- Bioquímica: Perfil hepatorrenal normal. PCR 0.00 mg/dL. Proteínas totales 7.58 g/dL. Antiestreptolisina 55 U/mL, Factor Reumatoide 9,7 U/mL.
- Serologías: Negativa para Brucella, Citomegalovirus, Lúes, VIH y Hepatitis C. IgG 3,6 para virus de Epstein-Barr, IgG 354 e IgM 0,65 para Toxoplasma. HB-

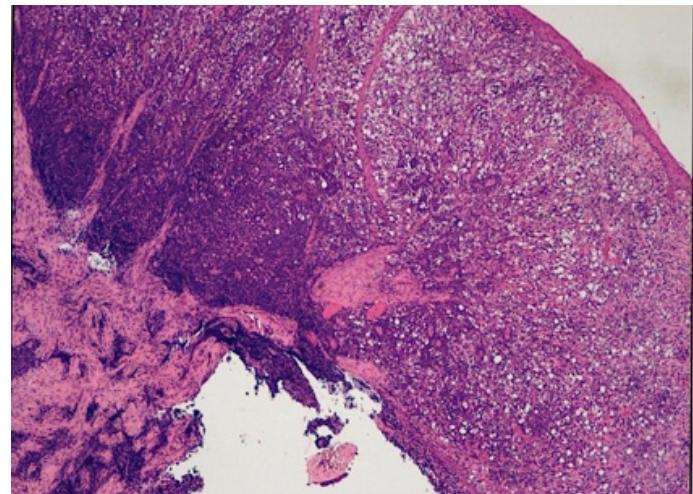


Figura 1. Lesión proliferativa subepitelial con refuerzo estromal fibroso y gran densidad celular inflamatoria linfoplasmocitaria rica en histiocitos de citoplasma claro vacuulado (HE 5x).

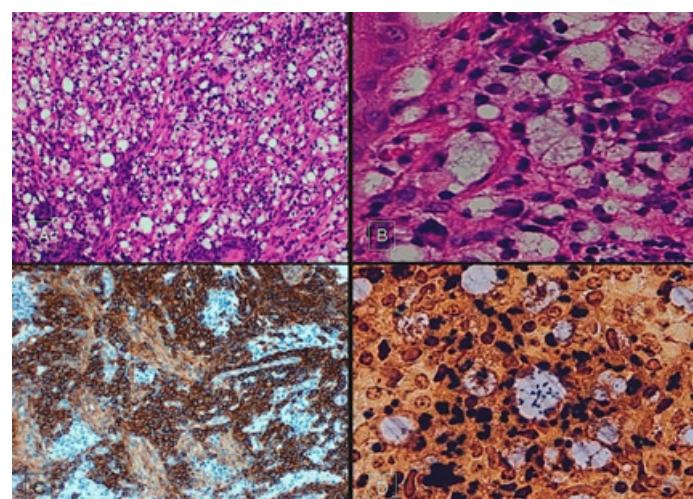


Figura 2. A, Fase proliferativa/granulomatosa con denso infiltrado crónico linfoplasmocitario rico en células de Mikulicz (HE 10x) B, Células histiocitarias de citoplasmas claros con estructuras bacilares intracelulares "células de Mikulicz" (HE 40x) C, Infiltrado rico en células plasmáticas maduras con inmunopexpresión positiva con CD138 (CD138 10x) D, Bacilos intracitoplasmáticos en células de Mikulicz puestos con mayor realce con técnica de plata (Warthin - Starry 40x).

- sAg negativo AntiHBc positivo, AntiHBs positivo (32).
- Cultivo de esputo: Desarrollo de flora orofaríngea. No se observan BAAR. No desarrollo de micobacterias.
  - Radiografía de tórax: Índice cardiotorácico normal. No imagen de infiltrado ni condensaciones.
  - TAC de senos paranasales (Figura 3): Ocupación por tejidos blandos de ambas fosas nasales, provocando ex-

pansión de dichas fosas, así como desmineralización y pérdida de definición de los cartílagos de los cornetes. Tabique nasal desplazado hacia la izquierda. Lesiones polipoideas.

Se remite de nuevo a ORL para limpieza quirúrgica y toma de muestras para estudio microbiológico y el paciente no vuelve a consulta hasta 2015.

### Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial inicial incluiría infecciones por hongos, enfermedades granulomatosas del tipo tuberculosis, sarcoidosis, lepra, vasculitis, granulomatosis de Wegener o de carcinoma verrucoso así como carcinoma basoocular y otras infecciones como leishmaniasis mucocutánea, rinoesporidiosis, esporotricosis, blastomicosis y paracoccidioidomicosis.

### Evolución

El paciente no acudió a revisión, ya que tuvo que desplazarse por motivos laborales y se perdió el seguimiento. Tres años después reaparece en consulta con el mismo problema. No está claro si ha seguido tratamiento.

Ha sido valorado de nuevo por ORL, tomando en esta ocasión muestras para estudio microbiológico, donde se aíslan *Staphylococcus aureus* y *Klebsiella rhinoescleromatis*. Cultivo negativo para micobacterias. Ambos patógenos son sensibles, según antibiograma, a Ciprofloxacino, por lo que se decide tratamiento con este antibiótico, a dosis de 500mg cada 12 horas durante 6 meses, seguimiento estrecho con A. Primaria para vigilar tolerancia y adherencia al mismo.

### Diagnóstico final

Los datos tanto microbiológicos como anatopatológicos característicos apuntan efectivamente hacia un Rinoescleroma.

### Discusión

El rinoescleroma es una infección crónica granulomatosa rara que es un diagnóstico a tener en cuenta en países subdesarrollados o pacientes inmigrantes de dichas regiones que presenten inflamación pseudoneoplásica con obstrucción crónica de vías respiratorias altas.

Es endémica en África, Oriente medio, América central y Sudamérica, Europa central y del este, China, India e Indonesia.

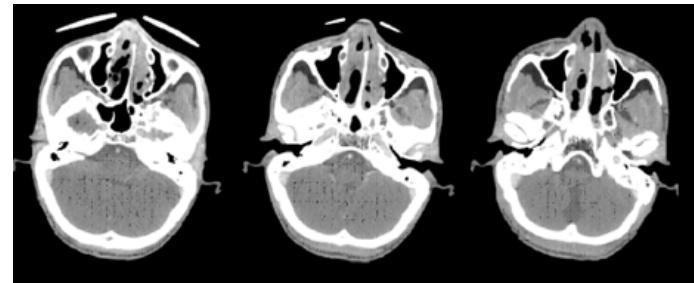


Figura 3. Tomografía computizada. Planos axiales de senos paranasales. Masa de material isoatenuado con los tejidos blandos en ambas fosas nasales, con extensión al orificio nasal externo y asimetría en la neumatización de ambos agujeros.

El agente etiológico implicado es *Klebsiella rhinoescleromatis*, un bacilo gram negativo encapsulado, que puede formar esporas en circunstancias anaerobias y excretar una exotoxina que hace progresar el escleroma en ausencia de bacilos viables. El periodo de incubación y la contagiosidad no se conocen con precisión, aunque suele haber antecedentes de exposición prolongada. La infección comienza en la mucosa nasal, subepitelial, desde donde se extiende a estructuras vecinas. Si bien se creía que su afectación se limitaba a nariz y tracto respiratorio superior, se han descrito casos donde hay afectación de faringe, nasofaringe, cavidad oral, senos paranasales (sobre todo el seno maxilar), órbita (que puede acarrear una invasión intracraneal), laringe, tráquea y bronquios. La afectación nasal aparece en el 95-100% de los casos.

Los síntomas pueden aparecer hasta 10 años antes de que se realice un diagnóstico firme y pueden ir, según la localización afecta, desde obstrucción nasal leve hasta disfagia o dificultad respiratoria franca, incluso asfixia.

Se han descrito varios factores predisponentes como, por ejemplo, unas condiciones higiénicas deficientes, vivir en zonas rurales superpobladas, hacinamiento o estados nutricionales carenciales, como anemia ferropénica, aunque debe de coexistir una cierta susceptibilidad por parte del huésped.

Podemos distinguir tres etapas progresivas, aunque solapables, según la clínica del rinoescleroma:

La primera etapa, exudativa o catarral, caracterizada por la abundancia de PMN y restos celulares. Los síntomas imitan a un resfriado común, aunque con frecuencia, los pacientes presentan además una secreción nasal purulenta y maloliente. Suele durar varios meses y el diagnóstico es difícil, de hecho es en esta etapa donde más frecuentemente se demora. Tanto el examen como la biopsia pueden ser inespecíficos en esta etapa.

La segunda etapa es de proliferación (hipertrófica, granulomatosa), donde aparecen nódulos granulomatosos, deformidades y dificultad respiratoria por la obstrucción de

las cavidades nasales. Esta etapa dura de meses a años y los síntomas están relacionados con las estructuras afectadas, normalmente asociadas a la obstrucción nasal. Se observarán linfocitos, abundantes células plasmáticas con cuerpos de Russell y las denominadas células de Mikulicz, en cuyo citoplasma hay granulaciones gramnegativas, características del rhinoscleroma.

La tercera etapa sería la cicatricial, caracterizada por la formación de tejido fibrótico, con gran cantidad de tejido conectivo y escasez de células de Mikulicz y células plasmáticas.

El diagnóstico de rinoescleroma se basa en el aislamiento, bien en una muestra de tejido nasal o en hemocultivo de *Klebsiella rhinoscleromatis* y en la demostración de células de Mikulicz en el estudio histológico, si bien sólo el 50-60% de los casos se confirman con estos métodos.

En el TAC aparecerán masas de partes blandas homogéneas e irregulares, con deformación nodular, que no realzan con contraste, y de bordes definidos que no invaden planos adyacentes.

Las remisiones y las recaídas suelen ser frecuentes, siendo la remisión espontánea rara. El tratamiento va a depender del estadio en el que esté la enfermedad y la cirugía quedará reservada para la toma de biopsias y la reconstrucción de la vía aérea en las lesiones obstructivas (a veces es necesaria hasta una traqueostomía).

Como la tasa de recidiva es grande, se aconseja tratamiento antibiótico de larga duración. El uso de estreptomicina, doxiciclina/tetraciclina, cefalosporinas de segunda y tercera generación, fluoroquinolonas, rifampicina y sulfonamidas han demostrado buenos resultados. Ciprofloxacino es un antibiotico con buena penetración tisular, amplio espectro antibacteriano y escasos efectos secundarios. Pueden, además, ser eficaces antibióticos de uso tópico, como pomada de rifampicina al 3%. La duración del tratamiento puede ir desde 6 semanas a 6 meses, hasta que los cultivos y el examen histológico se negativicen.

La mortalidad relacionada con el rinoescleroma es muy baja y suele ser consecuencia de la obstrucción al flujo aéreo o por complicación de alguna intervención correctora.

### Bibliografía

1. Bailhache A, Dehesdin D, François A, Marie J-P, Choussy O. Rhinoscleroma of the sinuses. Rhinology. 2010; 46: 338–41.
2. Maguina C, Escalante CJ, Plenge OF, Centeno J, Guerra H, Montoya M, et al. Rhinoscleroma: eight peruvian cases. Rev Inst Med Trop S Paulo. 2006; 48: 295–9.
3. Abalkhail A, Satti MB, Uthman MA, Al Hilli F, Darwishi A, Satir A. Rhinoscleroma: a clinicopathological study from the Gulf region. Singapore Med J. 2007; 48: 148-51.
4. Hart AC, Rao KS. Rhinoscleroma. J Med Microbiol. 2000; 49: 395–6.
5. Talwar A, Patel N, Chen L, Shah R, Margouleff D. Rhinoscleroma of the tracheobronchial tree: bronchoscopic, PET, and CT correlation. Indian J Chest Dis Allied Sci. 2008; 50: 225–8.
6. Kim RN, Han J, Kwon YT. Nasal Rhinoscleroma in a nonendemic area: a case report. J Korean Med Sci. 2003; 18: 455–8.
7. Razek AAKA, Elasfour AA. MR Appearance of Rhinoscleroma. AJNR Am J Neuroradiol. 2008; 29: 575–8.
8. Mukara BK, Munyarugamba P, Dazert S, Löhler J. Rhinoscleroma: a case series report and review of the literature. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2014; 271: 1851–6.
9. Navazo Eguía AL, García Vicario F. Rhinoscleroma. Acta Otorrinolaringol Esp. 2010; 61:160–2.

# Masa tumoral colónica con final feliz

López Montesinos, I; Lozano Salazar, AD;  
García Escudero, A; Domínguez Castellano, A.  
Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío. Sevilla.

## Caso clínico

Se presenta el caso de un varón de 41 años, sin alergias a medicamentos conocidas. Como antecedentes personales destaca hipertensión arterial y asma extrínseco. Realiza tratamiento habitual con enalapril/hidroclorotiazida desde hace 3 años.

El paciente acude al servicio de Urgencias de nuestro centro en Octubre de 2014 por presentar desde hace 4 días dolor a nivel de fosa ilíaca derecha. El dolor es de intensidad moderada y mejora parcialmente con analgesia habitual. No se atenúa/exacerba con la ingesta de alimentos y/o los movimientos posturales ni se acompaña de otros síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea y/o estreñimiento) ni sistémicos ( fiebre, pérdida de peso, astenia, etcétera).

A la exploración física presenta un buen estado general, está estable hemodinámicamente, afebril y eupnélico respirando aire ambiente. No se objetivan signos de deshidratación ni lesiones cutáneo-mucosas. La exploración neurológica y cardiopulmonar es anodina.

A nivel abdominal se palpa masa no dolorosa en flanco derecho de consistencia dura, adherida a planos profundos. Las pruebas complementarias revelaron una leucocitosis de 11930/ $\mu$ L con eosinofilia de 1500/ $\mu$ L y PCR de 37.41 mg/l, como únicos valores destacables. La TAC abdominal informó de un engrosamiento a nivel de colon ascendente que producía estenosis de la luz, de probable origen neoplásico, sin evidencia de adenopatías pélvicas ni retroperitoneales. Se completó estudio con colonoscopia, visualizándose a nivel de colon ascendente una lesión de crecimiento intraluminal, ulcerada y sangrante al tacto. Se tomaron biopsias objetivando cambios inflamatorios inespecíficos, sin signos histológicos de malignidad.

## Diagnóstico diferencial

Nos encontramos ante un paciente joven con una masa abdominal de reciente aparición. No tiene antecedentes familiares relevantes ni factores predictores de enfermedad neoplásica colónica. Por otra parte, el cuadro actual es de curso subagudo y no se asocian datos clínicos sugestivos de malignidad como pérdida ponderal o alteración del hábito

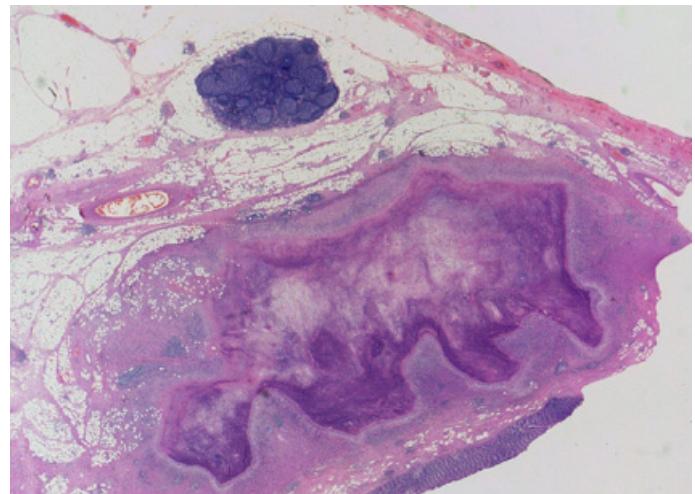


Figura 1. Imagen panorámica que muestra lesión necrotizante submucosa, geográfica, que se extiende al tejido adiposo perivisceral. Se observa un ganglio linfático con hiperplasia folicular (HE, aumento original 0.3x).

intestinal. No obstante, parece razonable establecer como primera posibilidad diagnóstica la sospecha de neoplasia de colon. Otra patología a tener en cuenta podría ser la enfermedad inflamatoria intestinal.

Desde el punto de vista de las enfermedades infecciosas, no debemos olvidar la actinomicosis intestinal como causa de masa abdominal. Por otra parte, en el caso de nuestro paciente, la presencia de eosinofilia en sangre periférica, que si bien podría ser atribuida al antecedente de asma extrínseco, nos obliga a descartar una parasitosis. Por último, y aunque menos probable, se podría valorar también la posibilidad de tuberculosis intestinal.

## Evolución

Ante la sospecha de un proceso neoformativo, se decidió intervención quirúrgica. Se practicó hemicolectomía derecha, sin incidencias. El diagnóstico anatomopatológico fue de proceso inflamatorio granulomatoso, focal, necrotizante, en empalizada, con eosinofilia intensa, compatible con anisakiasis colónica invasiva (Figura 1-2). El paciente fue derivado a consultas externas de enfermedades infecciosas. Haciendo una anamnesis dirigida, refería consumir pescado poco cocinado casi a diario. Se solicitó serología IgE frente Anisakis, resultando ésta positiva (3.59 kUA/l) y se inició tratamiento con albendazol 400 mg/12h durante

21 días. En la revisión realizada tras finalizar tratamiento el paciente estaba asintomático y sin eosinofilia.

### Diagnóstico final

Anikasisis colónica invasiva

### Discusión

El primer caso de anikasisis fue descrito por primera vez en 1876, pero no fue hasta 1960 cuando el parásito fue identificado por Van Thiel<sup>1</sup>. El *Anisakis* es un nematodo de distribución mundial que parasita en su forma adulta a mamíferos marinos. Los huevos son expulsados con las heces del animal (primera fase larvaria), los cuales son ingeridos por pequeños crustáceos tipo plancton (segunda fase larvaria) que a su vez son ingeridas por peces y cefalópodos (tercera fase larvaria). El ser humano al consumir estos peces o cefalópodos es parasitado, comportándose como hospedador accidental.

La mayoría de las infecciones humanas son causadas por *Anisakis simplex* u *Pseudoterranova decipiens*. La infección ocurre comúnmente entre consumidores de pescado crudo o poco cocinado. De los 20.000 casos reportados en todo el mundo, más del 90% ocurren en Japón. La mayoría del resto de casos se han descrito en áreas costeras de Holanda, Alemania, Francia y España<sup>2</sup>.

Clínicamente se describen cuatro formas de anikasisis: gástrica, intestinal, extra intestinal o alérgica. La anikasisis intestinal suele desarrollarse varios días después de la ingesta del pescado infectado, en forma de dolor y distensión abdominal. Puede asociar una masa inflamatoria palpable que puede causar obstrucción intestinal. La diarrea con productos patológicos puede ser otra manifestación. Mientras que en Japón la forma clínica predominante es la gástrica, en los países Europeos es la intestinal. El íleo distal es el tramo que se afecta con mayor frecuencia, aunque ocasionalmente, pueden darse formas colónicas<sup>2</sup>. En el caso de nuestro paciente, éste presenta una clínica típica intestinal, con la singularidad de la afectación a nivel de colon ascendente. Cabe plantear posibilidad de invaginación intestinal secundaria a la lesión inflamatoria. Esto es una eventualidad bastante rara, habiéndose descrito hasta el año 2010 sólo 11 casos en la literatura inglesa y japonesa<sup>3</sup>. En cuanto al diagnóstico, la historia de consumo reciente de pescado crudo o poco cocinado junto con dolor abdominal orienta el cuadro. La visualización de la larva por endoscopia o en la pieza de anatomía patológica otorga el diagnóstico definitivo. En nuestro caso, en el informe anatomo patológico se especifica que no se observan restos

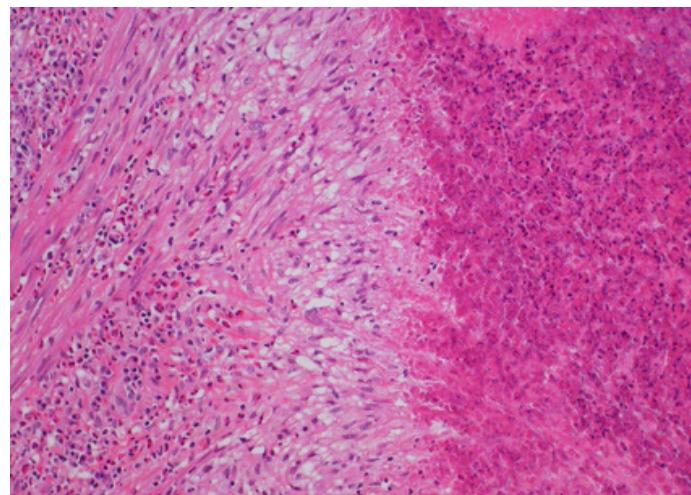


Figura 2. Detalle de la necrosis, empalizada histiocitaria e infiltrado eosinofílico (HE aumento original 20X).

helmínticos. No obstante, este hecho no excluye el diagnóstico, ya que según se ha descrito en la literatura previa<sup>4</sup>, fisiopatológicamente, a partir de los 7 días de la ingesta, se empiezan a formar granulomas y lesiones ulcerosas y tras unas 2 semanas, tiene lugar la pérdida del parásito, mientras que la inflamación y ulceración se perpetúa.

Por otra parte, los test serológicos también pueden ser útiles para el diagnóstico. Los pacientes con infección por *Anisakis* presentan típicamente una elevación inicial de anticuerpos IgM anti-*Anisakis simplex* que tras el primer mes se transforman a otros isótipos (IgG, IgA e IgE)<sup>5</sup>.

En cuanto al tratamiento, la extracción temprana de la larva a través de endoscopia es la terapia de elección. La retirada quirúrgica es otra opción, principalmente, en aquellos casos en los que ocurren complicaciones como la obstrucción intestinal. En el caso de que se opte por un tratamiento conservador, algunas evidencias sugieren que el tratamiento con albendazol (400 – 800 mg/día durante 6 – 21 días) puede ser eficaz<sup>1</sup>.

**Bibliografía**

1. Valls A, Pascual CY, Martín Esteban M. Anisakis y anisakiosis. Allergologia et Immunopathologia 2003; 31: 348-55.
2. Natasha S. Hochberg, Davidson H. Hamer. Anisakidosis: Perils of the Deep. Clinical Infectious Diseases 2010; 51: 806–12.
3. Miura T, Iwaya A, Shimizu T, Tsuchiya J, Nakamura J, Yamada S et al. Intestinal anisakiasis can cause intussusception in adults: An extremely rare condition. World Journal of Gastroenterology 2010; 16: 1804-7.
4. Audicana MT, Kennedy MW. Anisakis simplex: from Obscure Infectious Worm to Inducer of Immune Hypersensitivity. Clinical Microbiology Reviews 2008; 21: 360–79.
5. Nieuwenhuizen, Lopata A. Anisakis – A food-borne parasite that triggers allergic host defences. International Journal for Parasitology 2013; 43: 1047-57.

# Paciente natural de Rumanía con fiebre de 2 meses de evolución, tos y artromialgias

Rodríguez Rodríguez, JP; Pousibet Puerto, J;  
García Jerez, MA; Salas Coronas, J.  
Hospital de Poniente. El Ejido, Almería.

## Caso clínico

Paciente varón de 42 años de edad, natural de Rumanía, que reside en España desde hace 10 años. Trabaja en la construcción, y por este motivo cambia su residencia a Guinea Ecuatorial durante el último año, realizando viajes a España con periodicidad semestral. Entre sus antecedentes destaca ser fumador de 20 cigarrillos/día y beber unos 20 gramos de etanol diarios. Además fue vacunado de tuberculosis en la infancia.

Durante su estancia en África permanece prácticamente asintomático salvo por un episodio de malaria diagnosticado y tratado de forma ambulatoria (no realizaba quimioprofilaxis frente a esta enfermedad). No había tenido contacto con animales, bebido agua no embotellada, consumido productos lácteos locales ni tampoco había realizado baños en agua dulce.

Después de un año regresa a España por segunda vez, y tras permanecer en nuestro país siete días, viaja a Rumanía para visitar a sus familiares. A la semana de llegar a su país de origen comienza con un cuadro pseudogripal consistente en fiebre y artromialgias, tos escasamente productiva, sin expectoración purulenta, dolor torácico pleurítico en hemitórax derecho, sudoración nocturna, astenia y pérdida de unos 5 kilogramos (kg) de peso.

Tras permanecer un mes en Rumanía regresa a España. A su llegada consulta en Atención Primaria por persistencia de la sintomatología. Realiza tratamiento con amoxicilina-clavulánico durante siete días, pero ante la ausencia de mejoría acude a nuestro centro hospitalario.

A la exploración física se observaba un hábito asténico, eupneico, con temperatura axilar de 39°C, tensión arterial de 93/60 mmHg, frecuencia cardíaca a 90 lpm y saturación de oxígeno basal del 97%. Peso: 55 kg. Presentaba muguet orofaríngeo y no se palpaban adenopatías periféricas. La auscultación cardíaca fue normal, pero en la respiratoria se apreciaba disminución del murmullo vesicular en ambas bases pulmonares con crepitantes húmedos en la base derecha. El abdomen era blando a la palpación, no doloroso, con ligera hepatomegalia de borde liso, sin masas, ni signos de irritación peritoneal. Miembros inferiores sin edemas ni datos de trombosis venosa profunda. La exploración neurológica fue normal.

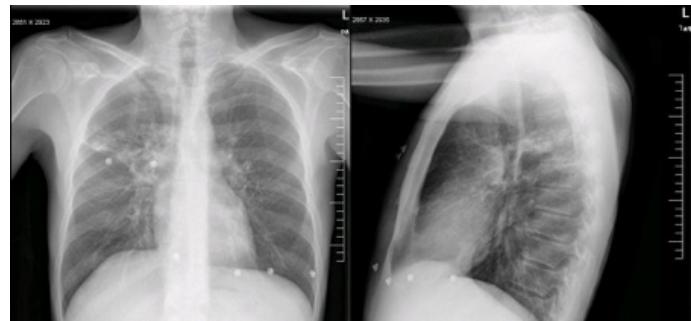


Imagen 1. Radiografía de tórax al ingreso: Infiltrado en lóbulo superior derecho con atelectasia asociada.

Las pruebas complementarias iniciales fueron:

- Hemograma: Hemoglobina 6.9 mg/dL, Hematócrito 21.3%, VCM 92.8 fl, MCH 30.2 pg, Plaquetas 112.000/mm<sup>3</sup>, Leucocitos 4.770/mm<sup>3</sup> (Neutrófilos 56.3%, Linfocitos 22.9%, Eosinófilos 0.9%).
- Bioquímica: Glucemia 58 mg/dL, Creatinina 0.45 mg/dL, Sodio 135 meq/L, Potasio 4 meq/L, Urea 28 mg/dL, ALT 10 UI/L, AST 20 UI/L, LDH 274 UI/L, Proteína C Reactiva 18.53 mg/dL.
- Coagulación: normal.
- Radiografía de tórax: Infiltrado en lóbulo superior derecho con atelectasia asociada (Imagen 1).
- Electrocardiograma: ritmo sinusal a 100 lpm, con eje normal y sin alteraciones de la conducción ni de la repolarización ventricular.

## Diagnóstico diferencial

En resumen, se trata de un paciente que consulta por síndrome febril, artromialgias y deterioro del estado general de un mes de evolución, con clínica infectiva respiratoria asociada. En las pruebas complementarias analíticas se detecta la presencia de anemia, trombopenia e hipoglucemia; así como un infiltrado en lóbulo superior derecho en la radiografía de tórax. Destaca en la anamnesis el antecedente epidemiológico de regreso a España tras larga estancia en Guinea Ecuatorial 6 semanas antes y que no había realizado quimioprofilaxis antipaludica.

El diagnóstico diferencial inicial se debe centrar en torno a síndrome febril en paciente procedente de área tropical

(Tabla 1), prestando especial atención a aquellas etiologías causantes de afectación pulmonar.

La enfermedad más importante a descartar en viajeros con fiebre al regreso del trópico es la malaria<sup>1</sup>, más aún si el paciente proviene de una zona endémica como es África Subsahariana. En algunas series la malaria supone hasta el 30% de los cuadros febriles en viajeros procedentes de esa región del mundo. Con frecuencia, los pacientes presentan además sintomatología inespecífica como dolor abdominal, diarrea, clínica miccional o respiratoria, en este último caso, simulando infecciones del tracto respiratorio inferior<sup>2</sup>. La malaria grave puede presentar infiltrados pulmonares tanto por la propia enfermedad como por sobreinfección bacteriana (malaria complicada). Las manifestaciones hematológicas son frecuentes, detectándose la presencia de anemia en un 41% de los casos y trombopenia en 62-83%. La hipoglucemia (definida como glucemia menor a 40 mg/dl) está recogida como uno de los criterios de gravedad de la malaria importada<sup>3</sup>.

Si estudiamos los casos de fiebre en viajeros al regreso del trópico, el 11% de ellos presentan clínica de infección respiratoria. En el estudio etiológico de neumonías del viajero, se deben considerar las infecciones virales, bacterianas (siendo frecuentes las etiologías atípicas), tuberculosis, síndrome de Löeffler, paragonimiasis, fiebre Q, coccidiomicosis, melioidosis y malaria<sup>1</sup>.

En nuestro paciente decidimos realizar estudios para descartar tuberculosis pulmonar, ya que presentaba un infiltrado en lóbulo superior del pulmón derecho sugerente y un cuadro constitucional asociado que podrían ser compatibles con este diagnóstico. Para viajeros con largas estancias como es este caso, la incidencia de tuberculosis puede ser tan alta como para los residentes de los países endémicos<sup>4</sup>.

Se han descrito casos de melioidosis con afectación pulmonar con lesiones y cavidades en lóbulos pulmonares superiores semejantes a los de la tuberculosis, pero esta patología es endémica de Sudeste Asiático y Oceanía.

La histoplasmosis también produce afectación pulmonar y es endémica en algunas zonas de África (además de en América y algunas regiones de Asia) pero nuestro paciente no refería actividades en grutas ni ruinas, que es la forma más habitual de inhalación de esporas.

La fiebre tifoidea también puede acompañarse de clínica respiratoria, aunque el paciente negaba consumo de agua no tratada, y tampoco presentaba clínica abdominal.

No presentaba eosinofilia, que en un paciente con fiebre y clínica respiratoria nos hubiese orientado inicialmente a sospechar helmintiasis.

Los hantavirus producen también fiebre y afectación res-

DIAGNÓSTICO	MacLean et al. N=587 (1994)	Doherty et al N=195 (1995)	O'Brien et al N=587 (2001)
Malaria	32%	42%	27%
Infección respiratoria	11%	2,6%	24%
Hepatitis viral	6%	3%	3%
Infección gastrointestinal	4.5%	6,5%	14%
Infección urinaria	4%	2,6%	2%
Dengue	2%	6%	8%
Fiebre tifoidea	2%	2%	3%
Mononucleosis infecciosa	2%	0,5%	0,4%
Tuberculosis	1%	2%	1%
Rickettsiosis	1%	0,5%	2%
Absceso hepático amebiano	1%	0%	0%
Faringitis	1%	2%	0%
Meningitis	1%	1%	1%
Infección aguda por VIH	0,3%	1%	0,4%
Miscelánea	6,3%	5%	5,2%
No diagnosticadas	25%	25%	9%

Tabla 1. Principales causas de fiebre a la vuelta del trópico<sup>1</sup>.

piratoria, pero su evolución suele ser rápida a un distrés severo.

Otra etiología a considerar es el síndrome del viajero de la clase turista, ya que el tromboembolismo puede cursar como fiebre aislada (14% de los casos).

Respecto al estudio del síndrome febril a la vuelta del trópico, es esencial recoger en la historia clínica las exposiciones y actividades de riesgo que puedan asociarse a infecciones potenciales.

En nuestro caso, nuestro paciente no refería haberse bañado en zonas de agua dulce (ríos, lagos...) en Guinea Ecuatorial, por lo que la esquistosomiasis (fiebre de Katayama) y la leptospirosis son menos probables.

Negaba haber tenido contactos sexuales de riesgo que orientasen a infección aguda por VIH, o a la transmisión de otras ETS. Tampoco había consumido lácteos no higienizados, que nos hiciesen sospechar fiebre por brucellosis. No había presentado exantemas (que orientasen a infección por *Rickettsias* ni *Borrelia*), rash cutáneo o manifestaciones hemorrágicas (que hiciesen sospechar dengue o algún otro virus hemorrágico).

### Evolución

Con los anteriores datos clínicos, epidemiológicos y analíticos orientativos se realizan de forma paralela:

- Test de diagnóstico rápido de malaria (Antígenos pan-malárico y de *P. falciparum*): positivos.
- Frotis (extensión fina): microcitosis, leve trombopenia,

parásitos intraeritrocitarios compatibles con *Plasmodium falciparum* y formas extraeritrocitarias (gametos) aislados. Grado de parasitemia: 8-10%.

Ingresa en UCI con diagnóstico de Malaria por *P. falciparum* con criterios de gravedad, realizándose tratamiento intravenoso (iv) con artesunato (4 dosis de 180 mg a las 0, 12, 24 y 48 horas). A las 24 horas el paciente se encontraba afebril y la parasitemia era del 0.01% (indetectable a las 48 horas).

Posteriormente se traslada a planta de Medicina Interna, estando resuelto ya el cuadro de fiebre y artromialgias, donde completa tratamiento de forma secuencial con 3 comprimidos de Eurartesim® oral durante 3 días (120 mg/día de piperaquina + 960 mg de dihidroartemisinina). Además de lo referido anteriormente, desde que el paciente ingresó en Urgencias del hospital se tomaron medidas de aislamiento respiratorio, ya que se sospechó la posibilidad de una infección tuberculosa pulmonar. Se inició tratamiento con ceftriaxona 2 gr/24 horas intravenoso ante la posibilidad de tratarse de una malaria complicada con proceso neumónico, y posteriormente se modificó a piperasicina-tazobactam 4 gr/8h iv ante los hallazgos en TAC solicitado en la planta de Medicina Interna que mostró la presencia de una neumonía cavitada en lóbulo superior derecho.

El Mantoux fue negativo (0 mm) y a pesar de inducir el esputo, solo se obtuvo una muestra en la que la baciloscopía resultó negativa. Se solicitó la realización de una fibrobroncoscopia, demostrándose la presencia de *Mycobacterium tuberculosis* en el broncoaspirado.

Inició tratamiento antituberculoso con rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol (RHZE) ajustado al peso (450/225/1.200/825 mg al día) con buena tolerancia, suspendiéndose el tratamiento antibiótico. Permaneció ingresado las 3 primeras semanas de tratamiento en aislamiento respiratorio por imposibilidad de realizarlo en domicilio. Durante el ingreso se recibieron otros resultados analíticos:

- Serologías de VIH, VHB, VHC, sífilis, *Strongyloides* y *Schistosoma*: negativas.
- Hemocultivos: negativos.
- Estudio de microfilarias en sangre (test de saponina): negativo.
- Parásitos en heces (3 muestras) y orina (1 muestra) con técnicas de concentración: negativas.

Tras 2 meses de tratamiento con 4 fármacos, el paciente presentó una evolución clínica favorable, estando asintomático en la revisión por consultas externas, con una ga-

nancia ponderal de 8 kg. También se apreció una notable mejoría analítica y radiológica. Continuó tratamiento con rifampicina e isoniazida 4 meses más al no detectarse mutaciones de resistencias a dichos fármacos y recibirse el antibiograma del cultivo de micobacterias que no mostró resistencia a ninguno de los fármacos de primera línea testados.

En el seguimiento tampoco se objetivaron efectos secundarios debidos al tratamiento con derivados de la artemisina, como hepatitis y sobre todo, anemia hemolítica secundaria a la administración del artesunato.

### Diagnóstico final

- Paludismo por *Plasmodium falciparum* con criterios de gravedad (parasitemia del 8-10%).
- Tuberculosis pulmonar.

### Discusión

La malaria es la primera enfermedad parasitaria a nivel mundial. Está producida por 6 especies distintas del género *Plasmodium* (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale wallikeri*, *P. ovale curtisi*, *P. malariae* y *P. knowlesi*), variando en función del área geográfica implicada. La especie más frecuente a nivel global es *P. falciparum*<sup>3</sup>.

Los síntomas más frecuentes son la fiebre, la cefalea y las artromialgias. En el 16-33% de los casos existe esplenomegalia. El hallazgo analítico más frecuente y precoz es la trombopenia, que está presente hasta en el 80-85% de los pacientes<sup>2,3</sup>.

En nuestro país, la mortalidad global en viajeros se sitúa en torno al 2-3 %, siendo menor en pacientes semi-inmunes. El retraso diagnóstico y terapéutico son factores de mal pronóstico. En todo enfermo que regresa de zona endémica, presente fiebre o no, se debe descartar malaria de forma precoz. Inicialmente se debe realizar un frotis (grueso o fino) y en paralelo un test de diagnóstico rápido. El “estándar oro” sigue siendo la gota gruesa, que es la técnica más sensible, pero requiere de microscopistas expertos. La extensión fina es menos sensible, pero más específica para identificar la especie e infecciones mixtas y cuantificar la parasitemia<sup>3</sup>.

El cuadro se considera malaria grave si cumple alguno de los criterios de gravedad de la OMS (Tabla 2). La actitud terapéutica es distinta en función de la especie y la gravedad o no. El paludismo grave por *P. falciparum* debe tratarse con artesunato iv con un mínimo de 3 dosis en las primeras 24 horas y hasta que se tolere la vía oral, ya que es un fármaco más seguro y eficaz que la quinina. El tratamiento

Tipo	Criterios
Clínicos	Alteración del nivel de conciencia (no explicable por otras causas).
	Postración (que le impide andar o sentarse sin ayuda).
	Convulsiones (>2 crisis comiciales en 24 h).
	Insuficiencia respiratoria aguda ( $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ con $\text{FiO}_2 21\%$ ).
	Shock (PAS $< 70 \text{ mmHg}$ a pesar de reposición de volumen).
	Ictericia asociada a lesión de órgano diana (bilirrubina $> 2.5 \text{ mg/dl}$ ).
	Sangrado espontáneo (sin otra causa atribuible).
Analíticos y radiológicos	Hipoglucemia ( $40 \text{ mg/dl}$ ).
	Acidosis metabólica ( $\text{pH} < 7.30$ o bicarbonato $< 15 \text{ mmol/l}$ ).
	Anemia normocítica grave ( $\text{Hb} < 15\%$ , $\text{Hto} < 15\%$ ).
	Hemoglobinuria (Presencia de hemoglobina en orina).
	Hiperlactacidemia ( $> 5 \text{ mmol/l}$ o $> 45 \text{ mg/dl}$ ).
	Insuficiencia renal aguda (Creatinina sérica $> 3 \text{ mg/dl}$ ).
	Edema agudo de pulmón o síndrome de distrés respiratorio agudo.
Parasitológicos	Hiperparasitemia ( $> 2.5\%$ en personas no inmunes).

Tabla 2. Criterios de gravedad de la malaria importada (OMS)<sup>3</sup>.

se completa con un segundo fármaco por vía oral, recomendándose dihidroartemisina-piperaquina o autuovacona-proguanil<sup>3</sup>.

El tratamiento de la malaria grave debe realizarse en una Unidad de Cuidados Intensivos para el manejo de posibles complicaciones<sup>3</sup>. Como efecto adverso más importante del tratamiento con artesunato se han descrito casos de anemia hemolítica alrededor de los 14 días tras el inicio del tratamiento, por lo que se recomienda seguimiento clínico y analítico durante la hospitalización, y a las 2 y 4 semanas después de su administración<sup>3,5</sup>.

La tuberculosis es una enfermedad cosmopolita que afecta a millones de personas en todo el mundo, íntimamente ligada a la pobreza. La sintomatología puede ser muy inespecífica, sirviendo de guía los síntomas respiratorios<sup>6</sup>. El diagnóstico se basa en el aislamiento microbiológico de *M. tuberculosis*. La radiografía es muy sensible para las formas pulmonares y puede dar cualquier patrón. Una radiografía de tórax normal descarta la enfermedad en más del 95% de los adultos inmunocompetentes. La identificación se realiza con baciloskopias seriadas y cultivo. Se deben investigar mutaciones de resistencia para fármacos de primera línea<sup>4</sup>.

Las últimas recomendaciones consideran iniciar tratamiento antituberculoso con 4 fármacos (RHZE) por el aumento de resistencias al mismo. En ausencia de las mismas se podría iniciar con 3 (RHZ). La fase de inducción dura 2 meses, completándose con RH durante 4 meses más. En los casos de afectación ósea o de SNC se aconseja

mantener al menos un año el tratamiento. Se deben monitorizar las posibles toxicidades y efectos adversos de los fármacos<sup>4</sup>.

Algunos autores han descrito que la malaria disminuye la respuesta inmune tanto celular como humorar del hospedador frente a *M. tuberculosis*, lo que explicaría un manejo más complejo de la infección<sup>7</sup>.

#### Como conclusiones importantes

- En todo paciente con fiebre procedente de área tropical ha de descartarse la malaria.
- La malaria con criterios de gravedad debe ser tratada en una Unidad de Cuidados Intensivos.
- El tratamiento de primera elección son los derivados de la artemisinina. En el caso de la malaria grave, debe emplearse artesunato intravenoso seguido de una pausa estándar de tratamiento oral.
- La tuberculosis puede ir asociada a un cuadro de malaria. El diagnóstico y tratamiento es el mismo que en pacientes no infectados, a pesar de que se han descrito mecanismos inmunológicos que pueden occasionar un manejo más difícil de la infección.

**Bibliografía**

1. Aparicio PT, Torrus D, Treviño B, Zubero Z, Lopez-Velez R. Guías de aproximación al viajero con fiebre al regreso del trópico. Guías Clínicas SEIMC 2006.
2. World Health Organization (WHO). Malaria rapid diagnostic test performance: results of WHO product testing of malaria RDTs: round 4 (2012). 140 pgs. ISBN 978 92 4 150472 0
3. Muñoz J, Rojo-Marcos G, Ramirez-Olivenza G, Salas-Coronas J, Treviño B, Perez Arellano JL, et al. Diagnóstico y tratamiento de la malaria importada en España: recomendaciones del Grupo de Trabajo de Malaria de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEMTSI). Enferm Infect Microbiol Clin 2015; 33: e1-e13
4. Gonzalez-Martín J, Garcia-Garcia JM, Anibarro L, Vidal E, Esteban J, Blanquer R, et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. Enferm Infect Microbiol Clin 2010; 28: 297.e1–297.e20.
5. Jauréguiberry S, Ndour PA, Roussel C, Ader F, Safeukui I, Nguyen M, et al. Post-artesunate delayed hemolysis is a predictable event related to the lifesaving effect of artemisinins. Blood 2014; 124: 167–75.
6. WHO. Global tuberculosis report 2013. World Health Organization, Geneva; 2013.
7. Wiwanitkit V. Co-infection between tuberculosis and malaria: A consideration on interaction of molecules and pathogenesis. J Vector Borne Dis 2006; 43: 195–7.

# Paciente de 46 años que consulta por fiebre y eosinofilia al regreso de un viaje a Etiopía

Pousibet-Puerto, J; Cuenca-Gómez, JA;  
Rodríguez-Rodríguez, JP; Salas-Coronas, J.  
Hospital de Poniente. El Ejido. Almería.

## Caso clínico

Se trata de una paciente española, médico de profesión, que consulta por fiebre al regreso de un viaje por Etiopía. Entre los antecedentes personales sólo destacan ser fumadora de 10 cigarrillos/día, y dos episodios varios años antes de pielonefritis aguda. Previamente a este viaje había estado en dos ocasiones en Nepal (2 y 3 años antes) que habían cursado sin incidencias.

Cuarenta días antes de la fecha de la primera consulta había regresado de un viaje programado por Etiopía con guía, junto con otros 13 excursionistas de diversas nacionalidades. Visitaron fundamentalmente zonas rurales practicando senderismo por las Montañas Simiens en la zona de Gondar, al norte del país. Como actividades de riesgo realizadas durante el viaje destacaron el consumo de agua no embotellada y de productos lácteos locales, caminó descalza por el terreno, tuvo contacto con animales (cabras, vacas y perros) y se bañó en ríos y pozas de la zona (imagen 1).

La paciente acudió un mes antes del viaje a la consulta de Vacunación Internacional. Realizó quimioprofilaxis frente al paludismo con atovacuona-proguanil y ya se encontraba correctamente vacunada frente a VHA, VHB, tétanos, fiebre tifoidea y fiebre amarilla por los viajes que había realizado anteriormente.

A la semana de regresar de dicho viaje comienza con tos seca, fiebre de hasta 39,5°C, escalofríos y artromialgias generalizadas, que trata con paracetamol, ibuprofeno y amoxicilina-clavulánico durante 6 días, con desaparición transitoria de la sintomatología. Posteriormente presenta de nuevo fiebre elevada, cefalea y astenia intensa. Los últimos días comienza también con dolor abdominal tipo retortijón y heces pastosas sin productos patológicos. Entre ambos períodos febriles presentó pápulas pruriginosas en ambos miembros inferiores que desaparecieron espontáneamente en pocos días.

En la exploración física presentaba un buen estado general, con TA: 110/60mmHg, normocoloreada y eupneica. No se palpaban adenopatías ni se objetivaron lesiones cutáneas. La auscultación cardiorrespiratoria fue normal, y el abdomen presentaba discreta hipersensibilidad generalizada a la palpación profunda, sin llegar a palpar visceromegalias. El resto de la exploración fue rigurosamente normal.



Imagen 1. Región de Gondar, norte de Etiopía, donde se encuentran las montañas Simiens.

En la primera visita se solicitaron las siguientes exploraciones complementarias:

- Hemograma: Leucocitos 7.810 (57% Neutrófilos, 23% linfocitos, 16% Eosinófilos -1.250 Eos/mm<sup>3</sup>-); Hb 13,8 mg/dL; Hto 41,9%; HCM 25,3; VCM 77; Plaquetas 200.000/mm<sup>3</sup>.
- Bioquímica: ALT 56 UI/L, AST 32 UI/L, GGT 96 UI/L, FA 116 UI/L, Proteína C reactiva (PCR) 14,1 mg/dL, Ig E 67 mg/dL.
- Coagulación y sedimento de orina: normales.
- Frotis sanguíneo, test de diagnóstico rápido y PCR de paludismo: negativos.
- Estudio de parásitos en orina y heces con técnicas de concentración: Negativos.
- Hemocultivos: negativos.
- Radiografía de tórax y abdomen: sin alteraciones.
- Ecografía abdominal: sin alteraciones.

## Diagnóstico diferencial

En resumen, se trata de una mujer de 46 años, sin enfermedades previas relevantes, que consultó por un cuadro de fiebre prolongada, tos seca, artromialgias generalizadas y dolor abdominal una semana después de haber regresado de un viaje a Etiopía donde realizó diversas actividades de riesgo (ingesta de agua no embotellada, baño en ríos de la zona...). Había realizado profilaxis antipalúdica y estaba correctamente vacunada. En la analítica general, los únicos datos llamativos eran la presencia de eosinofilia periférica y una discreta elevación de las pruebas hepáticas. El diagnóstico diferencial en esta paciente debe plantearse en base a la fiebre tras regresar una región tropical y la eosinofilia.

Los primeros estudios microbiológicos resultaron negativos, así como las pruebas de imagen solicitadas. El cuadro clínico de esta paciente resulta bastante inespecífico, aunque sugiere una etiología infecciosa. En este sentido, sus antecedentes epidemiológicos y la eosinofilia orientan a una infección parasitaria.

La fiebre es uno de los principales motivos de consulta tras viajar a una zona tropical<sup>1</sup>. El origen de la fiebre varía notablemente según la zona geográfica. En los pacientes que regresan de África Subsahariana, como es nuestro caso, la causa más frecuente y la primera entidad que hay que descartar por su potencial gravedad es el paludismo o malaria. En nuestro caso, los estudios realizados (frotis sanguíneos, test de diagnóstico rápido y PCR de malaria) fueron negativos. En la tabla 1 se describen las enfermedades que con mayor frecuencia se adquieren tras viajar a esta región según el mecanismo de transmisión. No obstante, siempre hay que tener presente que los viajeros pueden adquirir otras infecciones que tienen una distribución global, como la gripe, mononucleosis infecciosa, infección por el VIH, hepatitis víricas, tuberculosis, brucellosis, rickettsiosis o fiebre Q<sup>2</sup>.

Respecto a la eosinofilia, se define como la presencia en sangre periférica de más de 500 eosinófilos/mm<sup>3</sup><sup>3</sup>. Puede deberse a causas farmacológicas, reacciones de hipersensibilidad, enfermedades inmunológicas no alérgicas, neoplasias, enfermedades endocrino-metabólicas, infecciones parasitarias y no parasitarias como la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), formas crónicas de tuberculosis o lepra, algunos protozoos como es el caso de la *Isospora belli* y ciertas micosis como la aspergilosis<sup>4</sup>. En el caso de nuestra paciente que procede de una región tropical, la infección por helmintos constituye la causa más frecuente, y al igual que la fiebre importada, depende de las actividades de riesgo que el paciente realiza durante el viaje<sup>5</sup>. Caminar descalzo sobre el terreno es un factor de riesgo para la adquisición estrongilodiasis y uncinarias; el haber estado en contacto con agua dulce para la adquisición de esquistosomiasis; la picadura de ciertas especies de mosquitos/moscas para filariasis; el comer berros para fasciolasis, etc.

En las helmintosis, la eosinofilia está asociada específicamente a la invasión y migración de los parásitos por los tejidos, siendo el grado de eosinofilia periférica proporcional a la extensión de la invasión tisular. En la tabla 2 se describen las principales infecciones parasitarias importadas que pueden causar eosinofilia.

Mecanismo de transmisión	Enfermedades
Artrópodos	Malaria. Fiebre amarilla. Dengue. Fiebres hemorrágicas: fiebre del Valle del Rift, fiebre hemorrágica de Crimea-Congo. Tripanosomiasis africana. Leishmaniasis. Rickettsiosis. Fiebre de Chikungunya.
Ingesta de alimentos o agua	Diarrea bacteriana (incluido cólera) y por protozoos. Fiebre tifoidea. Hepatitis A y hepatitis E. Poliomielitis. Paragonimiasis.
Contacto con agua dulce	Leptospirosis. Esquistosomiasis.
Contacto con animales Otros	Rabia. Otras fiebres hemorrágicas. Meningitis meningo-cócica.

Tabla 1. Principales enfermedades que cursan con fiebre en pacientes que regresan de África Subsahariana.

Helminosis	Nematodos	Cestodos	Trematodos
	<i>Strongyloides stercoralis</i> <i>Ascaris lumbricoides</i> <i>Uncinarias</i> <i>Trichuris trichuria</i> <i>Toxocara spp.</i> <i>Filarias (Wuchereria bancrofti, Onchocerca volvulus, Loa loa, filarias del género Mansonella)</i> <i>Anisakis</i> <i>Triquinella spiralis.</i> <i>Gnathostoma spp</i>	<i>Echinococcus granulosus</i> <i>Taenia solium</i> <i>Taenia saginata</i> <i>Hymenolepis nana</i>	<i>Schistosoma spp.</i> <i>Fasciola hepatica</i> <i>Clonorchis sinensis</i> <i>Opisthorchis viverrini</i> <i>Paragonimus spp.</i>
Otros parásitos	<i>Isospora belli</i> <i>Dientamoeba fragilis</i> <i>Sarcocystis spp</i>		

Tabla 2. Principales enfermedades parasitarias que cursan con eosinofilia en el humano.

## Evolución

Además de las pruebas complementarias expuestas anteriormente, se solicitaron serologías para *Brucella*, rickettsias, *Strongyloides*, *Schistosoma* y Dengue que fueron negativas.

Ya en la primera visita, y tras recibir los resultados analíticos iniciales en los que aparecía eosinofilia, la clínica compatible y el antecedente epidemiológico de baños en agua dulce en una zona endémica de esquistosomiasis, se realizó el diagnóstico de presunción de fiebre de Katayama (esquistosomiasis aguda). La paciente recibió tratamiento con praziquantel 40 mg/Kg durante 3 días y simultáneamente prednisona 30 mg/día durante 5 días.

La paciente contactó con los compañeros del viaje. Tres de ellos, ingleses, se encontraban con clínica similar (fiebre, eosinofilia, tos seca y dolor abdominal), al igual que el guía de nacionalidad rumana que se encontraba ingresado en

un centro hospitalario de su país. A los pocos días comunicaron a nuestra paciente que en los tres pacientes ingleses se habían conseguido aislar huevos de *Schistosoma mansoni* en heces. Un compañero de viaje español contactó con nosotros y aunque se encontraba asintomático fue citado para valoración, con estudio inicial (analítico, serología, parásitos en heces y orina) negativo.

La paciente evolucionó favorablemente con desaparición de la fiebre, la clínica pulmonar y gastrointestinal, así como analíticamente, con descenso de la PCR y normalización de la eosinofilia y enzimas hepáticas en controles posteriores durante su seguimiento. A las 4 semanas se le administró una segunda dosis de praziquantel (40 mg/kg 3 días). Los controles de parásitos en heces y orina realizados en visitas sucesivas fueron negativos, y la serología de *Schistosoma* repetida en 2 ocasiones más fue también negativa. El compañero de viaje español presentó una seroconversión de la serología de *Schistosoma* a los 4 meses, recibiendo tratamiento con praziquantel en ese momento.

La paciente, al igual que todos sus compañeros, se había bañado en ríos de la zona, lo que constituye el mecanismo de transmisión de la esquistosomiasis, ya que las larvas o cercarias se mueven libremente por el agua y penetran a través de la piel sana. El cuadro clínico que presentaba es similar al descrito en otros excursionistas en los que se aisló el huevo del parásito en heces. Por todo ello, el diagnóstico de la paciente fue el de esquistosomiasis aguda o síndrome o fiebre de Katayama.

### Diagnóstico final

Fiebre de Katayama (esquistosomiasis aguda).

### Discusión

La esquistosomiasis está causada por trematodos del género *Schistosoma*, que infectan tanto al ser humanos como a animales. Las cinco especies que producen la enfermedad en el humano son *S. haematobium*, *S. mansoni*, *S. intercalatum*, *S. japonicum* y *S. mekongi*. Es la segunda enfermedad parasitaria tras la malaria que provoca mayor morbilidad a nivel mundial<sup>6</sup>. Tiene una distribución específica en zonas geográficas de África, América y Asia. La transmisión se produce a partir de las larvas (cercarias) que viven en agua dulce, penetran la piel del ser humano, invaden el sistema linfático y venoso como formas inmaduras denominadas esquistosómulas, y llegan al pulmón vía hematogena. Tras el paso por el pulmón se dirigen al sistema porta hepático, donde se desarrollan en esquistosomas adultos (machos y hembras), formando parejas. Según la especie, estas pare-

jas van a emigrar también vía hematogena a un “órgano diana”, hacia los plexos vesicales (*S. haematobium*) o mesentéricos (*S. mansoni*, *S. intercalatum*, *S. mekongi*, *S. japonicum*). La hembra produce gran cantidad de huevos que emigran por los capilares y atraviesan la mucosa vesical o intestinal según la localización, eliminándose por la orina o heces. La clínica va a depender de la fase de la infección. La penetración cutánea de la cercaria puede provocar un exantema local pruriginoso temporal denominada “dermatitis del nadador”<sup>7</sup>. El paso de las esquistosómulas por el pulmón produce un cuadro de tos seca, sibilancias y a veces infiltrados pulmonares cambiantes. Una vez llegan a nivel intestinal se produce dolor y diarrea a veces con sangre. En el caso del *S. haematobium*, el signo característico es la hematuria terminal. El tiempo que transcurre desde la infección inicial hasta que comienza la eliminación de los huevos por heces u orina oscila entre 1 y 3 meses habitualmente. La variabilidad clínica es importante, con individuos que se encuentran asintomáticos y otros con clínica muy florida. La esquistosomiasis crónica es la forma más habitual de presentación en nuestro medio, siendo diagnosticada de mayoritariamente en población inmigrante. Puede ser una enfermedad desde asintomática hasta producir graves complicaciones a nivel genitourinario (engrosamientos mucosos vesicales, pólipos/nódulos, hidronefrosis, insuficiencia renal terminal, carcinoma vesical) o intestinal (fibrosis hepática, hipertensión portal con hipertensión portal, varices esofágicas). Se calcula que unas 300.000 personas mueren cada año por complicaciones derivadas de esta enfermedad, sobre todo por insuficiencia renal o carcinoma vesical y sangrado por varices esofágicas.

La fiebre de Katayama es una reacción de hipersensibilidad sistémica durante la migración de la larva y la puesta de huevos precoz de los gusanos adultos. Ocurre entre 14-84 días tras la infección primaria y se produce de forma habitual en personas no expuestas previamente (viajeros). Las manifestaciones de la enfermedad suelen tener un comienzo súbito, con fiebre elevada, mialgias, cefalea, tos seca, molestias abdominales e incluso urticaria<sup>8,9</sup>. La presencia de eosinofilia ha sido descrita como una constante en estos casos, en especial eosinofilia intensa ( $>3.000$  eosinófilos/ $mm^3$ ). Sin embargo, algunas series de pacientes indican que hasta un 30% de los casos podría presentar cifras normales de eosinófilos, dependiendo del momento en el que se realiza la analítica. Por tanto, la esquistosomiasis aguda puede ser diagnosticada en ausencia de eosinofilia<sup>8</sup>. Las escasas descripciones de casos de esquistosomiasis aguda en países endémicos, asociadas a la baja frecuencia de casos en viajeros en países no endémicos, han favorecido que existan dificultades en el diagnóstico y tratamiento de

la fiebre de Katayama. Suele ayudar en el diagnóstico el que habitualmente los casos de la enfermedad se agrupen en “clusters”, afectando a varios viajeros del grupo. Mientras que en la esquistosomiasis crónica el diagnóstico se realiza principalmente a través de técnicas serológicas y la identificación de huevos del parásito en heces y orina<sup>7</sup>, en la fase aguda la sensibilidad de la serología no suele superar el 50%, dependiendo de la técnica utilizada y del momento en el que se tome la muestra. La sensibilidad de la parasitología en heces y orina en fase aguda tampoco suele superar el 20- 30% con el examen de 3 muestras<sup>8</sup>. Por tanto, el diagnóstico de la esquistosomiasis aguda se realiza en muchas ocasiones en base al antecedente epidemiológico de baño en agua dulce en regiones endémicas de esquistosomiasis, a las manifestaciones clínicas y analítica compatible. La negatividad de las pruebas microbiológicas no excluye el diagnóstico en esta fase. En centros de referencia se está empleando en el diagnóstico una PCR de *Schistosoma* en sangre que parece que puede aumentar sensiblemente el rendimiento diagnóstico.

Existe controversia en el tratamiento de la esquistosomiasis en la fase aguda. El praziquantel no es activo contra los huevos ni las formas inmaduras de *Schistosoma* (esquistosómula), por lo que la administración en la fase aguda no elimina por completo el parásito, y por tanto, se cree que no previene el desarrollo de esquistosomiasis crónica<sup>8,10</sup>. A pesar de esto, algunos grupos administran praziquantel en la fase aguda con la intención de disminuir la carga parasitaria inicial, teniendo en cuenta que se debe repetir a las 4-8 semanas después de los síntomas, cuando todos los helmintos han madurado y, por tanto, son sensibles al tratamiento<sup>8</sup>.

Dado que la fiebre de Katayama es una reacción de hiper-sensibilidad a la migración de los helmintos y la oviposición, la recomendación general es administrar corticoides orales como base del tratamiento. La respuesta a la corticoterapia en la fase aguda de la esquistosomiasis suele ser excelente. Se han descrito casos de encefalitis, miocarditis y empeoramiento de los síntomas respiratorios tras la administración de praziquantel en fase aguda, posiblemente causados por la destrucción de algunos helmintos situados en el torrente vascular. Por tanto, también es recomendable asociar corticoides al tratamiento con praziquantel en estos pacientes<sup>8,9,10</sup>.

En resumen, la fiebre de Katayama o esquistosomiasis aguda es una entidad que requiere de un elevado índice de sospecha por parte del clínico. Las técnicas serológicas y los estudios parasitológicos son con frecuencia negativos, y debe sospecharse sobre todo en viajeros procedentes de regiones endémicas de esquistosomiasis, que se han bañado en ríos o lagos de agua dulce, y que presentan eosinofilia periférica.

## Bibliografía

1. Freedman DO, Weld LH, Kozarsky PE, Fisk T, Robins R, von Sonnenburg F, et al. Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travelers. *N Engl J Med.* 2006; 354:119–30.
2. Wilson ME, Weld LH, Boggild A, Keystone JS, Kain KC, von Sonnenburg F, et al. Fever in returned travellers: Results from the GeoSentinel Surveillance Network. *Clin Infect Dis.* 2007; 44:1560–8.
3. Schulte C, Krebs B, Jelinek T, Nothdurft H.D, von Sonnenburg F, Löscher T. Diagnostic significance of blood eosinophilia in returning travellers. *Clin Infect Dis.* 2002;34:407-11.
4. García Suárez J, Burgaleta Alonso de Ozalla C, de Miguel Llorente D, López Rubio M. Protocolo diagnóstico de la eosinofilia. *Medicine* 2001; 8(52): 2780-2780-3.
5. Montes de Oca Arjona M, Saldarreaga Marín A, Brun Romero F. Protocolo diagnóstico de la eosinofilia en pacientes de países con riesgo de parasitosis. *Medicine* 2006; 9: 3791-4.
6. Gryseels B, Polman K, Clerinx J, Kestens L. Human schistosomiasis. *Lancet.* 2006; 368: 1106–18.
7. Gray DJ, Ross AG, Li YS, McManus DP. Diagnosis and management of schistosomiasis. *BMJ.* 2011; 342:d2651.
8. Jauréguiberry S, Paris L, Caumes E. Acute schistosomiasis, a diagnostic and therapeutic challenge. *Clin Microbiol Infect.* 2010; 16:225–31.
9. Ross AG, Vickers D, Olds GR, Shah SM, MacManus DP. Katayama syndrome. *Lancet Infect Dis.* 2007; 7:218–24.
10. Nguyen LQ, Estrella J, Jett EA, Grunvald EL, Nicholson L, Levin DL. Acute schistosomiasis in nonimmune travelers: Chest CT findings in 10 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2006; 186:1300–3.

# Varón subsahariano de 37 años con disnea, tos, diarrea y prurito

Salazar de Troya, C; Mercado, R;  
Ruiz-Mesa, JD; Mediavilla Gradolph, C.  
Hospital Universitario Regional de Málaga

## Caso clínico

Se presenta el caso de un varón de 37 años de edad, natural de Ghana, que reside en España desde 1998, las últimas visitas a su país fueron en 2005 y 2008. Ex -fumador de 7 paquetes/año y está diagnosticado de asma con brotes aislados, sin tratamiento en la actualidad. Sus padres fallecieron con 70 años aproximadamente (no causa conocida) y tiene 6 hermanos que viven en África.

En junio de 2011 ingresa en el Servicio de Digestivo por dolor en epigastrio y vómitos sin relación con las comidas de un mes de evolución. En la ecografía abdominal se objetiva un engrosamiento de la pared gástrica asimétrica con pérdida de pliegues y diferenciación de capas, junto a adenopatías mesentéricas en torno a la salida del tronco celíaco. La gastroscopia es informada como neoplasia extensa y ulcerada que compromete antro, píloro y bulbo duodenal, estenosis pilórica y esofagitis de la unión. El TAC abdominal muestra datos compatibles con neoplasia gástrica con ulceraciones fundamentalmente a nivel del antro, líquido en cuantía moderada subhepático y pelvis menor. El resultado de la anatomía patológica fue compatible con linfoma no Hodgkin de células grandes B gástrico estadio IV de Lugano. Tras ser valorado por Hematología se decide tratamiento con R-CHOP (x 6), con PET-TAC post 3º y post 6º ciclos negativos.

En abril de 2012 presenta una hemorragia digestiva alta, realizándose PET-TAC y gastroscopia con biopsia, confirmándose la recaída. Se inicia una segunda línea de tratamiento de rescate con R-ESCHAP (x 3) sin repuesta. Como tercera línea de tratamiento recibe R-MINE (x 3), con PET-TAC de control que muestra discreto aumento de captación gástrica que podría considerarse fisiológica. En junio de 2013 se realiza auto-trasplante (Auto-TPH), habiendo recibido previamente radioterapia con irradiación corporal total como acondicionamiento. En el día -3 de acondicionamiento comienza con prurito generalizado, pautándose tratamiento sintomático. El día +6 tras el trasplante (post TPH) presenta pico febril junto a diarreas acuosas sin productos patológicos por lo que al tratamiento previo (con aciclovir, ciprofloxacino, fluconazol) se le añade vancomicina y piperacilina/ tazobactam. El día +8 post TPH se asocian al prurito síntomas digestivos, cuadro

de clínica respiratoria consistente en golpe de tos, disnea y expectoración blanquecina, y se sustituye piperacilina/ tazobactam por meropenem. El día +9 presenta nuevo pico febril, y se añade Amfotericina B liposomal a su tratamiento por coprocultivo positivo a *Candida glabrata*. En este momento el paciente presenta discreta mejoría clínica y analítica. El día +14 se suspende vancomicina y se inicia valganciclovir por PCR positiva para CMV.

El día +16 se observa importante elevación de eosinófilos coincidente con la recuperación de la pancitopenia tras el trasplante, llegando hasta un pico máximo de  $15,130 \times 10^9/L$ . Se solicita extensión de sangre periférica, aspirado de médula ósea y estudio de parásitos en heces.

## Diagnóstico diferencial

Se trata en resumen de un varón de origen africano que no viaja a su país desde hace 5 años, transplantado de médula ósea por un linfoma no Hodgkin de células grandes B gástrico estadio IV que tras el trasplante presenta un cuadro febril con síntomas respiratorios y digestivos asociados a prurito y eosinofilia. El diagnóstico diferencial inicial es muy amplio puesto que se trata de un síndrome febril en un paciente inmunodeprimido. Se inició cobertura antibiótica de amplio espectro sin que se consiguieran aislar bacterias en los hemocultivos. En el contexto de las diarreas que el paciente presentaba se solicitaron varios coprocultivos que fueron negativos en el inicio, en otro se detectó *Candida glabrata* para la que recibió doble terapia antifúngica a pesar de lo cual continuaba sintomático. Con la recuperación de la pancitopenia, aparece en analíticas de control una hipereosinofilia que es la que finalmente dirige y orienta al diagnóstico final. Dentro de las causas que producen eosinofilia se descartan causas farmacológicas o tóxicas. Tampoco parece tratarse de una reacción de hipersensibilidad mediadas por IgE, aunque el paciente tenía antecedentes de asma bronquial, ni de enfermedades autoinmunes sistémicas como granulomatosis de Churg-Strauss, fascitis eosinofílica, granulomatosis de Wegener o artritis reumatoide, que cursan con clínica diferente.

Así como tampoco cumple criterios de síndrome hipoeosinofílico o eosinofilia familiar.

En nuestro caso se realiza frotis de sangre periférica y co-

procultivo en busca de parásitos dados los antecedentes epidemiológicos del paciente. La presencia de eosinofilia en el contexto de las infecciones es casi exclusiva de las infecciones por helmintos. De forma excepcional, puede aparecer esta alteración analítica en algunas infecciones bacterianas (ej. resolución de una escarlatina o en formas crónicas de tuberculosis o lepra), enfermedades víricas (resolución de una infección vírica o infección VIH), micosis (especialmente en la coccidioidomicosis) o algunas protozoosis concretas (*Isospora belli*, *Dientamoeba fragilis*, *Sarcocystis* spp y *Blastocystis hominis*). Aunque las helmintosis son mucho más frecuentes en el paciente procedente de regiones tropicales o que ha viajado a las mismas, no debe olvidarse que existen algunas parasitosis autóctonas capaces de producir eosinofilia. Entre los helmintos que con mayor frecuencia son capaces de ocasionar eosinofilia se encuentran *Echinococcus granulosus*, *Anisakis* spp., *Fasciola hepatica*, *Strongyloides stercoralis*, *Taenia* spp., *Toxocara canis*, *Trichinella* spp. etc... Es muy importante considerar los aspectos geográficos, ya que determinadas parasitosis poseen una distribución localizada (Ej. *Loa-Loa* en países centroafricanos, *Clonorchis sinensis* en Sudeste asiático), mientras otras tienen distribución mundial (Ej. *Echinococcus granulosus*, *Strongyloides stercoralis*, etc.)

### Evolución

En el frotis de sangre periférica no se visualizaron parásitos, sin embargo en el estudio de parásitos en heces (figura 1 y 2) se detectan larvas de *Strongyloides stercoralis*. Reinterrogando al paciente, ya había padecido prurito generalizado en los ciclos previos de quimioterapia y en las analíticas anteriores al trasplante ya se observaba eosinofilia.

### Diagnóstico final

Ante el diagnóstico de hiperinfestación por *Strongyloides stercoralis* se inicia tratamiento con ivermectina 15 mg/día durante 3 días y se realizan controles de coprocultivo posteriores que son siempre negativos. Tras el tratamiento, el paciente no presenta diarrea, ni síntomas respiratorios, con



Figura 1. Frotis directo de heces.



Figura 2. Frotis directo de heces.

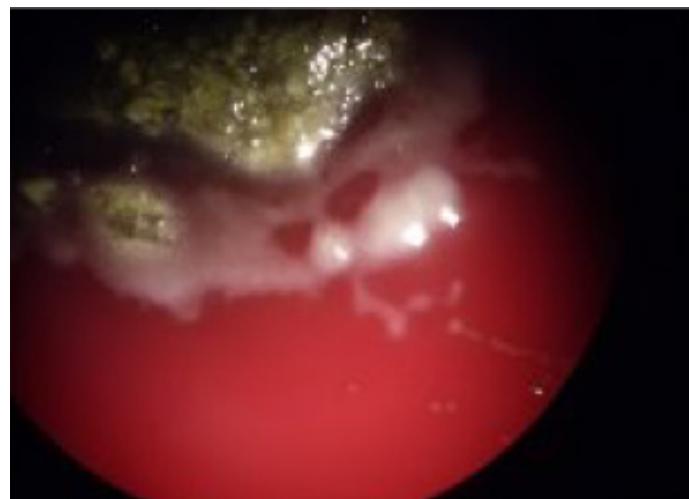


Figura 3. Cultivo en agar sangre.

disminución franca del prurito.

En revisiones posteriores en consulta externa de E. Infectuosas presenta resolución de eosinofilia y exámenes de heces repetidos para *Strongyloides* negativos.

En la última revisión con Hematología en marzo de 2015 la analítica de sangre es completamente normal y el PET-TAC no muestra hallazgos sugerentes de lesiones neoplásicas macroscópicas, estando en situación de remisión.

### Discusión

La estrongiloidiasis es una infección producida por *Strongyloides stercoralis*. Se trata de un nematodo intestinal que se encuentra ampliamente diseminado en el suelo en países tropicales y subtropicales y que afecta a unos diez millones de personas en el mundo aunque la prevalencia exacta no se conoce debido a que existen casos de portadores asintomáticos. El ciclo vital del parásito es complejo porque tiene dos fases, una libre y otra parasitaria y la hembra es capaz de reproducirse por partogénesis dentro del huésped humano. En el ciclo de vida libre, las larvas rabditiformes son eliminadas con las heces y pueden convertirse en larvas filariformes infectantes (que son las que penetran en la piel del ser humano) o en machos y hembras adultos que viven libremente, que se aparean y producen huevos que eclosionarán como larvas rabditiformes de nuevo. Como acabamos de mencionar, el inicio del ciclo parasitario se produce cuando las larvas filariformes atraviesan la piel humana y son transportadas vía hematólica hasta los alvéolos atravesando los capilares pulmonares. De ahí migran por la tráquea hasta la faringe, donde son degllutidas y llegan hasta el intestino delgado. Es en este tramo intestinal donde se transforman en hembras que son capaces de poner huevos que posteriormente eclosionarán larvas no infectivas que

serán eliminadas por las heces.

La clínica de infección aguda aparece al poco de producirse la exposición y puede durar semanas. Al inicio del cuadro suelen predominar los síntomas respiratorios (tráqueitis, tos, bronquitis) y a las dos semanas comienza la clínica gastrointestinal (anorexia, dolor abdominal, diarrea y vómitos). No es hasta la tercera o cuarta semana cuando se detectan las larvas en las heces.

En algunos casos, las larvas en la luz intestinal pueden volverse infectivas y volver a atravesar la pared, proceso denominado autoinfección, e iniciar así de nuevo el ciclo y dando lugar a una infección crónica.

La persistencia del parásito en el huésped no suele dar síntomas en el inmunocompetente pero si el paciente padece algún trastorno que altere su inmunidad, el parásito se disemina dando lugar a dos síndromes potencialmente graves: la hiperinfestación por *Strongyloides* y la estrongiloidiasis diseminada.

La hiperinfestación es debida a un aumento masivo de las larvas en la circulación, que escapan de su circuito habitual atravesando el duodeno e infectan a otros órganos, especialmente al pulmón. En pacientes inmunodeprimidos puede producir enterocolitis grave, empeoramiento de la función pulmonar con tos, sibilancias y ronquera, y en algunos pacientes puede progresar a una insuficiencia respiratoria aguda y la muerte. Entre los factores de riesgo principales para la hiperinfestación se encuentran la toma crónica de corticoides, el trasplante de células hematopoyéticas, el alcoholismo y la infección por VIH y por HTLV-1.

En la enfermedad diseminada por *Strongyloides* pueden encontrarse afectados además riñón, hígado, corazón, glándulas endocrinas y el sistema nervioso central. Los síntomas principales suelen ser fiebre, dolor abdominal, tos persistente, pérdida de peso, vómitos y anemia. En las formas graves, existe riesgo de traslocación bacteriana a nivel intestinal con la consecuente bacteriemia.

Para el diagnóstico es necesaria una alta sospecha clínica dado que los síntomas pueden ser muy inespecíficos. En ocasiones, la eosinofilia es el dato guía pero ocurre que en las infecciones crónicas la subida de eosinófilos puede ser intermitente y en la forma de hiperinfestación, dada la inmunodepresión del paciente, tanto la serie blanca como la roja suelen estar alteradas por lo que la subida de estas células puede no ser evidente.

No existe una prueba “gold standard” que confirme la infección por *Strongyloides*. El test de inicio se basa en el examen de heces en busca de larvas aunque un único intento puede ser fallido hasta en 70% de los casos. Pueden llegar a ser necesarios hasta siete exámenes de distintas muestras

de heces para identificar las larvas. Las técnicas para detectarlas incluyen frotis directo con tinción de lugol yodo, acetato de etilformalina, el papel de filtro de Harada-Mori y cultivos en placas de agar nutritivo. El método de cultivo en placa de agar sangre, en el que las bacterias crecen siguiendo los trayectos serpiginosos de las larvas móviles a las 24 – 48 horas de la incubación a temperatura ambiente, es el método de elección debido a su alta sensibilidad y facilidad de implementación en los laboratorios de microbiología. En la hiperinfestación, las larvas filariformes pueden aislarse en heces, esputo, sangre, líquido ascítico e incluso en líquido cefalorraquídeo. Los test serológicos son sensibles pero muy poco específicos, dan falsos negativos en pacientes immunodeprimidos y falsos positivos en infecciones por helmintos.

Todos los pacientes infectados por *Strongyloides stercoralis* deben ser tratados independientemente de que tengan síntomas o no. De los fármacos antiparasitarios, la ivermectina es la que ha demostrado más eficacia frente a albendazol y tiabendazol. Para los casos de infección localizada se recomienda ivermectina 200 mcg/kg al día durante dos días. No hay regímenes estándar para el tratamiento de la hiperinfección o enfermedad diseminada. Se debe administrar hasta que dejen de detectarse larvas en al menos dos muestras separadas unas dos semanas. En caso de que el paciente no responda, se debe asociar albendazol o tiabendazol.

El pronóstico de la hiperinfestación es malo con una tasa de mortalidad que alcanza el 80% si el tratamiento no se instaura de manera precoz.

Es necesario realizar screening a pacientes naturales de zonas tropicales o que han viajado a esas regiones en caso de que presenten alguna causa de inmunodepresión (VIH, neoplasias hematológicas, trasplante, toma de corticoides, etc) para poder detectar posibles casos de estrongiloidiasis a tiempo.

**Bibliografía**

1. Paul B. Keiser and Thomas B. Nutran. Strongyloides stercoralis in the Immunocompromised Population. *Clin Microbiol Rev.* 2004; 17: 208–17.
2. Llagunes J, Mateos E, Peña JJ, Carmona P, De Andrés J. Hiperinfección por Strongyloides stercoralis. *Med Intensiva* 2010;34:353–6.
3. Domínguez-Castellano A, Molina Gil-Bermajo J. Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI). Varón subsahariano de 34 años con epigastralgia y vómitos de cinco meses de evolución. *Med Clin (Barc)*. 2011;136: 447–53.
4. Izquierdo I, Briones J, Lluch R, Arqueros C, Martino R. Fatal Strongyloides Hyperinfection Complicating a Gram-Negative Sepsis after Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Hematol* 2013; (2013): 860976.
5. Ramírez-Olivencia G, Cuesta Espinosa MA, Bravo Martín A, Iglesias Núñez N, Rodríguez de las Parras E, Lago Núñez M, Puente Puente S. Imported strongyloidiasis in Spain. *Int J Infect Dis* 2014; 18: 32–7.
6. Pérez-Arellano JL, Pardo J, Hernández Cabrera M, Carranza C, Ángel-Moreno A, Muro A. Manejo práctico de una eosinofilia. *An Med Interna (Madrid)* 2004;21:244-52

# **CAPÍTULO 11**

## **INFECCIONES EN PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS Y TRASPLANTADOS**

# Neumonía en paciente con artritis reumatoide en tratamiento con anti TNF- $\alpha$ (etanercept)

Morales Jiménez, G; Gallo Padilla, L;  
Anguita Santos, F.  
Complejo Hospitalario Universitario de Granada  
(Hospital Universitario San Cecilio). Granada.

## Caso clínico

Mujer de 50 años de edad diagnosticada de Artritis Reumatoide desde 2011, hipotiroidismo subclínico, hipovitaminosis D y tabaquismo activo (25 cigarrillos/día desde hace 34 años). La paciente seguía el siguiente tratamiento desde diciembre de 2013: etanercept 50 mcg (1 inyección subcutánea/semana), metotrexato (10 mg orales cada 12 horas los lunes), ácido fólico (5 mg los martes), prednisona (5 mg diarios), hidroferol (1 ampolla diaria) y analgesia condicional a dolor. Estaba vacunada correctamente frente a neumococo, virus de la hepatitis B y virus de la gripe y presentaba un Mantoux negativo previo al inicio del tratamiento con antiTNF- $\alpha$ .

Acudió al servicio de urgencias por malestar general, mialgias y fiebre de hasta 39°C que se había iniciado cuatro días antes. Asociaba además, tos con expectoración purulenta, disnea que había ido progresando hasta hacerse de mínimos esfuerzos y deposiciones diarreicas (2-3 veces/día) sin productos patológicos desde el comienzo del cuadro. Durante las primeras horas presenta hipotensión franca refractaria a una correcta reposición hídrica, oligoanuria, fiebre resistente a antitérmicos e hipoxemia ( $\text{SpO}_2$  90% con una  $\text{FiO}_2$  del 28%), por lo que se consulta con la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y se procede al traslado. A su llegada destacaban los siguientes resultados analíticos: neutrofilia del 97% sin leucocitosis, función renal sin alteración, hiponatremia leve (Sodio 132 mEq/L) sin otras alteraciones electrolíticas, LDH 602 U/l y proteína C reactiva 405 mg/l. No presentaba coagulopatía y en gasometría venosa destacaba un pH 7.51,  $\text{pO}_2$  21 mmHg,  $\text{pCO}_2$  47 mmHg, bicarbonato 16.8 mmol/L y sat O<sub>2</sub> 88%. En la radiografía de tórax era evidente una condensación en el lóbulo superior izquierdo (LSI), bien delimitada y con broncograma aéreo y atelectasia basal izquierda (Fig.1)

## Diagnóstico diferencial

Están bien recogidas en la literatura las potenciales infecciones oportunistas que con relativa frecuencia se presentan en pacientes tratados con fármacos con actividad antiTNF- $\alpha$ . La afectación pulmonar de nuestra paciente haría de la tuberculosis una de las principales entidades a



Figura 1. Radiografía de tórax al ingreso en UCI.

descartar, si bien, las infecciones fúngicas producidas por *Aspergillus*, *Histoplasma*, *Cryptococo* y *Pneumocystis jirovecii*, entre otras, y algunas bacterianas como *Legionella* y *Neumococo*, u otras menos comunes, como *Listeria* o *Nocardia* también deberían formar parte del diagnóstico diferencial. De entre las infecciones víricas que se manifiestan con frecuencia en forma de neumonía en este tipo de pacientes, habría que considerar adenovirus, *influenza (A y B)* y *parainfluenza*, virus respiratorio sincitial (VRS) y citomegalovirus (CMV).

La tuberculosis pulmonar es probablemente la infección respiratoria cuya asociación más se ha estudiado en pacientes tratados con antiTNF- $\alpha$ . Estudios recientes mostraron que España y Portugal tienen tasas sustancialmente más altas que otros países de Europa en este tipo de pacientes. La tuberculosis habitualmente ocurre poco tiempo después del inicio del antiTNF- $\alpha$ , generalmente como reactivación de una infección latente, mientras que, cuando aparece tardíamente, representaría (en la mayoría de casos) una nueva infección que progresaría de forma directa a enfermedad activa. El amplio abanico de síntomas que puede causar ésta hace que siempre forme parte del diagnóstico diferencial en estos casos.

La criptococosis (*Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii*) es una infección fúngica invasiva cada vez más prevalente en pacientes inmunocomprometidos. El microorganismo se encuentra normalmente en el suelo y en altas concentraciones cerca de nidos de aves, pudiendo producirse la inhalación. En modelos animales de infección por *Cryptococcus*, la inhibición de TNF- $\alpha$  está asociada con problemas de reclutamiento de células T activadas CD4+ y células de Langerhans en la zona de la infección, conllevando

un mayor riesgo de difusión. Además de afectar al SNC, puede también causar infecciones respiratorias, pudiendo manifestarse desde una forma asintomática hasta un síndrome de distrés respiratorio o una neumonía. Herramientas de diagnóstico incluyen: investigación de hongos y determinación del antígeno del criptococo en suero y, en un gran número de casos, es preciso el análisis de una muestra histológica.

En la aspergilosis pulmonar en pacientes inmunocomprometidos el principal responsable suele ser *Aspergillus fumigatus*, y puede presentar una gran variedad de síntomas. La tríada clásica incluye fiebre, dolor pleurítico y hemoptisis. Sin embargo, la ausencia de esta tríada no es infrecuente, y debe considerarse esta enfermedad en pacientes con factores de riesgo en los cuales la radiografía de tórax a menudo revela nódulos y/o infiltrados pulmonares. El diagnóstico de la aspergilosis invasiva se basa en el aislamiento del microorganismo (o marcadores del mismo como el galactomanano sérico), pruebas de imagen y una alta sospecha clínica.

Se ha descrito neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes tratados con inhibidores de TNF- $\alpha$ , especialmente en tratamiento con otros inmunosupresores concomitantes. La transmisión se produce por vía aérea mediante contacto persona-persona. El diagnóstico debe considerarse en pacientes con factores de riesgo (neoplasias, especialmente hematológicas, VIH, trasplantados, pacientes con tratamiento inmunosupresor, etc.) que presentan una imagen radiológica compatible (compromiso intersticial de predominio perihiliar bilateral, con opacidades reticulares o nodulares y/o áreas de consolidación irregular), y se realiza por microscopía mediante la tinción de una muestra de esputo (o del lavado bronquioalveolar).

*Listeria monocytogenes* tiene como mecanismos de contagio principales el consumo de alimentos y bebidas contaminadas o el contacto estrecho con animales. El principal factor de riesgo es, sin duda, el estado de inmunodepresión. Aunque son más comunes las bacteriemias, infecciones gastrointestinales o del sistema nervioso central, se han dado casos de listeriosis pulmonar, que generalmente tienen un pronóstico grave. El diagnóstico definitivo se obtiene mediante aislamiento en diferentes muestras de cultivo, dependiendo de la clínica.

*Legionella pneumophila* se encuentra generalmente en ambientes húmedos. La transmisión se produce por vía respiratoria y puede ser la causante de una neumonía con características atípicas y una sintomatología que puede llegar a ser muy florida (tos, fiebre, diarrea, hiponatremia, fracaso renal, confusión, ataxia, etc.) y que le confiere una importante gravedad. Casi en el 100% de los casos existe

alguna alteración radiológica en el tercer día. El patrón más común es un infiltrado unilobular irregular que progresó hacia la consolidación, siendo los derrames pleurales también comunes. El diagnóstico de la infección se basa en la clínica, el cultivo (especificidad aproximada del 100%, pero sensibilidad variable según se trate de esputo (60%), sangre (40%) o biopsia pulmonar (90%)), la antigenuria y la visualización por inmunofluorescencia directa.

En los últimos años se han detectado cada vez más casos de infección por *Mycoplasma pneumoniae* en adultos, especialmente ancianos. La transmisión se produce por vía aérea y suele ocurrir de forma epidémica. La clínica puede ser superponible a la de una neumonía típica, aunque ocasionalmente existe un dato característico, la miringitis bullosa, que apoya el diagnóstico. Los métodos de diagnóstico incluyen el cultivo, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), y la serología con IgM e IgG (más frecuente). Diferentes cuestiones pueden dificultar el manejo, como el tiempo que tarda en obtenerse el resultado de la serología y la falta de correlación completa que se ha dado en diferentes ensayos al comparar resultados de PCR, serología y cultivo.

Dentro de los influenza virus, destacamos por su potencial gravedad y la posibilidad de provocar pandemias el tipo A. Pese a que la distribución suele ser estacional, no es infrecuente encontrar esta infección en pacientes inmunodeprimidos fuera de las estaciones típicas. En estos casos no es extraño encontrar una neumonía gripe primaria (que generalmente tiene un pronóstico muy grave, con una mortalidad cercana al 80%), algo mucho más infrecuente en la población general, donde la principal complicación es la neumonía bacteriana secundaria a la infección gripe. El diagnóstico puede hacerse por cultivo, serología, o a través de pruebas de diagnóstico rápido con la enzima inmunoensayo (EIA), inmunofluorescencia, o PCR. Por otra parte, el Virus Respiratorio Sincitial (VRS), al igual que la gripe, suele ser causante de infecciones respiratorias de manera estacional. La transmisión se produce de manera también similar, provocando una afectación inicial del bronquiolo que puede evolucionar a una neumonía. Existen métodos de diagnóstico rápido basados en la PCR viral que detectan múltiples virus respiratorios de manera simultánea y rápida. No obstante, es necesario ser cautelosos en la interpretación, ya que hasta el 15% de las personas sanas albergan alguno de estos virus en el tracto respiratorio.

El citomegalovirus (CMV) es uno de los principales causantes de infecciones en pacientes inmunodeprimidos, especialmente en trasplantados, ya sea de forma primaria o como reactivación. Por ello, siempre deben solicitarse

serologías (presencia de IgM o aumento x4 de IgG) y/o detección de la carga viral por PCR.

### Evolución

La paciente ingresó en la Unidad de Cuidados Intensivos donde se inició aporte de vasoactivos así como tratamiento antibiótico empírico con levofloxacino 500 mg y ceftriaxona 2 gramos.

Se solicitaron hemocultivos seriados, urocultivo, cultivo de esputo, baciloskopias (x3) y antígenos de *Legionella* y *Neumoco* en orina. En las primeras 12 horas se recibió una antigenuria positiva para *Legionella* (con confirmación posterior mediante inmunofluorescencia y tras tratamiento térmico de la orina), resultando también positivo para la misma un cultivo de esputo en días posteriores. Se ajustó el tratamiento manteniendo levofloxacino 500 mg/12 horas y sustituyéndose la cefalosporina por azitromicina 500 mg/24 horas. El resto de pruebas microbiológicas solicitadas resultaron negativas.

La evolución fue tórpida durante los primeros días con desaturaciones repetidas que obligaron a iniciar Oxigenoterapia Nasal de Alto Flujo (ONAF) sin llegar a precisar ventilación mecánica. Así mismo, se mantuvo dependiente de vasoactivos para mantener una TAM>70 mmHg y presentó un cuadro sincopal. Se realizó un ecocardiograma que mostró un derrame pericárdico leve y se descartó la presencia de un empiema mediante ecografía torácica. Clínicamente se mantuvo alerta y consciente, con ortopnea y taquipnea. Persistieron accesos de tos con expectoración purulenta y cedió el cuadro intestinal en las primeras 24 horas (coprocultivo y toxinas de *Clostridium difficile* negativas). Al 5º día comenzó a experimentar mejoría progresiva, pudiendo retirarse la ONAF y la noradrenalina y desapareciendo los picos febriles. Finalmente, se trasladó a nuestro servicio de Enfermedades Infecciosas tras 10 días de estancia en UCI (ya sin azitromicina, que se mantuvo durante 8 días), donde continuó con una evolución favorable, pudiendo procederse a su alta hospitalaria.

Analíticamente cabe destacar: evolución favorable de la Proteína C Reactiva (al alta 32.09 mg/l), determinación de procalcitonina inicial de 5.2 ng/ml (al alta 0.79 ng/ml), función renal conservada y discreta elevación de GPT (57 U/l) y GGT (67 U/l).

Otras pruebas complementarias solicitadas: determinaciones serológicas para *Coxiella burnetti*, *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma*, PCR para tipificación de especie de *Legionella* (realizada en Majadahonda, serotipo 1) y TAC torácico con contraste (consolidaciones extensas en LSI y en lóbulo inferior homolateral, con abundante broncograma aéreo,



Figura 2. TAC con contraste intravenoso realizado en planta.

ligera pérdida de volumen y atelectasias laminares bibasales. (Fig. 2)

Desde el primer momento del ingreso se retiraron tanto el anti-TNF-α como el metotrexato y se aumentó la dosis de prednisona (30 mg/día), manteniéndose la paciente sin datos de actividad de su proceso reumatoideo. Al alta continuó sólo tratamiento con prednisona en pauta descendente (por indicación de Reumatología) y completó tratamiento con Levofloxacino durante 6 días más. Actualmente, se ha reiniciado tratamiento con metotrexato (5 mg orales/12 horas los lunes) y prednisona 5 mg/24 horas, sin necesidad de reiniciar anti-TNF-α.

### Diagnóstico final

Shock séptico secundario a neumonía multilobar por *Legionella* en paciente inmunodeprimida

### Discusión

Si bien existe cierta controversia respecto al papel de los anti-TNF-α en el aumento de incidencia de diversas infecciones, teniendo en cuenta su acción sobre el sistema inmune y los datos recogidos en los estudios más recientes, sí parece existir una asociación clara, al menos, con las infecciones causadas por microorganismos intracelulares. En el año 2011, la FDA (Food and Drug Administration) publicó una alerta advirtiendo el riesgo de infección por *Legionella* y *Listeria* en pacientes en tratamiento con cualquier anti-TNF-α, resaltando la especial importancia que tenía la valoración riesgo-beneficio en pacientes en los que se iba a iniciar este tipo de tratamiento. Por tanto, el tratamiento antibiótico inicial de las mismas debería incluir siempre un fármaco activo frente a este tipo de microorganismos.

Las infecciones en ese grupo de pacientes parecen darse con mayor frecuencia durante los 6 primeros meses de tratamiento, y existen otros factores como la edad o el uso de otros inmunomoduladores concomitantes que se han

propuesto en distintos trabajos como factores de riesgo adicionales, aunque con diferentes resultados en cuanto a su significación estadística. En nuestro caso, la paciente desarrolló la infección 10 meses después de iniciar el tratamiento con Etanercept y, en efecto, se encontraba también en tratamiento con corticoides y metotrexato, lo cual apoya las dificultades de algunos autores para asegurar una relación directa con el tratamiento antiTNF- $\alpha$ . Por otra parte, la mayoría de estudios coinciden en que el riesgo es menor con Etanercept que con Infliximab o Adalimumab por su diferente mecanismo de acción, no obstante, no son pocos los casos comunicados con el primero, por lo que esta afirmación no debe reducir el grado de sospecha de los clínicos.

El diagnóstico de Legionelosis en este caso se realizó de manera adecuada y facilitó en gran medida el tratamiento. Resulta imprescindible solicitar tanto el antígeno en orina como un cultivo de esputo (incluso del lavado broncoalveolar si la sospecha es alta y la evolución desfavorable). La prueba de detección del antígeno urinario (rápida, sensible, específica y barata), sólo es útil para el diagnóstico de infección de *L. pneumophila* tipo 1 (el serotipo, por otra parte, más frecuente). La recomendación general es realizar tanto el cultivo en medios específicos (capaz de detectar infecciones por cualquiera de las especies y serogrupo) como la antigenuria. Es interesante destacar que el tratamiento térmico de la orina no supone la desaparición de la positividad (en infección cierta) y sí la eliminación de falsos positivos, dado que el antígeno detectado en la prueba es un componente soluble del lipopolisacárido de la pared celular de *Legionella* y es termoestable. Respecto al tratamiento, se emplearon Levofloxacino y Azitromicina. Si bien aún existe controversia sobre la idoneidad de la monoterapia frente a la biterapia, lo que sí se ha establecido en distintos ensayos comparativos es que los macrólidos más nuevos y las quinolonas respiratorias son la terapia de elección, mostrándose superiores frente a tratamientos previos. Para los pacientes inmunodeprimidos con enfermedad grave, la pauta de tratamiento más usada consiste en levofloxacino 750 mg una vez al día durante 21 días.

En conclusión, la tasa de incidencia de legionelosis en los pacientes que reciben tratamiento con antiTNF- $\alpha$  es alta en comparación con respecto a la población general. Por tanto, siempre debería solicitarse la antigenuria en combinación con el cultivo, y el tratamiento antibiótico de primera línea para la neumonía en pacientes que reciben antiTNF- $\alpha$  debería ser activo contra *L. pneumophila*.

## Bibliografía

1. Stone JH. Tumor necrosis factor-alpha inhibitors: Risk of bacterial, viral, and fungal infections. En: *UpToDate*, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA.
2. Wallis SW. Tumor necrosis factor-alpha inhibitors: Risk of bacterial, viral, and fungal infections. En: *UpToDate*, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA.
3. Lanternier F, Tubach F, Ravaud P et al; Research Axed on Tolerance of Biotherapies Group. Incidence and risk factors of *Legionella pneumophila* pneumonia during anti-tumor necrosis factor therapy: a prospective French study. *Chest*. 2013;144:990-8.
4. Bodro M, Carratalà J, Paterson DL. Legionellosis and biologic therapies. *Respir Med*. 2014;108:1223-8.
5. Ellerin T, Rubin RH, Weinblatt ME. Infections and Anti-Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  Therapy. *Arthritis & Rheumatism*. 2003; 48: 3013-22.

# Síndrome febril y lesión cavitada pulmonar en paciente inmunodeprimido

Rivera Cabeo, I; Fernández Fernández, R;

Reguera Iglesias, JM.

Hospital Regional de Málaga

## Caso clínico

Varón de 50 años, sin alergias medicamentosas conocidas, residente en Ceuta y sin datos epidemiológicos de interés. Antecedentes personales de hipertensión arterial y diagnosticado de cirrosis hepática por virus de hepatitis C (VHC) y alcohol (grado C de Child y MELD 25), con múltiples complicaciones (encefalopatía hepática, hemorragia digestiva alta, ascitis refractaria y peritonitis bacteriana espontánea).

Recibió trasplante hepático ortotópico de cadáver en mayo del 2010 y se llevó a cabo tratamiento inmunosupresor con cellcept® (micofenolato mofetilo) 1.000 mg/12h, sandimmun® (ciclosporina) 75 mg/12h que mantiene hasta la actualidad, además de omeprazol y captopril. Buena evolución postrasplante hasta seis meses antes del ingreso, en que presentó cuadro de ictericia secundaria a estenosis de la anastomosis biliar, recibiendo tratamiento de dilatación con balón hidrostático mediante CPRE. Una biopsia hepática en ese momento fue compatible con recaída del VHC sobre el injerto. Tras el alta no acudió a consulta de seguimiento.

En marzo del 2014 el paciente acude al hospital por cuadro de malestar general, tos con expectoración verdosa, sensación distérmica no termometrada y disnea progresiva de 10 días de evolución. En la exploración física se encontraba consciente y orientado, con mal estado general, hipotenso (70/40 mm de Hg), taquicárdico (110 Lat/min), taquipneico con uso de musculatura accesoria y febril (39°). Ictericia intensa de piel y mucosas. No presenta alteraciones en cabeza y cuello. Los tonos cardíacos son ritmicos y sin soplos, presentando una hipoventilación generalizada en la auscultación respiratoria. El abdomen era blando y depresible con cicatriz de laparotomía previa, sin dolor a la palpación, masas ni organomegalias. En las extremidades inferiores los pulsos pedios estaban presentes y no existían edemas.

En las pruebas complementarias realizadas inicialmente destaca: hemoglobina 10 g/dl, leucocitos 31.450/mm<sup>3</sup> con neutrofilia del 95%, plaquetas 102.000 mm<sup>3</sup>, PCR 169 mg/l, procalcitonina 4.76 ng/ml, glucosa 95 mg/dl, creatinina 4,46 mg/dl (previa 2,25 mg/dl), bilirrubina total 21,6 mg/dl (directa 18 mg/dl), GOT 40 U/I, GPT 23



Figura 1.

U/I, FA 379 U/L, GGT 406 U/I, tiempo de protrombina (TP) 60% y gasometría venosa con pH 7,2, pCO<sub>2</sub> 23 mmHg, pO<sub>2</sub> 30,9 mmHg, HCO<sub>3</sub> 11 mmol/l. Una radiografía de tórax mostró un infiltrado en lóbulo superior derecho (LSD) así como otro infiltrado cavitado en lóbulo inferior derecho (LID) (Figura 1). En la ecografía abdominal se observó ascitis en cuantía moderada en ambas goteras parietocolicas y pelvis menor y esplenomegalia de 16 cm. Tras la extracción de hemocultivo, urocultivo, cultivo de esputo, antigenuria a neumococo y *Legionella*, frotis naso-faringeo para descartar virus influenza y PCR a CMV, se inició tratamiento antibiótico con ceftriaxona y levofloxacino, soporte hemodinámica con fluidos e inotropos (noradrenalina) e ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Se estableció el diagnóstico de shock séptico secundario a neumonía comunitaria cavitada en paciente inmunodeprimido.

## Diagnóstico diferencial

Estamos ante un varón de 50 años receptor de un trasplante hepático y en tratamiento con micofenolato y ciclosporina que presenta un cuadro de neumonía cavitada de la comunidad que evoluciona de manera rápida a shock séptico y fallecimiento del paciente. Posiblemente las claves para el diagnóstico nos la ofrece la imagen radiológica y el curso clínico rápidamente progresivo, que prácticamen-

te descartan cualquier etiología no infecciosa, como podría ser la patología inflamatoria y la tumoral.

Los procesos infecciosos siguen un patrón temporal determinado en los pacientes trasplantados. Clásicamente se establecen tres períodos postrasplante según el riesgo para cada tipo de infección. El periodo temprano comprende el primer mes postrasplante y es cuando se producen infecciones postoperatorias convencionales, similares a la de pacientes imunocompetentes que presentan cirugía, y generalmente nosocomiales. El periodo intermedio, desde el 2º al 6º mes, se caracteriza por ser el de máxima depresión funcional de los linfocitos T. Se producen infecciones por patógenos intracelulares como CMV, virus del herpes humano 6 (HHV-6), *P. jirovecii*, *C. neoformans*, *T. gondii* y reactivación de *M. tuberculosis*. El tercer periodo comienza tras el 6 o mes postrasplante y en él la incidencia de infecciones y tumores depende fundamentalmente del estado de inmunodepresión farmacológica, infecciones previas, episodios de rechazo, necesidad de diálisis y disfunción crónica del injerto.

Nuestro paciente se encontraba en el tercer periodo (4º año postrasplante), pero presentaba una inmunodepresión farmacológica importante y una mala función del injerto. Estos dos factores obligan a reconsiderar su situación como un periodo intermedio prolongado, caracterizado por la depresión funcional de los linfocitos T.

Por tanto, diversas infecciones podrían explicar el cuadro de nuestro paciente. El CMV es un agente infeccioso muy frecuentemente aislado en pacientes sometidos a trasplante hepático. Aunque la enfermedad más frecuente es la hepatitis, también puede causar neumonitis, caracterizada típicamente por afectación intersticial bilateral difusa, con patrón en vidrio deslustrado e insuficiencia respiratoria. Son muy raros los infiltrados focales y menos aun cavitados. Otros patógenos virales como VHS, varicela-zoster, virus herpes-6, aunque pueden producir afectación respiratoria no suelen producir un cuadro clínico similar.

Más del 80% de las infecciones fúngicas que ocurren en pacientes trasplantados hepáticos están producidas por *Candida spp.* y *Aspergillus spp.* *Candida spp.* es excepcional que se comporte como un patógeno pulmonar primario. *Aspergillus spp.* es también un patógeno de las etapas temprana o intermedia postrasplante. Raramente ocurre en fases más tardías, salvo que haya situación de inmunodepresión inducida. La afectación respiratoria es lo habitual y la TC de tórax es la técnica de elección para el diagnóstico, observándose nódulos, usualmente múltiples, cavitados, de localización preferentemente periférica y que a veces exhiben el denominado signo del halo, imagen causada por la hemorragia que circunda la lesión necrótica central.

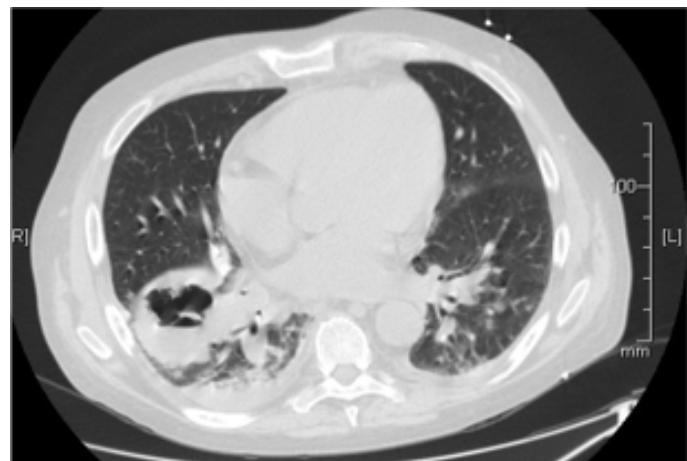


Figura 2.

Las micobacterias sería otro grupo etiológico a considerar y sobre todo la tuberculosis. La tuberculosis es hasta 70 veces más frecuente en los receptores de un trasplante de órgano sólido que en la población general. La imagen radiológica que presentaba nuestro paciente se correspondería más con la afectación pulmonar de la tuberculosis posprimaria. Aunque esta se caracteriza por afectar preferentemente a los lóbulos superiores (segmentos apical y posterior), presentar cavitaciones pulmonares y en aproximadamente la mitad de los casos la afectación es bilateral. Clínicamente suele presentarse de forma más subaguda. No podemos descartar una neumonía adquirida en comunidad (NAC) como posible causa del proceso de nuestro paciente y de hecho el tratamiento inicial así lo hizo sospechar. Las NAC en los pacientes inmunodeprimidos suelen tener la misma etiología que en imunocompetentes y la mayor parte de los casos están producidos por *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *Legionella spp.* Los agentes productores de neumonías atípicas *Mycoplasma pneumoniae* o *Chlamydia pneumoniae* no suelen producir imágenes radiológicas parecidas a las del caso y otros patógenos bacterianos serían muy infrecuentes, salvo *S. aureus*, aunque lo habitual es su crecimiento en hemocultivo. Para finalizar *Nocardia spp.*, pudo causar neumonía cavitada, pero no es usual un curso fulminante.

En este momento nuestro paciente queda pendiente de las pruebas complementarias y mientras tanto se llevó a cabo un tratamiento antimicrobiano empírico y dirigido a aquellas entidades que más probablemente podían ser causa de este proceso.

### Evolución

Tras ingresar en UCI se realizó un TAC de tórax donde se evidenciaron infiltrados algunos cavitados de predominio

en segmentos posteriores de LSD, importante consolidación con broncograma aéreo en LID y área de cavitación con nivel en su interior, pequeños focos de vidrio deslustrado de predominio en ambos LLSS, sin adenopatías de tamaño significativas (Figura 2).

A las 24 horas de su estancia en UCI y ante el deterioro de la situación respiratoria se procedió a intubación oro-tracheal, así mismo se inicio depuración renal mediante hemofiltración (CVVH) y se incrementaron las dosis de noradrenalina para intentar mantener la estabilidad hemodinámica. Se trajeron nuevos cultivos (broncoaspirado y hemocultivo) y se añadió caspofungina al tratamiento antimicrobiano. En el esputo extraído en urgencias, la tinción auramina fue positiva para coco-bacilos ácido-alcohol resistentes los cuales adquirieron características tintoriales de Gram positivos en la tinción de Gram. La antigenuria a neumococo y *Legionella*, la PCR a Influenza A y B, así como la PCR a CMV y la IFD en esputo a *P.jiroveci* fueron negativas.

En una nueva analítica presentaba leucocitos  $55.400 \text{ mm}^3$  (97% neutrófilos), Hb 9,2 mg/dl, plaquetas  $80.000 \text{ mm}^3$ , tiempo de protrombina 30%, factor V 20%, urea 231 mg/dl, creatinina 3,45 mg/dl (hemofiltración), Bilirrubina total 20,3 mg/dl y en la gasometría persistía la acidosis metabólica. La evolución clínica no mostró cambios, persistiendo la situación de shock. Se recibieron los resultados provisionales de los cultivos extraídos previamente (hemocultivo, cultivo de esputo y broncoaspirado) encontrándose en todos ellos coco-bacilos Gram positivos identificados por MALDI-TOF como *Rhodococcus equi*. La PCR para DNA de *Mycobacterium tuberculosis complex* fue negativa.

Tras dicho resultado se sustituyó la ceftriaxona por meropenem, continuando con levofloxacino y caspofungina. No obstante la evolución clínica continuó siendo desfavorable, presentando una situación de shock refractario y finalmente falleciendo al cuarto día de ingreso.

Los resultados microbiológicos definitivos confirmaron el crecimiento de *Rhodococcus equi* (resistente a beta-lactámicos, excepto a carbapenem) en cultivos respiratorios y hemocultivo. El cultivo de micobacterias y hongos fue negativo.

#### Diagnóstico final

Shock séptico secundario a Neumonia cavitada bacteriana por *Rhodococcus equi* en paciente con trasplante hepático.

#### Discusión

*Rhodococcus equi* es un cocobacilo Gram positivo (en medio sólido es coco y en medio líquido es bacilo), ácido alcohol resistente, no fermentador. Se considera un microorganismo productor de zoonosis, comportándose como patógeno intracelular y afectando fundamentalmente a humanos con deterioro de la inmunidad celular. Se aisló por primera vez en 1923 con el nombre de *Corynebacterium equi*, pero en 1980 se modificó el término a *Rhodococcus* ya que la composición de su pared lo hace más parecido a nocardia y mycobacterias que a corinebacterias. La principal vía de adquisición es la exposición a tierra contaminada con estiércol de caballo (entre el 32 y 50% de los casos descritos había contacto con animales de granja o estiércol) aunque también se puede adquirir por ingestión/inhalación de material contaminado, inoculación traumática o sobreinfección de heridas<sup>1,2</sup>.

Afecta principalmente a personas con inmunidad celular muy deteriorada, sobre todo pacientes VIH con CD4<200, tumores linfoproliferativos, trasplante de órgano sólido y tratamiento inmunosupresor. La presencia de una infección por *R. equi* en un paciente inmunocompetente obliga a realizar un estudio de inmunidad<sup>3</sup>.

El primer caso de infección en humanos fue descrito en 1967 (anteriormente solo se habían descrito infecciones en animales, sobre todo potros y cerdos), y aún siendo una entidad rara, su incidencia se vio incrementada a partir de los años 80 debido a la pandemia de VIH (era preHAART). S.Topino et al<sup>4</sup> realizaron una revisión de la literatura, en la que recopilaron 272 casos de infección por *R.equi* en pacientes VIH entre 1986 y 2008. La mayoría de los pacientes eran varones con una edad media de 33,6 años, el 61% cumplían criterios de SIDA y 154 pacientes presentaban cifras de CD4 < 50 cel/mm<sup>3</sup>. Hubo afectación pulmonar en el 97,3% de los casos, de los cuales el 82,3% fueron neumonías. La tasa de mortalidad fue del 46,9% con una mortalidad atribuible del 17,3%. Aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas entre la era pre HAART y HAART en cuanto a edad, género, CD4, mortalidad y mortalidad atribuible, sí que hay evidencia de que el TARGA asociado a antibioterapia prolongada mejora el pronóstico clínico de la enfermedad y que ante una lesión cavitada en paciente con CD4 bajos hay que sospechar esta infección. En cuanto al grupo de pacientes trasplantados, V. Menon et al<sup>5</sup> describen el caso de un paciente con trasplante renal que sufre infección por *R. equi* con múltiples recidivas, y realizan una revisión de la literatura donde recopilan 39 casos de infección por *Rhodococcus* en pacientes trasplantados descritos hasta el año 2012. La mayoría

de los casos (58,5%) corresponden a trasplantados renales, mientras que el trasplante hepático ocupa la tercera posición con un 7,3% de los casos. En su mayoría son varones con una edad media de 49,9 años donde el 100% de los pacientes recibían tratamiento esteroideo, asociado en muchos casos a otros inmunosupresores. El lugar más frecuente de aparición de la infección fue el pulmón (90,2%). Los antibióticos más empleados fueron glicopéptidos, macrólidos, quinolonas, carbapenemes y rifampicina, usados en 37 de los 39 casos de forma combinada con una duración media de 6,5 meses y en un 33,1% de los casos fue necesario una reducción o cese del tratamiento inmunosupresor. Desde el punto de vista clínico, la afectación pulmonar es la más frecuente, pudiéndose observar cavitaciones en la radiografía de tórax hasta en un 50% de los casos. En cuanto al tratamiento, se recomienda una terapia combinada, en la que al menos uno de los agentes antimicrobianos tenga capacidad para penetrar en los macrófagos (como por ejemplo la rifampicina) y con una duración prolongada (al menos dos meses), no obstante y dado que es una infección poco frecuente, su manejo se basa en ocasiones en los casos descritos en la literatura, no habiendo un consenso claro sobre la elección de antibioterapia, duración de la misma, reducción de la inmunosupresión o necesidad de profilaxis secundaria<sup>1,5,6</sup>.

En nuestro caso, el paciente estaba claramente inmunodeprimido al tratarse de un sujeto trasplantado hepático con mala función del injerto y en tratamiento con dos fármacos inmunosupresores (ciclosporina y micofenolato), no obstante, vivía en un área urbana y desconocemos contacto con animales, granjas u otros antecedentes epidemiológicos compatibles con este tipo de infección. Esta inmunosupresión juega un papel muy importante, ya que puede condicionar no sólo la gravedad de la infección pulmonar sino su diseminación sistémica<sup>7,8,9</sup>. Como ya hemos mencionado, la infección primaria ocurre en el pulmón en aproximadamente el 80% de los casos, siendo excepcional el shock séptico de origen pulmonar debido a *R. equi* como ocurre en el caso que presentamos. El deterioro de la inmunidad celular es el factor más importante en el desarrollo de la infección diseminada por *Rhodococcus*. De acuerdo con los datos de la literatura, las recaídas, bacteriemias e infección diseminada por *R. equi* rara vez ocurre en pacientes VIH negativos, al contrario de lo que ocurre en pacientes con SIDA. Otro factor fundamental en la aparición de bacteriemia e infección diseminada por *Rhodococcus* es el retraso diagnóstico y terapéutico, no obstante, se han registrado aproximadamente un 10% de casos de infección diseminada a pesar de un tratamiento adecuado<sup>8</sup>. Por tanto es fundamental la sospecha clínica y el estudio microbio-

lógico ya que el retraso diagnóstico es frecuente y puede condicionar, en ocasiones, el mal pronóstico del cuadro.

### Bibliografía

1. Yamshchikov AV, Schuetz A, Lyon GM. *Rhodococcus equi* infection. Lancet Infect Dis 2010; 10: 350-9
2. Guerrero R, Bhargava A, Nahleh Z. *Rhodococcus equi* venous catéter infection: a case report and review of the literature. Journal of Medical Case Reports 2011; 5:358
3. Herath S, Lewis C, Nisbet M. Increasing awareness of *Rhodococcus equi* pulmonary infection in the immunocompetent adult: a rare infection with poor prognosis. NZMA 2013; 126: 165-213
4. Topino S, Galati V, Grilli E, Petrosillo N. *Rhodococcus equi* Infection in HIV-Infected Individuals: Case Reports and Review of the Literature. AIDS patient care and STDs 2010; 24: 211-22.
5. Menon V, Gottlieb T, Gallagher M, Cheong EL. Persistent *Rhodococcus equi* infection in a renal transplant patient: case report and review of the literature. Transpl Infect Dis 2012; 14: E126-E133.
6. Hsueh PR, Hung CC, Teng LJ, Yu MC, Chen YC, Wang HK et al. Report of Invasive *Rhodococcus equi* Infections in Taiwan, with an Emphasis on the Emergence of Multidrug-Resistant Strains. Clinical Infect Dis 1998; 27: 370-5
7. Septic Shock Due to *Rhodococcus equi* in a Patient with Chronic Myelomonocytic Leukemia. Arch Bronconeumol 2013; 49: 497-9.
8. Mikic D, Djordjevic Z, Sekulovic L, Kojic M, Tomanovic B. Disseminated *Rhodococcus equi* infection in a patient with Hodgkin lymphoma. Vojnosanit Pregl 2014; 71: 317-24.
9. Ferretti F, Boschini A, Labichino C, Gerevini S, Nardi P, Guffanti M et al. Disseminated *Rhodococcus equi* infection in HIV infection despite highly active antiretroviral therapy. BMC Infect Dis 2011; 11:343

# Mujer de 70 años con lesiones cerebrales múltiples

Faro Míguez, N; Parra Rosado, P;  
Vinuesa García, D.  
Hospital Universitario San Cecilio. Granada

## Caso clínico

Mujer de 70 años, independiente para las actividades básicas de la vida diaria. Fumadora habitual, Índice paquetes-año 65. Antecedentes personales de EPOC avanzado con hiperreactividad bronquial e infecciones respiratorias de repetición desde la infancia. Ha realizado tratamientos frecuentes con esteroides motivo por el que presenta una diabetes mellitus esteroidea y osteoporosis secundaria.

Cinco meses antes del cuadro actual precisó ingreso en Neumología por reagudización de su EPOC. Se realizó aislamiento en esputo de Aspergillus fumigatus. Tras aplicar Criterios de Bulpa fue considerada una probable Aspergillosis pulmonar invasiva (API) y tratada con Voriconazol. Durante el ingreso hospitalario se objetivó un déficit de IgG 1 e IgG total. Al alta precisó oxigenoterapia domiciliaria y se mantuvo Prednisona 20 mg/24 h. A los tres meses, nuevo ingreso hospitalario en Neurología por tetraparesia, desde donde se trasladó a Infecciosas, siendo diagnosticada de polirradiculopatía y colitis por CMV. Tras recibir tratamiento con Ganciclovir e Inmunglobulinas IV, fue trasladada para rehabilitación a hospital de crónicos evolucionando de forma favorable.

Acude en esta ocasión derivada desde dicho hospital tras presentar de forma brusca disartria, bradipsiquia, hemiparesia izquierda y desviación de la comisura bucal a la derecha. En los días previos al ingreso actual, había presentado cefalea con características de organicidad y tos con expectoración verdosa. No fiebre termometrada.

A su llegada al Servicio de Urgencias: afebril, hipotensa (TA 92/63 mmHg), taquicárdica (FC 110 lpm) y taquipneica (FR 24 rpm). En la exploración física destacaba disartria, parálisis facial izquierda de origen central, hemiparesia y hemihipoestesia izquierda. Reflejo cutáneo-plantar izquierdo extensor e indiferente derecho. Hipofonesis generalizada con roncus dispersos en la auscultación pulmonar. Presentaba también lesiones compatibles con candidiasis orofaríngea y lesiones cutáneas ulceradas en miembros inferiores. Resto de la exploración sin hallazgos de interés. Se solicita analítica urgente en la que destaca leucocitosis (14.600/mm<sup>3</sup>) con neutrofilia (85'5% PMN), resto de hemograma dentro de la normalidad. Gasometría arterial con insuficiencia respiratoria crónica global. Lactato 3'5

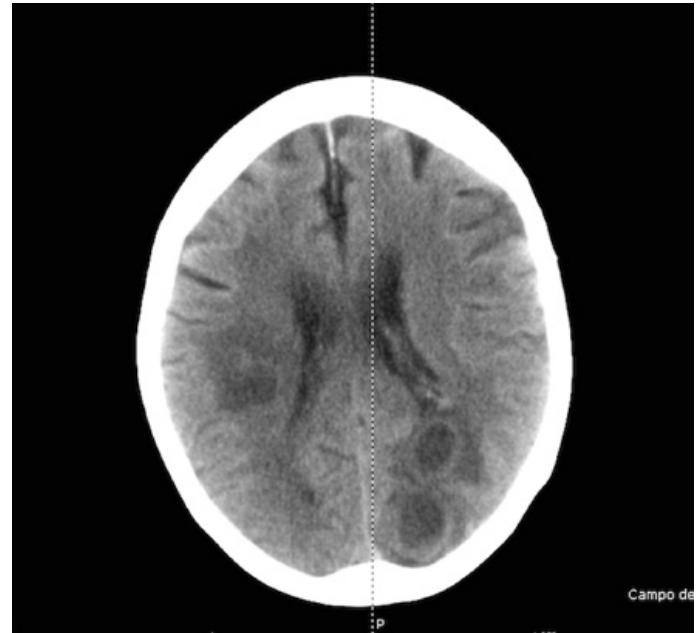


Imagen 1. TC con contraste iv de cráneo. Se aprecian cuatro lesiones hipodensas con halo hipodenso (edema perilesional).

mmol/l. PCR 44'7 mg/l. Función renal e iones, transaminasas, enzimas de colestasis y coagulación sin alteraciones. En la radiografía de tórax (AP) se visualiza derrame pleural bilateral y refuerzo hiliar bilateral (más evidente hiliar derecho). Ante la focalidad neurológica descrita, se realiza TC con contraste intravenoso de cráneo apreciándose cuatro lesiones hipodensas con halo hipodenso (edema perilesional): núcleos de la base derecha (23x19mm), sustancia paraventricular derecha (23x16mm) y dos en área parieto-occipital (23x19 y 23x16mm) (Imagen 1). Se ingresa con el diagnóstico de lesiones cerebrales a estudio pensando en etiología infecciosa, por la inmunosupresión que presentaba la paciente y los dos ingresos previos descritos anteriormente. Se inicia tratamiento con Pirimetamina + sulfadiazina y se añade antibioterapia empírica con Linezolid 600 mg/12h y Ceftriaxona 2 gr/12h para cubrir etiología piógena más frecuente.

## Diagnóstico diferencial

La lesión intracranal más frecuente en adultos es la metástasis (hasta el 50%), se presenta habitualmente como

lesión única, siendo su origen más habitual el carcinoma pulmonar no microcítico (20% de las ocasiones precede al hallazgo del tumor primario). Los tumores primarios del sistema nervioso central (SNC), la patología vascular, y las enfermedades inflamatorias y granulomatosas son otras causas potenciales de masas cerebrales. El absceso cerebral es una causa poco frecuente en la población general (incidencia 0'3 a 1'3 casos/100.000 habitantes), pero su incidencia aumenta de forma considerable en pacientes inmunodeprimidos. Hasta en el 86 % de los casos es posible establecer una condición predisponente, siendo lo más frecuente patología infecciosa del área otorrinolaringológica y naso-sinusal, seguida de cardiopatía congénita o endocarditis (13%), proceso hematológico (13%), inmunosupresión (9%), patología pulmonar previa (8%) y meningitis (6%). En su etiopatogenia podemos distinguir tres mecanismos: A) por contigüidad desde área otorrinolaringológica (50-60%), se presentan como lesiones únicas; B) como siembra hematogena desde un foco séptico a distancia (20-30%), suelen ser lesiones múltiples con distribución en territorio vascular; y C) secundario a traumatismo craneal o neurocirugía previa (10%), por inoculación directa. En la población general, los microorganismos aislados con más frecuencia son *Streptococcus spp.* (34%) y *Enterococcus spp.* (14%) en el contexto de infecciones nasosinusales y otógenas; y *Staphylococcus spp.* (18%), por inoculación directa tras neurorcirugía o traumatismos, embolismos sépticos de endocarditis o comunicaciones cardíacas congénitas. Hongos, parásitos y micobacterias constituyen menos del 2 % de los casos. Los resultados difieren cuando nos referimos a población inmunodeprimida. En estos casos, aumenta la presencia de infecciones oportunistas y la reactivación de infecciones latentes cobran mayor importancia. La etiología dependerá de las características epidemiológicas, así como del tipo y gravedad de la inmunosupresión.

Ante una paciente inmunodeprimida con lesiones múltiples cerebrales en el territorio de arteria cerebral media debemos plantearnos la posibilidad de abscesos múltiples cerebrales en el contexto de diseminación hematogena o reactivación de microorganismos oportunistas. En nuestro caso se acompañaba de clínica infectiva respiratoria y un derrame pleural bilateral, probablemente relacionados con los hallazgos del SNC.

En presencia de abscesos cerebrales múltiples con realce en anillo en una TC con contraste es fundamental sospechar una toxoplasmosis. Se trata de una zoonosis causada por *Toxoplasma gondii*. Su reactivación genera infecciones graves en determinadas situaciones de inmunosupresión celular (habitualmente VIH con recuento CD4<100/mm<sup>3</sup>). No es habitual que produzca afectación pulmonar, y en caso

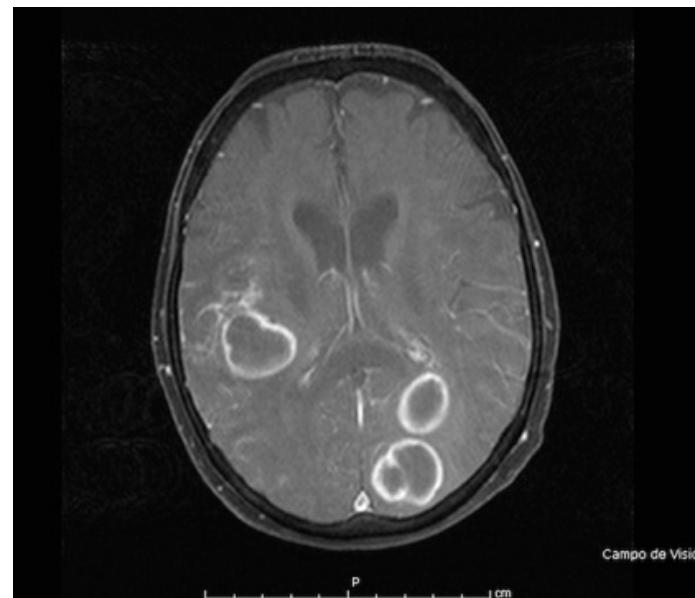


Imagen 2. RMN cerebral (Secuencia T1). Se aprecia el realce en anillo de la captación de contraste de las lesiones cerebrales.

de producirse, suele producir un patrón retículo-nodular. Dentro de las causas bacterianas debemos considerar *Mycobacterium tuberculosis* y *Nocardia spp.* La tuberculosis del sistema nervioso central incluye tres formas clínicas: la meningitis, el tuberculoma intracraneal y la aracnoiditis. En países de baja prevalencia la forma clínica más frecuente es la meningitis en contexto de reactivación de infección latente tuberculosa. La presencia de masas ("tuberculomas"), presentan realce en anillo en estadios más evolucionados, resultando casi exclusivos de áreas endémicas. En caso de afectación del SNC, encontramos afectación pulmonar en el 50 % casos, siendo lo más habitual las lesiones apicales y presencia de cavernas como consecuencia de reactivación de infección latente.

*Nocardia spp.* puede producir afectación del SNC, bien de forma aislada (9 % de los casos) o bien en el contexto de Nocardiosis diseminada (32 % de los casos). En estos casos la afectación primaria y concomitante más frecuente la pulmonar. Sólo en el 2% de casos se acompaña de afectación cutánea. Esta diseminación se produce fundamentalmente en presencia de determinados factores predisponentes: trasplante de órgano sólido y de progenitores hematopoyéticos, tratamiento crónico con glucocorticoides, VIH CD4<100/ $\mu$ l, neoplasia activa y diabetes mellitus.

Dentro de las causas bacterianas, *Listeria monocytogenes*, en el contexto de meningoencefalitis, puede producir formación de abscesos cerebrales en determinados grupos de riesgo (ancianos, neonatos e inmunodeprimidos); sin embargo es excepcional la afectación pulmonar.

En cuanto a las etiologías fúngicas destacar la aspergilosis

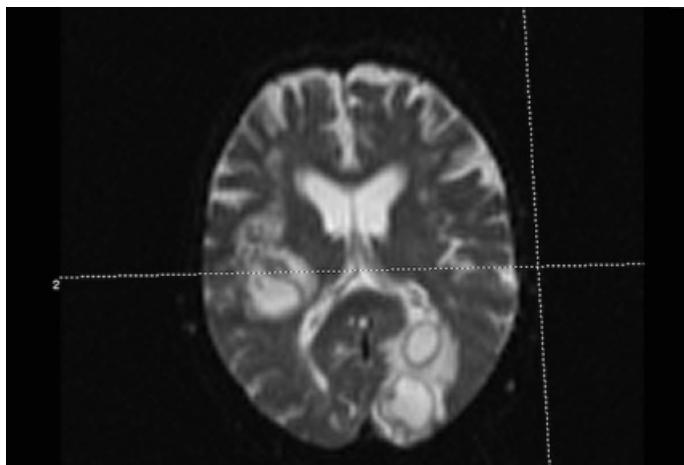


Imagen 3. RMN cerebral (Secuencia Difusión). Masas con captación en anillo y restricción de la difusión, rodeadas de edema vasogénico.



Imagen 4. TC con contraste iv de tórax . Se observan derrames pleurales bilaterales múltiples loculados.

diseminada. Produce afectación del SNC en el 10-20 %. En ausencia de un adecuado control inmunitario local pulmonar (donde presentan un papel importante de los neutrófilos) es posible el desarrollo de angioinvasión por hifas maduras, diseminación hematógena y siembra a distancia. Afecta casi exclusivamente a pacientes con neutropenia severa ( $<500/\text{mm}^3$  neutrófilos) de causa hematológica o tras tratamiento quimioterápico. Existen otras infecciones fúngicas capaces de producir afectación concomitante de pulmonar y del SNC. Tanto por su baja incidencia, por el contexto epidemiológico y el tipo de immunosupresión son poco probables en el contexto clínico actual.

#### Evolución

Tras su ingreso se realiza RMN Craneal con contraste intravenoso con gadolinio (secuencias pT1 (Imagen 2), pT2, FLAIR, DWI (Imagen 3), Espectroscopia). Se aprecian masas con captación en anillo y restricción de la difusión, rodeados de edema vasogénico, dos en lóbulo occipital derecho (24x23x26mm y 21x17x20mm), una temporo-parietal frontal derecho (27x24x21mm) muy sugestivas de abscesos piógenos. Captación de contraste en corteza y zona profunda de hemisferio cerebral sugestivo de infartos subagudos o microabscesos.

Con el objetivo de descartar toxoplasmosis cerebral se solicita de forma urgente serologías para *Toxoplasma* (IgG e IgM negativa), serología VIH, también negativa; así como subpoblaciones linfocitarias que se encuentran dentro de los límites normales. Es excepcional la presentación de toxoplasmosis cerebral con  $\text{CD4}>100$ . Esto, junto a serologías negativas, nos permite descartar esta posibilidad etiológica por lo que se suspende pirimetamina + sulfadiazina. Pese a que los “tuberculomas” se presentan de forma casi

exclusiva de zonas endémicas, solicitamos determinación de “*interferon gamma release assays*” (IGRA) que resulta negativo.

En hemograma destaca la presencia de un recuento de neutrófilos dentro de la normalidad ( $>1500/\text{mm}^3$ ). Esto, junto a la ausencia de otros factores predisponentes, hace improbable el desarrollo de una aspergilosis invasiva.

Se solicita ecocardiografía transtorácica que informan como normal y TC de tórax con contraste intravenoso (Imagen 4) que confirma la presencia de derrames pleurales bilaterales múltiples loculados. Se decide la realización de toracocentesis diagnóstica, por su mayor accesibilidad y menor riesgo que el SNC, para estudio bioquímico, recuento celular y microbiológico. El líquido pleural obtenido presenta un moderado consumo de glucosa, predominio de células mononucleares y cumple criterios de Light para exudado. La muestra es enviada para realizar tinción de Gram, cultivo en medios comunes y micobacterias, así como PCR para detección de *Mycobacterium tuberculosis* que informan como negativa.

En el Gram de líquido pleural se observa un gram positivo filamentoso ramificado sugerente de nocardia. Posteriormente se produce crecimiento en cultivo de *N. asteroides*.

Ante la presencia de nocardiosis con afectación pulmonar, sistema nervioso central y probablemente cutánea se inicia antibioterapia intravenosa con trimetoprim-sulfametoazol (TMP-SMX), linezolid 600 mg/12h e imipenem 0.5 gr/6 h. Posteriormente tras confirmar con antibiograma que se trata de *N. asteroides* multisensible, se sustituye imipenem por ceftriaxona a dosis altas.

Aunque inicialmente mejora, posteriormente evoluciona de forma tórpida desde el punto de vista neurológico, presentando además hiponatremia grave en contexto de SIADH secundaria a afectación del SNC. Permanece con

bajo nivel de conciencia hasta que se produce el fallecimiento en el contexto de fracaso multiorgánico.

### Diagnóstico final

Nocardiosis diseminada con afectación pulmonar, del sistema nervioso central, y probablemente cutánea.

### Discusión

*Nocardia spp.* es una bacteria gram positiva ramificada filamentosa aeróbica. Se encuentra ubicua en el medio ambiente. Siempre actúa como patógeno en el ser humano y nunca debe ser considerado colonización. Es posible la inoculación cutánea, pero la vía de entrada más común es la inhalatoria. Por este motivo el pulmón es el órgano más frecuentemente afectado (de forma aislada en el 39 % de los casos y en más del 70 % considerando afectación concomitante de otros órganos). La mayor importancia radica en su capacidad para invadir tejidos, produciendo diseminación a distancia en presencia de determinados factores predisponentes: trasplante de órgano sólido y de progenitores hematopoyéticos, tratamiento crónico con glucocorticoïdes, VIH CD4<100/ul, neoplasia activa y diabetes mellitus. En caso de afectación de dos o más órganos hablamos de nocardiosis diseminada (56 % de los casos). Lo más habitual es afectación pulmonar y del SNC (32%), con afectación cutánea en el 2% de casos. Podemos encontrar afectación aislada del SNC (9%), o cutánea por inoculación directa (8%). Son lesiones indistinguibles de infecciones piogénicas habituales.

No poseemos de métodos indirectos que nos permitan su diagnóstico, por lo que es necesario su aislamiento en cultivo. Se trata de una bacteria de crecimiento lento (hasta 3 semanas) que precisa medios especiales de cultivo, por ello es fundamental orientar al microbiólogo ante la sospecha diagnóstica. Esto permitirá realizar un Gram y Ziehl-Neelsen (presenta ácido-alcohol resistencia parcial) que nos permita un diagnóstico precoz.

En caso de afectación pulmonar aislada, y debido a la alta incidencia de afectación del SNC asociada ocasionalmente asintomática, se recomienda realizar prueba de imagen del SNC en todos los casos, incluso en ausencia de síntomas. La importancia de detectar afectación del SNC, radica en que modifica la actitud con respecto al tratamiento. En caso de Nocardiosis diseminada con afectación del SNC se recomienda iniciar antibioterapia empírica IV con al menos dos fármacos, incluyendo TMP-SMX e imipenem. Se puede plantear añadir un tercer fármaco en caso de fallo multiorgánico (amikacina o linezolid). Una vez obtenga-

mos resultados del antibiograma se debe plantear reajuste de antibioterapia. A las 2 semanas de inicio se debe valorar respuesta clínica. En caso de ausencia de respuesta se debe reevaluar el tratamiento (resistencias primarias, escasa penetración a nivel de SNC o necesidad de drenaje quirúrgico). En caso de evolución clínica favorable se puede plantear antibioterapia oral a las 3-6 semanas. Se debe completar posteriormente tratamiento durante al menos un año.

La gravedad de la nocardiosis no sólo depende de la dificultad diagnóstica y de su capacidad de invadir tejidos con afectación del SNC, sino de la capacidad de evasión del sistema inmune y de formar formas de *L-Nocardia* (variantes *Nocardia spp.* que modifican su pared bacteriana). Estas formas persisten en el tiempo pese a tratamiento adecuado y motivan recaídas de la infección tras suspensión del mismo. Por dicho motivo se recomiendan pautas prolongadas de antibioterapia.

Resulta fundamental considerar el uso crónico de glucocorticoides como una de las formas más habituales de inmunosupresión. Producen alteración a nivel de inmunidad innata (deterioro función fagocítica y déficit producción mediadores proinflamatorios), como inmunidad celular. Distintos estudios han documentado aumento del riesgo de infección dependiente de la dosis ( $> 20$  mg/día o dosis acumulada  $> 700$  mg prednisona), especialmente para infecciones bacterianas habituales, virus, y hongos patógenos. Es necesario una inmunosupresión muy significativa para desarrollar una infección oportunista (otros fármacos inmunosupresores o condiciones inmunosupresoras subyacentes). Nos encontramos ante una paciente con un déficit inmunidad humoral previo, al cual se le añaden los efectos del uso crónico de esteroides a dosis bajas, lo cual favorece la aparición de infecciones oportunistas y reactivación de infecciones previas.

En cuanto a la forma de presentación clínica de los abscesos cerebrales, merece destacar que el síntoma más frecuente es la cefalea, encontrándose la tríada clásica ( fiebre, cefalea, y déficit neurológicos focales) únicamente en el 20% de los pacientes. La ausencia de fiebre se produce hasta en la mitad de los casos (47%). En pruebas complementarias destaca la elevación habitual de parámetros inflamatorios, no siendo raro encontrar los mismos dentro de la normalidad (PCR normal 40%, velocidad de sedimentación globular normal 28%, o recuento de glóbulos blancos normal 40%).

Actualmente la orientación diagnóstica se realiza mediante RMN de difusión (DWI), la cual ha demostrado ser superior a la TC y RM convencional en la diferenciación de los abscesos cerebrales de otras lesiones quísticas, sobre

todo tumores cerebrales primarios. Sin embargo, para determinar la etiología de un absceso cerebral el “gold standard” continúa siendo la biopsia del mismo.

#### Bibliografía

1. Southwick FS, Calderwood SB, Thorner AR. Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of brain abscess. UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Consultado el 10 de Abril de 2015).
2. Spelman D, Sexton DJ, Thorner AR. Clinical manifestations and diagnosis of nocardiosis. UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. ( Consultado el 12 de Abril de 2015).
3. Tunkel AR. Absceso cerebral. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. Sexta edición. Madrid: Elsevier, 2006; 1150-1163.
4. Sethi P.K., Khandelwal D., Sethi N.K. , Torgovnick J., Arsura E. Neuroimage: Disseminated nocardiosis. Clinical Neurology and Neurosurgery 2008; 110: 98–100.
5. Zaatreh M, Alabulkarim. Images in clinical medicine. Disseminated Central Nervous System Nocardiosis. N Engl J Med 2006; 354:2802.

# Diarrea crónica y lesiones cutáneas vesiculosas en un paciente inmunodeprimido

Ramírez Bueno, A; Antequera Martín-Portugués, I;  
Ojeda Burgos, G; Márquez Solero, M.  
Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

## Caso clínico

Presentamos el caso clínico de un hombre de 68 años con diarrea de más de catorce días de duración y pérdida de ocho kg de peso en tres meses. Entre sus antecedentes personales destacan trasplante cardíaco por miocardiopatía dilatada de origen isquémico (2005), portador de marcapasos endocavitario bicameral, insuficiencia renal crónica grado IV y carcinoma urotelial diagnosticado unos meses antes. En curso de terapia inmunosupresora con micofenolato, everolimus y deflazacort.

El paciente acude a urgencias en Junio de 2014 refiriendo un cuadro de cuatro-cinco deposiciones diarias de consistencia líquida y sin productos patológicos junto con dolor abdominal tipo cólico acentuado en el hipocondrio derecho y de aproximadamente dos-tres semanas de evolución. Así mismo refería pérdida de unos ocho kilos de peso en tres meses y que había coincidido con el diagnóstico reciente de un carcinoma urotelial en vejiga el cual aún no había sido tratado. En la exploración destaca un abdomen distendido, timpánico a la percusión y doloroso a la palpación con hipersensibilidad en fossa iliaca derecha. Sin hallazgos relevantes en las pruebas complementarias realizadas en urgencias, se ingresa para estudio digestivo que

se completa con TC abdominal, cultivo de heces, determinación de toxina *Clostridium difficile*, estudios serológicos de infecciones víricas y colonoscopia.

En la TC de abdomen se aprecia un engrosamiento simétrico de las paredes de la tercera porción duodenal con trabeculación de la grasa adyacente (Figura 1). Los síntomas digestivos mejoraron con tratamiento sintomático, fluidoterapia intravenosa y reposo dietético.

Al quinto día de ingreso, el paciente comienza con fiebre elevada y lesiones vesiculosas diseminadas con afectación de extremidades, tronco, cara y cuero cabelludo muy pruriginosas. En una analítica realizada en ese momento destacan los siguientes hallazgos: 11000 leucocitos/mm<sup>3</sup> con 9830 neutrófilos/mm<sup>3</sup>, creatinina 2,4 mg/dL y proteína C reactiva 244 mg/L. Se realiza una radiografía de tórax en la que se aprecia un infiltrado intersticial en el hemitórax derecho con mayor afectación de la base pulmonar. Ante estos hallazgos se inicia tratamiento empírico con aciclovir y levofloxacino intravenosos y se solicitan cultivos de sangre y esputo, estudios serológicos y se toma una muestra del exudado de una de las vesículas para detección de varicela zoster (VVZ) mediante PCR.

## Diagnóstico diferencial

El listado de posibles causas de diarrea es bastante extenso (ver tabla 1). La duración de los síntomas nos permite acotar las opciones posibles mediante la diferenciación entre las diarreas agudas, de menos de dos semanas de duración, y las diarreas crónicas, de duración superior a las dos semanas. Por otro lado la presencia de fiebre, escalofríos, sangre o restos de pus en las heces son datos clínicos que nos orientan hacia un proceso inflamatorio habitualmente de naturaleza infecciosa.

Las causas infecciosas deben ser especialmente consideradas en pacientes inmunodeprimidos o transplantados como en nuestro caso. La probabilidad de las distintas etiologías variará según el tiempo transcurrido desde el trasplante (ver tabla 2). En pacientes transplantados de largo tiempo de evolución las infecciones más frecuentes son las adquiridas en la comunidad.<sup>1</sup> En estos pacientes es especialmente necesaria la realización de una colonoscopia y toma de biopsia, que ofrecerá datos acerca de la extensión del pro-

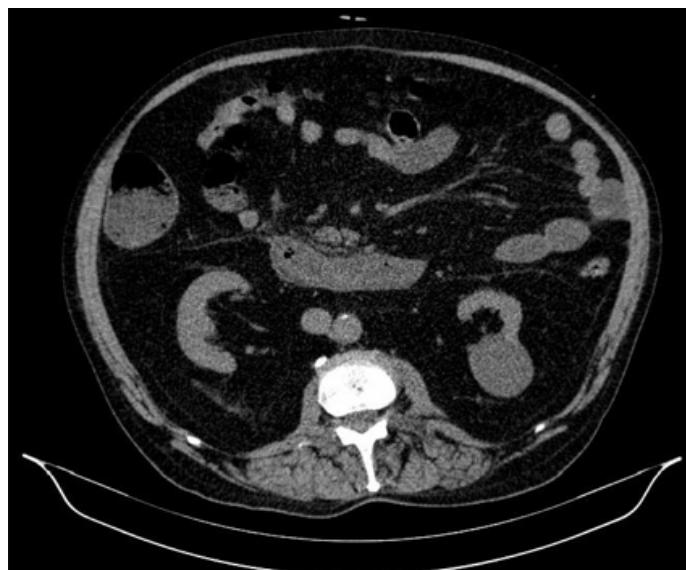


Imagen 1. TC de abdomen realizado en urgencias en el que se aprecian signos inflamatorios a nivel duodenal.

Duración de los síntomas	Con componente inflamatorio	Sin componente inflamatorio
Diarrea Aguda (Duración < 2 sem)	<p><b>Causas infecciosas:</b> <i>Salmonella</i>, <i>E. coli</i> productora de toxina shiga, <i>Campylobacter jejuni</i>, <i>Shigella</i>, <i>Yersinia enterocolitica</i>, <i>Clostridium difficile</i>, <i>Vibrio parahaemolyticus</i>, <i>Entamoeba histolytica</i>, <i>Aeromonas hydrophila</i>, <i>Helmintos</i>.</p> <p><b>Causas no infecciosas:</b> colitis isquémica</p>	<p><b>Causas infecciosas:</b> Norovirus, Rotavirus, Toxinas bacterianas (<i>S. aureus</i>, <i>Bacillus cereus</i>, <i>Vibrio cholerae</i>, <i>Clostridium perfringens</i>, <i>E. coli</i> enterotoxingena, <i>E. coli</i> enteroagregativa), parásitos (<i>Giardia lamblia</i>, <i>Cryptosporidium</i>, <i>Strongyloides stercoralis</i>).</p> <p><b>Causas no infecciosas:</b> fármacos, alergia alimentaria</p>

Primer mes postrasplante	Infecciones derivadas del donante: VHB, VHC, toxoplasmosis, CMV. Infecciones relacionadas con la cirugía: colitis isquémica, <i>C. difficile</i> .
Desde el primer mes al sexto postrasplante	Infecciones por gérmenes oportunistas: <i>Cryptosporidium</i> , <i>Microsporidium</i> , CMV, rotavirus.
A partir del sexto mes postrasplante	Infecciones comunitarias: <i>C. difficile</i> , CMV. Otros: farmacológico, neoplásico, isquémico.

Tabla 2. Causas de gastroenteritis en pacientes trasplantados en función del tiempo transcurrido desde el trasplante.

Duración de los síntomas	Con componente inflamatorio	Sin componente inflamatorio
Diarrea Crónica (Duración ≥ 2 sem)	<p><b>Causas infecciosas:</b> <i>Campylobacter jejuni</i>, <i>Clostridium difficile</i>, <i>Aeromonas</i>, <i>Entamoeba histolytica</i>.</p> <p><b>Causas no infecciosas:</b> enfermedad inflamatoria intestinal, neoplasia.</p>	<p><b>Causas infecciosas:</b> <i>Plesiomonas</i>, <i>Aeromonas</i>, <i>Cryptosporidium</i>, <i>T. whipplei</i>, <i>Cyclospora</i>.</p> <p><b>Causas no infecciosas:</b> vasculitis, farmacológica, alteraciones de la motilidad (neuropatía autónoma diabética, diarrea postvagotomía), causa endocrinológica (enfermedad de Addison, hipertiroidismo, gastrinoma, vipoma, somatostatinoma, síndrome carcinoide, mastocitosis), intestino irritable, colitis microscópica, síndrome malabsortivo (pancreatitis crónica, intolerancia a la lactosa, celiaquía, síndrome de intestino corto), postcolectectomía, neoplasia.</p>

Tabla 1. Causas de diarrea según el tiempo de evolución y su presentación clínica.

ceso y además podrá sugerir otros diagnósticos como una enfermedad inflamatoria intestinal, una colitis isquémica o una neoplasia. El micofenolato es un inmunosupresor frecuentemente empleado en pacientes trasplantados entre cuyos efectos secundarios se encuentra la gastroenteritis, lo cual en ocasiones condiciona modificaciones en la dosis a prescribir. Finalmente la colitis por *Clostridium difficile* es una opción que siempre debe ser considerada en este grupo de enfermos.

En el paciente que presentamos, la duración de los síntomas superior a dos semanas y la ausencia de productos patológicos en heces nos llevan a considerar como poco probables las causas más habituales de cuadros agudos y las infecciones bacterianas invasivas. Aún así, dada su condición de paciente trasplantado e inmunodeprimido, podría esperarse una evolución clínica atípica de causas comunes de diarrea aguda. Hay que considerar infecciones poco frecuentes en sujetos inmunocompetentes como la enteritis por citomegalovirus (CMV) así como las toxicidades por fármacos como el micofenolato. Los factores de riesgo cardiovascular propios de un paciente con patología coronaria nos obligan a considerar la colitis isquémica y dado su antecedente de neoplasia urotelial y mayor incidencia de tumores comunicada en pacientes con tratamientos crónicos immunopresores, la posibilidad de una neoplasia digestiva o a otro nivel, pudiendo explicarse la diarrea en

este último caso como un síntoma paraneoplásico.

Nuestro paciente presentó además al quinto día fiebre y lesiones vesiculares diseminadas, que fueron evolucionando hacia la formación de costras, presentándose en distintos estadios evolutivos a los pocos días y permitiendo el diagnóstico clínico de un herpes zoster diseminado. Sin embargo en una fase inicial, el diagnóstico clínico no era tan evidente y se podían plantear otras hipótesis diagnósticas como un pefingoide ampolloso, un eritema multiforme o un exantema medicamentoso.

### Evolución

El resultado de la PCR para VVZ en el exudado de una de las vesículas fue positivo. La serología mostró IgG positivas para VVZ e IgM negativas. Otros estudios serológicos solicitados (hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, virus de Epstein Barr, herpes simple I y II (VHS), *Yersinia*, *Coxiella burnetii* y VIH) aportaron resultados negativos o indicativos de infecciones pasadas. El cultivo de heces y una determinación de toxina de *Clostridium difficile* en heces fueron así mismo negativos. La fiebre desapareció así como descendieron los reactantes de fase aguda y descendieron el número de deposiciones al día. Se realizó una endoscopia digestiva alta y baja hallándose signos inflamatorios en colon con alguna ulceración. Se tomaron muestras de mucosa colónica en la que se apreciaron cambios citopáticos y cuerpos de inclusión compatibles con infección viral. Se realizó una PCR con resultado positivo para CMV (112 copias) en la muestra histológica y en plasma (330 copias). La serología para CMV mostró una IgG positiva y una IgM negativa. Se inició tratamiento intravenoso con ganciclovir con dosis ajustada a la función renal así como nutrición parenteral total dados los datos de desnutrición calórico-proteica y la persistencia de la diarrea. Se solicitaron niveles de micofenolato con resultados por debajo del rango terapéutico. Se mantuvo tratamiento con ganciclovir intravenoso durante 14 días tras lo cual se comenzó con valganciclovir obteniéndose la negativización en la carga viral sérica en

la primera semana y una mejoría clínica con descenso del número de deposiciones, aumento de la consistencia de las mismas y progresiva tolerancia digestiva oral. Se mantuvo el tratamiento con valganciclovir hasta cumplir 30 días. A los pocos meses del alta el paciente sufrió un nuevo deterioro clínico con prurito intenso, ictericia, elevación de los enzimas de colestasis, hiperbilirrubinemia y datos compatibles con tumoración de la vía biliar con progresión intrahepática. Por decisión del paciente no se realizaron más pruebas diagnósticas ni terapéuticas, transfiriéndose a cuidados paliativos. El paciente finalmente falleció como consecuencia de la progresión del tumor.

### Diagnóstico final

Enteritis por citomegalovirus.  
Herpes zoster diseminado.

### Discusión

La reactivación de virus herpes es una complicación que continúa generando importante morbilidad en pacientes trasplantados. Aunque el CMV es el virus que más frecuentemente se investiga, el VHS y el VVZ también pueden presentar formas clínicas graves en este subgrupo de pacientes, como ocurre en el caso que presentamos.

CMV es el microorganismo que más a menudo causa infección en pacientes con trasplante de órganos sólidos. La infección por CMV se produce entre el 30 y el 80% de estos pacientes y la presencia de enfermedad sintomática varía dependiendo del tipo de trasplante, la presencia de factores de riesgo (dependientes del estado inmunológico de receptor y donante), del tratamiento inmunosupresor utilizado y las maniobras de prevención.<sup>2</sup>

En los pacientes trasplantados cardíacos, la forma de presentación más frecuente de la infección por CMV es la neumonía y la afección gastrointestinal, que comporta especial gravedad. En una cohorte americana de 1444 pacientes trasplantados seguidos prospectivamente, la enteritis por citomegalovirus, representó el 6,3% de las causas de diarrea comunitarias y el 2,7% de las diarreas nosocomiales.<sup>2</sup> Sus manifestaciones clínicas consisten en dolor abdominal, diarrea, hemorragia digestiva, perforación y reactivación ulcerosa, aunque puede ser asintomática. Ello da lugar a que su diagnóstico sea en ocasiones difícil de establecer.<sup>1</sup> La serología no es útil en el diagnóstico de enfermedad activa por CMV durante el postrasplante, los cultivos virales en sangre tienen un uso muy limitado por su baja sensibilidad. En cambio, la detección del antígeno viral p65 o ADN viral en muestras histopatológicas es una opción

para el diagnóstico de la enfermedad con invasión de tejido, particularmente en las muestras gastrointestinales.<sup>4</sup> Los valores de antigenemia o DNAemia pueden ser negativos o bajos, sobre todo en pacientes con afectación gastrointestinal o retinitis. Por lo tanto, el diagnóstico debe realizarse sobre muestras de tejido con la visualización de cambios histopatológicos compatibles con infección por citomegalovirus, identificación de cuerpos de inclusión o detección de antígenos virales por inmunohistoquímica.<sup>5,6</sup> En el caso que presentamos la clínica, los hallazgos endoscópicos con inflamación colónica y ulceración de la mucosa, los cambios celulares en las muestras histopatológicas, los resultados positivos de la PCR para CMV en sangre y mucosa intestinal así como la exclusión razonable de otras causas posibles, permitieron establecer el diagnóstico de infección por CMV con afectación intestinal.

En la enfermedad por CMV el tratamiento de primera línea es valganciclovir 900 mg/12h oral o ganciclovir a dosis de 5mg/kg intravenoso cada 12h.<sup>5</sup> El ganciclovir debe utilizarse en pacientes con enfermedad por CMV grave y cuando valganciclovir sea poco tolerado o inadecuadamente absorbido. Tras la mejoría puede hacerse terapia secuencial a valganciclovir oral lo cual permite además finalizar el tratamiento en régimen ambulatorio tal y como se hizo en el caso que presentamos.<sup>5</sup> Esta estrategia proporciona un tratamiento eficaz con una adecuada exposición a las drogas, la reducción de los costos de tratamiento y evitar la hospitalización prolongada.<sup>7</sup> Es preciso controlar la función renal durante el tratamiento así como, en casos de viremia, realizar cargas virales semanales hasta la negativización de la misma. Se recomienda mantener el tratamiento hasta la resolución de los síntomas y la negativización de la carga viral en al menos dos muestras, con una duración no inferior a cuatro semanas.<sup>5</sup>

El virus de la varicela zoster, puede reactivarse hasta en el 20% de los pacientes trasplantados, siendo más frecuente en los pacientes trasplantados de corazón o pulmón.<sup>8</sup> El uso de micofenolato, el trasplante cardíaco y una edad superior a los 50 años son algunos de los factores de riesgo para la reactivación viral descritos en la literatura y que presentaba nuestro paciente. Las formas clínicas en pacientes trasplantados pueden cursar con afectación cutánea diseminada y daño visceral pudiendo presentarse con hepatitis, neumonitis o afectación del sistema nervioso central. El tratamiento siempre está recomendado en pacientes inmunodeprimidos.<sup>9</sup>

Nuestro paciente presentó dos lesiones tumorales a lo largo de su evolución; un cáncer de vejiga y un tumor de vía biliar que no pudo aclararse si era consecuencia de la progresión del primero a nivel hepático o un segundo tumor.

En pacientes trasplantados hay descrito un aumento de la incidencia de tumores, respecto a la población general lo cual se ha atribuido a la inmunodepresión, a la estimulación crónica del sistema inmune y a la activación de virus oncovírgenes como los herpes virus 8, el virus de Epstein-Barr o el papiloma virus humano. La incidencia de un tumor sólido a los 10 años de inmunosupresión es de un 20%. Aunque los tumores cutáneos y los del sistema reticuloendotelial son los más frecuentemente descritos, se ha visto un aumento de la incidencia de otras neoplasias; los relacionados con la vía biliar son cinco veces más frecuentes que en población general mientras que la incidencia del cáncer de vejiga es tres veces mayor.<sup>10</sup>

Finalmente el paciente que presentamos expone la tendencia de los pacientes sometidos a trasplantes de órgano sólido para desarrollar complicaciones relacionadas con su disfunción inmunológica, tales como las reactivaciones por virus herpes con presentaciones clínicas graves y el desarrollo de neoplasias. El clínico debe de tener un grado de sospecha elevado ante estas posibilidades en este subgrupo de pacientes.

### Bibliografía

1. Gurguí M, Muñoz P. Infecciones en el trasplante cardíaco. Enferm Infect Microbiol Clin 2007;25: 587-98.
2. Echenique IA, Penugonda S, Stosor V et al. Diagnostic yields in solid organ transplant recipients admitted with diarrhea. Clin Infect Dis. 2015; 60: 729-37.
3. Aguado JM, Navarro D, San Juan R, Castón JJ. Cytomegalovirus infection in solid organ transplantation. Enferm Infect Microbiol Clin. 2012;30(Supl 2):57-62.
4. Kotton CN et al. Update international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. Transplantation. 2013 Aug 27;96: 333-60
5. De la Torre Cisneros J. GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations for the management of cytomegalovirus infection in solid-organ transplant patients Enferm Infect Microbiol Clin. 2011;29: 735-58.
6. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. Clin Infect Dis 2002; 34: 1094-7.
7. Caldes A, Gil-Vernet S, Armendariz Y, Colom H, Pou L, Niubo J, et al. Sequential treatment of cytomegalovirus infection or disease with a short course of intravenous ganciclovir followed by oral valganciclovir: efficacy, safety, and pharmacokinetics. Transpl Infect Dis. 2010;12 :204-12.
8. Shiley K, Blumberg E. Herpes viruses in transplant recipients: HSV, VZV, human herpes viruses, and EBV. Infec Dis Clin N Am. 2010; 24: 373-9
9. Carratalà J, Montejo M, Pérez-Romero P. Infections caused by herpes viruses other than cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. Enferm Infect Microbiol Clin. 2012;30(Supl 2):63-9.
10. Ajithkumar T, Parkinson C, Butler A et al. Management of solid tumours in organ-transplant recipients. The Lancet. Oncology 2007;8: 921-32

# Lesiones cutáneas diseminadas en paciente inmunodeprimido

López Montesinos, I; Martínez Pérez-Crespo, PM;  
Suarez Barrenechea, AI; Valiente Méndez, A.  
Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío. Sevilla.

## Caso clínico

Se presenta el caso de un varón de 78 años sin alergias a medicamentos conocidas. Como antecedentes personales destaca Diabetes Mellitus tipo II, hiperlipemia y exfumador de 20 paquetes/año. Un año antes del ingreso actual, había sido diagnosticado de Miastenia Gravis bulbar requiriendo hospitalización en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Recibió tratamiento con inmunoglobulinas y corticoesteroides. Seis meses más tarde, presentó nuevo episodio de crisis miasténica, añadiéndose azatioprina a su tratamiento habitual. En el momento del ingreso estaba en tratamiento con metformina 2550 mg/día, insulina lenta 14 UI/día, piridostigmina 300mg/día, prednisona 70 mg/día y azatioprina 150mg/día. De forma basal, era parcialmente dependiente para las actividades básicas de la vida diaria, necesitando de un bastón para la deambulación.

Tres meses antes de su ingreso, presenta cuadro de deterioro cognitivo consistente en dificultad para recordar hechos recientes, olvidos de las tareas cotidianas, cambios en el carácter y descuido de la higiene personal.

Ingresa inicialmente en planta de Neurología por presentar deterioro de su estado general, fiebre de hasta 38.5°C e infección respiratoria de vías altas de una semana de evolución. En la exploración inicial, el paciente estaba alerta, hemodinámicamente estable, taquipneico con frecuencia

respiratoria a 20 rpm y saturación basal de oxígeno al 90% por pulsioximetría. La exploración neurológica reveló un deterioro de la memoria a corto plazo, disartria y debilidad muscular generalizada. A la auscultación cardiopulmonar presentaba disminución del murmullo vesicular con crepitantes gruesos bibasales. Las pruebas complementarias revelaron leucocitosis de 15590/ $\mu$ L (rango de laboratorio 4.000-11.000/ $\mu$ L) con neutrófilia de 15000/ $\mu$ L (rango de laboratorio 1.700-7.500/ $\mu$ L) y proteína C reactiva (PCR) de 187.2 mg/l ( $N < 5$  mg/l), como únicos valores destacables. Se realizó TC cráneo (sin contraste) y radiografía de tórax sin hallazgos significativos. A las 24 horas de su ingreso, se objetiva la aparición de lesiones cutáneas vesiculo-pustulosas diseminadas (Imagen 1), que es motivo de ingreso a cargo de Enfermedades Infecciosas.

## Diagnóstico diferencial

Nos encontramos ante un paciente inmunodeprimido que ingresa con un cuadro subagudo consistente en fiebre, sospecha de infección respiratoria y lesiones cutáneas vesiculo-pustulosas diseminadas, en el contexto de un deterioro cognitivo de meses de evolución. En el diagnóstico diferencial deberíamos incluir la infección por virus herpes simple (VHS) o varicela zóster (VVZ) diseminado, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), bacteriana (*Pseudomonas aeruginosa*, *Nocardia* spp...), *Mycobacterium tuberculosis* y micobacterias no tuberculosas; así como infecciones fúngicas (criptococcosis, histoplasmosis, aspergilosis y mucormicosis).

## Evolución

Se inició tratamiento empírico con piperacilina-tazobactam 4/0.5 g/8h en perfusión extendida y aciclovir 750mg/8h. Se extrajeron hemocultivos y uroculтивos siendo negativos. Se realizaron aspirados de las lesiones cutáneas enviando muestras para reacción en cadena de polimerasa de VHS y VVZ, tinción Tzank (resultados negativos) y cultivo bacteriano. La serología frente al VIH y el antígeno galactomanano fueron negativos.

Clínicamente, el paciente presenta mala evolución, con deterioro del nivel de vigilancia (Glasgow Score de 4 puntos) y aumento del trabajo respiratorio. Se considera su ingreso



Imagen 1. Lesiones vesiculopustulas umbilicadas monomorfas distribuidas en nucha, tronco y miembros.

en UCI, sin embargo, el paciente había notificado previamente su objeción a medidas invasivas. Dado, que adicionalmente también presentaba alargamiento de los tiempos de coagulación, tampoco se realiza punción lumbar. Se realizó nueva radiografía de tórax, objetivando múltiples nódulos bilaterales que se confirman en TC de tórax (Imagen 2). Analíticamente, destaca elevación de PCR hasta 669 mg/l.

Cinco días después de la toma del aspirado de las lesiones cutáneas, se aísla *Nocardia* spp. y se inicia tratamiento empírico con trimetoprim-sulfametoazol (TMP-SMX) 800mg/8h y amikacina 750mg/24h. Veinticuatro horas después, la identificación a nivel de especie mediante métodos fenotípicos nos revela que se trata de *Nocardia otitidiscaiarum*, y dado que se describe en la literatura con un elevado porcentaje de resistencias, se sustituye TMP-SMX por carbapenémico, manteniendo amikacina. Dos días después del aislamiento de *Nocardia* spp. se realiza estudio de susceptibilidad, realizado mediante E-Test siguiendo metodología de CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute): sensible a imipenem (Concentración mínima inhibitoria (CMI) 2 mcg/ml) y a TMP-SMX (CMI 0.03 mcg/ml), se añade TMP-SMX y se retira amikacina por deterioro severo de la función renal atribuido a amikacina (Filtrado glomerular según MDRD 32.63 ml/min/1.73m<sup>2</sup>). No se disponía de otras alternativas terapéuticas. A pesar de la antibioticoterapia dirigida, el paciente falleció 12 días después de su ingreso.

En relación con enfermedad basal, el paciente fue tratado con inmunoglobulinas a dosis de 0.4 g/Kg/día durante 5 días. Se retiró azatioprina por hiperbilirrubinemia y se mantuvo corticoterapia a dosis de 1mg/Kg/día.

### Diagnóstico final

Nocardiosis diseminada por *Nocardia otitidiscaiarum* con afectación pulmonar, cutánea y probablemente cerebral en un paciente inmunocomprometido.

### Discusión

Edmund Nocard describió por primera vez el género *Nocardia* en 1888 como patógeno bovino<sup>1</sup>. *Nocardia* spp. pertenece al orden *Actinomycetales* y a la familia *Nocardiaceae*. Se trata de bacilos ramificados gram-positivos y parcialmente ácido-alcohol resistentes, con subramificaciones en ángulo recto. Dentro de este género se han descrito 11 especies patógenas humanas, siendo la más frecuente *Nocardia asteroides complex*, que incluye *N. asteroides*, *N. farcinica* y *N. nova*. La infección por *N. otitidiscaiarum* es infrecuente en compara-



Imagen 2. Imágenes nodulares de bordes mal definidos y discreto halo periférico en ambos lóbulos superiores.

ción con otras especies. Beaman et al. reportaron sólo 10 (2.9%) de 347 casos en Estados Unidos hasta 1994<sup>2</sup>. Normalmente la infección diseminada ocurre en pacientes inmunodeprimidos, incluyendo, como en el caso presentado, pacientes en tratamiento prolongado con corticoides y/o diabéticos<sup>3</sup>. Se considera infección diseminada cuando hay afectación de dos o más órganos no contiguos. La diseminación presumiblemente ocurre por vía hematogena desde un foco pulmonar o cutáneo. No obstante, es muy infrecuente la identificación del microorganismo en hemocultivos dadas las características del mismo<sup>1,3</sup>.

La nocardiosis pulmonar es la presentación clínica más frecuente debido a que la inhalación es la principal fuente de infección, aunque su sintomatología es inespecífica<sup>3</sup>. *Nocardia* spp. no coloniza de forma habitual el tracto respiratorio, por lo que su aislamiento es indicativo de infección. Radiológicamente, se presenta en diferentes patrones, entre ellos, la aparición de nódulos múltiples.

El sistema nervioso central (SNC) es la localización extrapulmonar más frecuente (hasta el 44% en algunas series)<sup>2</sup>. Suele presentarse en forma de abscesos parenquimatosos o, más infrecuentemente, como meningitis. En nuestro paciente, no se objetivaron lesiones ocupantes de espacio cerebrales; si bien el TC de cráneo se realizó sin contraste yodado y presentaba artefactos por los movimientos del paciente. Por otra parte, la no realización de punción lumbar impidió el estudio del líquido cefalorraquídeo. No obstante, consideramos plausible la afectación del SNC por *Nocardia* spp. ante la clínica neurológica descrita.

La piel es el siguiente órgano afectado en frecuencia (10% de los casos)<sup>4</sup>. Suele aparecer en forma de pústulas, abscessos y/o nódulos.

El diagnóstico definitivo de nocardiosis requiere el aislamiento e identificación del microorganismo. Dado que las colonias de *Nocardia* spp. pueden tardar hasta dos semanas en evidenciarse, es muy importante notificar al laboratorio

cuando se sospeche esta infección<sup>3</sup>. Las tinciones de Gram y de Kinyoun modificada son de especial relevancia para obtener un diagnóstico rápido de presunción, mientras se obtienen los cultivos definitivos. Pueden obtenerse muestras de esputo, lavado bronquio-alveolar, líquido cefalorraquídeo, aspirado y/o biopsia de lesiones cutáneas, en función de la clínica del paciente. Si bien, aunque *Nocardia* spp. crece habitualmente en medios de cultivo convencionales, en las muestras que pueden presentar contaminación de flora mixta, puede ser necesario el uso de medios selectivos como BCYE (buffered charcoal-yeast extract) o Thayer-Martin<sup>4,6</sup>. Otras herramientas como secuenciación de DNA, reacción en cadena de la polimerasa o ribotipado pueden ser útiles según disponibilidad del laboratorio. En nuestro caso, el diagnóstico se realizó a través del cultivo del aspirado de las lesiones cutáneas, no se realizó tinción de Gram de la muestra, hecho que pudiera haber aportado un diagnóstico más temprano.

En cuanto al tratamiento, es característico del género *Nocardia* la marcada diferencia en los patrones de sensibilidad entre especies. *N. otitidiscavarum* es normalmente resistente a beta-lactámicos, incluyendo cefalosporinas de amplio espectro, ampicilina, amoxicilina-clavulánico e imipenem; susceptible a amikacina, fluorquinolonas y linezolid y, por último, es frecuentemente resistente a TMP-SMX, aunque puede ser sensible<sup>3,5</sup>. De forma empírica, en el caso de nocardiosis diseminada en paciente inmunodeprimido con sospecha de afectación del SNC se recomienda triple terapia con TMP-SMX (muy buena penetración en SNC), imipenem y amikacina. Cercenado et al<sup>7</sup> sugirieron que meropenem era 4 veces menos activo que imipenem frente a *Nocardia* spp. No obstante, otros datos evidencian que meropenem tiene mejor actividad que imipenem, excepto para *N. farcinica* y *N. nova*<sup>5</sup>. Linezolid puede ser una alternativa a TMP-SMX, amikacina o imipenem de forma empírica<sup>3,6</sup>. En el caso presentado, el tratamiento antibiótico se modificó en varias ocasiones en función de las observaciones descritas en la literatura, antibiograma y las características clínicas del paciente.

Por otra parte, resaltar que cualquier infección puede ser causa de crisis miasténica. Además, se ha descrito que el uso de antibióticos puede actuar como desencadenante, especialmente los aminoglucósidos<sup>8</sup>. Así, la posibilidad de crisis miasténica añadido a la propia infección diseminada por *Nocardia* spp. conlleva un pronóstico más sombrío y dificulta el manejo terapéutico.

Como conclusión, queremos resaltar que ante un paciente inmunocomprometido con clínica respiratoria y lesiones cutáneas es necesario incluir en el diagnóstico diferencial a *Nocardia* spp. La sospecha de nocardiosis hay que notifi-

carla al laboratorio, para el empleo de medios selectivos que optimicen los resultados microbiológicos, dado que *Nocardia* spp. es un microorganismo de lento crecimiento. Siempre se debe intentar realizar la identificación a nivel de especie y estudio de susceptibilidad antimicrobiana, dados los diferentes patrones de sensibilidad de las distintas especies.

### Bibliografía

1. Lederman ER, Crum NF. A case series and focused review of nocardiosis: clinical and microbiologic aspects. Medicine (Baltimore) 2004; 83: 300-13.
2. Beaman BL, Beaman L. Nocardia: host-parasite relationships. Clin Microbiol Rev 1994; 7: 213–64
3. Wilson JW. Nocardiosis: updates and clinical overview. Mayo Clinic Proceedings 2012; 87: 403-7.
4. Dodiuk-Gad R, Cohen E, Ziv M, Goldstein LH, Chazan B, Shafer J et al. Cutaneous nocardiosis: report of two cases and review of the literature. Intern J Dermatol 2010; 49: 1380-5.
5. Brown-Elliott BA, Brown MJ, Conville P, Wallace RJ. Clinical and Laboratory Features of the Nocardia spp. Based on Current Molecular Taxonomy. Clin Microbiol Rev 2006; 19: 259–82.
6. Ambrosioni J, Lew D, Garbino J. Nocardiosis: updated clinical review and experience at a tertiary center. Infection 2010; 38: 89-97.
7. Cercenado E, Marín M, Sánchez-Martínez M, Cuevas O, Martínez-Alarcón O, Bouza E. In Vitro Activities of Tigecycline and Eight Other Antimicrobials against Different Nocardia Species Identified by Molecular Methods. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51: 1102–4.
8. Thomas C, Mayer S, Gungor Y, Swarup R, Webster E, Chang Y et al. Myasthenic crisis: Clinical features, mortality, complications and risk factors for prolonged intubation. Neurology 1997; 48: 1253-60.



# **CAPÍTULO 12**

## **INFECCIONES POR HONGOS**

# Cuando la cara duele a un diabético

Navarrete Lorite, MN; Ballesteros Téllez, M;  
Valiente Méndez, A; Domínguez Castellano, A.  
Complejo Hospitalario Regional Virgen Macarena y Virgen del Rocío. Sevilla.

## Caso clínico

Presentamos el caso de una mujer de 66 años de edad entre cuyos antecedentes personales médico-quirúrgicos más relevantes se encuentran: la ausencia de reacciones alérgicas medicamentosas conocidas; Diabetes Mellitus tipo 2 (DM tipo 2) de larga evolución en tratamiento con insulino-terapia con mal control glucémico; cirrosis hepática de probable origen autoinmune con actividad y datos clínicos de hipertensión portal con múltiples descompensaciones hidrólicas en tratamiento con deflazacort y 6-mercaptopurina e insuficiencia renal crónica con hiperparatiroidismo secundario en seguimiento por el Servicio de Nefrología. La paciente fue sometida a colecistectomía en 2002 e intervenida de carcinoma lingual de células escamosas bien diferenciado e infiltrante en 2012, con vaciamiento ganglionar en seguimiento por el servicio de Cirugía máxilo-facial.

La paciente acude en Febrero de 2015 al servicio de Urgencias por presentar desde tres semanas antes dolor ocular izquierdo con pérdida de visión progresiva, acompañada de dolor en región nasal, periorbitaria y frontal izquierda. Refería fiebre de 38°C en la última semana.

En la exploración realizada se aprecia, sobre región periorbitaria y maxilar izquierda, un área enrojecida y dolorosa a la palpación. El ojo izquierdo muestra cierto grado de proptosis y la pupila ipsilateral en midriasis media arreactiva. El resto de exploración resulta anodina con normalidad de constantes vitales.

## Diagnóstico diferencial

Nos encontramos ante una paciente con episodio agudo y progresivo de dolor facial y fiebre, entre cuyos antecedentes existe: inmunosupresión por corticoides, DM tipo 2 e intervención quirúrgica por carcinoma lingual.

Entre las entidades clínicas que cursan con dolor facial, la neuralgia del trigémino sería un diagnóstico posible, pero poco probable por la existencia de fiebre. El antecedente neoplásico de la paciente habría que tenerlo presente, dado que el dolor facial podría ser consecuencia de una recidiva tumoral con invasión de los senos paranasales, aunque la existencia de fiebre, la ausencia de signos o síntomas cons-

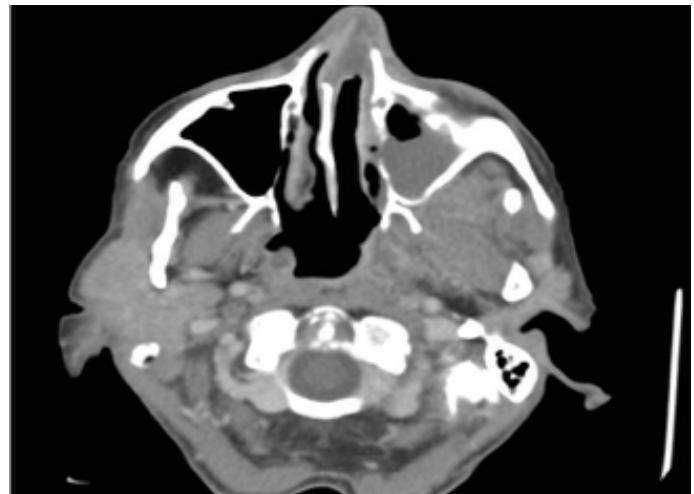


Imagen 1. Afectación del seno maxilar izquierdo y cavidad nasal.

titucionales y el inicio agudo harían de éste un diagnóstico poco probable. La sinusitis bacteriana principalmente por *Pseudomonas* spp. o la sinusitis fúngica por *Aspergillus* spp. o Mucorales sería un diagnóstico muy probable teniendo en cuenta el cuadro clínico y los antecedentes personales de la paciente.

## Evolución

Ante la sospecha clínica de mucormicosis rinocerebral se realiza TAC urgente de senos paranasales, donde se observa ocupación de los senos maxilar, frontal y esfenoidal izquierdos, así como fosa nasal izquierda y celdillas etmoidales de este lado. Se objetiva adelgazamiento de los tabiques óseos de las celdillas etmoidales, suelo de la órbita y de la pared interna del seno maxilar izquierdo, con erosión de esta última. Existe aumento de atenuación de la grasa y partes blandas del espacio masticador izquierdo, con aumento de densidad en fosa pterigopalatina izquierda. Estos hallazgos estarían en relación con un proceso infeccioso-inflamatorio. Sin evidencia de alteraciones intracerebrales (Imagen 1).

Al mismo tiempo se realiza estudio analítico urgente donde en el hemograma se aprecia una anemia de perfil microcítica e hipocrómica ya conocida. Leucocitos 11980 células/microlitro (normal: 4000-11000 células/microlitro) con neutrofilos absolutos 10850 células/microlitro (n:

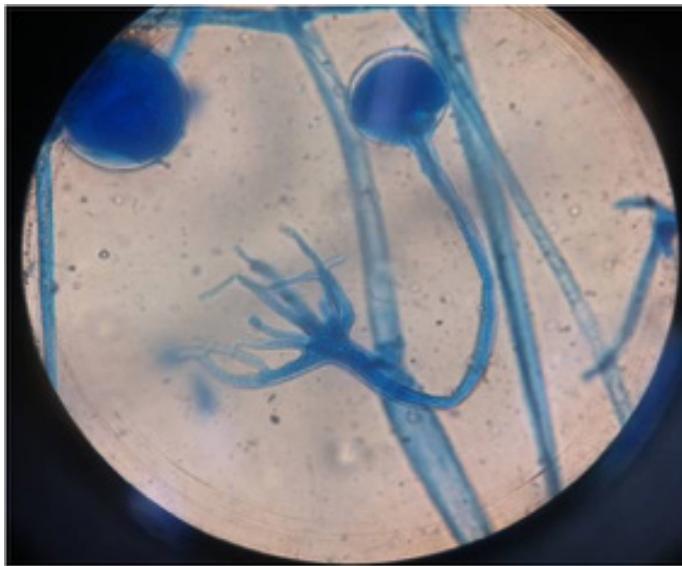


Imagen 2. Estructura microscópica de *Rhizopus* spp (examen directo con KOH).

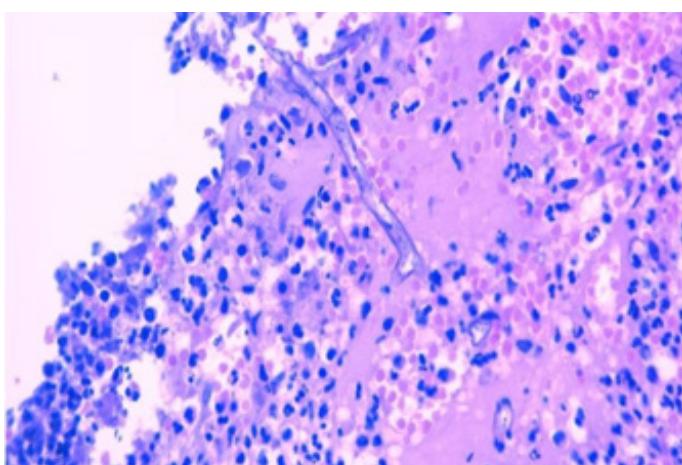


Imagen 3. Epitelio mucoso y estructura correspondiente al hongo patógeno (H&E).

2000-7500 células/microlitro). Plaquetas 306000 células/microlitro (n: 150000-400000 células/microlitro). Coagulación normal. Bioquímica donde se objetivan valores de: glucosa 300 mg/dl (n: 70-100 mg/dl), urea 86.9 mg/dl (N: 7-18 mg/dl), creatinina 1.52 mg/dl (n: 0.6-1.4 mg/dl). Sodio 125 meq/L (n: 136-145 meq/L) y Potasio 5 meq/L (N: 3.5-4.5 meq/L). PCR 103 mg/L (n: 0-5 mg/L). En gasometría venosa se aprecia acidemia metabólica con pH 7.20 (N: 7.35-7.45), PCO<sub>2</sub> 34 mmHg (n: 35-45 mmHg) y HCO<sub>3</sub> 15 mmol/L (n: 18-23 mmol/L). En orina se advierte la presencia de cuerpos cetónicos.

Ante esta situación clínica, se realiza exploración endoscópica otorrinolaringológica en quirófano objetivándose una mucosa inflamada con parches necróticos de todo el septum y suelo de fosa nasal izquierda. En los cornetes inferior y medio existe necrosis con parches blanquecinos visibles. Resto de exploración normal.

En el mismo acto exploratorio y ante los hallazgos descritos que confirmaban el diagnóstico de sospecha inicial, se realiza intervención quirúrgica urgente efectuando turbinectomía media, exéresis de mucosa del cornete inferior, así como de septum y suelo de la fosa. Se practica meatotomía media muy amplia resecando toda la mucosa del seno, etmoidectomía anterior y posterior, esfenoidotomía y resección de mucosa enferma. Durante el acto quirúrgico se recogen muestras que son enviadas al servicio de microbiología y de anatomía patológica.

Una vez realizada la intervención quirúrgica urgente se inicia la corrección de los factores de riesgo predisponentes subyacentes (la acidosis metabólica de la paciente y la hiperglucemias). Igualmente y de forma simultánea a lo anterior se inicia tratamiento antifúngico empírico intravenoso combinado con anfotericina B liposomal (5mg/kg/24 horas) y caspofungina (dosis de carga de 70 mg el primer día seguido de 50 mg/24 horas ajustado al peso de la paciente). Se solicita como prueba de imagen de control una RMN craneal.

Desde el laboratorio de Microbiología se informa urgentemente de la existencia de un hongo patógeno perteneciente al orden de los Mucorales, *Rhizopus* spp. Posteriormente y tras su identificación resulta ser *Rhizopus oryzae* (Imagen 2). Asimismo desde el laboratorio de Anatomía Patológica se informa de la existencia de angioinvasión por parte del hongo y por tanto hallazgos compatibles con mucormicosis (Imagen 3).

La evolución de la paciente es tórpida por la existencia de dolor facial de difícil control, que obliga a una nueva revisión por parte del Servicio de Otorrinolaringología, que solicitan nuevo TAC craneal. La nueva prueba realizada muestra cambios inflamatorios secundarios a la intervención quirúrgica previa, sin evidenciarse afectación del sistema nervioso central. En los siguientes días, la paciente presenta dolor y distensión abdominal acompañado de diarrea, se solicita detección de la toxina de *Clostridium difficile* en heces que resulta positiva, iniciándose tratamiento dirigido. En las 48 horas siguientes, la paciente presenta empeoramiento del cuadro clínico a pesar del tratamiento, y fallece.

#### Diagnóstico final

Mucormicosis rinocerebral por *Rhizopus oryzae*.

Diarrea nosocomial asociada a la infección por *Clostridium difficile*.

Acidosis metabólica secundaria a insuficiencia renal crónica y probable cetoacidosis diabética.

## Discusión

La mucormicosis rinocerebral es una infección invasiva por hongos saprófitos de la cavidad nasal y senos paranasales. Los microorganismos que principalmente están implicados pertenecen al orden Mucorales y los géneros más frecuentes son *Rhizopus* spp., *Mucor* spp., *Rhizomucor* spp. y *Absidia* spp (1).

Existen numerosos factores de riesgo implicados en el desarrollo de esta enfermedad: la DM tipo 2 con mal control metabólico, especialmente la situación de cetoacidosis, el tratamiento inmunosupresor o inmunomodulador, las neoplasias hematológicas y la sobrecarga de hierro entre otros. Sería la situación de cetoacidosis el factor clínico subyacente que con más frecuencia se ha encontrado en las distintas series de casos a lo largo de los años (2). La cetoacidosis determinaría por un lado que los macrófagos se encuentren con incapacidad para poner en marcha los mecanismos de formación de sustancias de estrés oxidativo, y llevar a cabo una fagocitosis eficaz; de otro lado la cetoacidosis determinaría la existencia de una mayor cantidad de hierro libre en suero, factor de estímulo necesario para el crecimiento del hongo (3).

La interacción hongo-huésped, tras la inhalación de las esporas y el fracaso de los mecanismos inmunológicos, se caracteriza por la angioinvasión. El hongo es capaz de invadir el endotelio desencadenando la trombosis de los vasos sanguíneos y provocando la necrosis del tejido afecto. Existen distintas formas clínicas de presentación de la mucormicosis en función del área afectada. Así podemos encontrar mucormicosis rinocerebral (la más frecuente), y también otras localizaciones como pulmonar, gástrico-intestinal, cutánea, renal, cerebral y diseminada.

El cuadro clínico de la forma rinocerebral se caracteriza por síntomas de comienzo insidioso siendo los más frecuentes la fiebre: (44%), ulceración nasal o necrosis (38%), inflamación de la cara o periorbitaria (34%), disminución de la visión (30%), oftalmoplejia (29%), sinusitis (26%) y dolor de cabeza el (25%) (4).

Para el diagnóstico es fundamental la sospecha clínica. Una vez se tiene la sospecha, el TAC o RMN son las técnicas de imagen de elección que permiten valorar la extensión de la enfermedad. Posteriormente, es de vital importancia que durante la intervención quirúrgica se realice una adecuada toma de muestras de tejido para su posterior análisis microbiológico y anatomo-patológico. Dado que la mayor parte de los hongos implicados en el cuadro clínico son saprófitos, es necesario demostrar la invasión del hongo en el tejido.

El tratamiento de la mucormicosis se basa en la combina-

ción de cuatro pilares fundamentales: el diagnóstico precoz, la reversión de los factores de riesgo predisponentes, el desbridamiento quirúrgico y la terapia antifúngica.

El diagnóstico precoz se basa en las pruebas complementarias anteriormente citadas.

La identificación y corrección de los factores predisponentes es fundamental para lograr una mejor respuesta al tratamiento quirúrgico y antifúngico.

El desbridamiento quirúrgico precoz agresivo de los tejidos afectados deberá efectuarse tan pronto como se sospeche el diagnóstico de mucormicosis rinocerebral. Este tratamiento permite eliminar aquellos tejidos afectados, limitando la diseminación de la infección y facilita el acceso de los antifúngicos a las áreas afectadas. En ocasiones esta intervención quirúrgica puede ser deformante, ya que a menudo requiere la extirpación del paladar, cartílagos nasales, y la órbita.

La terapia antifúngica de elección es anfotericina B liposomal. La dosis inicial habitual es de 5 mg/kg al día pudiéndose aumentar la dosis hasta 10 mg/kg al día en un intento por controlar esta infección. Si la infección no se controla se han ensayado en modelos animales y en algunas series de casos, con poca experiencia, las terapias combinadas. Estas terapias han utilizado derivados azólicos, deferosirox y equinocandinas.

Los derivados azólicos empleados in vitro han sido posaconazol (POS), itraconazol (ITC), voriconazol (VRC) y fluconazol (FLC). De ellos, POS es el que mejor actividad in vitro ha presentado frente a agentes de la mucormicosis. Se ha empleado en estudios preclínicos donde parece útil en terapia combinada, pero los datos clínicos son escasos. Un inconveniente añadido es que no existe formulación intravenosa (5,6).

Deferosirox (un quelante del hierro sin actividad siderófora) añadido a anfotericina B liposomal, en el estudio DEFEND Mucor, demostró un exceso de mortalidad a los 90 días en el brazo de terapia combinada frente a anfotericina B liposomal y placebo (7).

Las equinocandinas son fármacos muy seguros y con formulación intravenosa que han demostrado in vitro ser útiles en terapia combinada. En un modelo con ratones se aprecia una mayor supervivencia de aquel grupo tratado con terapia combinada (8). En un estudio clínico retrospectivo con 41 pacientes se vió como la supervivencia fue mayor en el grupo de pacientes que recibió terapia combinada (9).

Con lo anteriormente expuesto, la experiencia clínica en terapias combinadas es muy escasa debido por un lado a la baja frecuencia de presentación de esta patología y por otro lado a la pobre existencia de datos clínicos, que se

limitan a estudios retrospectivos con escaso número de pacientes. Existen datos preclínicos que abren el camino a estas terapias combinadas principalmente con equinocandinas, habiéndose demostrado útiles *in vitro* para inhibir el crecimiento de hongos del orden de los mucorales. Sería necesario realizar estudios prospectivos que valoraran la eficacia de la terapia combinada anfotericina B liposomal - equinocandinas y su impacto en la supervivencia de los pacientes afectados por *Mucormicosis*.

### Bibliografía

1. Petrikos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh T, Kontoyiannis D. Epidemiology and Clinical Manifestations of Mucormycosis. Clin Infect Dis 2012;54(S1):S23-34.
2. Roden M, Zaoutis T, Buchanan W, Knudsen T, Sarkisova T, Schaufele R, et al. Epidemiology and Outcome of Zygomycosis: A Review of 929 Reported Cases. Clin Infect Dis 2005; 41:634-53.
3. Ibrahim A, Spellberg B, Walsh T, Kontoyiannis D. Pathogenesis of Mucormycosis. Clin Infect Dis 2012; 54(S1):16-22.
4. Yohai R, Bullock J, Aziz A, Markert R. Survival factors in rhino-orbital-cerebral mucormycosis. Surv Ophthalmol 1994; 39:3.
5. Sun Q, Fothergill A, McCarthy D, Rinaldi M, Graybill. In Vitro Activities of Posaconazole, Itraconazole, Voriconazole, Amphotericin B, and Fluconazole against 37 Clinical Isolates of Zygomycetes. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46:1581-2.
6. Greenberg R, Mullane K, Van Burik J, Raad I, Abzug M, Anstead G, et al. Posaconazole as Salvage Therapy for Zygomycosis. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50:126-33.
7. Spellberg B, Ibrahim AS, Chin-Hong PV, Kontoyiannis DP, Morris MI, Perfect JR, et al. The Deferasirox-AmBisome Therapy for Mucormycosis (DEFEAT Mucor) study: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. J Antimicrob Chemother. 2012;67:715-22.
8. Spellberg B, Fu Y, Edwards J, Ibrahim A. Combination Therapy with Amphotericin B Lipid Complex and Caspofungin acetate of Disseminated Zygomycosis in Diabetic Ketoacidotic Mice. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49:830-32.
9. Reed C, Bryant R, Ibrahim AS, Edwards J, Filler SG, Goldberg R, et al. Combination polyene-caspofungin treatment of rhino-orbital-cerebral mucormycosis. Clin Infect Dis. 2008;47: 364-71.

# Varón de 60 años fumador con lesión pulmonar y masa ocupante de espacio a nivel cerebral: no todo es lo que parece

Roca Oporto, C; Navarro Amuedo, MD;

Praena Segovia, J; Ruiz Ruiz, F.

Hospital Universitario Virgen del Rocío.

## Caso clínico

Varón de 60 años con antecedente de tabaquismo activo de 20 cigarrillos/día, hipertensión arterial en tratamiento con ramiprilo y carcinoma basocelular nasal intervenido mediante resección completa. El paciente no presentaba otras patologías asociadas. El cuadro actual comienza de forma abrupta cuando, estando previamente asintomático, sufre una crisis comicial autolimitada con movimientos tónico-clónicos de miembros derechos y con estado post-crítico posterior. Es trasladado a urgencias de su hospital de referencia (Hospital de Río Tinto) donde se realizó tomografía computarizada (TC) craneal descubriendo lesiones sugestivas de metástasis cerebral, por lo que se decidió ingreso en Medicina Interna.

En planta, el paciente presentaba funciones superiores normales, orientado en tiempo y espacio y con lenguaje coherente. No presentaba déficit campimétrico ni alteraciones de pares craneales. Balance motor y sensibilidad superficial y profunda normales. Reflejo cutáneo plantar flexor bilateral. Afebril, tensión arterial 120/60. Eupneico en reposo. A la auscultación se encuentra ritmico sin soplos, murmullo vesicular conservado. El abdomen es blando, con ruidos conservados sin masas ni megalías, cicatrices residuales ni adenopatías. En extremidades inferiores pulsos bilaterales simétricos y conservados sin edemas, sin signos de TVP, con presencia de lesiones maculares ocre no sobreelevadas de forma dispersa.

En la bioquímica los datos más relevantes fueron: glucemia de 125 mg/dl, creatinina 1.15 mg/dl, urea 66 mg/dl, proteínas de 5 gr/dl, y en el hemograma: 6.670 leucocitos/ $\mu$ l con fórmula normal, Hb 76 g/l, normocítica normocrómica, hematocrito 0.22 l/l, 234.000 plaquetas/ $\mu$ l y coagulación normal. La TC craneal mostraba lesiones parietales izquierdas bien delimitadas la mayor de ellas de 14 mm y una lesión de aspecto quístico en lóbulo frontal izquierdo sugestiva de origen neoplásico. Se realizó una RM cerebral donde se apreciaba una lesión de aspecto quístico en lóbulo frontal izquierdo alto con extensa zona de edema perilesional, sugestiva de lesión metástásica sin poder descartar otras posibilidades diagnósticas (figura 1). Ante la sospecha del origen metastásico se solicitó un estudio de extensión mediante TC toraco-abdominal demostrando la presencia

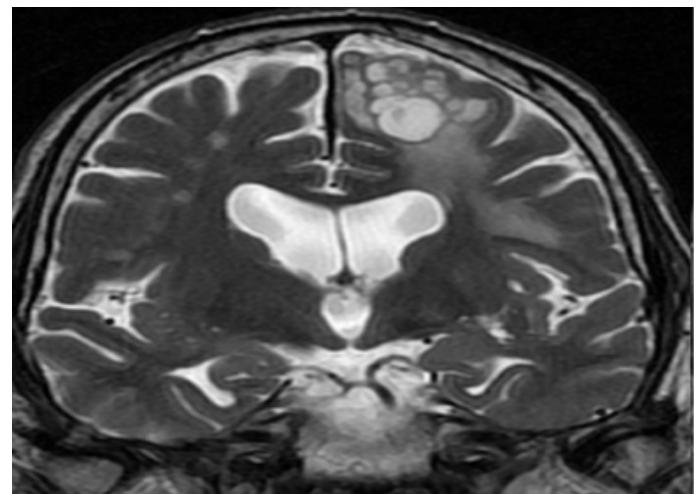


Figura 1. RM cerebral corte coronal (potenciada en T2). Lesión quística frontal izquierda.



Figura 2. 2-A. TAC tórax con lesión pulmonar descripta. 2-B: Misma imagen durante la biopsia torácica guiada por TC.

de un engrosamiento nodular, irregular, captante a nivel de la pleura visceral lateral-basal izquierda, con pequeño derrame pleural loculado adyacente (figura 2A). La coexistencia de LOE cerebral, masa pulmonar y antecedente de tabaquismo sugería el diagnóstico de carcinoma pulmonar con metástasis cerebral por lo que se decidió el abordaje de la lesión pulmonar. Se realizó biopsia de la lesión pulmonar guiada por TC (figura 2B) y posterior estudio por anatomía patológica sin demostrar la presencia de un tumor primario. Por ello se derivó al servicio de neurocirugía de nuestro hospital (H.U. Virgen del Rocío) para obtención

de biopsia y estudio anatopatológico ya que la biopsia pulmonar había sido negativa. Finalmente el paciente fue intervenido con el objetivo de la resección completa de la lesión por la alta sospecha de neoplasia. Se realizó una craniotomía frontal izquierda observando una tumoración de aspecto mucoide amarillenta, con numerosas formaciones quísticas que se resecó completamente. Se enviaron muestras tanto a anatomía patológica como a microbiología.

### Diagnóstico diferencial

La RM y TC craneal constituye el primer escalón diagnóstico para la detección y caracterización de las lesiones expansivas intracraneales. Las metástasis cerebrales son los tumores intracraneales más frecuentes. Su diagnóstico se ve facilitado normalmente gracias a la presencia de un tumor primario aunque hasta en un tercio de las metástasis cerebrales éste es desconocido. En nuestro caso, el diagnóstico de cáncer de pulmón con metástasis cerebral era la primera opción tanto por el antecedente de tabaquismo como por la lesión descubierta en el TC de tórax simultánea al diagnóstico de la LOE cerebral, siendo además este tipo de tumor el que más frecuentemente metastatiza en cerebro. Sin embargo, la biopsia guiada por TAC de la lesión pulmonar no permitió el diagnóstico de confirmación histológica. Otros tumores metastásicos a considerar eran el melanoma (en nuestro caso el paciente presentaba un carcinoma basocelular), tumores digestivos y del aparato genitourinario, aunque el paciente no presentaba ningún dato que orientase a estos diagnósticos y el estudio de extensión hacia poco probable estos dos últimos. Tras el estudio de extensión negativo había que considerar otras posibilidades diagnósticas como los tumores primarios del SNC (el grupo de los gliomas es el más frecuente a nivel intraparenquimatoso), patología infecciosa y procesos inflamatorios sistémicos. Dentro de las causas infecciosas destacan por su frecuencia los abscesos de origen bacteriano, infecciones por parásitos tipo hidatidosis cerebral y neurocisticercosis, así como infecciones por hongos, aunque, en este paciente, no existían datos de inmunosupresión que hicieran considerar esta etiología. En todas ellas el diagnóstico final requiere del estudio histológico de la lesión que puede obtenerse mediante punción esterotáctica (con menos morbilidad) o por resección completa de la lesión, como ocurrió en nuestro caso ante la sospecha de malignidad.

### Diagnóstico final

El estudio anatopatológico mostraba ausencia de metástasis y signos de malignidad descartando el origen neo-

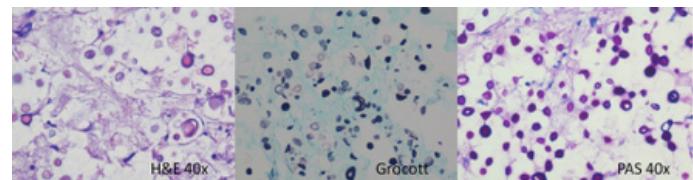


Figura 3. Imágenes al microscopio del tejido cerebral con distintas tinciones. 3A: Hematoxilina-eosina. 3B: Tinción Grocott. 3C: Tinción PAS positiva.

plásico de la lesión. En las muestras de anatomía patológica se observaron numerosas estructuras de morfología redondeada de entre 4 y 15 micras de diámetro cuya pared presentaba una tinción positiva con PAS, Grocott y azul alcian (figura 3), compatibles con *Cryptococcus neoformans*. El cultivo en medio aerobio y en medio de cultivo de hongos se informó como *Cryptococcus neoformans*. El diagnóstico final fue el de absceso cerebral por criptococo (criptococcoma) en un paciente inmunocompetente con un nódulo pulmonar presumiblemente de la misma etiología.

### Evolución

Tras la intervención quirúrgica el paciente presentó una buena evolución clínica inicial pero posteriormente sufrió un deterioro neurológico progresivo con disminución del nivel de conciencia y afasia sensitiva. Se realizó punción lumbar con obtención de líquido normal siendo los cultivos, tinta china y látex a criptococo negativos. El TC mostró una lesión focal compatible con un absceso cerebral, siendo reintervenido con extirpación del absceso. El estudio microbiológico demostró la presencia de *Klebsiella pneumoniae*. Tras la intervención y antibioterapia el paciente presentó excelente evolución clínica y resolución completa sin complicaciones posteriores. Finalmente fue dado de alta tras completar 6 semanas de tratamiento con anfotericina B liposomal y flucitosina, y posteriormente continuó tratamiento ambulatorio con fluconazol 800 mg al día durante 6 meses. Tras finalizar el tratamiento el paciente se mantiene asintomático con una calidad de vida excelente sin déficit neurológico asociado.

### Discusión

La infección por *Cryptococcus neoformans* en pacientes sanos e inmunocompetentes es extremadamente rara con una incidencia de sólo 0,2/millón de habitantes al año. De hecho, algunos autores defienden que detrás de un paciente considerado inmunocompetente con criptococcosis subyace algún tipo de inmunodepresión y que ésta debería ser investigada. Los órganos más frecuentemente afectados en sujetos no-VIH son el pulmón (36%) y el SNC (51%).

La vía aérea constituye la puerta de entrada más común produciendo, a nivel pulmonar, un amplio espectro clínico que abarca desde una simple colonización hasta una neumonía grave con distress respiratorio. En sujetos inmunocompetentes es frecuente que la afectación pulmonar no tenga expresión clínica y normalmente se diagnostica por anomalías en la radiografía de tórax donde se aprecia uno o varios nódulos bien delimitados no calcificados que pueden ser confundidos con neoplasias pulmonares hasta el estudio anatopatológico. Otras anomalías radiológicas son la presencia de linfadenopatías hiliares, derrame pleural, infiltrados lobares o cavitaciones. El pulmón constituye la puerta de entrada y posteriormente, por vía hematogena, alcanza otros órganos como el SNC, ojos, aparato genitourinario, etc. Ante la presencia de criptococosis pulmonar se recomienda el despistaje de afectación del SNC mediante punción lumbar incluso cuando no existe clínica neurológica en pacientes inmunocomprometidos con alto riesgo de diseminación.

En el paciente inmunocompetente, a pesar de su presentación excepcional, la afectación del SNC es frecuente, siendo la forma de presentación hasta en el 51%, según series de casos publicados. Se manifiesta predominantemente como masas granulomatosas denominadas criptococomas y no como meningoencefalitis. En una revisión de la literatura, Li *et al* recogen sólo 17 casos publicados hasta 2009 de criptococomas en inmunocompetentes. La clínica de presentación más frecuente es la cefalea aislada (85.2%). Otros síntomas se deben al efecto masa que produce, como déficits motores focales o aparición de crisis comiciales. En el diagnóstico de este tipo de infección la punción lumbar tiene poca rentabilidad ya que, a diferencia de lo que ocurre con las meningoencefalitis, el cultivo del LCR suele ser normal. En inmunocompetentes no suele sospecharse por su baja incidencia y habitualmente el primer diagnóstico de sospecha lo constituyen los tumores primarios y metástasis del SNC: de hecho, las pruebas de neuroimagen no permiten distinguir un tumor de un criptococoma. La TC craneal queda restringida a la valoración inicial o de urgencia, siendo la RM la prueba de imagen de elección debido a su mayor sensibilidad para el estudio de las lesiones intraparenquimatosas, pues permite conocer de forma muy precisa la localización de la lesión y su relación anatómica con las estructuras vecinas. Las características del criptococoma en la RM son indistinguibles de lesiones neoplásicas e inflamatorias (como por ejemplo la neurosarcoidosis) del SNC presentando las mismas características: baja intensidad en T1 y alta intensidad en T2, aunque la presencia de formaciones quísticas se da en la mayoría de los casos (65%) lo que puede distinguirlo de otros proce-

sos. El diagnóstico requiere de su aislamiento en cultivo o en su defecto de su detección mediante estudio histológico. El diagnóstico se basa en la tinción de tinta china, que permite visualizar la capsula de la levadura, y en el cultivo. En muestras de tejido su identificación se realiza mediante tintaciones para mucinas, como el mucicarmín y el azul alcíán, PAS y las tintaciones de plata (Grocott y metenamina), que tiñen la cápsula del hongo. La identificación de especie requiere métodos moleculares no disponibles en la mayoría de los laboratorios de microbiología asistencial.

La terapia quirúrgica es el tratamiento de elección de las masas criptococcicas del SNC mayores de 3 cm y aunque su necesidad está siendo cuestionada debido a la disponibilidad de mejores fármacos antimicóticos, las series de casos publicadas muestran buenos resultados cuando la masa es accesible, ya que de esta forma se disminuye el inóculo. Las recomendaciones del tratamiento antifúngico recogidas en las actuales guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (con un nivel de evidencia BIII, basado en series de casos y recomendaciones de expertos) incluyen una terapia de inducción con anfotericina B desoxicolato 0,7 mg/Kg/d o anfotericina B liposomal 3-5 mg/Kg/d iv junto a flucitosina 100 mg/kg vo repartida en cuatro dosis durante 6 semanas, seguida de un tratamiento de consolidación con fluconazol 400-800 mg/d entre 6 y 18 meses. Se desconoce si el tratamiento exclusivo con fluconazol, con menos efectos adversos, podría constituir una alternativa en pacientes inmunocompetentes.

Las infecciones por criptococo son muy infrecuentes en sujetos inmunocompetentes y constituye una causa poco común de nódulo pulmonar y cerebral concomitante. En el abordaje quirúrgico de las lesiones ocupantes de espacio cerebrales es importante ser sistemático en el envío de muestras a microbiología y a anatomía patológica ante la posibilidad de encontrarnos con etiologías infrecuentes.

### Agradecimientos

Agradecimiento por la cesión de las imágenes a Elena A. Durán Izquierdo, residente de anatomía patológica del Hospital Universitario Virgen del Rocío.

**Bibliografía**

1. Li Q, You C, Liu Q, Liu Y. Central nervous system cryptococcoma in immunocompetent patients: a short review illustrated by a new case. *Acta Neurochir.* 2010; 152:129–36.
2. Díaz-Pérez JA, García-Vera JA, Mantilla-Hernández JC, Pradilla-Ardila G. Criptococoma en el sistema nervioso central de un paciente no inmunoafectado. *Rev Neurol.* 2008; 46:97-101.
3. Jung A, Korsukewitz C, Kuhlmann T, Richters M, Fischer B, Niederstadt T et al. Intracerebral mass lesion diagnosed as cryptococcoma in a patient with sarcoidosis, a rare opportunistic manifestation induced by immunosuppression with corticosteroids. *J Neurol.* 2012; 259 (10): 2147-50.
4. Kanaly CW, Selznick LA, Cummings TJ, Adamson DC. Cerebellar cryptococcoma in a patient with undiagnosed sarcoidosis: case report. *Neurosurgery.* 2007; 60:E571.
5. Arbizu J, Domínguez PD, Diez-Valle D, Vigil C, García-Eulate R, Zubieta JL. Neuroimagen de los tumores cerebrales. *Rev Esp Med Nucl.* 2011; 30:47–65.
6. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010; Feb 1; 50:291-322.

# Fiebre y cefalea en paciente con sarcoidosis sistémica

González-Estrada, A; Praena-Segovia, J;  
García Ocaña, PP; García-Morillo, S.  
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

## Caso clínico

Mujer 45 años que acude a urgencias por cefalea de una semana de evolución asociada a fiebre en las últimas 48 horas.

Destacar entre sus antecedentes personales el diagnóstico, seis años anteriores al episodio actual, de tuberculosis pulmonar y meningitis tuberculosa diagnosticada y tratada correctamente en otro centro. En el último año comienza con cuadro de tos seca no productiva para la que recibe tratamiento intermitente con corticoides. En los últimos cuatro meses además asocia fiebre por lo que es derivada a consultas de medicina interna con el diagnóstico sindrómico de fiebre de origen desconocido y sospecha de neumonía intersticial para estudio. Se realiza estudio de imagen mediante tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) de pulmón donde se describen adenopatías mediastínicas y broncopulmonares bilaterales hipervasculares asociadas a un patrón intersticial bilateral tipo septal interlobulillar con escasa micronodularidad. Se realiza además una tomografía computerizada (TC) abdominal donde se observa ligera hepatomegalia y adenopatías retroperitoneales pre y latero aórticas de hasta 6 mm, siendo los resultados de ambos TC compatibles con sarcoidosis. El diagnóstico de sarcoidosis se establece mediante realización de biopsia hepática y biopsia de adenopatías mediastínicas. La histología revela granulomas lobulillar y portal de tipo sarcoideo sin necrosis, sin identificar micobacterias ni

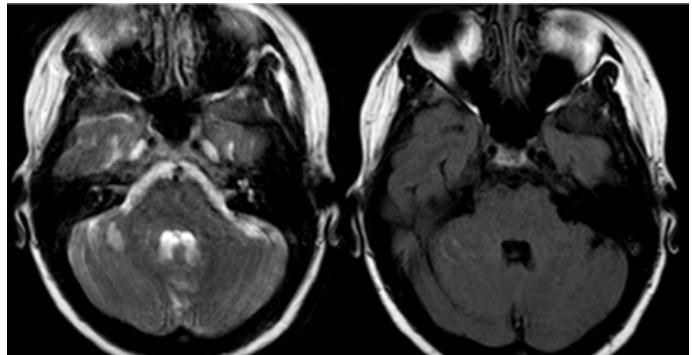


Figura 2: Resonancia Magnética Cerebral. Se objetiva lesión nodular ovalada hipercaptante en la periferia del hemisferio cerebeloso derecho sin restricción en difusión.

estructuras micóticas con tinciones de Ziel-Neelsen (ZN), PAS y Grocott. Además se practicó una punción aspiración con aguda fina (PAAF) de adenopatía mediastínica que descartó patología neoplásica e infecciosa asociada. Los estudios microbiológicos que incluyeron cultivo de bacterias, ZN y cultivo de micobacterias y cultivo de hongos en lavado broncoalveolar (LBA) fueron negativos. La serología de VIH, *Brucella melitensis*, *Coxiella burnetii*, *Rickettsia conorii* y *Rickettsia typhi*, *Toxoplasma* spp., *Leishmania* spp., sífilis y virus hepatotropos resultó negativa.

Ante los hallazgos histológicos y exclusión de otras causas de enfermedad granulomatosa se establece el diagnóstico de sarcoidosis sistémica (afectación pulmonar y hepática) recibiendo tratamiento con prednisona 30 mg al día, azatioprina 150 mg al día e hidroxicloroquina 100 mg cada 12 horas con cese del cuadro febril a la semana.

Tras dos meses desde el inicio del tratamiento, y coincidiendo con corticorreducción, la paciente acude a Urgencias por cefalea intensa holocraneal de una semana de evolución que no cede con analgesia habitual y aparición de fiebre en las últimas 48 horas. En el momento de su ingreso se encuentra afectada por la cefalea intensa, pero con aceptable estado general, mantiene buen nivel de conciencia y está orientada en las tres esferas. Fiebre de 38.7°C y con tensión arterial de 110/60 con FC 90 lpm. Auscultación cardiopulmonar, abdomen y miembros inferiores sin alteraciones. Exploración neurológica: pupilas isocóricas y normorreactivas, campimetría normal, pares craneales sin alteraciones, no déficits sensitivos ni motores. Reflejos osteotendinosos conservados. No dismetría. Romberg nega-



Figura 1. Radiografía de Tórax. Patrón micronodular bilateral de predominio perihiliar compatible con sarcoidosis pulmonar ya conocida, sin otros datos de afectación aguda.

tivo. No presentaba rigidez de nuca ni signos meníngeos. Ante la clínica se solicitó radiografía (Rx) tórax que mostró un infiltrado micronodular bilateral y simétrico ya conocido en relación con su enfermedad de base (Figura 1), TC cráneo urgente en el cual no se identifican lesiones ocupantes de espacio ni signos de hemorragia ni otras alteraciones intracraneales.

Se procedió a realizar una punción lumbar (PL), donde se obtuvo un líquido cefalorraquídeo (LCR) transparente con bioquímica que mostraba 2 células, glucosa de 62 mg/dl (glucemia 98 mg/dl), proteínas de 0,54 g/L y ADA 7,9 U/L. Se enviaron muestras para tinción de Gram y cultivo que resultaron negativas. Ante la normalidad del LCR se solicitó una resonancia magnética (RM) cerebral que advirtió una lesión nodular ovalada hipercaptante en la periferia de hemisferio cerebeloso derecho, que no restringía difusión, junto con la presencia de patrón de captación de aspecto micronodular difuso que afectaba a folias del cerebelo de forma bilateral (Figura 2). El diagnóstico radiológico fue de posible neurosarcoidosis.

### Evolución y Diagnóstico diferencial

Basándose en la aparición de la clínica coincidiendo con la reducción de corticoides, los hallazgos de la RM cerebral, las características bioquímicas del LCR (que sólo mostraba una discreta hiperproteinorraquia) y negatividad de hemocultivos y cultivo de LCR se estableció el diagnóstico de por neurosarcoidosis.

Se aumentó la dosis de esteroides a 60 mg/día y se administró un primer bolo de ciclofosfamida de 750 mg intravenoso. En contra de lo esperado la paciente presentó una evolución tórpida, con empeoramiento inicial de la cefalea, pico febril y aparición de visión borrosa, añadiéndose a las 48 horas diplopia por parálisis del sexto par craneal y fluctuaciones en el nivel de conciencia. Ante estos hallazgos se realiza nueva Rx tórax (Figura 3) en la que se muestran nódulos pulmonares derechos y una TC cráneo urgente donde se aprecia la misma imagen hipodensa ovalada en hemisferio cerebeloso derecho estable con respecto a la observada en la RM previa sin datos de hidrocefalia ni efecto de masa. Se realizó fondo de ojo objetivando papiledema bilateral. Se establece el juicio clínico sindrómico de meningoencefalitis con hipertensión intracraneal, afectación de pares craneales y masa cerebelosa realizando el diagnóstico diferencial entre tuberculosis del sistema nervioso central (SNC) con afectación meníngea y posible tuberculoma, criptococosis del SNC y menos probable infección por *Nocardia* spp.

Se repite una nueva punción lumbar con medición de pre-



Figura 3. Radiografía tórax. Nódulos pulmonares paratraqueales derechos compatibles con criptococosis pulmonar tras el inicio de tratamiento inmunosupresor para neurosarcoidosis.

sión de salida de LCR y envío de nuevas muestras a bioquímica y microbiología, en esta ocasión incluyendo estudio de hongos y micobacterias.

La presión de salida del LCR fue de 50 cm H2O, por lo que se decidió contactar con el servicio de Neurocirugía que realizó drenaje lumbar con mejoría evidente del nivel de conciencia quedando paucisintomática. Se reciben los resultados de estudio bioquímico del LCR que muestra nuevamente escasa celularidad (6 cel/mm<sup>3</sup> con 70% PMN) pero con aumento de proteínas 0,95 g/l y consumo de glucosa 30 mg/dl (glucemia capilar 100 mg/dl). El estudio microbiológico solicitado aportó el diagnóstico tras revelar la presencia de *Cryptococcus neoformans* (tinción con tinta china, cultivo de hongos y cultivo aerobio). Los hemocultivos extraídos en este segundo pico febril también aislaron el mismo microorganismo. Se realizó estudio de inmunodeficiencias en el que presentó linfopenia de 87 linfocitos: CD4 35 cel/uI, CD3 83 cel/uI, CD8 48 cel/uI, NK 0 cel/uI.

### Diagnóstico final

Meningitis criptocócica en paciente con sarcodosis pulmonar y hepática en tratamiento inmunosupresor.

Masa cerebelosa compatible con posible neurosarcoidosis sin poder descartar criptococoma.

Criptococosis pulmonar.

Debido a la localización de la lesión en fosa posterior y dado la profundidad de la misma se desestimó abordaje quirúrgico de la lesión por los riesgos de la intervención. Se inició tratamiento con Anfotericina B liposomal a dosis de 5 mg/kg/día más flucitosina 100 mg/kg/día durante 6 semanas con mejoría clínica inmediata y estabilización, que permiten la retirada del drenaje lumbar a la semana. Así mismo, se mantiene el tratamiento inmunosupresor con esteroides y azatioprina por su enfermedad sistémica

de base. Se realizó una nueva RM cerebral de control al mes que mostró disminución de la lesión. Sin embargo la evolución de la paciente fue tórpida con recurrencias de los episodios de meningitis criptocócica precisando nuevas derivaciones de LCR.

### Discusión

La neurosarcoïdosis es una manifestación relativamente común de la sarcoidosis sistémica, afectando del 5 al 15% de estos pacientes, con series que describen hasta el 27% de los casos. En estudios realizados *post mortem*, el 50% de las sospechas clínicas de neurosarcoïdosis fueron confirmadas. Esta enfermedad puede aparecer tras los 20 años del diagnóstico de sarcoidosis, normalmente sucede con la reducción del tratamiento, no obstante, un 50% de los casos de neurosarcoïdosis se describe en los primeros dos años de evolución de la enfermedad. En aproximadamente el 90% de los casos existe enfermedad sistémica. Las lesiones pueden ocurrir a cualquier nivel del SNC, sin embargo tiene predilección por las meninges de la base del cráneo, siendo los nervios craneales los más frecuentemente afectados. El parénquima cerebral se afecta en el 50% de los casos, meninges 20-40%, siendo menos frecuente la afectación medular (10%). La sintomatología es inespecífica e incluye un amplio espectro clínico, desde neuropatías craneales, síndrome de irritación meníngea, hipertensión craneal hasta alteraciones de la personalidad y cambios endocrinológicos. Así mismo, las pruebas de diagnóstico, como la RM y LCR son poco específicas, caracterizándose por pleocitosis linfocítica, consumo de glucosa, proteínas altas y presión de salida elevada. La RM es la prueba diagnóstica de elección, superior al TC debido a su elevada sensibilidad, siendo característico un realce leptomenígeo, lesiones parenquimatosas hipointensas en T1 e hiperintensas en T2, engrosamiento de nervios craneales e hidrocefalia. Los hallazgos más frecuentes, si bien no son específicos, son las lesiones hiperintensas periventriculares en sustancia blanca y subcorticales. El diagnóstico, por lo tanto es un reto, considerándose diagnóstico *probable* cuando existe sarcoidosis sistémica y clínica sugestiva de neurosarcoïdosis con exclusión de otras causas de disfunción neurológica, y diagnóstico *definitivo* tras respuesta favorable al tratamiento después de un año. En caso de no lograr confirmación histopatológica de sarcoidosis sistémica y no descartar otras causas de enfermedad neurológica se considera neurosarcoïdosis *posible*<sup>1</sup>. El tratamiento requiere terapia inmunosupresora, siendo los esteroides la primera línea. De segunda línea, ahorradores de esteroides, como azatioprina y micofenolato de mofetilo, metotrexato, ciclosporina y agentes anti-

TNF. La dosis dependerá de los síntomas y de la respuesta, debiendo individualizar el tratamiento en cada caso. La pauta de corticoides recomendada es de 0,5 mg/kg/día para las formas pulmonares y 1 mg/kg/día para las formas extrapulmonares. Se recomienda entre un año y dos años debido a las recaídas (formas pulmonares y extrapulmonares excepto cutánea, respectivamente), la reducción de los corticoides se inicia cuando presenta estabilidad durante 6 meses<sup>2</sup>.

La criptococosis del SNC es una infección fúngica oportunista (germen encapsulado), que sucede en pacientes con afectación de la inmunidad de tipo celular. Por este motivo guarda estrecha relación con los enfermos con sarcoidosis, tanto por las alteraciones de la inmunidad que ocurren en esta enfermedad como por el tratamiento inmunosupresor utilizado, tal y como ocurre en nuestra paciente, que presenta menos de 100 células CD4 en el estudio de subpoblaciones. El tratamiento prolongado con corticoides favorece la diseminación de la infección. La meningitis o meningoencefalitis por criptococo deben ser consideradas siempre en un paciente con sarcoidosis que comience con clínica neurológica. Las manifestaciones clínicas, alteraciones del LCR y hallazgos de la RM cerebral en la criptococosis del SNC son superponibles con la neurosarcoïdosis, lo que dificulta su diagnóstico, especialmente en los pacientes que presentan masa cerebral. Aunque los hallazgos de la RM son superponibles, las masas por criptococoma comúnmente se localizan en cerebelo, ganglios basales y regiones temporoparietales. Es muy importante mantener una alta sospecha clínica de esta entidad en pacientes con sarcoidosis y sintomatología neurológica, ya que habitualmente, y sobre todo en los casos de criptococoma, el estudio microbiológico del LCR puede ser inicialmente negativo para *Cryptococcus neoformans* y únicamente presentar una elevada presión de salida del líquido e hiperproteinorraquia.<sup>3,4</sup> La aparición de hipertensión intracranal (HIC) sin hidrocefalia en el TC es característica en las fases iniciales, incluso con estudios microbiológicos aún negativos. La realización del fondo de ojo permite en estos casos advertir signos indirectos de hipertensión intracranal aunque el diagnóstico requiere de la medición de la presión de salida. El diagnóstico microbiológico de *Cryptococcus neoformans* se basa en el aislamiento del hongo en cultivo, así como su identificación con tinta china. Las técnicas anatomo-patológicas (AP) de detección de *Cryptococcus neoformans* se basan en la detección de su cápsula mediante técnicas de inmunohistoquímica. A pesar del diagnóstico del LCR, siempre que sea posible cuando se detecta una masa cerebral por RM, el diagnóstico precisa de una biopsia de la lesión con estudio de AP y pruebas microbiológicas, ya que las lesiones

macroscópicamente son indistinguibles (criptococoma vs neurosarcoïdosis).<sup>5</sup> Se recomienda como tratamiento para la criptococosis del SNC en pacientes no VIH anfotericina B liposomal asociado a flucitosina durante al menos 4 semanas seguido de fase de consolidación con fluconazol a dosis de 400-800 mg al día durante 8 semanas, y posterior mantenimiento con fluconazol 200 mg día de 6 a 12 meses.<sup>6</sup> En los casos de criptococoma no hay estudios prospectivos en pacientes no VIH y las recomendaciones se basan en estudios realizados en población VIH. Se recomienda prologar la duración de la fase de inducción y consolidación según respuesta microbiológica, radiológica y clínica. Se recomiendan al menos 6 semanas de inducción y de 6 a 18 meses de consolidación. La cirugía está indicada para lesiones accesibles con más de 3 cm si producen efecto masa/hidrocefalia o para alcanzar el diagnóstico. Se recomienda derivación de LCR si la presión intracranal es mayor a 25 cmH<sub>2</sub>O<sup>7</sup>.

En nuestro caso no se diferenciaron mediante estudio histopatológico ambas entidades ya que no se realizó la biopsia cerebelosa debido a la localización de la lesión, dificultades técnicas del abordaje quirúrgico y la elevada morbi-mortalidad asociada. Así mismo, el diagnóstico de criptococosis del SNC estaba demostrado, por lo que se debía continuar el tratamiento con anfotericina B y flucitosina. También se justificaba el mantenimiento del tratamiento inmunosupresor para el diagnóstico confirmado mediante AP de sarcoidosis sistémica. No obstante, la inmunosupresión requerida para el tratamiento de la sarcoidosis con afectación cerebral es mayor que para otras localizaciones.

Este caso implica un gran reto diagnóstico, no solo por el alto grado de solapamiento que existe entre ambas enfermedades, sino también por la dificultad del acceso de la lesión. Por una parte, el diagnóstico de neurosarcoïdosis requiere un alto índice de sospecha, la exclusión de otros procesos neurológicos y es fundamental descartar infecciones oportunistas que puedan asociarse a la alteración de la inmunidad celular que acompaña a la sarcoidosis. Así mismo, es de suma importancia no olvidar que en pacientes inmunodeprimidos las infecciones oportunistas, específicamente en sarcoidosis con afectación sistémica y clínica neurológica y ante la presencia de masa cerebral, se deberá de incluir dentro del diagnóstico diferencial el criptococoma y/o la meningitis criptococótica, ya que la normalidad del LCR no excluye el diagnóstico del mismo. De la misma manera, la continuación del tratamiento inmunosupresor a elevadas dosis por la sospecha de neurosarcoïdosis pudo contribuir a la aparición de posteriores recurrencias y mala evolución clínica, por lo que en la medida de lo posible, se recomienda retirar la causa de la inmunosupresión, siendo

necesario en las infecciones por *Cryptococcus* spp. corregir la situación de inmunosupresión siempre que sea posible.

### Bibliografía

1. Hamzeh N. Sarcoidosis. Med Clin North Am. 2011; 95: 1223-4.
2. Gascón-Bayarri J, Mañá J, Martínez-Yélamos S, Muñoz O, Reñé R, Rubio S. Neurosarcoïdosis. Report of 30 cases and a literature survey. Eur J Intern Med. 2011; 22:125-32.
3. Jung A, Korsukewitz C, Kuhlmann T, Richters M, Fischer B, Niederstadt T, et al. Intracerebral mass lesion diagnosed as cryptococcoma in a patient with sarcoidosis, a rare opportunistic manifestation induced by immunosuppression with corticosteroids. J Neurol. 2012; 259: 2147-50.
4. Kanaly CW, Selznick LA, Cummings TJ, Adamson DC. Cerebellar cryptococcoma in a patient with undiagnosed sarcoidosis: case report. Neurosurgery. 2007; 60: E571.
5. Lin YJ, Yang TM, Lin JW, Song MZ, Lee TC. Posterior fossa intracranial inflammatory pseudotumor: a case report and literature review. Surg Neurol. 2009; 72: 712-6.
6. Johns CS, Michelle TM. The clinical management of sarcoidosis. A 50-year experience at the Johns Hopkins Hospital. Medicine (Baltimore). 1999; 78: 65-111.
7. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2010; 50: 291-322.

# Nódulo pulmonar solitario en paciente inmunocompetente

González Suárez, M; Jiménez Rodríguez, E;  
Merchante Gutiérrez, N; Melguizo Moya, I.  
Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme. Sevilla.

## Caso clínico

Se presenta el caso de una mujer de 25 años que acude a Urgencias por un cuadro de 72 horas de evolución caracterizado por tos no productiva y ruidos respiratorios, sin fiebre u otra sintomatología acompañante.

Como antecedentes a destacar, reside en ámbito urbano y tiene contacto con animales domésticos (canario y perros). No presenta alergias medicamentosas ni antecedentes familiares ni personales de interés, salvo tabaquismo activo de 7 paquetes/año.

En radiografía de tórax realizada en el Servicio de Urgencias del centro hospitalario al que consulta, se aprecia lesión redondeada en lóbulo superior derecho y ante la clínica respiratoria presentada, con sospecha de neumonía adquirida en la comunidad, inicia tratamiento con levofloxacino 500 mg cada 24 horas. Tras 7 días de tratamiento desaparece la sintomatología.

La paciente fue revisada en consultas externas de Neumología de otro centro. En radiografía de tórax de control que se realizó un mes posterior al inicio del cuadro se observa la persistencia de la imagen redondeada, bien delimitada, de unos 3 cm de diámetro, situada en lóbulo superior derecho, por lo que se inicia estudio de nódulo pulmonar solitario (NPS) (Imágenes 1 y 2).

## Diagnóstico diferencial

El NPS se define radiológicamente como una única lesión pulmonar intraparenquimatoso, redondeada u ovalada, de bordes bien definidos y con un diámetro no mayor a 3 cm. Puede ser la forma de presentación tanto de procesos benignos como malignos, constituyendo un desafío diagnóstico. A continuación se discute el diagnóstico diferencial del NPS:

### Causas malignas (40-50%)

1. Neoplasia primaria de pulmón. El adenocarcinoma es el subtipo histológico que se presenta de forma más frecuente como NPS, representando el 30-50% de las lesiones malignas, seguido del carcinoma de células escamosas con el 10-37%. Los tumores carcinoides son

típicamente endobronquiales. Sin embargo, un 20% se presenta como NPS periférico con bordes bien definidos.

2. Metástasis pulmonares. Aunque se presentan comúnmente como nódulos pulmonares múltiples, también pueden presentarse como NPS como en el caso de melanoma, sarcoma y carcinomas de colon, mama, riñón y testículo. Corresponde a menos del 10% del total de los NPS.
3. Otros: linfoma primario extraganglionar, plasmocitoma, schwannoma.

### Causas benignas (50-60%)

1. Infecciosas. Los granulomas infecciosos causan aproximadamente el 80% de los NPS benignos. La tuberculosis y las infecciones fúngicas (histoplasmosis, coccidioidomicosis, criptococcosis y blastomicosis) pueden ser el origen de éstos. Otras causas infecciosas menos comunes son los abscesos bacterianos, el aspergiloma y la infección por *Pneumocystis jirovecii*.
2. Tumores benignos. Los hamartomas causan el 10% de los nódulos benignos pulmonares. Otras causas menos comunes son fibromas, lipomas, leiomiomas, hemangiomas, amiloidoma y neumocitoma.
3. Vasculares. Entre ellas, malformaciones arteriovenosas, contusiones e infartos pulmonares.
4. Inflamatorias. A destacar como causa de NPS las siguientes enfermedades sistémicas:
  - Granulomatosis de Wegener
  - Artritis reumatoide
  - Sarcoidosis
5. Malformaciones congénitas como el quiste broncogénico.

Centrándonos en nuestro caso, nos encontramos ante una paciente joven, en principio inmunocompetente, sin antecedentes familiares ni personales de enfermedad neoplásica. De tratarse de un NPS de etiología tumoral podría corresponder a una neoplasia primaria de pulmón de presentación precoz en mujer fumadora, o bien de un hamartoma, por ser el tumor benigno más frecuente. Dentro de las causas infecciosas, la mayoría son infeccio-

nes poco frecuentes en pacientes no inmunodeprimidos, a excepción de la tuberculosis. Por lo que en principio, salvo que la paciente no tuviera inmunodeficiencia no conocida hasta el momento, sería una etiología poco probable.

Aunque podría ser la forma de presentación de una enfermedad sistémica, la ausencia de otros datos clínicos hacen en principio este diagnóstico menos probable.

Por último, dentro de las causas menos frecuentes, una malformación vascular o congénita podrían ser la causa de la lesión radiológica.

### Evolución

Dada la persistencia de la lesión en radiografía de tórax se solicitó tomografía axial computarizada (TAC) de tórax en la que se objetivó una consolidación pulmonar de 5 cm, redondeada, de bordes polilobulados y con broncograma aéreo sin signos de cavitación en segmento posterior de lóbulo superior derecho. Ante estos hallazgos, se realizó fibrobroncosia donde se apreció una estenosis de aspecto inflamatorio en segmento apical de bronquio principal derecho sin otros hallazgos, que se biopsió. Las muestras de biopsias obtenidas no mostraron hallazgos de células neoplásicas. La baciloscopy y el cultivo de lavado broncoalveolar en medio convencional y de Lowenstein resultaron negativos. No se procesaron muestras para cultivo de hongos.

En aquel momento la analítica general no mostró ningún dato significativo y la serología resultó negativa para virus de hepatitis B, C y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en dos ocasiones.

Ante la incertidumbre de un origen neoplásico de la lesión y falta de resultados concluyentes, se decidió la realización de videotoracoscopia exploradora. Se realizó bisegmentectomía derecha y linfadenectomía. La anatomía patológica de la pieza quirúrgica no mostró hallazgos de enfermedad neoplásica. Se apreciaba una histología compatible con granuloma histiocítico puro, revelando las técnicas Grocott y PAS la presencia de *Cryptococcus neoformans*.

En este momento se nos remite a la paciente. En la primera visita a nuestras consultas se encuentra asintomática y la exploración general fue rigurosamente normal. El primer paso fue descartar algún tipo de inmunodeficiencia ante el hallazgo inesperado de criptococosis pulmonar. Realizamos nueva serología VIH, así como un estudio de autoinmunidad con resultados negativos, y la cuantificación del complemento e inmunoglobulinas resultó normal. Para poder descartar linfopenia idiopática de linfocitos T CD4 se solicitaron niveles de CD4 con resultado normal (1408). Otro segundo aspecto que nos planteamos fue la necesi-

dad de descartar una forma diseminada de criptococosis, así como de realizar tratamiento antifúngico. El antígeno de criptococo fue negativo, el TAC tórax y abdominal no mostró datos dignos de mención y la RMN de cráneo fue normal.

Dada la ausencia de síntomas neurológicos y la normalidad de las pruebas complementarias no se realizó punción lumbar para descartar criptococosis meníngea.

Por otro lado, ante la ausencia de datos de infección sistémica (estudio analítico, TAC de tórax y abdomen y RM de cráneo sin hallazgos) en una paciente inmunocompetente se consideró resuelta la infección tras tratamiento quirúrgico y se decidió no realizar tratamiento antifúngico.

### Diagnóstico final

Neumonía abscesificada por *Cryptococcus neoformans* manifestada como nódulo pulmonar solitario en paciente inmunocompetente.

### Discusión

La infección por *Cryptococcus neoformans* se presenta con más frecuencia en pacientes inmunodeprimidos y su tendencia es hacia la diseminación. Sin embargo, puede afectar a individuos inmunocompetentes, causando infecciones localizadas, clínicas o subclínicas. Se ha estimado que alrededor del 20% de los pacientes que presentan criptococosis sin infección por VIH no tiene una enfermedad adyacente ni factores de riesgo evidentes.

Existen diversas técnicas para el diagnóstico de criptococosis pulmonar, entre ellas estudio histológico, cultivo de hongos, antígeno criptocócico sérico y pruebas de imagen. El diagnóstico microbiológico se puede establecer mediante el cultivo de hongos en muestra de lavado broncoalveolar, esputo y el tejido pulmonar.

En formas localizadas dichas pruebas pueden ser negativas, siendo necesaria la biopsia, como ocurrió en nuestro caso, en el que el diagnóstico solo fue evidente con los hallazgos histológicos. Por tanto, hay que tener en cuenta este aspecto a la hora del diagnóstico diferencial del NPS y valorar la necesidad de realización de técnicas invasivas para la obtención de muestras cuando el diagnóstico no está aclarado.

Un aspecto controvertido es la necesidad de realización de punción lumbar de rutina para descartar una meningoencefalitis criptocócica en pacientes inmunocompetentes, como ocurría en nuestro caso. En general, la mayoría de expertos la recomiendan en pacientes con síntomas neurológicos, con factores predisponentes de diseminación o

con títulos elevados ( $>1:512$ ) de antígeno criptocócico sérico. Estos pacientes tienen mayor riesgo de diseminación extrapulmonar y siembra en sistema nervioso central. No está claro si fuera de estos supuestos es seguro no realizar la punción lumbar. En nuestro caso, dada la ausencia de clínica neurológica con RM de cráneo normal, optamos por no realizarla.

Otro aspecto a destacar de nuestro caso es la necesidad o no de realizar tratamiento antifúngico adicional. Se recomienda que en presencia de inmunodepresión se valore tras hallazgos de infección localizada, el inicio del tratamiento antifúngico. Puesto que nuestra paciente era inmunocompetente, no presentaba sintomatología alguna ni datos de enfermedad sistémica, se decidió no llevar a cabo tratamiento y vigilar la evolución.

Se llevaron a cabo revisiones periódicas durante 15 meses, permaneciendo la paciente asintomática en todo momento, por lo que fue dada de alta.

#### Bibliografía

1. Midtun DE, Swensen SJ, Jett JR. Approach to the solitary pulmonary nodule. Mayo Clin Proc 1993; 68:378-85.
2. Campbell GD. Primary pulmonary cryptococcosis. Am Rev Respir Dis 1966; 94:236-43.
3. Ost D, Fein A. Management strategies for the solitary pulmonary nodule. Curr Opin Pulm Med 2004; 10:272-8.
4. Chu HQ, Li HP, He GJ. Analysis of 23 cases of pulmonary cryptococcosis. Chin Med J (Engl) 2004; 117:1425-7.
5. Lindell RM, Hartman TE, Nadrous HF, Ryu JH. Pulmonary cryptococcosis: CT findings in immunocompetent patients. Radiology 2005; 236:326-31.
6. Baddley JW, Perfect JR, Oster RA, et al. Pulmonary cryptococcosis in patients without HIV infection: factors associated with disseminated disease. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008; 27:937-43.
7. McWilliams A, Tammemagi MC, Mayo JR, et al. Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT. N Engl J Med 2013; 369:910-9.
8. Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. 6<sup>a</sup> ed. Vol 3. Madrid: Elsevier; 2006.

# **CAPÍTULO 13**

## **INFECCIONES POR MICOBACTERIAS**

# Orquitectomía y nefrectomía tras una prolongada infección genitourinaria: un largo y tortuoso camino

Pérez Romero, T.

Hospital Costa del Sol. Marbella.

Roca Oporto, C; Praena Segovia, J; Luque Márquez, R.

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

## Caso clínico

Se trata de un varón de 46 años fumador sin otros factores de riesgo cardiovascular y apendicectomizado que fue sometido en el año 2000 a una orquitectomía izquierda por orquiepididimitis recurrente. Doce años más tarde acude en repetidas ocasiones a Urgencias por un cuadro de disuria, tenesmo y hematuria, siendo diagnosticado de infecciones del tracto urinario realizando varios ciclos de antibioterapia empírica. Todos los urocultivos practicados resultaron negativos.

Al año siguiente es valorado en consulta de Urología por piuria estéril persistente de un año de evolución. Se solicita una tomografía computarizada (TC) que muestra litiasis de pelvis renal izquierdo que se extiende a grupo calicial inferior con hidronefrosis junto con litiasis ureteral izquierda y múltiples imágenes de litiasis en grupos medios y superiores. La cortical renal izquierda está adelgazada y lobulada, lo que induce a pensar que la obstrucción de la vía es crónica. Además presenta quistes renales izquierdos, uno de ellos con calcificaciones gruesas y contenido denso de 33 mm y otro de 30 mm que muestra un engrosamiento de pared con una imagen nodular densa (quiste Bosniak 3) (Fig 1; a,b,c,d). Se remiten al hospital de referencia con la sospecha de ureterohidronefrosis complicada de origen litiásico. Se solicita ecografía doppler de abdomen con potenciador de señal que confirma los datos de la TC.

Dos meses después ingresa de forma programada para realización de una ureteroscopia izquierda con extracción de varios restos litiásicos a vejiga y finalmente se realiza nefroureterectomía izquierda por laparoscopia.

En el postoperatorio inmediato presenta fiebre persistente con hemocultivos negativos que no responde a antibioterapia empírica. Se realiza TC de abdomen donde se descartan complicaciones en lecho quirúrgico pero se objetiva una moderada cantidad de líquido peritoneal y adenopatías mesentéricas y retroperitoneales. El paciente se traslada a planta de Enfermedades Infecciosas para estudio y seguimiento.

En la exploración física presenta buen estado general. Bien hidratado y perfundido. Coloración normal de piel y mucosas. Constantes vitales: TA 135/ 80mmHg, Peso 72 Kg. No adenopatías cervicales. Auscultación cardiorrespirato-

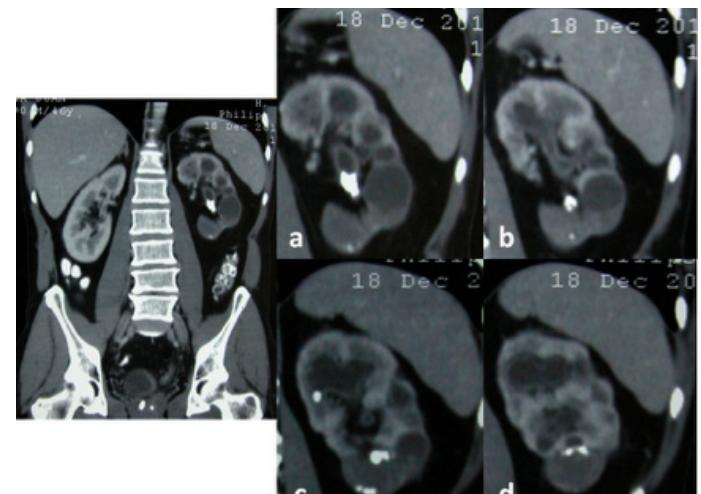


Figura 1. TC de abdomen. Riñón izquierdo con múltiples lesiones "quísticas" y calcificaciones intrarenales.

ria: latidos cardíacos rítmicos, crepitantes basales y disminución bibasal del murmullo vesicular. Abdomen algo distendido, blando, no doloroso a la palpación, con matidez en flancos sin peritonismo. Herida quirúrgica con buen aspecto. No lesiones cutáneas. Catéter venoso sin datos de flebitis. Sonda urinaria con orina de apariencia normal. En las pruebas complementarias destaca de la analítica hemograma con leucocitosis de 18.390, hemoglobina 10.8 g/L, hematocrito 31%; resto normal. Bioquímica: AAT 53 mU/ml, amilasa 27 mU/ml, bilirrubina directa 0.73 mg/dl, creatinina 1.15 mg/dl, proteína C reactiva 352 mg/l (0-5), Proteínas totales 5.6 g/dl; resto normal. Coagulación INR 1.51. Serología: VIH negativo. Hemocultivos y urocultivo: negativos. La radiografía de tórax no mostraba alteraciones. En planta se realizó paracentesis diagnóstica con obtención de líquido peritoneal (LP) con las siguientes características: Adenosinadesaminasa (ADA) 91.5mU/mL, glucosa 0.17g/L, proteínas 35.5g/L, recuento de células 768 cel/mm<sup>3</sup>, polimorfonucleares 45%, mononucleares 55%. Gram: no se observan gérmenes. Cultivo negativo. Tinción de Ziehl-Neelsen: no se observan bacilos ácido alcohol resistentes (B.A.A.R.). PCR TBC complex negativo. Cultivo de Löwenstein: pendiente.

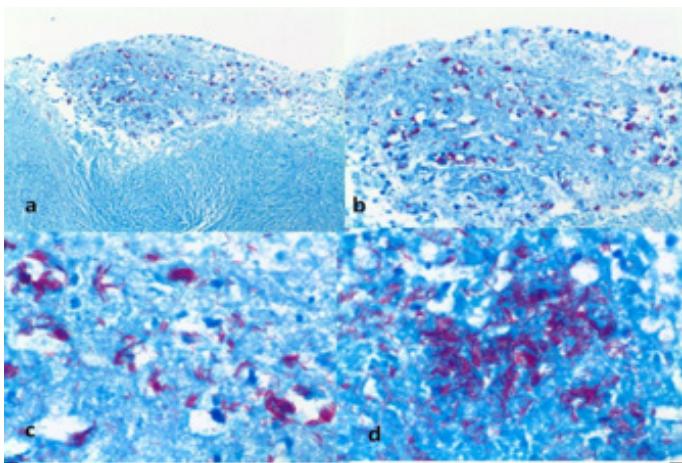


Figura 2. Demostración de B. A. A. R. mediante técnica de Ziehl- Neelsen sobre pieza de nefrectomía.

### Diagnóstico diferencial

Una de las causas más frecuentes de nefrectomía es la hidronefrosis de origen litiásico, y efectivamente, nuestro paciente presentaba datos clínicos y de imagen que orientaban a este diagnóstico. Sin embargo la TC postquirúrgica solicitada para evaluar el síndrome febril mostraba la presencia de adenopatías mesentéricas y líquido peritoneal tabicado, que no encajaban con el diagnóstico de sospecha.

La clave nos la dio la anatomía patológica que fue informada como pielonefritis granulomatosa caseificante. Se revisó la pieza macroscópicamente y se realizó técnica de Ziehl – Neelsen en la que se informaba de la presencia de litiasis, calcificaciones y abundantes BAAR (figura 2). Al no sospecharse ésta etiología no se había remitido muestra a microbiología.

A su traslado a planta de Enfermedades Infecciosas, se realiza nueva paracentesis evacuándose 2700 cc de líquido ascítico serofibrinoso con características bioquímicas descriptas. Finalmente en el cultivo de Löwenstein del LP creció tras 25 días de incubación *Mycobacterium tuberculosis* sensible a todos los antituberculosos de primera línea.

### Evolución

Se inicia tratamiento antituberculoso, con Isoniazida, Rifampicina y Pirazinamida con buena tolerancia. Ante la persistencia de la fiebre, se añade tratamiento con esteroides en dosis decrecientes quedando afebril en el momento del alta. La evolución fue favorable con desaparición de la ascitis. Curó tras cumplir 6 meses de tratamiento antituberculoso.

### Diagnóstico final

El diagnóstico definitivo fue TUBERCULOSIS GENITOURINARIA que se manifestó por ORQUIEPIDIDIMITIS y PIELONEFRITIS TUBERCULOSA trece años más tarde con resultado de nefrectomía. Además presentó PERITONITIS TUBERCULOSA en el postoperatorio de la nefrectomía.

### Discusión

La incidencia de tuberculosis extrapulmonar (TBE) en España es de 3,71/100.000 hab según datos del registro de enfermedades de declaración obligatoria correspondientes a 2010. La tuberculosis genitourinaria (TBGU) es la segunda causa más frecuente de TBE después de la TB ganglionar y su frecuencia en países industrializados oscila entre 3,3 y 20% habiendo descendido en los últimos años, lo que ha conducido a que no se considere habitualmente esta etiología en el diagnóstico diferencial del paciente con patología renal.

La presentación clínica es insidiosa, habitualmente como disuria y piuria con urocultivos negativos. La presencia de calcificaciones en parénquima renal y vías urinarias, las cavitaciones y la hidronefrosis secundaria a estenosis cicatricial del sistema pielo-ureteral condiciona que pueda confundirse con pionefrosis litiásica, como ocurrió en nuestro paciente. La baja rentabilidad de la baciloscoopia en orina nos obliga a tener una alta sospecha diagnóstica y a incluir esta etiología en el diagnóstico diferencial de varios síndromes urinarios, especialmente en pacientes con radiografía de tórax normal. El escaso número de bacilos presentes en la orina retrasa el crecimiento en medios de micobacterias, a pesar del envío de varias muestras de la primera orina de la mañana ("concentrada" durante la noche). Ello condiciona un retraso en el diagnóstico y nos obliga a realizar un seguimiento prolongado del enfermo antes de descartar una TBGU.

Aunque se describen patrones radiológicos característicos de la tuberculosis renal ("riñón mastic"), a veces resultan indistinguibles de las imágenes de riñones atróficos occasionadas por pionefrosis recurrente de origen litiásico. Por ello es necesario elevar nuestra sospecha en pacientes con calcificaciones renales para prevenir autonefrectomías, especialmente en los países con endemia de tuberculosis como ocurre en España.

La peritonitis tuberculosa que presentó el paciente pudo deberse a extensión por contigüidad desde el espacio retroperitoneal al intraperitoneal; o a una rotura de un "quistte" con vertido de su contenido en el peritoneo durante la

nefrectomía laparoscópica, lo que justificaría su aparición aguda en el postoperatorio inmediato.

El diagnóstico del TBGU debería confirmarse mediante el cultivo del microorganismo o su identificación mediante métodos moleculares, sin embargo esto no siempre es posible. El hallazgo de granulomas necrotizantes en el estudio anatomopatológico es altamente sugestivo de esta etiología y justifica el inicio del tratamiento antituberculoso, más aún en esta forma clínica donde pueden coexistir varias localizaciones simultáneas que si no se tratan pueden progresar hacia la lesión irreversible del parénquima renal. En nuestro caso el cultivo del líquido peritoneal permitió la confirmación microbiológica.

A pesar de que su incidencia esté disminuyendo, es necesario considerar la TBGU en el diagnóstico diferencial de la piohidronefrosis de origen litiásico por las graves consecuencias del diagnóstico tardío, motivado por la presentación clínica inespecífica, por la baja rentabilidad del diagnóstico microbiológico, por la posibilidad de la coinfección del tracto urinario con otros uropatógenos y porque las pruebas de imagen también pueden ser no concluyentes o interpretadas como pionefrosis.

Y por último, y no menos importante, es necesaria la búsqueda en la historia clínica del paciente de otra forma clínica de tuberculosis que haya pasado inadvertida o que hay sido mal interpretada e iniciar tratamiento antituberculoso ante la presencia de granulomas necrotizantes en el informe anatomicopatológico, aunque no tengamos confirmación microbiológica.

Así que el largo y tortuoso camino que siguió el bacilo en nuestro paciente tuvo como consecuencia una pérdida que pudo haber sido evitada.

*Agradecimiento:* Dra R Terrones del Servicio de Microbiología y Dra. F. Sánchez del Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Virgen de Rocío.

### Bibliografía

1. Abbara A, Davidson R.N. Etiology and management of genitourinary tuberculosis. Nat Rev Urol 2011; 8: 678-688.
2. Bhatt, C. Lodha, S. Paraspinal sinuses? Do remember renal tuberculosis. BMJ Case Reports 2012.
3. Figuereido, A.A. Lucon A. M. Urogenital Tuberculosis: Update and Review of 8961 Cases from the World Literature. Rev Urol 2008; 3: 207-17.
4. Teo EY, Wee TC. Images in clinical medicine. Renal tuberculosis. N Engl J Med 2011, 365: e26.
5. Lawn SD, Zumla AI. Tuberculosis. Lancet 2011; 378: 57–72
6. Huang LH, Wen MC, Hung SW, et al. Renal tuberculosis presenting as a complicated renal cyst. *Urology* 2012; 80: e69.
7. Zumla A, Ravaglione M, Hafner R. et al, Tuberculosis. Review. *N Engl J Med* 2013; 368: 745-55

# Epigastralgia con vómitos postprandiales en paciente con espondilitis anquilosante y sospecha de enfermedad de crohn

Serrano Martínez, JL; Redondo Orts, M;  
Roa Chamorro, R; Pasquau Liaño, J.  
Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

## Caso clínico

Varón de 53 años sin alergias y con antecedentes personales de hipertensión arterial, hipotiroidismo y espondilitis anquilosante en seguimiento por el Servicio de Reumatología desde hacía 2 años. Estaba en tratamiento con anticuerpo monoclonal anti factor de necrosis tumoral (infliximab) a dosis de 5 mg/kg cada 8 semanas, encontrándose en su 50<sup>a</sup> dosis, además de con enalapril 10 mg y levotiroxina 50 µg al día. No había realizado viajes fuera de España, no había tenido contacto con animales ni consumido aguas o productos lácteos no higienizados. Es derivado a consultas de Digestivo por cuadro de epigastralgia postprandial acompañada de vómitos alimenticios y pérdida de 6 kg de peso de 3 meses de evolución. La exploración física resultó normal salvo por la presencia de un abdomen timpanizado y doloroso a la palpación del epigastrio, pero sin rebote ni otros signos de irritación peritoneal. En el hemograma presentaba anemia microcítica de 10,3 g/dl de hemoglobina y 76 fl de volumen corpuscular, con fórmula y bioquímica sérica normales. Respecto a los marcadores tumorales se solicitaron el antígeno carcinoembriionario, CA-125 y CA-19.9 que estaban en rango de normalidad. Se realizó una tomografía computarizada (TC) abdominal en la que se observaba un estómago dilatado, así como el bulbo y primera porción duodenal de 47 mm (figura 1A), secundario todo ello a una masa de 40 mm que estenosaba el segmento duodenal inmediatamente distal con infiltración de la grasa mesentérica y colon ascendente. Estos hallazgos se confirmaron con la realización de una endoscopia digestiva alta (EDA) y se completó el estudio con una colonoscopia total que reveló una ileitis. Se tomaron en ambas exploraciones biopsias que se remitieron a Anatomía Patológica y Microbiología solicitándose cultivos bacterianos convencionales, hibridación de DNA por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de micobacterias, baciloskopias y cultivos de larga incubación para hongos y en medio de Lowenstein-Jensen. Cabe destacar que previa a la instauración del tratamiento con infliximab se realizó test de Mantoux con *booster*, radiología simple de tórax y serologías de virus de hepatitis B y C por parte de Reumatología, siendo todos ellos negativos.

## Diagnóstico diferencial

Con el diagnóstico sindrómico de estómago retenciónista por estenosis intestinal secundaria a masa transmural infiltrante de duodeno y colon contiguo se planteó el diagnóstico diferencial entre:

### Neoplasias:

- Tumores periampulares: adenocarcinoma duodenal y ampuloma.
- Cáncer de colon.
- Linfoma duodenal.
- Tumor del estroma gastrointestinal (GIST).

### Enfermedad de Crohn.

### Enfermedades infecciosas:

- Tuberculosis intestinal e infecciones por otras micobacterias.
- Histoplasmosis intestinal.
- Actinomicosis.
- Ameboma.
- Abscesos piógenos.

### Evolución

Tanto en la histología de la biopsia duodenal como ileal no se visualizaron células sugerentes de malignidad con test inmunohistoquímicos negativos. Sin embargo en la muestra de íleon se identificaron granulomas no caseificantes compatibles con enfermedad inflamatoria intestinal, siendo el paciente diagnosticado de enfermedad de Crohn ileocecal y duodenal. Se comenzó tratamiento con prednisona 60 mg diarios en pauta descendente y mesalazina 1 g cada 8 horas con lo que hubo ligera mejoría de los vómitos, pero con persistencia de la epigastralgia. En cuanto a las pruebas microbiológicas, las baciloskopias, cultivos bacterianos y fúngicos y la PCR para micobacterias fueron negativas, pero finalmente el cultivo de micobacterias en medio de Lowenstein-Jensen resultó positivo para *Mycobacterium tuberculosis complex* sensible a todos los tu-

berculostáticos de primera línea. Se descartó infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y se instauró una pauta de tratamiento consistente en 4 fármacos (isoniazida 300mg, rifampicina 600 mg, pirazinamida 25 mg/kg y etambutol 15 mg/kg al día) durante 2 meses seguido de 4 meses más con isoniazida y rifampicina, aunque se tuvo que reintroducir de manera precoz el tratamiento esteroideo con prednisona 40 mg al día ante la progresión de la obstrucción intestinal, como se pudo ver en el tránsito baritado. La respuesta a corticoides fue parcial planteándose dilatación endoscópica de la estenosis pero se desestimó por el alto riesgo de rotura de pared intestinal pues la masa tuberculosa presentaba una alta actividad metabólica en la tomografía por emisión de positrones (PET) que sugería que se encontraba en fase inflamatoria. Por ello se decidió tratamiento quirúrgico destacando como hallazgos intraoperatorios una gran dilatación de duodeno con inflamación contigua de la cabeza pancreática y colédoco junto a engrosamiento de la pared ileal y ciego. Se tomaron muestras de intestino, íleon y líquido peritoneal y se procedió a realizar gastroyeyunostomía transmesocólica en cara gástrica posterior. Las muestras intraoperatorias confirmaron el diagnóstico creciendo en todas ellas *Mycobacterium tuberculosis* y visualizándose en la Anatomía Patológica tanto bacilos como granulomas, algunos de los cuales presentaban necrosis caseosa. La evolución del paciente fue muy favorable, desapareciendo la epigastralgia y vómitos así como ganando peso, si bien tuvo que reintervenirse por estenosis iatrógena de asa eferente. Se completó el esquema terapéutico de 6 meses con tuberculostáticos resultando los cultivos y PCR de control obtenidas mediante endoscopias negativas. Respecto a su proceso reumatólogico el paciente se encuentra actualmente en tratamiento con etanercept, otro fármaco anti-TNF, sin recurrencia de la enfermedad tuberculosa.

#### Diagnóstico final

El diagnóstico final fue de tuberculosis intestinal hiperplásica o pseudotumoral por *Mycobacterium tuberculosis* con afectación duodenal e ileocecal secundaria a inmunosupresión humoral por infliximab.

#### Discusión

Desde que en la década de los 50 y 60 se describiera la asociación entre la espondilitis anquilosante y la enfermedad inflamatoria intestinal la aparición de ambas enfermedades en un mismo paciente ha sido constatada con amplia experiencia. Ya en 1963 McBride *et al*<sup>1</sup> establecieron una

incidencia de enfermedad inflamatoria en pacientes con la enfermedad reumatólogica del 22,96%. Esto se debe a un trasfondo genético y ambiental similar entre ambas entidades, destacando de estos últimos los factores microbianos como las infecciones subclínicas por *Klebsiella spp*.<sup>2</sup> Por ello ante un paciente con enfermedad reumática inmunomedida la aparición de síntomas digestivos sugerentes debe de hacernos sospechar una enfermedad inflamatoria, como ocurrió en nuestro caso en el que la clínica y hallazgos iniciales apuntaban a una enfermedad de Crohn. Con el advenimiento de las terapias biológicas el pronóstico vital y funcional de muchas enfermedades autoinflamatorias ha mejorado en la última década, pero su uso no está exento de riesgos, siendo el fundamental las infecciones. Éstas se presentan en forma de reactivación de procesos crónicos como la tuberculosis, hepatitis víricas y herpes zóster o bien son de carácter oportunista como las producidas por *Pneumocystis jiroveci*.<sup>3</sup> La más importante y frecuente es la reactivación de la infección tuberculosa latente (ITL), normalmente en su forma miliar. Entre los distintos tratamientos los anticuerpos monoclonales, y de estos infliximab, han demostrado tener un riesgo mayor de reactivación que las proteínas análogas del receptor de TNF, como etanercept<sup>4</sup>. El estudio de Wallis *et al*<sup>5</sup> estima una incidencia de 54 casos de tuberculosis por cada 100.000 pacientes tratados con infliximab frente a 28 casos por cada 100.000 pacientes tratados con etanercept. A esto hay que sumar el riesgo aumentado de tuberculosis que la propia enfermedad autoinmune subyacente confiere, y que va de 2 a 8,9 veces más<sup>6</sup>. Por ello el despistaje de ITL se hace imprescindible previo al comienzo con estas terapias, consistente en una historia clínica del paciente detallada, la realización de un test de Mantoux y de una radiografía simple de tórax.

La tuberculosis intestinal por lo general surge de la ingesta directa de productos contaminados o por diseminación hematogena de una tuberculosis miliar, siendo la forma intestinal aislada infrecuente<sup>7</sup>. Existen diferentes variantes de la enfermedad entre ellas la forma ulcerosa, inflamatoria/hipertrófica y estenosante. La localización más frecuente es la ileocecal en más del 90% de los casos. La ausencia de síntomas o signos patognomónicos hace el diagnóstico clínico difícil, especialmente el diferenciarla de la enfermedad inflamatoria intestinal, mimetizándose ambas entidades patológicas<sup>8</sup>. Así pueden establecerse ciertas diferencias entre ellas<sup>9</sup>. El diagnóstico se basa en el uso combinado de pruebas radiológicas y endoscópicas, junto a la histología y microbiología de la lesión. Aunque la validación de la PCR en la tuberculosis intestinal es limitada se ha estimado su sensibilidad entre 25-96% y su especificidad entre

el 89-100%<sup>10</sup>. El tratamiento de primera línea con 4 fármacos (isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol) durante 6 meses presenta una tasa de éxito del 90-95%. La cirugía no suele ser necesaria y se reserva para complicaciones como la obstrucción, perforación, fistulización o masas que no responden al tratamiento médico. En la mayor parte de los casos se recomienda ensayar el tratamiento médico antes de llevar a cabo la intervención quirúrgica.

### Bibliografía

1. McBride JA, King MJ, Baikie AG, Crean GP, Sircus W. Ankylosing spondylitis and chronic inflammatory diseases of the intestines. *Br Med J*. 1963; 2:483-6.
2. Rashid T, Wilson C, Ebringer A. The link between ankylosing spondylitis, Crohn's disease, Klebsiella, and starch consumption. *Clin Dev Immunol*. 2013; 2013:872632.
3. Murdaca G, Spanò F, Contatore M, Guastalla A, Penna E, Magnani O, *et al*. Infection risk associated with anti-TNF-α agents: a review. *Expert Opin Drug Saf*. 2015; 14:571-82.
4. Fallahi-Sichani M, Flynn JL, Linderman JJ, Kirschner DE. Differential risk of tuberculosis reactivation among anti-TNF therapies is due to drug binding kinetics and permeability. *J Immunol*. 2012; 188:3169-78.
5. Wallis RS, Broder M, Wong J, Beenhouwer D. Granulomatous infections due to tumor necrosis factor blockade. Correction. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1254-5.
6. Carmona L, Hernández-García C, Vadillo C, Pato E, Balsa A, González-Alvaro I, *et al*. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2003; 30:1736-9.
7. Zumla A, Ravagliione M, Hafner R, von Reyn CF. Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2013; 368:745-55.
8. Koschny R, Junghanss T, Mischnik A, Karner M, Kreuter M, Roth W, *et al*. Development of miliary tuberculosis under infliximab in a patient with spondyloarthritis and suspected Crohn's disease. *Z Gastroenterol*. 2013; 51:1177-83.
9. García-Sánchez V, Barreiro de Acosta M. Enfermedad de Whipple, tuberculosis intestinal y otras enfermedades infecciosas crónicas. En: Ponce-García J, Castells-Garangou A, Gomollón-García F, editores. Tratamiento de las enfermedades gastrointestinales 3<sup>a</sup> ed. Barcelona: Elsevier Doyma S.A.; 2011; p. 238.
10. Chang K, Lu W, Wang J, Zhang K, Jia S, Li F, *et al*. Rapid and effective diagnosis of tuberculosis and rifampicin resistance with Xpert MTB/RIF assay: a meta-analysis. *J Infect*. 2012; 64:580-8.

# Mujer de 84 años con bronquiectasias crónicas, disnea, tos y hemoptisis

García Ocaña, P; Praena Segovia, J;  
González Estrada, A; García Morillo, JS.  
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

## Caso clínico

Mujer de 84 años que ingresa en el servicio de urgencias por cuadro de tos de una semana de evolución, asociado a disnea y expectoración hemoptoica desde el día previo, motivo por el que consulta. Entre sus antecedentes personales destacaba: hipertensión arterial, hipertiroidismo con bocio endotorácico y fibrilación auricular no anticoagulada. Tuberculosis en la infancia con bronquiectasias crónicas y lobectomía inferior izquierda en 2001. No dispone mos de estudios de función respiratoria. En Junio de 2008 presenta derrame pericárdico recidivante requiriendo pericardiocentesis por taponamiento cardíaco, con diagnóstico de probable pericarditis tuberculosa en base a la clínica, la bioquímica del líquido pericárdico con pleocitosis linfocitaria, ADA y LDH elevados y los hallazgos de la resonancia magnética. Los cultivos para bacterias fueron negativos pero no se realizó estudio para micobacterias. Se completó tratamiento correcto con cuatro fármacos rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol durante 2 meses, seguido de rifampicina e isoniazida durante seis meses, sin recidiva clínica, aunque con persistencia de derrame residual lateral. En tratamiento en la actualidad con: levotiroxina 175 mcg, sertralina 50 mg, furosemida 40 mg, omeprazol 20 mg, lor-metazepan 2 mg, metamizol 575 mg, AAS 100mg.

La paciente acude por tos de una semana de evolución junto con expectoración hemoptoica (de hasta 14 cucharadas/día) en las últimas 24 horas, acompañada de disnea sin fiebre o sensación distérmica. No semiología de insuficiencia cardiaca. No historia de infecciones respiratorias en el último año, no pérdida de peso ni otra clínica asociada.

La exploración a su llegada a urgencias revelaba: ausencia de fiebre, taquipnea a 30 respiraciones/minuto, con una saturación basal de oxígeno del 85%. Presentaba taquicardia con fibrilación auricular a 140 sístoles por minuto y tensión arterial de 120/80 mmHg. A la auscultación se apreciaba hipoventilación generalizada en hemitórax izquierdo, roncus y subcrepitantes dispersos en ambos campos pulmonares con tonos cardiacos arrítmicos sin soplos o extratonos. No presentaba ingurgitación yugular, hepatomegalia ni edemas en miembros inferiores.

Entre las pruebas complementarias que se realizaron, la radiografía de tórax mostraba una opacidad en hemitórax



Figura 1. Radiografía PA de Tórax. Cardiomegalia. Ocupación de hemitórax izquierdo por derrame pleural junto a componente atelectásico ipsilateral.

izquierdo por probable derrame pleural más componente atelectásico ipsilateral sin desplazamiento de la tráquea y el mediastino [figura 1]. En la analítica de urgencias destacaba un deterioro de la función renal con creatinina de 2,9 mg/dl y urea de 138 mg/dl. Los reactantes de fase aguda estaban elevados con una proteína C reactiva (PCR) de 200 mg/l y 31.000 leucocitos (96% PMN). El estudio de coagulación mostró un INR de 1,3. El resto de la analítica presentaba valores dentro del rango de normalidad.

Se realizó una toracocentesis diagnóstica con obtención de líquido de aspecto achocolatado enviándose muestras a microbiología y bioquímica. La bioquímica del líquido pleural (LP) presentaba 120.000 células, 90% PMN, LDH 60.000 mU/mL, glucosa de 2,03 g/l, proteínas 31,4 g/l, y ADA 15 mU/mL, no se determinó el pH. La tinción de Gram y Ziehl-Neelsen del líquido pleural (LP) resultaron negativas. Se repitieron cultivos seriados de bacterias y micobacterias en esputo y se inicia antibioterapia empírica con piperacilina-tazobactam.

Ante el diagnóstico de sospecha de empiema, en base a las características macroscópicas del LP, se decide colocación de drenaje endotorácico que se intentó en dos ocasiones sin éxito, motivo por el cual se solicita tomografía axial computarizada (TAC) de tórax. En este no se objetivó derrame pleural, y por lo tanto empiema, en su lugar se advierte

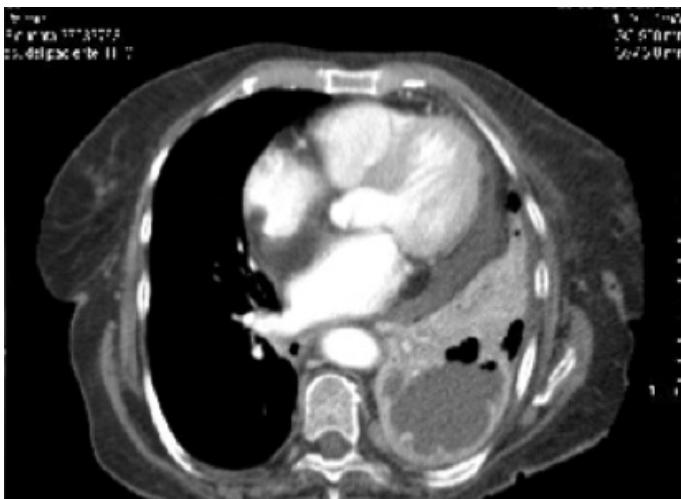


Figura 2. TAC tórax con contraste. Absceso en lóbulo inferior izquierdo de paredes engrosadas. Atelectasia de la lingula.

un absceso en lóbulo inferior izquierdo, de paredes engrosadas, hipercaptantes y anfractuosas de 67x50x70mm de contenido licuefacto con burbujas en su interior, correspondiendo al líquido drenado mediante toracocentesis. Además presentaba atelectasia completa de la lingula y lóbulo inferior izquierdo, observándose en las zonas de pulmón aireado patrón en vidrio deslustrado acompañado de nodulillos centrilobulillares en ápex izquierdo [figura 2]. Tras la TAC de tórax se establece el diagnóstico de infección de bronquiectasias crónicas con patrón micronodular complicado con absceso en lóbulo inferior izquierdo.

### Diagnóstico diferencial

Nos encontramos ante una paciente con diagnóstico de bronquiectasias crónicas secundarias a TBC pulmonar previa, que ingresa con signos de sobreinfección objetivándose en la TAC de tórax un absceso pulmonar. Ante este cuadro, se debe realizar el diagnóstico diferencial con los principales agentes etiológicos para la elección de un tratamiento antibiótico empírico adecuado. La causa más frecuente de absceso pulmonar son las bacterias anaerobias: *Peptostreptococcus*, *Prevotella*, *Bacteroides* y *Fusobacterium* spp. que proceden de la boca del paciente. Otros germeines causantes de absceso pulmonar son *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, enterobacterias (*Klebsiella* sp. más frecuente), *Legionella* y *Haemophilus influenzae* spp., estas frecuentemente ocasionan sobreinfección de bronquiectasias, siendo las dos primeras comunes en pacientes con sobreinfecciones frecuentes y que han recibido ciclos de antibioterapia previamente. Otros microorganismos implicados, aunque menos habituales, son las bacterias del orden *Actinomycetales* como *Nocardia*, *Actinomyces* spp. Y, dada la presen-

cia de un patrón micronodular asociado, debemos contemplar la posibilidad de micobacterias tuberculosas y no tuberculosas. Además de bacterias, es importante incluir en el diagnóstico diferencial infección por hongos como *Aspergillus*, *Coccidioides*, *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Cryptococcus*, *Mucor* y *Pneumocystis* spp. Ante la ausencia de aislamiento microbiológico se decide realizar broncoscopia con lavado broncoalveolar (LBA) para toma de muestras, enviando cultivo de bacterias y micobacterias del LBA.

### Evolución

Ante la sospecha de una sobreinfección de bronquiectasias crónicas y formación de absceso pulmonar secundario, se consideró como causa más probable la infección por bacterias anaerobias. Tras dos semanas de tratamiento empírico con piperacilina-tazobactam con adecuada respuesta clínica se continuó al alta con amoxicilina-clavulánico a dosis de 875/125 mg cada 8 horas. A los 10 días del alta la paciente reingresa por nuevo cuadro de disnea, tos y expectoración hemoptoica. En la radiografía de tórax no se objetiva progresión radiológica del proceso. Ingresa y, durante la hospitalización en planta, se reciben los resultados de los cultivos de micobacterias obtenido de muestras de esputo y LBA.

### Diagnóstico final

En el cultivo de micobacterias obtenido del esputo creció *M. intracellulare* en dos de dos cultivos obtenidos en días diferentes, con tiempo de crecimiento inferior a 14 días. Asimismo, se recibió el cultivo del LBA en el que también creció *M. intracellulare*, sin otros aislamientos en el cultivo de aerobios y anaerobios. El diagnóstico final fue infección de bronquiectasias con infiltrado micronodular por *M. intracellulare* y absceso pulmonar probablemente secundario a *M. intracellulare*. Se completó tratamiento con claritromicina, rifampicina y etambutol durante un año tras la negativización de esputo, sin presentar recidiva clínica ni nuevo aislamiento en esputo.

### Discusión

Las infecciones por micobacterias no tuberculosas (MNT) presentan una incidencia creciente debido, en parte, a la disponibilidad de técnicas moleculares que permiten la identificación de hasta 142 especies diferentes. Las MNT se encuentran ampliamente distribuidas en el medio ambiente encontrándose en el agua, sus sistemas de conducción y abastecimiento, el agua del mar, la tierra, animales,

la leche y otros alimentos. No se ha demostrado transmisión de persona a persona. Predominantemente producen infecciones pulmonares con clínica indistinguible de la tuberculosis pulmonar u otras sobreinfecciones bacterianas. El patrón radiológico se caracteriza por la presencia de cavitaciones fibrocicáticas o aparición de infiltrados micronodulares múltiples. Otras formas de presentación son infecciones extrapulmonares como linfadenitis, infección diseminada, infección de piel, partes blandas e infecciones de catéter. La prevalencia de estas formas es baja y depende de la especie de MNT y del huésped.

La presencia de MNT en muestras respiratorias no siempre corresponde a una infección y es frecuente su aislamiento como colonizante, siendo común esta forma de aparición en determinadas especies como *M. gordonae* y *M. fortuitum*. Las técnicas moleculares identifican la especie pero no permiten diferenciar los casos de infección de los de colonización. En 2007 la Sociedad Americana de Tórax “American Thoracic Society (ATS)” publicó los criterios diagnósticos de infección pulmonar por MNT considerando infección los casos que cumplían los siguientes criterios: a) Criterio microbiológico: aislamiento de MNT en más de 2 esputos o un único aislamiento en LBA (según la especie) o mediante biopsia pulmonar con histología compatible; b) Criterio clínico: presencia de síntomas respiratorio o patrón radiológico compatible y c) exclusión de otras causas. Las principales especies causantes de infección pulmonar son *M. avium* y *M. intracellulare*, pertenecientes al complejo *Mycobacterium avium complex* (MAC). Suelen producir infección en pacientes con patología pulmonar predisponente como EPOC, fibrosis quística (FQ), trasplantados de pulmón y bronquiectasias no FQ. En un análisis retrospectivo de prevalencia de infección por MNT en pacientes con bronquiectasias no FQ realizado durante 10 años se observó el aislamiento de MNT hasta en el 10% de los casos de sobreinfección. Otros huéspedes predisuestos son pacientes VIH con CD4+ por debajo de 50/uL y aquellos en tratamiento con anti-TNF (artritis reumatoide y enfermedad inflamatoria intestinal, entre otros). A pesar de afectar más frecuentemente a pacientes con factores predisponentes también causan infección en pacientes sin enfermedad pulmonar subyacente.

Se recomienda en el estudio de infección pulmonar por MNT la obtención de al menos tres cultivos de micobacterias y una prueba de imagen. Si la radiografía de tórax es normal debe realizarse una TAC de alta resolución.

Previo al inicio del tratamiento debemos valorar el tipo de infección, a veces indolente, y las comorbilidades del paciente, debido a la toxicidad y la duración del mismo. En MAC se recomienda determinar la sensibilidad a macró-

lidos previo al tratamiento, recomendando la asociación de estos (claritromicina o azitromicina) a rifampicina y etambutol. Esta combinación debe mantenerse durante al menos un año tras negativización del esputo. La respuesta al tratamiento es variable y es frecuente el fracaso terapéutico. La resección quirúrgica se contempla en casos individuales cuando existe resistencia al tratamiento y/o falta de respuesta al mismo.

### ¿Qué aporta el caso?

En pacientes con patología pulmonar predisponente como EPOC o bronquiectasias FQ y no FQ es importante incluir dentro del diagnóstico diferencial las infecciones por MNT. Es necesario un alto índice de sospecha para solicitar cultivos específicos y su aislamiento requiere confirmación en al menos dos cultivos de esputo, para diferenciarlo de la colonización.

Presentamos el caso de un absceso pulmonar por *M. intracellulare*: una forma de presentación inusual en la afectación pulmonar por MNT, siendo el único caso descrito en la literatura por este agente y el segundo caso descrito por MNT. Para su confirmación sería necesario el aislamiento de MNT en el contenido del absceso obtenido por punción, aunque la negatividad obtenida en el cultivo para otras bacterias apoyan esta etiología.

### Bibliografía

1. Johnson M M, Odell J A. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections. J Thorac Dis 2014; 6(3):210-220
2. Martínez-Cerón E et al. Infección por micobacterias no tuberculosas en pacientes con bronquiectasias no causadas por fibrosis quística. Rev Clin Esp 2012; 212:127-30
3. Asai K, Urabe N. Acute empyema with intractable pneumothorax associated with ruptured lung abscess caused by *Mycobacterium avium*. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2011; 59(6):443-6.
4. Camarena-Miñana JJ. Micobacterias atípicas y su implicación en patología infecciosa pulmonar. Enferm Infect Microbiol Clin 2011; 29(Supl 5):66-75
5. Fabbian F et al. Pleural effusion in an immunocompetent woman caused by *Mycobacterium fortuitum*. J Med Microbiol. 2011;60(Pt 9):1375-8
6. Griffith DE et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 367-416.

# Varón de 33 años con una meningitis post-quirúrgica por una micobacteria no identificada. Un reto diagnóstico y terapéutico

Monsalvo Hernando, M; Gómez Durán, M;  
Martín Aspas, A.  
Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.

## Caso clínico

Paciente varón de 33 años de edad, con antecedentes de Púrpura de Schönlein-Henoch a los 16 años y plejía del brazo izquierdo secundaria a lesión traumática del plexo braquial a los 19 años, que es sometido a exéresis de cordoma en la unión cráneo-cervical, manifestado previamente por cervicalgia intensa y parestesias en miembro superior izquierdo (MSI). Presenta una buena evolución inmediata tras la cirugía, y es dado de alta con pauta descendente de dexametasona.

Un mes más tarde, reingresa en el Servicio de Neurocirugía por presentar fiebre de una semana de evolución de hasta 38,5°, dolor en zona quirúrgica y colección fluctuante en la zona de cicatriz, sin presentar signos meníngeos ni de infección a nivel de la herida quirúrgica. En la exploración física llama únicamente la atención la limitación para la abducción de MSI.

A su ingreso se suspende tratamiento previo con corticoides, se realiza analítica general completa que resultó normal, con 7.500 leucocitos (60% neutrófilos), Proteína C Reactiva 5,6 mg/l y procalcitonina 0,2 ng/ml, así como punción lumbar, cuyo análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) mostró: 220 células (80% linfocitos), proteínas 105 mg/dl, glucosa 21,8 mg/dl. Se inició tratamiento con meropenem (2 g. iv/8 h) y linezolid (600 mg. iv/12 h). Asimismo se realiza Resonancia Magnética Nuclear (RMN) craneal, que muestra colección iso intensa alrededor de zona de craneotomía y en charnela cráneo cervical, que asocia realce leptomenígeo y que se extiende hasta el nivel correspondiente al platillo vertebral inferior de C3, sin describir si el origen más probable es resto tumoral o infeccioso (Imagen 1). Se realizó punción de la colección, que resultó ser LCR. El cultivo del LCR resultó negativo.

Realiza 14 días de tratamiento antibiótico, durante los cuales el paciente permanece afebril y asintomático. Se realiza punción lumbar de control al final del tratamiento con los siguientes resultados: 40 leucocitos, proteínas 93 mg/dl y glucosa 1,3 mg/dl. Es en este momento cuando nos consultan el caso.

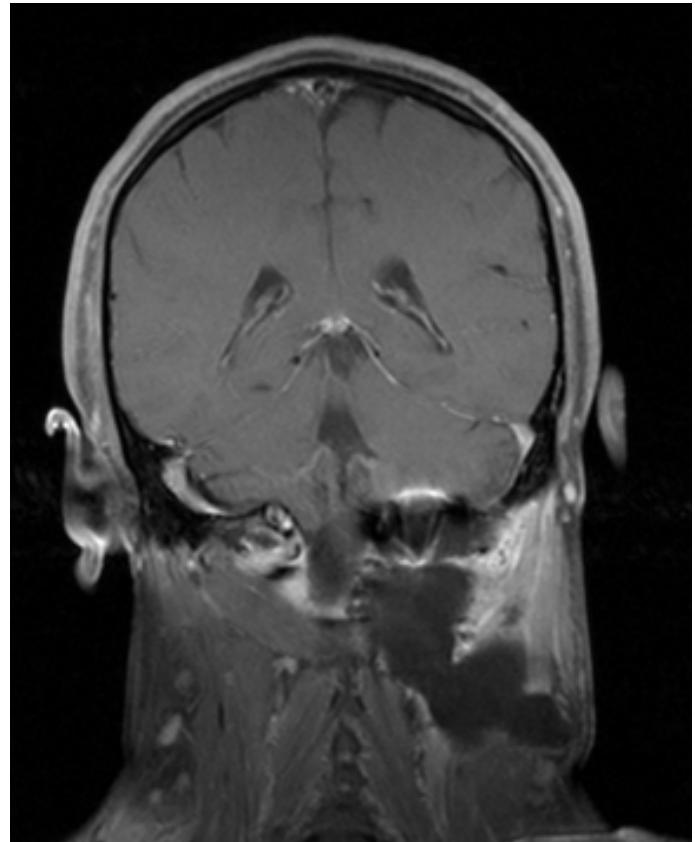


Imagen 1. Colección iso intensa a la señal del LCR rodeando zona de craneotomía. Informado como seroma postquirúrgico comunicado con colección líquida que se dirige a tejidos blandos de la región latero cervical izquierda.

## Diagnóstico diferencial

Nos encontramos ante un caso de meningitis relacionada con la asistencia sanitaria, siendo el principal “dato guía” del que disponíamos, la hipoglucorraquia del paciente. Las principales causas de hipoglucorraquia son:

1. Infecciosa: bacterias (en principio, una glucosa en LCR menor de 18mg/dl es altamente sugestiva de meningitis bacteriana)[1] principalmente *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* o *Listeria monocytogenes*; micobacterias, hongos o virus (parotiditis, enterovirus, coriomeningitis linfocitaria, Virus Herpes Simple, Virus Varicela Zoster)[2].
2. Carcinomatosis Meníngea.
3. Hemorragia subaracnoidea.

4. Sarcoidosis con afectación del sistema nervioso central: ocurre en un 5-25% de pacientes con afectación sistémica, y los hallazgos más frecuentes en RMN son el realce leptomenígeo por leptomeningitis granulomatosa con afectación fundamental de las cisternas basales, observándose dilatación de las mismas por obstrucción del acueducto de Silvio [3]. Resulta menos frecuente la presencia de masas intraaxiales únicas o múltiples secundarias a la diseminación de la enfermedad granulomatosa [4].
5. Falso resultado por interferencia analítica

La citología del LCR fue negativa para células neoplásicas. No existían datos de sangrado en LCR ni RMN, ni tampoco lesiones focales a nivel del parénquima ni de meninges, por lo que parecen improbables o descartables la carcinomatosis meníngea, la hemorragia subaracnoidea y la sarcoidosis como causas de la hipoglucorraquia. Por otra parte, hasta el momento no se han descrito casos de hipoglucorraquia secundaria al tratamiento con linezolid o meropenem. Se analizó el LCR en distintos equipos, y se realizó la técnica de las diluciones, confirmando los datos de hipoglucorraquia y descartando la interferencia analítica. Por todo ello, la principal etiología a descartar fue la infecciosa.

La meningitis postquirúrgica es una complicación infrecuente (0,3-1,5%), aunque de indudable trascendencia clínica. El diagnóstico diferencial nos hizo descartar la meningitis aséptica postquirúrgica, dadas la hipoglucorraquia e hiperproteinorraquia. Epidemiológicamente, los principales agentes etiológicos de meningitis bacteriana postquirúrgica o tras traumatismo cerebral penetrante son estafilococos y bacilos gram-negativos aerobios facultativos (incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*). En pacientes con colocación de un dispositivo permanente (por ejemplo una derivación ventrículo-peritoneal), las infecciones son causadas principalmente por gérmenes presentes en la piel, como *Propionibacterium acnes*. Nuestro paciente estaría incluido en el primer grupo de riesgo. Sin embargo, estos gérmenes suelen producir la infección en el postoperatorio inmediato y se acompañan de gravedad clínica del enfermo y marcada elevación de reactantes de fase aguda, a diferencia de nuestro paciente, por lo que pensamos que tenía que tratarse de otro germen menos habitual [5].

### Evolución

Desde el ingreso, el paciente ha permanecido afebril, presentando únicamente cervicalgia leve, y sin elevación de reactantes de fase aguda en ningún momento. Sorprendía

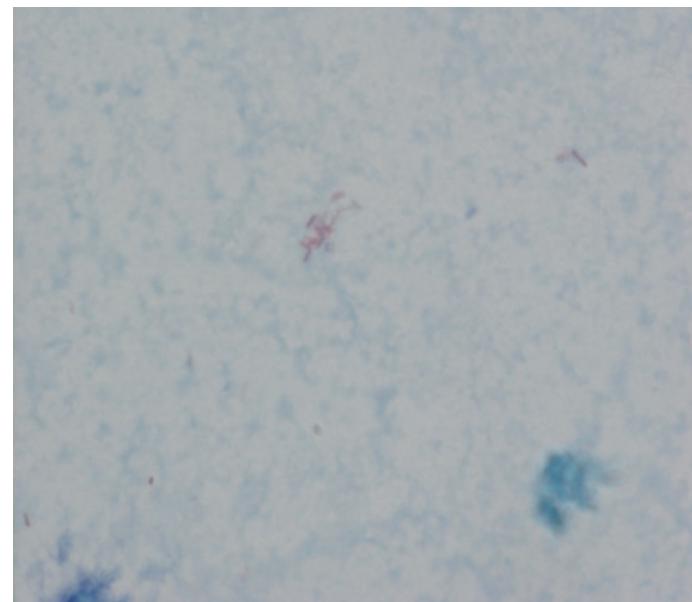


Imagen 2. Baciloscopía de LCR que muestra bacilos ácido-alcohol resistentes.

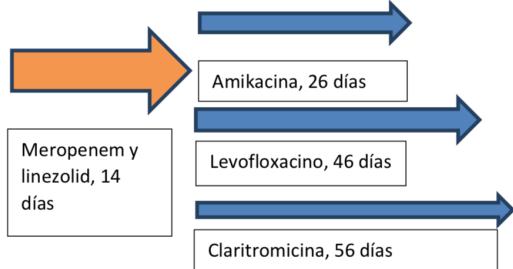
el buen estado general del paciente durante todo el ingreso: se encuentra fumando un cigarrillo en la calle cuando vamos a visitarlo. Tras reevaluar clínicamente al paciente, y ante la discordancia entre la clínica y los resultados analíticos, decidimos realizar nueva punción lumbar, que confirmó la hipoglucorraquia, la elevación de proteínas y lactato (tabla 1). La tinción de Gram no observó microorganismos, pero la baciloscopía detectó bacilos ácido-alcohol resistentes (Imagen 2), siendo negativa la detección de *Mycobacterium tuberculosis* mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR)(GeneXpert MTB/RIF®). Decidimos iniciar tratamiento con sospecha de infección por micobacteria no tuberculosa, con amikacina 1g/día i.m., levofloxacino 500 mg/día v.o. y claritromicina 500 mg/12 h. v.o.

El paciente permanece afebril y con mejoría de los síntomas iniciales. El tratamiento con amikacina i.m. se suspendió al mes por intolerancia, levofloxacino se suspendió tras 46 días de tratamiento por clínica de tendinitis rotuliana bilateral (no confirmada por ecografía, pero resuelta tras la suspensión del fármaco) y la claritromicina se mantuvo hasta completar 56 días, suspendiéndose tras la normalización del LCR, que siguió sin alteraciones bioquímicas y con estudios microbiológicos negativos en un control realizado al mes y medio de finalizar el tratamiento antibiótico (Tabla 1).

### Diagnóstico final

Meningitis postquirúrgica por micobacteria atípica, probablemente de crecimiento rápido.

LCR	Día 0	Día +14	Día +16	Día +29	Día +42	Día +91	Día +119
Células (PMN/linfocitos)	220 (20/80)	40 (5/95)	30 (5/95)	40 (5/95)	50 (5/95)	20	0
Proteínas (mg/dl)	105	93	87	85	84	36.4	47
Glucosa LCR/plasma (mg/dl)	21.8/ND	1.3/ND	4/89	37.3/92	48.9/126	60.4/87	58.4/81
Lactato (mg/dl)	ND	ND	58	33.4	22.3	15.8	13.8
Cultivo	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
BK/LW	ND	ND	++/neg	Neg/neg	Neg/neg	Neg/neg	Neg/neg
Otros			ADA 6.0 PCR TBC neg Proteína C Reactiva en plasma 0.64 mg/dl				



PMN: leucocitos polimorfonucleares; Neg: negativo; ND: no disponible; ADA: adenosin deaminasa; PCR TBC: detección de genoma de *Mycobacterium tuberculosis* mediante reacción en cadena de polimerasa.

Tabla 1. Evolución analítica y microbiológica del LCR durante el tratamiento.

## Discusión

Aunque las alteraciones del LCR son compatibles con la etiología tuberculosa, la ausencia total de síntomas, los hallazgos en la RMN (habitualmente se aprecia hidrocefalia en el 75% de los pacientes, realce meníngeo basilar en el 38%, infartos cerebrales en región supratentorial en 15-30% y tuberculomas en 5-10% [6], de los cuales nuestro paciente sólo presenta realce meníngeo en la zona que rodea la colección), la negatividad de la PCR y el antecedente quirúrgico, hacen poco probable a *M. tuberculosis* como la causa de la meningitis.

El diagnóstico de tuberculosis puede realizarse mediante técnicas convencionales (baciloscopía, con sensibilidad (S) 45-80%, especificidad (E) 50-80% y valor predictivo positivo (VPP) 50-80%; cultivos: S 71%; E 82% [7]) y técnicas moleculares como la determinación de PCR Gene-Xpert MTB/RIF®. Generalmente ambas determinaciones se complementan dadas las limitaciones que presentan. Hay que tener en cuenta además que el tratamiento antibiótico

M. TUBERCULOSIS COMPLEX	<i>M. tuberculosis</i> <i>M. bovis</i> <i>M. africanum</i> <i>M. microti</i> <i>M. canetti</i> <i>M. LEPRAE</i>	MICOBACTERIAS NO-TUBERCULOSAS DE CRECIMIENTO LENTO
		Fotocromógenas: <i>M. kansasii</i> <i>M. marinum</i>
MICOBACTERIAS NO-TUBERCULOSAS DE CRECIMIENTO RÁPIDO	<i>M. fortuitum complex</i> • <i>M. fortuitum</i> • <i>M. peregrinum</i> • <i>M. porcinum</i> <i>M. chelonane</i> <i>M. abscessus</i> • <i>M. abscessus</i> • <i>M. bolleti</i> (antes <i>M. masiliense</i> ) <i>M. smegmatis</i> <i>M. mucogenicum</i>	Escotocromógenas: <i>M. gordonaë</i> <i>M. scrofulaceum</i>
		No cromógenas: <i>M. avium complex</i> • <i>M. avium</i> • <i>M. intracellulare</i> <i>M. terrae complex</i> <i>M. ulcerans</i> <i>M. xenopi</i> <i>M. simiae</i> <i>M. sulgai</i> <i>M. asiaticum</i> <i>M. haemophilum</i>

Tabla 2. Especies de micobacterias que causan patología en humanos.

previo en nuestro paciente pudo ser responsable de la negatividad de los cultivos para micobacterias.

Las técnicas moleculares permiten reducir el tiempo de diagnóstico y detectar resistencias farmacológicas, entre otras ventajas, aunque hay que remarcar que aún no tienen unas indicaciones claras para su implementación en muestras distintas al esputo.

En el caso de nuestro paciente, la PCR GeneXpert fue empleada sobre una muestra de LCR con baciloscopía previa positiva (S: 81% y E: 99%) [8]. El resultado fue negativo. A pesar de no tener un diagnóstico de certeza, este resultado, junto con las características clínicas y epidemiológicas ya explicadas, nos hizo descartar razonablemente la infección por *M. tuberculosis* y asumimos como lo más probable que nos encontráramos ante una micobacteria no tuberculosa (Tabla 2).

Las infecciones causadas por micobacterias no tuberculosas son poco frecuentes, aunque están tomando mayor relevancia con el paso del tiempo, principalmente en los países con mayor desarrollo económico y con la aparición de la infección por el VIH, llegando a suponer en algunos laboratorios de microbiología entre el 15 y el 30% de los aislamientos micobacterianos. Se han descrito casos de meningitis por algunos de estos microorganismos en pacientes inmunosuprimidos, con antecedentes de neurocirugía (como es el caso de nuestro paciente, que además se consideraría inmunosuprimido al estar recibiendo tratamiento con corticoesteroides), traumatismos craneoencefálicos, implantes intracraneales, otomastoiditis o infecciones sistémicas [9].

Un aspecto importante es diferenciar la colonización y contaminación de la verdadera infección. Puesto que al-

gunas micobacterias atípicas se encuentran ampliamente distribuidas en agua y suelo, es importante descartar la posibilidad de la colonización y contaminación. La presencia de estos gérmenes en líquido estéril no puede considerarse colonización, pero sí puede tratarse de una contaminación de la muestra durante su manipulación [10]. En nuestro caso, las alteraciones bioquímicas del LCR apoyan el papel patógeno de la micobacteria.

*Micobacterium leprae* no produce clínica compatible con el cuadro de nuestro paciente, ya que afecta principalmente a la piel y el sistema nervioso periférico. Las micobacterias no tuberculosas de crecimiento lento (más de 7 días tras cultivo) producen principalmente patología pulmonar, en tracto gastrointestinal o ganglios linfáticos sobre pacientes predispuestos (patología pulmonar de base o inmunodeprimidos), ya que son escasamente patógenas [11]. El grupo que principalmente produce un cuadro clínico compatible son las micobacterias no tuberculosas de rápido crecimiento (menos de 7 días en cultivo) [10].

Estas bacterias son ambientales y resistentes a fármacos antituberculosos de primera línea. Las tres especies más frecuentes son *M. abscessus*, *M. fortuitum* y *M. cheloneae*. *M. abscessus* es la más abundante de las tres en la naturaleza, pudiendo contaminar depósitos de agua o soluciones de lavado en los hospitales, y también la más patogénica, cursando sobre todo con afectación pulmonar (80% de los casos) y de herida quirúrgica. *M. cheloneae* suele dar afectación cutánea y en infecciones postraumáticas, siendo rara la afectación pulmonar [12, 13]. *M. fortuitum* causa fundamentalmente infecciones de heridas quirúrgicas y traumáticas y relacionadas con catéteres intravasculares.

Al pensar en una infección causada por micobacterias no tuberculosas de crecimiento rápido, tuvimos que tener en cuenta que su tratamiento es distinto que el del resto de micobacterias. En particular, es muy distinto al de la tuberculosis. Esto se debe a la diferente sensibilidad *in vitro* de estos organismos, que resultan ser resistentes a los tuberculostáticos convencionales, mientras que pueden ser sensibles a otros antibióticos de uso más amplio. La duración recomendada habitualmente es prolongada, especialmente en pacientes inmunodeprimidos (siempre que se mantenga dicha situación), y dependiendo de la localización de la infección [14]. La experiencia en el tratamiento de la meningitis por estos gérmenes es escasa y se basa en estudios observacionales y de revisión. Las tres principales series que describen esta patología muestran la gran variabilidad en la presentación clínica, los factores predisponentes y la evolución con el tratamiento de estos pacientes [12, 13, 15]. La duración de dicho tratamiento fue muy variable (de algunos meses a varios años) y condicionada

principalmente por las características de cada paciente. En nuestro paciente, con los resultados microbiológicos descritos, decidimos realizar tratamiento antibiótico para micobacteria no tuberculosa en base a la clínica y contexto epidemiológico. Aunque no se ha podido confirmar el agente etiológico del cuadro, la resolución de la meningitis con el tratamiento prescrito apoya la etiología sospechada. La ausencia de lesiones abscesificadas y de tratamiento con corticoides justificaría que aunque la duración del tratamiento fue breve, haya sido suficiente.

#### Puntos clave

Las decisiones tomadas en cuanto al manejo de este paciente, tipo de antibioterapia y duración de la misma, suscitarían controversia en cualquier grupo de infectólogos ante quienes se exponga, pero es precisamente este el atractivo del caso. En nuestra práctica clínica no siempre es posible tener todos los datos necesarios para hacer un completo diagnóstico que nos permita ajustarnos a las guías de práctica clínica. La toma de decisiones en pacientes complejos como el que presentamos es siempre un reto diagnóstico y terapéutico que afrontar, aunando conocimientos epidemiológicos, clínicos, microbiológicos y de radiología.

### Bibliografía

1. Spanos A, Harrell FE Jr, Durack DT. Differential diagnosis of acute meningitis. An analysis of the predictive value of initial observations. *JAMA*. 1989; 262:2700-7.
2. Chaudhuri A, Martin PM, Kennedy PGE, Andrew Seaton R, Portegies P, Bojar M, et al. EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. *Eur J Neurol* 2008;15:649-59.
3. Smith JK, Matheus MG, Castillo M. Imaging manifestations of neurosarcoidosis. *AJR A J Roentgenol* 2004;182:289-95.
4. Hollander MD, Friedman DP. Neuroradiology case of the day. Neurosarcoidosis. *Radiographics* 1998;18:1608-11.
5. van de Beek D1, Drake JM, Tunkel AR. Nosocomial bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2010;362:146-54
6. Bernaerts A, Vanhoenacker FM, Parizel PM, Van Goethem JWM, van Altena R, Laridon A, et al. Tuberculosis of the central nervous system: overview of neuroradiological findings. *Eur Radiol* 2003;13:1876-90.
7. Thwaites GE, Tran Thi Hong Chau, Farrar JJ. Improving the Bacteriological Diagnosis of Tuberculous Meningitis. *J Clin Microbiol* 2004;42:378-9.
8. Lawn SD, Mwaba P, Bates M, Piatek A, Alexander H, Marais BJ, et al. Advances in tuberculosis diagnostics: the Xpert MTB/RIF assay and future prospects for a point-of-care test. *Lancet Infect Dis* 2013;13:349-61.
9. Flor A, Capdevila JA, Martin N, Gavaldá J, Pahissa A. Nontuberculous mycobacterial meningitis: report of two cases and review. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 1226-73.
10. García-Martos P, García-Agudo L. Infecciones por micobacterias de crecimiento rápido. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2012; 30:192-200
11. Philley JV, Griffith D. Treatment of Slowly Growing Mycobacteria. *Clin Chest Med* 2015; 36: 79-90.
12. Maniu CV, Hellinger WC, Chu SY, Palmer R, Alvarez-Elcoro S. Failure of treatment for Chronic Mycobacterium abscessus meningitis despite adequate clarithromycin levels in cerebrospinal fluid. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 745-8.
13. Lee M-R, Cheng A, Lee Y-C, Yang C-Y, Lai C-C, Huang Y-T, et al. CNS infections caused by *Mycobacterium abscessus* complex: clinical features and antimicrobial susceptibilities of isolates. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67: 222-5.
14. Griffith D, Aksamit T, Brown-Elliott B, et al. An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:367-416
15. Talati NJ, Rouphael N, Kuppalli K, Franco-Paredes C. Spectrum of CNS disease caused by rapidly growing mycobacteria. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 390-8.

# Varón de 43 años procedente de Senegal con cuadro constitucional y fiebre

Ramos Sesma, V; Velasco Fuentes, S;  
Anguita Santos, F.  
Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada.

## Caso clínico

Se trata de un varón de 43 años, procedente de Senegal; que acude al servicio de urgencias externas del hospital, por fiebre termometrada de hasta 39°C y dolor abdominal de una semana de evolución.

Se recogen los antecedentes con dificultad por la barrera lingüística. Sin antecedentes personales de interés, lleva 13 años en Europa, entre España e Italia. No había regresado recientemente a su país de origen. Casado, sin hábitos sexuales de riesgo. Trabaja en el campo, actualmente parado. Bebedor ocasional de una unidad de bebida estándar (UBE). Fumador activo de 1-2 cigarrillos de cannabis.

Acude por presentar fiebre de características bacterémicas de hasta 39° C en las últimas 48 horas, asociado a dolor abdominal, localizado en epigastrio. Desde hace dos semanas, presenta tos escasamente productiva, con disnea de moderados mínimos esfuerzos. Además refiere cuadro constitucional de 2 meses de evolución, con astenia y pérdida ponderal cuantificada de 10 kg. No otra sintomatología por órganos y aparatos.

En la exploración física destaca, sensación de enfermedad, con caquexia importante y sequedad cutánea. Se encuentra hipotensor, pero con diuresis conservada, satura 97-98 % a FiO<sub>2</sub> 0.21. Taquipnea a 24 rpm, sin tiraje. A la auscultación presenta hipofonesis generalizada, con tonos rítmicos a 100 lpm. La exploración abdominal destaca, hepatomegalia no dolorosa de 5 cm. Buen relleno capilar, pulsos presentes y simétricos.

En las pruebas bioquímicas realizadas de urgencia tiene una función renal conservada, alteraciones hidroelectrolíticas: hiponatremia de 116 mg/dL, hipopotasemia 2.5 mg/dL, hipocalcemia (calcio corregido con proteínas totales de 4.3 mg/dL) de 9.4 mg/dL, LDH 1330 U/L, BT 1.43 mg/dL, GPT 27 mg/dL. Elevación de los reactantes de fase aguda (RFA) PCR 160 mg/l. Pancitopenia con 3040 leucocitos/mm<sup>3</sup> con 1830 PMN, hemoglobina 8.1 mg/dL, 57000 plaquetas/mm<sup>3</sup>. Coagulación preservada.

En la radiografía solicitada (Imagen 1) se evidencia una condensación el LSD con broncograma aéreo, cavitación en LI, donde se aprecia una imagen nodular y patrón alveolo intersticial en língula.

En la radiografía de abdomen se observa desplazamiento



Imagen 1. Radiografía AP de tórax al ingreso en el servicio de urgencias. Muestra velamiento del hemitórax derecho y cavidad en lóbulo superior izquierdo.

de las asas intestinales, y en el electrocardiograma, una taquicardia sinusal a 100 lpm con eje a 60°.

El paciente se ingresa con shock séptico de origen respiratorio, pancitopenia y hepatomegalia.

Ante las imágenes de la radiografía y el antecedente epidemiológico, se solicita un BAAR en esputo, que resulta ser positivo para micobacterias.

Las serologías solicitadas para VIH, virus hepatotropos, VEB, parvovirus, el resto de los estudios microbiológicos y de autoinmunidad son negativos.

Se solicita una bioquímica más completa, donde destaca ferritina de 15150 ng/mL, hierro 86 ug/dL, transferrina 86 mg/mL, índice de saturación de transferrina 79.7%, vitamina B12 > 2000 pg/dL, triglicéridos 133 mg/dL. Se detecta una alteración en la coagulación que no presentaba al ingreso; con actividad de protrombina 68.45%, INR 1.33 y fibrinógeno derivado 145.4 mg/dL.

## Diagnóstico diferencial

En resumen, se trata de un paciente con tuberculosis activa, con pancitopenia, hepatomegalia e hiperferritinemia de 15150 mg/dL.

La pancitopenia obliga a descartar una enfermedad en la médula ósea o bien un proceso periférico que explique el consumo o la destrucción celular. Dentro de las causas

con afectación periférica se encuentra el hiperesplenismo, hepatopatías, determinados virus, procesos autoinmunes o el consumo que se produce durante la sepsis. Entre los mecanismos centrales, se incluirían procesos virales, leucemias o síndromes mielodisplásicos o mieloproliferativos. Se debe descartar consumo de fármacos o alcohol, historia de hepatopatía, mala alimentación, así como enfermedades hematológicas o infecciones por VEB, CMV, parvovirus B19 o VIH.

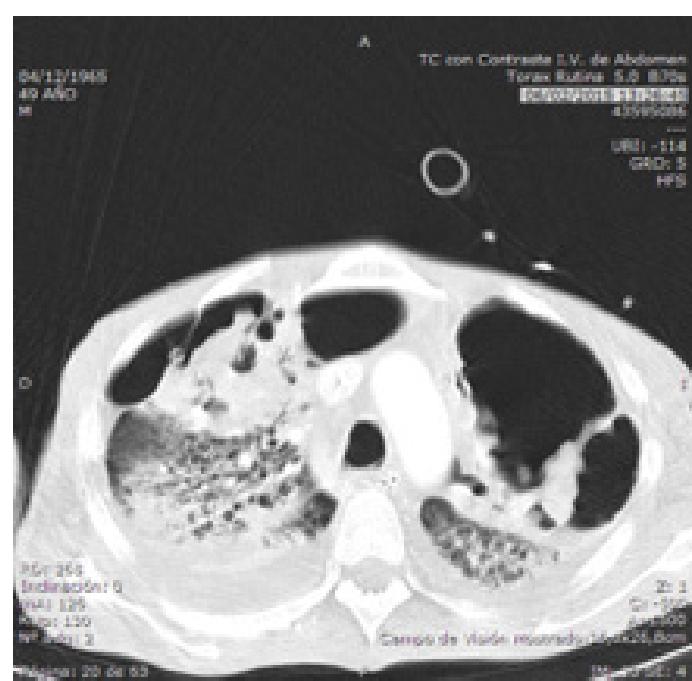
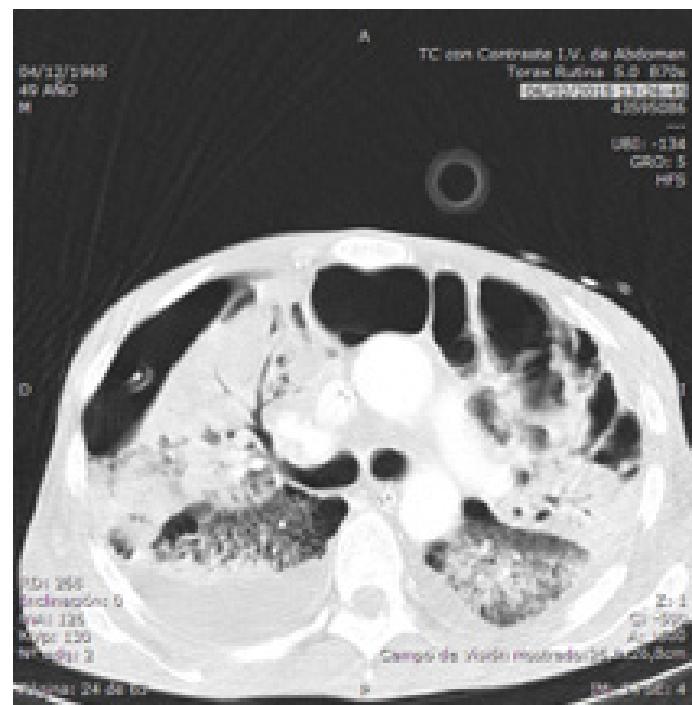
La hepatomegalia, se puede producir como consecuencia de diversas patologías, como hepatitis secundaria a un proceso infeccioso, isquémico, tóxicos como fármacos o alcohol.

Puede producirse por acúmulo de sustancias, como en la hemocromatosis o por infiltración de tumores, tanto benignos como malignos. Puede ser consecuencia de alteraciones en el retorno venoso, como en la trombosis de las venas suprahepáticas o en la insuficiencia cardiaca congestiva. Alteraciones en la vía biliar, como ocurre en la cirrosis biliar primaria, pueden provocar también, un aumento de tamaño del hígado.

La hiperferritinemia se puede dar en una gran variedad de procesos como la inflamación, sepsis, patología hepática, hemocromatosis o transfusiones de sangre frecuentes. Aunque los niveles de ferritina bajos se correlacionan estrechamente con déficit férrico (1), no parece ocurrir lo mismo, cuando los valores están elevados. Esto guarda relación con el papel de la ferritina como mediador pro-inflamatorio y reactante de fase aguda (RFA) (1, 2).

Niveles marcadamente elevados son raros en la práctica clínica. Son muy sugerentes de síndrome hemofagocítico (SHF), enfermedad de Still o síndrome antifosfolípido maligno entre otros. En estos síndromes, no es sólo un mediador de inflamación, sino que participa en la fisiopatogenia de la enfermedad como citoquina inflamatoria (2).

En resumen, y atendiendo a las pruebas complementarias, se descartan las causas autoinmunes y los procesos virales, como etiología posible. Se debería ampliar el estudio con test de Coombs, reticulocitos o aspirado de médula ósea para descartar una causa central de la pancitopenia, aunque podría estar explicada en parte por el cuadro séptico. Se necesitan pruebas de imagen para valorar el estado de la hepatomegalia y descartar/confirmar una esplenomegalia o un tumor hepático que también justifica la clínica de desnutrición y caquexia del paciente. Con todo lo anterior, la hiperferritinemia podría ser secundaria a una hepatopatía como la hemocromatosis o estar en el contexto del cuadro séptico como reactante de fase aguda, aunque los niveles están excesivamente elevados, por lo que no se debería olvidar el síndrome hiperferritinémico.



Imágenes 2 y 3. TAC de tórax con contraste realizado en UCI. Muestra múltiples cavernas, afectación intersticial reticular y áreas de panalización, con neumotórax y tubo de tórax bien colocado.

### Evolución

Se inició tratamiento con rifampicina, isoniaicina, etambutol y pirazinamida, cuyas dosis se ajustaron al peso del paciente. A pesar de ello, el paciente desarrolló un fallo respiratorio, hemodinámico y hematológico, y requirió ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Se amplió el estudio con pruebas hematológicas como fueron test de Coombs y haptoglobina que resultaron negativos, descartándose proceso hematológico subyacente. No se realizó aspirado de médula ósea.

La evolución analítica fue la siguiente: desarrolló una coagulopatía con descenso de AP al 52%, APTT 25 s, DD 31, empeoraron de las citopenias, requiriendo transfusiones de plaquetas y hematíes, aunque posteriormente se logró un control de los niveles sanguíneos. Las cifras de ferritina fueron en descenso, llegando a 2578 mg/dL. Presentó negatividad en todos los cultivos en medios comunes de sangre y orina extraídos. Las baciloskopias seriadas que se realizaron se mantuvieron persistentemente positivas, con un antibiograma para *M. tuberculosis* sensible a rifampicina. No se aisló el bacilo en ninguna otra muestra. La PCR se elevó a su ingreso en UCI descendiendo posteriormente. Fue necesario intubar al paciente por agotamiento muscular, presentando mucha desadaptación a la ventilación invasiva. Desarrolló un neumotórax parcial, por lo que se le colocó un tubo de tórax dificultando aún más la ventilación. Se solicitó un TAC de tórax para evaluar la extensión de la lesión (imagen 2 y 3): “Hidroneumotórax moderado derecho anterior con tubo de drenaje bien ubicado. Posible fistula pleurobronquial en LSD. Consolidación en LSD multicavitada con dilatación bronquial. Gran cavidad de 85 mm en LSI, sin niveles hidroaéreos ni masas. Parénquima de lóbulo medio, língula y lóbulos inferiores con afectación intersticial reticular y áreas de panalización. Infiltrados alveolares en LSI y parcheado en LII. No adenopatías mediastínicas de tamaño significativo. En TC abdominal-pélvico solo destaca hepatomegalia homogénea”. A pesar de las medidas de soporte tomadas, y del tratamiento tuberculostático, no presenta mejoría clínica. Finalmente el paciente fallece.

### Diagnóstico final

Sepsis respiratoria por tuberculosis pulmonar y SHF secundario.

### Discusión

Los niveles de ferritina elevados se pueden dar en multitud de procesos, como ocurre en procesos sépticos como mediador proinflamatorio. Sin embargo, niveles muy elevados, sin ser específicos, pueden orientar a determinadas patologías, como síndrome hemofagocítico, Enfermedad Still del adulto o síndrome antifosfolípido maligno(2). En población pediátrica, cifras de ferritina por encima 3000 mg/dL, son muy sugestivas de SHF; y valores >

Diagnóstico molecular relacionado con síndrome hemofagocítico
<ul style="list-style-type: none"> <li>Mutación PRF</li> <li>Mutación SAP</li> <li>Mutación MUNC13-4</li> </ul>
Cinco de los ocho criterios siguientes
<ul style="list-style-type: none"> <li>Fiebre</li> <li>Espplenomegalia</li> <li>Citopenias (que afecten a dos de las tres líneas)</li> <li>Hipertrigliceridemia (<math>&gt; 265\text{mg/dL}</math>) y/o hipofibrinogenemia (<math>&lt; 150\text{ mg/dL}</math>)</li> <li>Hemofagocitosis demostrada en MO, bazo, hígado o ganglio linfático</li> <li>Hiperferritinemia <math>&gt; 500</math></li> <li>Aumento de CD 25</li> </ul>

Tabla 1. Criterios de diagnóstico de SHF (3,8)

10000 mg/dL, altamente específicas. Esta correlación en adultos no parece tan clara, sino más bien basada en opiniones de expertos, no tanto en datos publicados. Algunos autores indican que la hiperferritinemia es más frecuentes en pacientes con fallo renal, daño hepático, infecciones o enfermedades hematológicas malignas; no siendo tan específicos del SHF(6). Esta discrepancia parece estar en relación con la cohorte de pacientes estudiada en cada grupo de trabajo(7).

Atendiendo a las causas que pueden producir elevación de ferritina, parece poco probable que el paciente tenga una enfermedad del Still o un síndrome antifosfolípido maligno; porque el cuadro clínico no parece compatible con dichas enfermedades. Por otro lado, dentro de todas las patologías que podrían explicar la hepatomegalia y la hiperferritinemia, quedarían descartadas por la normalidad de las pruebas complementarias; excepto por el SHF, que explicaría además, el resto de los síntomas del paciente, como la pancitopenia, que en este caso pudo ser mixta, consecuencia de dicha enfermedad y del consumo secundario al proceso séptico.

El SHF es un desorden histiocitario caracterizado por la activación y proliferación de los macrófagos que producen una fagocitosis descontrolada de las células sanguíneas así como de los precursores hematopoyéticos.

Para su diagnóstico, *Histiocyte Society* desarrolló unas guías, basadas en criterios clínicos y de laboratorio. (Tabla 1) (3,8). Se necesitan la confirmación genética de alguna de las mutaciones asociadas al síndrome, o la presencia de cinco de los ocho criterios menores.

Creemos que nuestro paciente presenta un SHF probable, ya que cumple cinco de los ocho criterios necesarios, como son: fiebre, hepatomegalia, citopenias (anemia y plaquetopenia), hipofibrinogenemia e hiperferritinemia.

Aunque la esplenomegalia es el criterio diagnóstico, en la literatura revisada se encuentra hepatomegalia aislada entre el 61-88 %(2,4). No se pudo confirmar el diagnóstico con el aspirado de médula ósea, ya que no se llegó a realizar al paciente.

Se suele clasificar en dos grupos. El primero agruparía todos los casos de origen genético o familiar, como consecuencia de mutaciones de los genes perforinas y otros implicados en la exocitosis de gránulos citotóxicos, son considerados primarios. Más común entre los niños de edades infantiles. Y un segundo grupo donde la enfermedad se desarrolla como consecuencia de diversos procesos, como infecciones, enfermedades autoinmunes... y afecta con más frecuencia a adultos. Sin embargo, esta clasificación, no se ajusta a la realidad con exactitud. El SHF primario puede aparecer a cualquier edad y sólo se encuentran mutaciones genéticas en el 40% de los casos. Por otro lado, en ambos grupos, el cuadro puede estar desencadenado por una infección (3,8).

Si nos centramos en los síndromes hemofagocíticos reactivos, las infecciones suelen ser un desencadenante muy común. Se ha asociado a gran variedad de procesos vírales, bacterianos o fúngicos. El VEB es la causa que se ha relacionado con más frecuencia (3,5). También se han descrito casos con CMV, VIH, *Salmonella typhi*, *Leishmania*, etc, aunque en menor número.

Otras causas que pueden desencadenar el síndrome son desórdenes inmunes (artritis reumatoide, LES, enfermedad de Still), alteraciones hematológicas malignas (leucemia, linfoma,...) (3,5).

El SHF asociado a *Mycobacterium tuberculosis* es inusual, de hecho en la literatura sólo se recogen 36 casos (4). Las características clínicas y analíticas de nuestro paciente, son similares a las descritas en las publicaciones, como son la edad media que es de 46 años, la fiebre, la hepatomegalia, que se encontraba presente en un 49% de los casos publicados y la pancitopenia, en un 88%. Es importante resaltar que en el 83% de los pacientes había evidencia de tuberculosis diseminada y que la mayoría presentaban algún tipo de inmunosupresión o comorbilidad asociada, como insuficiencia renal en estado avanzado, neoplasia hematológica, infección por VIH o pacientes trasplantados (4). Nuestro paciente presentaba una tuberculosis pulmonar localizada y no se encontró ningún dato de inmunosupresión ni otra comorbilidad.

La asociación de tuberculosis y SHF tiene un mal pronóstico, casi con un 50% de mortalidad. Por las importantes implicaciones que tiene para el paciente, debe ser considerado de manera precoz dentro del diagnóstico diferencial del síndrome(4).

En nuestro caso, el paciente presentaba un proceso un proceso séptico de origen respiratorio, por lo que fue necesario iniciar tratamiento antituberculoso con cuatro fármacos de manera precoz, además de medidas de soporte transfusional y hemodinámico.

No se planteó en ningún momento, iniciar tratamiento específico frente al SHF. Al ser una entidad poco frecuente, no existen estudios controlados y aleatorizados, que indiquen cual es el mejor esquema terapéutico. El tratamiento difiere de si se trata de un niño o un adulto, o si existe algún desencadenante. Las terapias están destinadas a controlar la cascada inflamatoria que se desencadena a través de corticoides, ciclosporina, eptopósido, inmunoglobulinas intravenosas o en los casos extremos trasplante de médula ósea. En los SHF secundarios se debe iniciar terapia específica frente al proceso desencadenante, junto con fármacos inmunosupresores si la evolución es tórpida. A los de causa genética, los muy agresivos o refractarios, se les puede realizar trasplante de progenitores hematopoyéticos (3,4,5,8). En este caso nos planteamos que ante la mala evolución clínica se podría haber optado por la administración conjunta de corticoides o algún otro immunomodulador, junto con el tratamiento antituberculoso, aunque no existen claras evidencias científicas, sin embargo, en la bibliografía revisada, con esta combinación consigue una mejoría de la supervivencia.

La evolución que sufrieron los niveles de ferritina séricos, con un marcado descenso tras la instauración del tratamiento, persistiendo no obstante en niveles muy elevados ( $>2500$  ng/ml). Esto nos habla a favor de un SHF secundario, ya que si dichas cifras hubieran sido debidas exclusivamente a la infección no serían tan elevadas ni se habría evidenciado tal descenso.

Podemos concluir, que nuestro paciente presenta una tuberculosis activa que desencadena un síndrome hemofagocítico. Aunque no podemos confirmar de manera histológica el síndrome, cumple criterios suficientes. Al ser un proceso grave, con importante repercusión en el pronóstico y elevada mortalidad, creemos que debe ser tenido en cuenta en el diagnóstico diferencial e iniciar tratamiento precoz ante su sospecha.

### Bibliografía

1. Altés A, Pérez Lucena MJ, Bruguera M. Systematic approach to the diagnosis of hyperferritinemia. *Med Clin (Barc)* 2014; 142:412-7.
2. Rosário C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz EG, D'Cruz DP, Shoenfeld Y. The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Med [Internet]*. 2013 Jan [cited 2015 Apr 20];11:185. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/article/abstract.fcgi?artid=3751883&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
3. Roushaf NG, Talati NJ, Vaughan C, Cunningham K, Moreira R, Gould C. Infections associated with haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:814-22.
4. Brastianos PK, Swanson JW, Torbenson M, Sperati J, Karakousis PC. Tuberculosis-associated haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis*. 2006; 6:447–54.
5. Li F, Yang Y, Jin F, Dehoedt C, Rao J, Zhou Y, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of adult hemophagocytic syndrome patients: a retrospective study of increasing awareness of a disease from a single-center in China. *Orphanet J Rare Dis [Internet]*. 2015 Feb 15 [cited 2015 Apr 6];10(1):20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/article/abstract.fcgi?artid=4355377&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
6. Schram AM, Campigotto F, Mullally A, Fogerty A, Massarotti E, Neuberg D. Marked hyperferritinemia does not predict for HLH in the adult population. *Blood* 2015;125:1548–52.
7. Ramírez C, Rubio C, de la Puebla RÁF, Aguilera C, Espejo I, Fuentes F. Significado clínico de los valores elevados de ferritina sérica. *Med Clin (Barc)* 2004;122:532–4. Available from: <http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.fulltext?pident=13060470>
8. Egeler RM, Webb D, Winiarski J, Janka G. HLH-2004 : Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. 2006;(February).

# Nódulos subcutáneos y poliartritis destructiva en paciente con artritis seronegativa grave

Hidalgo Jiménez, A; Jiménez-Ruiz, FJ;  
Mariscal Vázquez, G; Martínez Marcos, FJ.  
Complejo Hospitalario Universitario. Huelva.

## Caso clínico

Se trata de un varón de 53 años. Entre sus antecedentes principales destaca Poliartritis crónica seronegativa diagnosticada en 2010, para lo cual había realizado varias líneas de tratamiento (Metrotexate en dosis ascendente, AINES y corticoides) con mala evolución clínica. Desde dicho diagnóstico había presentado varios episodios de bursitis subacromial en el hombro derecho y artritis en el tobillo izquierdo que precisaron infiltraciones como tratamiento analgésico, desarrollando un trayecto fistuloso en ambas localizaciones. En 2011 requirió ingreso por artritis séptica del hombro derecho, con aislamiento de *Corynebacterium spp* siendo tratado mediante artrocentesis y antibioterapia prolongada. Se añadió al tratamiento varios meses después Etanercept (Mantoux previamente negativo) que finalmente se retiró por ineficacia y respuesta inadecuada. Cabe destacar la situación previa al ingreso, ya que en los últimos meses había presentado severos brotes articulares de inflamación marcada a nivel de ambas manos y miembros inferiores (rodilla derecha y ambos tobillos) y la aparición de nódulos subcutáneos que progresaron en tamaño. El paciente ingresa en Febrero de 2013 tras los hallazgos encontrados en una gammagrafía con galio realizada en el ámbito privado donde se describe un proceso patológico muy activo en el tobillo izquierdo y focos patológicos en el hombro y el pie derecho. Reinterrogándole de forma dirigida sobre la clínica articular, afirma que, desde hace varios meses, dicha inflamación es muy acusada a nivel del tobillo izquierdo y de ambas manos, así como dolor y supuración intermitente del trayecto fistuloso del hombro derecho y del tobillo izquierdo. Destaca la aparición de nódulos subcutáneos indoloros en el antebrazo que han ido aumentando de tamaño. No refiere otra sintomatología por aparatos, salvo astenia.

A la exploración física inicial el paciente mantiene un buen estado general. La auscultación cardiorrespiratoria así como la exploración abdominal es normal. En la exploración articular se objetiva en el hombro derecho un orificio fistuloso limpio, sin exudación en el momento de la exploración. Los codos y las muñecas están respetados, así como ambas articulaciones coxo-femorales. En la mano derecha a nivel del 2º dedo existe inflamación a nivel interfalángica



Imagen 1.

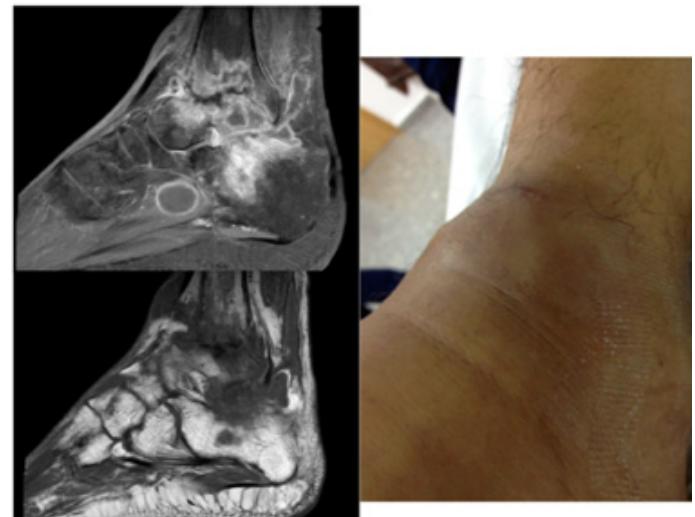


Imagen 2.

proximal, con orificio exudativo.

Llama la atención la presencia de varios nódulos subcutáneos, el mayor de ellos situado en el antebrazo izquierdo (Imagen 1), sin calor ni rubor, de consistencia semi-blanda, no adheridos a planos profundos. En el tobillo izquierdo se visualiza inflamación y una tumoración blanda a nivel de la articulación metacarpo-falángica del 2º dedo. Por último, en el tobillo izquierdo existe dolor e inflamación y supuración exudativa por un trayecto fistuloso.

En las analíticas iniciales tanto el hemograma como el estudio de coagulación no tenían alteraciones, con una cifra de leucocitos dentro de los valores normales. En la bioquímica de ingreso los reactantes de fase aguda, PCR, Pro-calcitonina y VSG, se encuentran discretamente eleva-

dos 5,83 mg/dL, 2,1 ng/dL y 85 mm/h respectivamente. Se toman muestras superficiales de ambas fistulas, de los nódulos subcutáneos descritos, así como se realiza artrocentesis del tobillo izquierdo.

La radiografía de tórax realizada fue informada como normal. Las radiografías del pie derecho y de la mano derecha mostraron artritis con destrucción ósea de la articulación metatarso-falángica del 2º dedo y de la interfalange proximal del 2º dedo respectivamente.

Se solicitan pruebas de imagen complementarias para filiar con mayor exactitud el nivel de afectación osteo-articular. En primer lugar, obtenemos la RNM de tobillo izquierdo (Imagen 2), describiendo osteomielitis y artritis séptica de tobillo y retropié, con abscesos y trayectos fistulosos, tenosinovitis infecciosa del tibial posterior y abscesos de partes blandas. Además, se realiza RNM del hombro derecho (Imagen 3), bursitis infecciosa subdeltoides con componente muscular deltoideo y fistulización a piel.

La ecografía realizada de la tumoración del antebrazo describe una colección de 5 x 3,5 cm heterogénea superficial a los flexores y signos de tenosinovitis en la muñeca.

Ante estos hallazgos consensuamos con el paciente la toma de biopsias en quirófano del tobillo izquierdo y de la tumoración del antebrazo.

### Diagnóstico diferencial

Ante lo descrito previamente, el juicio sindrómico inicial del paciente, relaciona la presencia de nódulos subcutáneos, tenosinovitis y poliartritis destructiva con signos de infección, en un paciente inmunodeprimido por artropatía seronegativa grave.

La sospecha inicial obliga a descartar artritis séptica en una o varias articulaciones requiriendo un abordaje amplio de la etiología de microorganismos infectivos a ese nivel.

Los microorganismos más frecuentes en el diagnóstico diferencial etiológico deben incluir *S.aureus*, *Streptococo spp*, bacterias gram negativas aerobias, *Neisseria gonorrhoeae* y otros microorganismos menos prevalentes como hongos y *Mycoplasma spp*. Además de los patógenos clásicos debemos pensar en bacterias de crecimiento lento o menos clásicas que puedan destruir la articulación y afectar al hueso de forma insidiosa, como las micobacterias.

Otro diagnóstico no infeccioso a tener en cuenta es la sarcoidosis, que es la causa de lesiones óseas en aproximadamente el 5% de los pacientes, estando la enfermedad articular presente en un 25-50% de los casos de sarcoidosis, siendo generalmente poliarticular. Las lesiones óseas típicas son principalmente en manos y pies, inicialmente dolorosas, con gran destrucción del hueso en fases avanzadas y la presencia

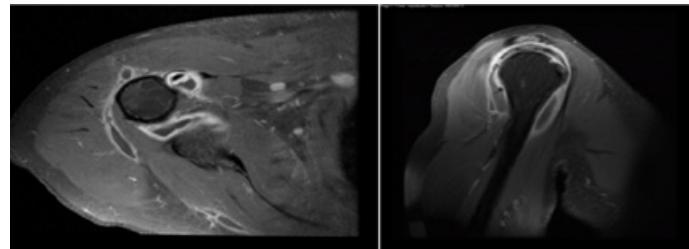


Imagen 3.

de alteraciones en la piel es consistente con el diagnóstico. En nuestro paciente se desestimó posteriormente.

Otra posibilidad diagnostica es la artritis inducida por cristales (gota y pseudogota), aunque en este caso existe una buena respuesta al tratamiento con antiinflamatorios y el curso es más agudo. También, se puede tratar de una artritis reactiva, una exacerbación de su enfermedad de base (con mayor afectación de ciertas articulaciones), o metástasis de un proceso neoplásico. Todas estas patologías fueron descartándose con el resultado de las pruebas complementarias realizadas.

Lo especial del caso y a su vez distintivo radica en la presencia de nódulos subcutáneos concomitante a la clínica articular, además de afectación sinovial de muñeca y tobillo. Inicialmente, la presencia de estos nódulos, se encuadra dentro de su enfermedad de base, pudiendo estar en relación con una exacerbación de su patología articular o siendo la manifestación clínica de un proceso infeccioso subyacente, por lo que solicitamos biopsia programada en quirófano. Los nódulos subcutáneos en pacientes inmunodeprimidos pueden ser una posible señal temprana de una infección diseminada con un mal pronóstico. Existen diferentes entidades que podrían ser las causantes de estos nódulos por lo que debemos establecer un diagnóstico diferencial. Entre las opciones deben estar aquellas enfermedades que causen linfagitis nodular, este síndrome es poco frecuente y puede estar causado por hongos, bacterias, micobacterias, parásitos y virus. La forma clínica puede cursar con la presencia de nódulos ascendentes con linfagitis o linfadenitis proximal o sin ellas. Para el diagnóstico definitivo se requiere la biopsia de la lesión.

Especificamente la *P. aeruginosa* también se ha implicado como agente etiológico de nódulos, aunque son más característicos en los miembros inferiores. Existen otros procesos caracterizados por nódulos como la escabiosis nodular, la sífilis secundaria o la angiomatosis bacilar.

Una entidad poco frecuente descrita en la literatura que provoca afectación de la sinovial es la infección de la vaina tendinosa por micobacterias. La presentación clínica suele ser la presencia de una masa indolente lo largo del tendón asociado con dolor y limitación de los movimientos. Es

una forma rara de afectación extrapulmonar por *M.tuberculosis*. Esta infección de la vaina tendinosa con frecuencia se produce en la mano, el pie, el tobillo y la muñeca, afectando especialmente a los compartimentos flexores. La infección de la vaina del tendón puede resultar de la diseminación hematogena del bacilo.

### Evolución

Como parte del diagnóstico diferencial en las muestras enviadas a microbiología (muestra de tobillo y tumoración), se solicita estudio completo de micobacterias y otras bacterias de crecimiento defectivo. Además, se solicita Mantoux y estudio analítico ampliado.

Las pruebas solicitadas van llegando y nos informan desde el laboratorio de microbiología que en las muestras recibidas del tobillo, la baciloscopia directa es positiva y en los cultivos extraídos en quirófano de los nódulos y la punción aspiración de dicha lesión se aíslla *M.tuberculosis*. La prueba de la tuberculina realizada es positiva (20 mm x 15 mm), apoyando el diagnóstico.

La histología de la biopsia obtenida en quirófano nos informa de ulceración con inflamación granulomatosa necrotizante, la presencia de macrófagos epitelioides, células gigantes tipo Langhans y necrosis caseosa, con linfocitos perivasculares, características de los granulomas tuberculosos. El paciente es dado de alta en planta con tratamiento tuberculostático combinando Rifampicina + Isoniazida + Pirazinamida + Etambutol a dosis estándar durante los dos meses iniciales. Se revisa en consultas externas mensualmente con evidente mejoría de las lesiones cutáneas, desapareciendo casi por completo los nódulos. La poliartritis ha disminuido y los trayectos fistulosos del hombro y la rodilla están en fase de resolución, con buen aspecto y sin componente exudativo.

A los dos meses se suspende Etambutol y pirazinamida completando un año de tratamiento con rifampicina e isoniazida con excelente tolerancia y resolución casi completa de las lesiones.

### Diagnóstico final

Tuberculosis osteoarticular y de partes blandas en paciente con artritis seronegativa grave en paciente inmunodeprimido.

### Discusión

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa emergente en nuestro medio, producida por el bacilo *M. tuberculosis*.

La afectación extrapulmonar se presenta en el 10-15% de los casos de tuberculosis, con mayor frecuencia en pacientes inmunodeprimidos. La afectación muscular esquelética de la tuberculosis es una forma de presentación rara, que se sitúa en torno al 1-5% del total de casos, pese a lo cual ocupa el tercer lugar en frecuencia en cuanto a la afectación extrapulmonar (tras la afectación linfática y genitourinaria).

La transmisión del *M. tuberculosis* suele producirse por vía aérea hasta llegar así a la zona pulmonar. En cuanto a la tuberculosis musculoesquelética, en la mayoría de los casos, se produce una diseminación por vía hematogena a partir de un foco primario, normalmente pulmonar, que en circunstancias de inmunidad deprimida se reactiva; aunque también hay otras vías de diseminación, como la linfática o por contigüidad.

La tuberculosis musculoesquelética es más frecuente en pacientes inmunodeprimidos. Las manifestaciones musculoesqueléticas por *M. tuberculosis* se suelen presentar de forma insidiosa, en ausencia de fiebre y síntomas generales. La bursitis tuberculosa puede ser un signo de reactivación de la enfermedad. El diagnóstico se suele realizar en fases avanzadas por la presencia de abscesos fríos o fistulas.

Las artritis periféricas suelen presentarse en forma de monoartritis (únicamente un 10% lo hace en forma poliarticular), con clara predilección por las grandes articulaciones, entre ellas, las más afectadas son la cadera y la rodilla, y en menor frecuencia, el tobillo y la muñeca, aunque puede afectarse cualquier articulación, como en el caso de nuestro paciente. Es una enfermedad grave, de larga duración, que compromete al enfermo en su estado general. Las articulaciones afectadas, generalmente destruidas por el proceso infeccioso crónico, curan con rigidez y anquilosis de la articulación.

Aproximadamente el 50% de las osteoartritis tuberculosas se acompañan de lesión tuberculosa pulmonar radiológicamente demostrable y el resto tienen una radiografía de tórax normal.

El mayor desafío en el diagnóstico de la tuberculosis ósea es considerar el diagnóstico, sobre todo porque no hay evidencia de enfermedad torácica activa en más de la mitad de los casos. Además, los retrasos en el diagnóstico son comunes debido a la naturaleza indolora del hueso tuberculoso y enfermedad de las articulaciones. El diagnóstico se suele realizar en fases avanzadas por la presencia de abscesos fríos o fistulas. El diagnóstico definitivo de la tuberculosis musculoesquelética se establece mediante la visualización de los bacilos al microscopio y a través del cultivo del material infectado. La tinción de Zhiel Nielsen, por desgracia, es positiva en una minoría de casos. El diag-

nóstico puede ser establecido por biopsia sinovial, aunque el examen del líquido articular sinovial por lo general no es útil. Las imágenes de la TAC o la RMN ayudan a delimitar su extensión y la existencia de afectación ósea. La prueba de la tuberculina suele ser positiva, aunque su valor diagnóstico es muy limitado. Un resultado positivo apoya el diagnóstico, aunque un resultado negativo no permite excluirlo.

### Bibliografía

1. Tuli S. General Principles of Osteoarticular Tuberculosis Clinical Orthop Relat Res 2002; 398: 11-19
2. Arias Miranda IM, Nu. Arias Miranda IM, Nuño Mateo FJ, Babío Herráiz J, Noval Menéndez J, Galiana Martín D. Artritis tuberculosa periférica. An Med Interna 2004;21:412-3.
3. Caroti, M. Zanazzi, P. Rogasi, E. Fantoni, S. Farsetti, G. Rosso, E. Bertoni, and M. Salvadori. Subcutaneous nodules and infectious complications in renal allograft recipients. Transplant Proc. 2010;42:1146-7
4. Cortez MV, Oliveira CM, Monte RL, Araújo JR, Braga BB, Reis DZ, et al. HIV associated tuberculous lymphadenitis: the importance of polymerase chain reaction (PCR) as a complementary tool for the diagnosis of tuberculosis – a study of 104 patients. An Bras Dermatol 2011; 86:925-31.
5. Michel N'guessan ANOUMOU , Maurice KOUAME , Thomas DAIX , Armand YEPIE. Tuberculosis tenosynovitis of the flexor tendons in the wrist: a case report. Acta Orthop Traumatol Turc 2014;48:690-2.
6. Oshima M, Fukui A, Takakura Y. A case of tuberculous tenosynovitis in a patient with systemic lupus erythematosus. Hand Surg 2004;9:109-13
7. Barbagallo J1, Tager P, Ingleton R, Hirsch RJ, Weinberg JM.. Cutaneous tuberculosis: diagnosis and treatment. Am J Clin Dermatol 2002; 3: 319-28
8. Pertuiset E. Tuberculosis of bone and joint members. EMC-Rheumatologie Orthopédie 2004;463-86.

# Varón joven con fiebre y derrame pericárdico

Chacón Mora, N; Roca Oporto, C;  
Navarro Amuedo, MD; Luque Márquez, R.  
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

## Caso clínico

Presentamos el caso de un varón de 37 años, natural de Rumanía, residente en España desde hacía 6 años. Fumador de unos 30 cigarrillos/día desde los 15 años (33 paquetes/año). Trabajó en una fábrica de plásticos y estaba diagnosticado de silicosis por exposición laboral a chorros de arena. Presentó una tuberculosis pulmonar (TBP) 10 años antes tratada en su país durante seis meses con una pauta diaria que contenía rifampicina.

Acudió a urgencias por fiebre de 39°C de una semana de evolución, tos seca y odinofagia sin otra clínica a la anam-

nesis por aparatos y sistemas.

A la exploración física: febril, 39°C, TA 130/70 mmHg, FC 112 lpm. FR 12. SatO<sub>2</sub> 98% a FiO<sub>2</sub> ambiente. No se palpaban adenopatías periféricas. La auscultación cardíaca era normal, sin soplos ni roces. A la auscultación pulmonar destacaba hipofonesis generalizada sin estertores. En la analítica de urgencias presentaba 9600 x10<sup>9</sup>/L leucocitos, 13.5% monocitos; resto normal. Función renal, ionograma y transaminasas dentro de la normalidad. PCR 112mg/l.

El ECG no mostró alteraciones relevantes. En la radiografía de tórax (Imagen 1) se objetivó aumento del índice cardioráctico, imagen nodular en lóbulo superior izquierdo e infiltrado intersticial perihiliar bilateral. La TC de tórax (Imagen 2) puso de manifiesto una fibrosis masiva progresiva secundaria a silicosis con tractos fibróticos residuales tuberculosos superpuestos, afectación infecciosa de la vía aérea distal y un derrame pericárdico severo confirmado por ecocardiografía transtorácica que reveló datos de tamponamiento.

## Diagnóstico diferencial

A su ingreso se estableció el diagnóstico diferencial entre las causas de derrame pericárdico:

- Causas infecciosas: cualquier microorganismo puede afectar al pericardio.
  - Virus, principalmente coxsackievirus. También hay que pensar en infección por VIH.
  - Bacterias: las más frecuentemente aisladas en líquido pericárdico son *Staphylococcus spp*, *S. pneumoniae* y *Streptococcus spp*. Menos frecuente, aunque a considerar en nuestro paciente, es la pericarditis tuberculosa (PTB).
  - Otros: Rickettsias, espiroquetas, hongos, parásitos, *Tropheryma whippelii* o *Chlamydia*.
- Causas neoplásicas: fundamentalmente cáncer de mama, de pulmón y el linfoma de Hodgkin.
- Causas autoinmunes: las más frecuentes el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide.
- Causas metabólicas: pericarditis urémica, hipotiroidismo.



Imagen 1. Radiografía de tórax PA al ingreso. Nódulo pulmonar silicótico. Aumento del índice cardioráctico. Infiltrado intersticial bilateral en bases.



Imagen 2. TC de tórax. Derrame pericárdico moderado-severo.

- Otras: secundario a infarto agudo de miocardio, a radiación, post-quirúrgica, traumatológica, farmacológica, quimioterapia.
- Idiopático: hasta en el 70% de los casos puede no establecerse una etiología del derrame. Se cree que la mayoría de ellos es de origen viral.

### Evolución

Se realizó una ventana pericárdica drenándose 150 ml de líquido sero-sanguinolento con 2380 leucocitos/  $\mu$ l (80% mononucleares) con determinación de ADA y glucosa dentro de la normalidad. Ante la sospecha clínica de pericarditis tuberculosa se instauró tratamiento con 4 fármacos antituberculosos de primera línea (isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol) sin mejoría del cuadro. El test de VIH fue negativo. Las baciloskopias y el cultivo en medio de micobacterias de cuatro muestras de esputo inducido fueron negativas. La bacilosкопия del líquido pericárdico fue negativa y en el cultivo del mismo, en medio de micobacterias, creció *M. tuberculosis* resistente a rifampicina (R), isoniazida (I), pirazinamida (P) y etambutol (E) así como a capreomicina y amikacina, siendo sensible al resto de fármacos de segunda línea. Se modificó tratamiento a moxifloxacino, protonamida y linezolid y se añadió prednisona 50 mg/día. Se mantuvo el tratamiento antituberculoso durante 18 meses con buena evolución clínica y se realizó seguimiento durante 24 meses sin recidiva.

### Diagnóstico final

Pericarditis tuberculosa por *M. tuberculosis* multidrogorresistente.

### Discusión

La PTB es una localización infrecuente de la enfermedad tuberculosa (1-2% de pacientes con TBP). Constituye aproximadamente un 4% de todas las pericarditis en nuestro medio (1) y un 70% de las pericarditis constrictivas en países en vías de desarrollo, donde se encuentra ligada a la infección por el VIH en la mitad de los casos (2).

En la mayoría de las ocasiones representa la reactivación de la enfermedad tuberculosa, pasando desapercibido el foco primario de la infección. La afectación pericárdica se produce por diseminación linfática de *M. tuberculosis* a través de las cadenas ganglionares adyacentes al árbol traqueo-bronquial o, menos frecuentemente, por contigüidad desde una tuberculosis pulmonar o por diseminación hematogena. Se establecen cuatro estadios patológicos: a)

exudado fibrinoso, con presencia relativamente abundante del bacilo, b) derrame sero-sanguinolento, c) reabsorción del exudado y formación de granulomas caseificantes y d) adelgazamiento progresivo y fibrosis o calcificación del pericardio, pudiendo originar una pericarditis constrictiva (3). Las manifestaciones clínicas iniciales suelen ser inespecíficas y el comienzo de los síntomas insidioso con fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso y astenia, apareciendo posteriormente tos, dolor torácico y disnea (3). Entre un 18-46% de los casos desarrollarán pericarditis constrictiva a pesar de instaurarse tratamiento adecuado (1).

El diagnóstico de PTB es complejo y tardío debido a la naturaleza paucibacilar de las muestras biológicas y requiere el procesamiento de elevados volúmenes de líquido pericárdico (LP) (4). El diagnóstico definitivo se establece por cultivo de líquido o de tejido pericárdico. Dada la dificultad para aislar el microorganismo, muchos autores definen PTB probable ante una enfermedad tuberculosa en otra localización, en un paciente con pericarditis no explicada, exudado pericárdico linfocitario, biomarcadores de infección tuberculosa elevados y respuesta al tratamiento específico antituberculoso (3).

El líquido pericárdico es característicamente un exudado de predominio mononuclear con proteínas elevadas. La sensibilidad de la baciloskopía del LP oscila entre 0-42% y la del cultivo entre 56-67%, con un retraso de hasta tres semanas en la obtención de resultados (5). Aunque con diferentes puntos de corte (30-72 U/L), la actividad de la adenosindeaminasa (ADA) en el LP ha demostrado ser una herramienta útil y económica en el diagnóstico de la PTB con una sensibilidad entre el 84-100% (6,7). El estudio anatomo-patológico del tejido pericárdico muestra granulomas caseificantes en el 50% (5). Con la aprobación de las técnicas de detección de ácidos nucleicos (PCR) en muestras respiratorias y en líquido cefalorraquídeo, crecía la esperanza de mejorar el rendimiento diagnóstico en la PTB. Sin embargo, en dos estudios realizados en áreas endémicas de tuberculosis, se comparó la eficacia diagnóstica de la PCR con el cultivo, el análisis histológico y la determinación de ADA en el LP, no siendo la sensibilidad de la PCR superior al 75% (6,8). En un estudio prospectivo en Sudáfrica se ha comparado la precisión diagnóstica de la PCR (Xpert MTB/RIF) con la determinación de ADA y de interferón gamma no estimulado ( $\text{uIFN}\gamma$ ) en 151 pacientes con sospecha de PTB, 124 con diagnóstico cierto. La sensibilidad del test Xpert MTB/RIF fue del 63,8% y la especificidad 100%; la determinación de ADA (punto de corte  $\geq 35 \text{ IU/ml}$ ) y de  $\text{uIFN}\gamma$  (punto de corte  $\geq 44 \text{ pg/ml}$ ) fueron del 95,7% con una especificidad del 84% y 96,3% respectivamente (9). Aunque la determinación del

uIFN $\gamma$  es muy prometedora para establecer un diagnóstico rápido, su evaluación se realizó en zonas con una prevalencia de tuberculosis >30% y una alta incidencia de infección por VIH (74%).

Los fármacos activos frente a *M. tuberculosis* se dividen en fármacos de primera línea o grupo 1 (Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida y Etambutol) y de segunda línea, estos a su vez en el grupo 2 (inyectables), 3 (fluoroquinolonas), 4 y 5; en orden decreciente de efectividad clínica y evidencia científica (figura 1). Segundo el patrón de resistencia a estos fármacos antituberculosos se define como tuberculosis multirresistente (MDR-TB) al aislamiento de *M. tuberculosis* resistente al menos a Isoniazida (I) y Rifampicina (R); tuberculosis extremadamente resistente (XDR-TB) a aquel aislamiento resistente al menos a I + R, a alguna fluoroquinolona y algún fármaco inyectable (aminoglucósidos o capreomicina); y tuberculosis totalmente resistente (TDR-TB) a aquel aislamiento resistente a todos los fármacos de primera y segunda línea testados. En España, en datos del año 2013, la incidencia de MDR-TB fue de 34 casos anuales declarados (0,6% del total de casos - 5539 - de TB declarados), en número decreciente a los años previos (76 casos de MDR-TB en el año 2008) y lejos aún de cifras estimadas para otros países por la OMS de 5% de casos de MDR-TB del total de casos de TB. La proporción entre nacidos en España y fuera de España para los casos de MDR-TB fue similar (41,1% vs 56,8%) en el año 2013. Las recomendaciones de la OMS (guías del año 2011) de tratamiento para MDR-TB son: emplear al menos 4 fármacos antituberculosos que sean efectivos; no emplear grupos de fármacos con posibilidad de reactividad cruzada (sólo un tipo de fluoroquinolona o un tipo de inyectable, por ejemplo); eliminar fármacos no seguros e incluir siempre fármacos del grupo 1 al 5 en orden de efectividad. La duración del tratamiento de la fase intensiva se recomienda que sea de 8 meses (o hasta la negativización del cultivo) con una duración total del tratamiento de 20 meses (o de 24 meses si hay antecedentes de TB previa o tratamiento previo). En la actualidad disponemos de nuevos fármacos antituberculosos en fase III, como la Bedaquilina (TMC-207), autorizada por la FDA en el año 2012 para el tratamiento de MDR-TB como parte de la terapia combinada cuando no se disponen de otras opciones; Delamanid (OPC-67683) y regímenes combinados incluyendo Moxifloxacino, Protionamida y Pirazinamida.

El papel de los corticoides en el tratamiento de la PTB no está bien dilucidado. Numerosos estudios han sido publicados pero en un reciente ensayo clínico en Sudáfrica que incluía 1400 adultos con PTB definitiva o probable, el uso de corticoides no demostró mejorar la tasa de superviven-

cia, reducir el taponamiento cardiaco ni el desarrollo de pericarditis constrictiva (10).

## FÁRMACOS DE SEGUNDA LÍNEA

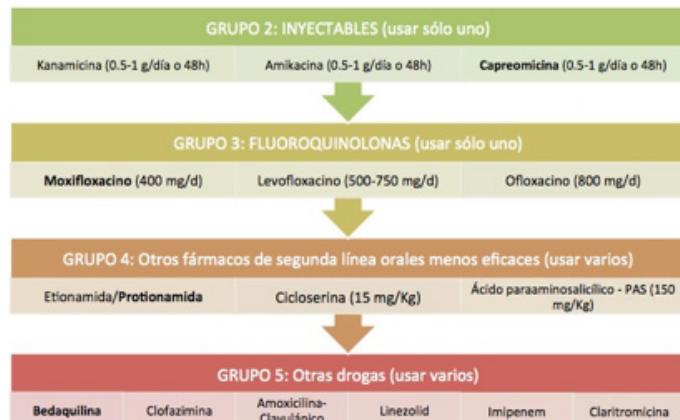


Figura 1. Fármacos antituberculosos de segunda línea.

### Bibliografía

1. Sagrista-Sauleda J, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Tuberculous pericarditis: ten-year experience with a prospective protocol for diagnosis and treatment. *J Am Coll Cardiol.* 1988;11:724–8.
2. Reuter H, Burgess LJ, Doubell AF. Epidemiology of pericardial effusions at a large academic hospital in South Africa. *Epidemiol Infect.* 2005;133:393-9.
3. Mayosi BM, Burgess LJ, Doubell AF. Tuberculous pericarditis. *Circulation.* 2005;112:3608-16.
4. Mehta PK, Raj A, Singh N, Khuller GK. Diagnosis of extrapulmonary tuberculosis by PCR. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2012;66: 20–36.
5. Reuter H, Burgess L, Van Vuuren W, Doubell A. Diagnosing tuberculous pericarditis. *Q J Med.* 2006; 99:827–39. DOI:10.1093/qjmed/hcl123
6. Lee JH, Lee CW, Lee SG, Yang HS, Hong MK, Kim JJ et al. Comparison of polymerase chain reaction with adenosine deaminase activity in pericardial fluid for the diagnosis of tuberculous pericarditis. *Am J Med.* 2002;113: 519-21.
7. Burgess LJ, Reuter H, Carstens ME, Taljaard JJ, Doubell AF. The use of adenosine deaminase and interferon-gamma as diagnostic tools for tuberculous pericarditis. *Chest* 2002;122:900-5.
8. Cegielski JP, Devlin BH, Morris AJ, Kitinya JN, Pulipaka UP, Lema LE et al. Comparison of PCR, Culture, and Histopathology for Diagnosis of Tuberculous Pericarditis. *J Clin Microbiol.* 1997;35: 3254-7.
9. Pandie S, Peter JG, Kerbelker ZS, Meldau R, Theron G, Govender U et al. Diagnostic accuracy of quantitative PCR(Xpert MTB/RIF) for tuberculous pericarditis compared to adenosine deaminase and unstimulated interferon- $\gamma$  in a high burden setting: a prospective study. *BMC Medicine.* 2014;12:101.
10. Mayosi BM, Ntsekhe M, Bosch J, Pandie S, Jung H, Gumede F et al. Prednisolone and *Mycobacterium indicus pranii* in tuberculous pericarditis. *Engl J Med.* 2014;371: 1121.

# Paciente con fiebre, nódulos pulmonares y colestasis disociada

García Gómez, MJ; López Sánchez, MV;

Mercado Montoro, I; Duro Ruiz, G.

Complejo Hospitalario de Jaén

## Caso clínico

Paciente de 63 años, con antecedentes de fibrilación auricular permanente no valvular, hipertrofia benigna de próstata y neoplasia vesical intraurotelial de alto grado. No presentaba alergias medicamentosas ni hábitos tóxicos conocidos y seguía tratamiento habitual con atenolol 50mg/24h, digoxina 0,25mg/24h, AAS 300mg/24h, omeprazol 40mg/24h e instilaciones intravesicales periódicas de Bacilo de Calmette-Guérin (BCG).

Consulta en el servicio de urgencias por fiebre de 39º C de seis horas de evolución sin foco evidente. Se diagnostica de infección del tracto urinario y se indica tratamiento ambulatorio con amoxicilina-clavulánico 2 gramos cada 12 horas. Tras dos semanas de tratamiento consulta de nuevo por persistencia de la fiebre junto con polaquiuria y coluria, por lo que se decide ingreso hospitalario a cargo del servicio de Urología con el diagnóstico de infección del tracto urinario.

En las pruebas complementarias al ingreso destacaba aumento de PCR de 89 mg/L, fibrinógeno ligeramente elevado (6,5 g/L) y hematuria, estando el resto de parámetros del hemograma, función renal, electrolitos y coagulación, dentro de la normalidad. Una radiografía de tórax (Fig. 1) realizada 48 horas antes del ingreso se informó como

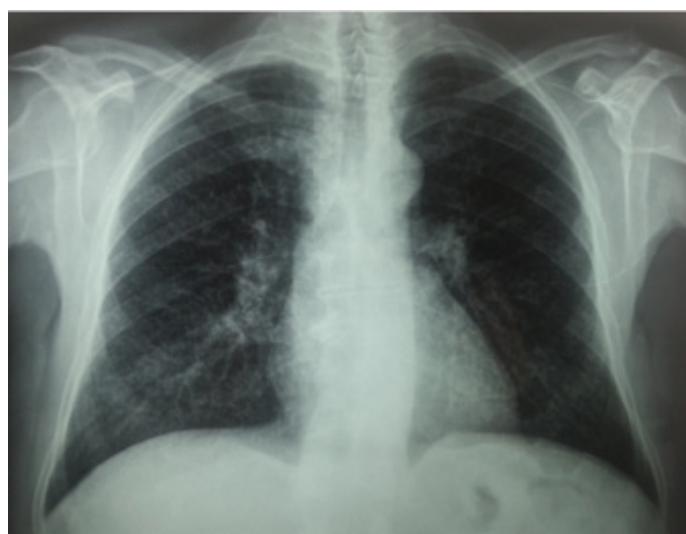


Figura 1. Radiografía de tórax: Patrón intersticial de predominio micronodular, difuso y bilateral.

normal. Ante la persistencia de la fiebre y empeoramiento del estado general, se realizó interconsulta a la unidad de enfermedades infecciosas.

El paciente impresionaba de gravedad, con fiebre de 38,3º C, tensión arterial de 94/54 mmHg, frecuencia cardiaca de 102 latidos por minuto, auscultación cardiorrespiratoria normal, abdomen no doloroso a la palpación, sin evidencia de masas ni organomegalias, puñopercusión renal bilateral no dolorosa y miembros inferiores sin edemas. Negaba clínica respiratoria. Se solicitó analítica, en la que destacaba la presencia de gamma-glutamil-transpeptidasa (GGT) mayor de 400 U/l, fosfatasa alcalina de 200 U/l, velocidad de sedimentación globular (VSG) de 97 mm/h y PCR de 90 mg/L. Una nueva radiografía de tórax puso de manifiesto la presencia de un patrón difuso micronodular.

## Diagnóstico diferencial

Ante la presencia de fiebre, colestasis disociada y patrón pulmonar difuso micronodular el diagnóstico diferencial incluye procesos neoplásicos, autoinmunes e infecciosos.

La afección pulmonar primaria por linfoma es rara y representa menos del 0,5% de todos los tumores pulmonares. Puede presentarse en forma de nódulos pulmonares múltiples y asociarse a fiebre prolongada y colestasis si existe afectación hepática concomitante. El carcinoma bronquiolalveolar representa en torno al 5% de los carcinomas broncogénicos. Se relaciona poco con el tabaquismo y puede presentarse como masa pulmonar aislada o como nódulos pulmonares múltiples. La granulomatosis linfomatoides es una entidad infrecuente, consistente en una vasculitis granulomatosa pulmonar manifestada en forma de nódulos pulmonares múltiples y afectación de otros órganos (piel, riñón, sistema nervioso, hígado). Se trata de un proceso linfoproliferativo relacionado con infección por el virus de Epstein Barr y con linfoma B de células grandes. Aunque todos estos procesos tumorales no se pueden descartar en nuestro caso, la presencia de neoplasias sincrónicas, aunque posible, es excepcional, por lo que habría que pensar en una enfermedad pulmonar metastásica. Sin embargo, se trata de un tumor urotelial no infiltrante, en el que dicha afectación metastásica, aunque posible, es excepcional.

En cuanto a las conectivopatías, tanto la enfermedad de Wegener como la sarcoidosis podrían explicar gran parte de los hallazgos clínicos de nuestro caso. La enfermedad de Wegener puede presentarse en forma de nódulos pulmonares múltiples y síntomas sistémicos ( fiebre, afectación del estado general); sin embargo, es frecuente la presencia de compromiso de la vía respiratoria superior y afectación renal con proteinuria y microhematuria. La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa en la que la afectación pulmonar es muy frecuente, así como la fiebre y la colestasis disociada por presencia de granulomas hepáticos. Sin embargo, en la radiografía de tórax el hallazgo más frecuente es la presencia de adenopatías hiliares asociadas o no a un patrón intersticial.

Las enfermedades por inhalación, tipo silicosis u otras neumoconiosis, pueden descartarse en nuestro caso por la falta de antecedentes epidemiológicos y la normalidad en la radiografía de tórax previa.

De entre los procesos infecciosos, la histoplasmosis y coccidioidomicosis, aunque con cuadros clínicos compatibles, pueden descartarse por la ausencia del antecedente de viaje a zonas endémicas y/o datos de inmunosupresión severa. Del mismo modo, es altamente improbable que se trate de una aspergilosis pulmonar invasiva, ya que afecta la mayoría de las veces a individuos immunodeprimidos o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en fases avanzadas. La nocardiosis pulmonar es una entidad poco frecuente que también incide fundamentalmente en pacientes immunodeprimidos, con tratamientos prolongados con corticoides o EPOC. Otro proceso infeccioso a considerar sería la presencia de émbolos pulmonares sépticos originados en una endocarditis, aunque los nódulos suelen ser de mayor tamaño. Sería conveniente la realización de hemocultivos y un ecocardiograma. Habría que considerar la probabilidad de una neumonía vírica, sin embargo, la más frecuente es la producida por el virus varicela/zoster, siendo muy improbable sin la presencia de las lesiones cutáneas características.

Por último, el diagnóstico más probable es la presencia de una tuberculosis (TBC) miliar, tanto por el cuadro clínico como por la imagen radiológica.

### Evolución

Reinterrogado el paciente, conocimos que el inicio de la clínica había coincidido con la administración de la 6<sup>a</sup> dosis de BCG intravesical. Se inició estudio, solicitando nuevo control analítico, hemocultivos, cultivo de orina y TAC de tórax, abdomen y pelvis.

Respecto al hemograma, los hallazgos se encontraban den-



Figura 2. Tomografía axial computerizada. Patrón intersticial micronodular bilateral difuso compatible con TBC miliar.

tro de la normalidad. Fibrinógeno 6.5 g/l, resto de la coagulación normal. Las enzimas hepáticas variaron GOT 49-96 U/l, GPT 45-72 U/l, GGT 401-640 U/l, FA 200-225 U/l, proteínas 6.2-7.4 g/dl, resto normal. Los valores de otros reactantes de fase aguda como PCR y VSG estaban en torno a 89-65 mg/l y 97-54 mm/h respectivamente. La serología de hepatitis, VIH y autoinmunidad fueron negativos. En la orina persistía microhematuria, siendo el cultivo de orina negativo.

Debido a la presencia en la radiografía de tórax de un patrón intersticial de predominio micronodular, difuso y bilateral, y ante el antecedente de instilación endovesical de BCG, se solicitaron baciloskopias seriadas en orina y cultivos de micobacterias cuyo resultado fue negativo. No se pudieron realizar baciloskopias de esputo por falta de expectoración. Los hemocultivos fueron negativos. En el TAC de tórax, abdomen y pelvis destacaba: adenopatías parahiliares bilaterales, patrón intersticial micronodular bilateral difuso de predominio en bases compatible con TBC miliar, pequeña hernia hiatal, hígado homogéneo de contornos lisos y hemangioma de L4 (Fig. 2).

Se inició tratamiento con isoniacida, rifampicina y etambutol así como con corticoides, presentando mejoría clínica con desaparición de la fiebre y síndrome miccional por lo que fue dado de alta hospitalaria. En revisiones posteriores, el paciente seguía buena cumplimentación del tratamiento, estaba asintomático y analíticamente se normalizaron las transaminasas. Completó tratamiento y se realizó investigación seriada de micobacterias post-tratamiento siendo estas negativas.

### Diagnóstico final

Tuberculosis miliar secundaria a instilaciones intravesicales de BCG (BCGitis)

### Discusión

El bacilo de Calmette-Guérin (BCG) es una cepa viva atenuada de *Mycobacterium bovis*, una especie del grupo *M. tuberculosis complex*. El tratamiento con instilaciones de BCG es más efectivo que la mayoría de agentes quimioterápicos intravesicales en la profilaxis y tratamiento del carcinoma superficial de vejiga y el carcinoma *in situ*. Aunque suele ser bien tolerada por la mayoría de los pacientes, el tratamiento con BCG puede provocar reacciones locales y sistémicas, algunas de gravedad extrema. En un análisis retrospectivo de 2602 pacientes, se evaluaron las complicaciones del tratamiento, siendo entre ellas la más frecuente fiebre  $> 39.5^{\circ}\text{C}$  en un 2.9% de los casos, seguido de hematuria franca (1%), prostatitis granulomatosa (0.9%), neumonitis o hepatitis (0.7%), artralgias (0.5%) epididimitis (0.4%), sepsis (0.4%), rash (0.3%), obstrucción ureteral (0.3%), espasmo vesical (0.2%), absceso renal (0.1%) y citopenias (0.1%).

Este caso nos recuerda, que ante todo paciente con antecedentes de instilación intravesical de BCG, que presente las complicaciones descritas anteriormente, se debe sospechar infección sistémica por *M. bovis*.

El diagnóstico definitivo de TBC miliar requiere la detección microbiológica de la micobacteria en cultivo de tejido afectado, sin embargo en este caso no se realizó biopsia pulmonar dado el cuadro clínico y hallazgos radiológicos compatibles, así como la evolución favorable tras el inicio del tratamiento antituberculoso.

Respecto al tratamiento, debe iniciarse lo más pronto posible, mientras se espera el resultado de las pruebas de detección de la micobacteria, puesto que un retraso en el inicio podría conducir a la muerte del paciente. Se debe suspender la administración de BCG y tratar con isoniazida más rifampicina más etambutol durante 6 meses. *M. bovis* es sensible a la mayoría de antituberculosos con excepción de pirazinamida y cicloserina.

### Bibliografía

1. Safdar N, Abad CL, Kaul DR, Jarrard D, and Saint S. An Unintended Consequence. *N Eng J Med* 2008; 358: 1496-501
2. Del Castillo Durán Y, Bodí Santos F, Castander Serentill D, Jubert Montaperto P, Espinosa Valencia P, Rabassó Solé C. Tuberculosis miliar en paciente tratado con instilaciones intravesicales de bacilo de Calmette-Guérin. *Med Intensiva* 2006; 30: 116-9.
3. Mignon F, Chevrière A, Mesurolle B, El Hajam M, Morel H, Lacombe P. Miliary induced by intravesical BCG immunotherapy for carcinoma of the bladder: CT Findings. *J Radiol* 2002; 83:368-71.
4. Lamm DL. Efficacy and safety of bacille Calmette-Guérin immunotherapy in superficial bladder cancer. *Clin Infect Dis* 2000; 31 Suppl 3: 86-90.
5. Durek C, Rüsch-Gerdes S, Jocham D, Böhle A. Sensitivity of BCG to modern antibiotics. *Eur Urol* 2000; 37 Suppl 1:21-5.
6. Lamm DL, van der Meijden APM, Morales A, Brosman SA, Catalona WJ, Herr HW, et al. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guérin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol* 1992; 147:596-600.

# Mujer de 74 años con dolor lumbar no controlado

Soto Benítez, J; López Alonso, B;  
García Donaire, J; Brun Romero, F.  
Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

## Caso clínico

Se presenta el caso de una mujer caucásica de 74 años, sin FRCV, hábitos tóxicos ni alergias, con único antecedente de neoplasia vesical in situ intervenida por RTU, y en estudio desde 2012 por engrosamiento de uréter derecho por posible etiología tumoral (citologías repetidamente negativas). Acude a Urgencias por dolor lumbar de semanas de evolución de difícil control a pesar de opiáceos, sin clínica neurológica. En la exploración, la contracción y el control de esfínteres así como la sensibilidad rectal están conservados; a nivel motor global 5/5 sin pérdida de fuerza en ambas extremidades; la sensibilidad global se mantiene intacta; y los reflejos cutáneo-plantar flexor, y los osteotendinosos rotuliano y aquileo también se encontraban intactos. Inicialmente, en el hemograma se observa Hb 11,8 g/dl, sin leucocitosis ni alteración plaquetaria; y en bioquímica destaca proteína C reactiva (PCR) 60,9 mg/l y lactato deshidrogenasa (LDH) 523U/l. Se decide ingreso para estudio y tratamiento del dolor.

## Diagnóstico diferencial

Dentro de los diagnósticos diferenciales cabría tener en cuenta aquellas enfermedades que cursen con raquíalgia de características inflamatorias, tales como las espondiloartropatías y las neoplasias (principalmente metástasis de primarios pulmonar, vesical y colorrectal). En cuanto al posible origen tumoral, en las tomografías realizadas previamente no se encontró tumoración a otro nivel que pudieran sugerir un origen metastásico, así como la neoplasia vesical in situ nunca se confirmó. Asimismo, el hecho de que en las metástasis sea habitual encontrar un aumento de fosfatasa alcalina e hipercalcemia y que en las analíticas de nuestra paciente no aparecían estas alteraciones, nos descartaría el diagnóstico tumoral.

Otro diagnóstico diferencial serían las infecciones piógenas, cuya incidencia es superior a la tuberculosa, siendo el agente causal más frecuente el *Staphylococcus aureus*, y en menor medida, los bacilos gramnegativos.

Por otro lado, habría que descartar la espondilitis brucelar ya que tras la sacroileítes es su localización osteoarticular más frecuente. Asimismo, a pesar de ser muy rara, valorar



Figura 1. Radiografía lateral de columna lumbosacra.



Figura 2. Gammagrafía ósea con captación a nivel de L2-L3.

también la etiología fungica (*Candida albicans*), si bien ésta suele darse en pacientes inmunodeprimidos sometidos a antibioterapia de amplio espectro y en usuarios de drogas por vía parenteral, extremos que no se dan en nuestra paciente.

Por último, el mieloma múltiple cuya afectación en esta paciente se descarta por la ausencia de componente mo-

noclonal en el proteinograma (<1% de los mielomas múltiples no productores).

### Evolución

La paciente ingresa para estudio, encontrándose en el TC, hallazgos compatibles con espondilodiscitis subaguda con afectación de cuerpos vertebrales L2-L3; menos probablemente afectación metastásica; valorando según la clínica y la etiología la posibilidad de tuberculosis. Asimismo, se solicitó una gammagrafía ósea (Fig. 2) donde se apreciaba hiperfijación a dicho nivel; con realización posterior de una resonancia magnética (RM) de columna vertebral en la que se demuestran hallazgos compatibles con proceso inflamatorio infeccioso discal L2-L3 con formación de un pequeño absceso prevertebral y otro dorsal (aproximadamente de 1cm) y datos de osteomielitis de los cuerpos L2-L3 (Fig. 3).

A nivel analítico, destacar un hemograma con Hb 10.7g/dl, VSG 89 mm/h, sin leucocitos ni alteraciones plaquetarias; en la coagulación un fibrinógeno de 518 mg/dl; a nivel bioquímico PCR 75,9 mg/l, con iones, función renal normales; bilirrubina, GOT, GPT, gamma-GT y fosfatasa alcalina normales; albúmina 3,4; y marcadores tumorales sin alteraciones. El uroanálisis demostraba intensa piuria (1.219 leucocitos/mcl), con urocultivos negativos. La prueba de Mantoux y la serología de *Brucella* fueron negativas, así como una radiografía de tórax sin hallazgos a destacar. Fue necesaria una biopsia guiada por TC, cuyos cultivos bacterianos y las diferentes baciloscopias resultaron negativas, a expensas del resultado del cultivo en medio de Lowenstein.

En la tomografía urológica (Uro-TC), se encontraron hallazgos de progresión de las lesiones en pelvis renal y uréter derecho donde se apreciaban cambios inflamatorios asociados y atrofia cortical renal derecha secundaria a lesión obstructiva a nivel del meato ureteral derecho (Fig. 4).

Además de persistir la clínica, aumentaron los reactantes de fase aguda (RFA), y comenzó con sintomatología relacionada con compromiso radicular (obliteración de forámenes a nivel de L3) por lo que se decidió el inicio de antibioterapia empírica con Ceftriaxona, Cloxacilina y Rifampicina. La evolución inicialmente es favorable, con disminución de los RFA, pero tras la primera semana de tratamiento, éstos se estabilizan interrumpiéndose la mejoría. Se obtiene resultado de biopsia ósea que se informa como inflamatoria apreciándose algunas células de Langhans. Con la sospecha de origen tuberculoso, ante la falta de respuesta clínica completa, y la de compromiso radicular, precisó descompresión y liberación quirúrgica de raíces



Figura 3. Resonancia Magnética de columna donde se observan abscesos ventral y dorsal, así como osteomielitis vertebral.

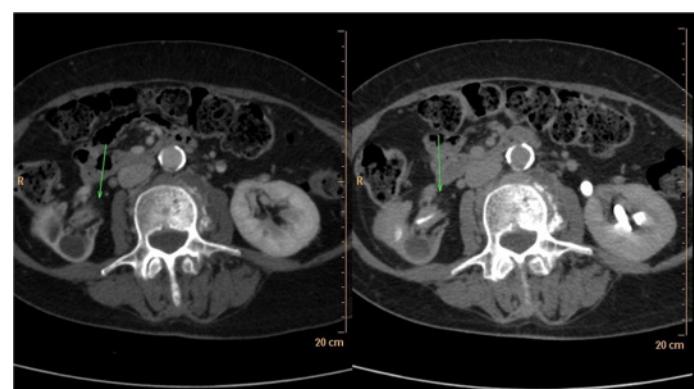


Figura 4. Atrofia de la pelvis renal secundarios a cambios inflamatorios asociados.

lumbares con nueva toma de muestras para microbiología. Tras la intervención se inició tratamiento tuberculostático con Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida y Levofloxacino. La paciente recuperó la funcionalidad, la deambulación y la desaparición del dolor neuropático, por lo que fue dada de alta con tratamiento empírico tuberculostático y antiestafilocócico. Revisada en consulta se recibe resultado de Lowenstein donde había crecido *M. tuberculosis*, confirmado el diagnóstico de sospecha de Espondilodiscitis L2-L3 por *M. tuberculosis*.

### Diagnóstico final

Espondilodiscitis L2-L3 por *M. tuberculosis*. Tuberculosis urogenital.

## Discusión

La espondilodiscitis tuberculosa o Mal de Pott, es una de las formas de presentación de las espondilodiscitis infecciosas que consisten en la colonización de cuerpo vertebral y disco intervertebral con un microorganismo, en este caso, el *M. tuberculosis*. A pesar de su infrecuencia, es una de las principales causas de tuberculosis extrapulmonar (1-5%), y representa el 50% de la infección tuberculosa osteoarticular. El principal factor predisponente es la inmunosupresión, si bien en nuestro caso, se trata de un paciente immunocompetente.

La patogénesis guarda relación con reactivación de focos hematógenos o diseminación ganglionar próxima. En nuestra paciente, coincidiendo con la clínica genitourinaria, así como que a nivel urológico todas las pruebas complementarias realizadas fueron negativas para malignidad, hay que plantear la posibilidad de esta patología. A pesar de no haber sido confirmada la tuberculosis a dicho nivel, tras el tratamiento tuberculostático, curó la espondilodiscitis así como las alteraciones genitourinarias, observándose la desaparición de las alteraciones radiológicas en el tracto urinario en los controles posteriores, al igual que la piuria estéril presente al ingreso.

Su diagnóstico dependerá de un alto grado de sospecha clínica. El comportamiento inespecífico y la ausencia de fiebre puede conllevar a un retraso diagnóstico, debido a que puede simular otras patologías. Dentro de la batería de pruebas a realizar, es fundamental la radiografía convencional donde se podrá observar una disminución de altura del espacio intervertebral, erosiones y destrucción de cuerpos vertebrales. Por otro lado, la resonancia magnética nos permitirá, como beneficio respecto a la tomografía, una evaluación del compromiso neurológico y evidenciar cambios destructivos. Si bien estas pruebas de imagen son necesarias, es imprescindible realizar un diagnóstico etiológico mediante cultivos y hemocultivos así como descartar otras patologías tales como la brucellosis. Ante los resultados negativos de los cultivos y serologías, se debe obtener una muestra de la vértebra afecta para estudio microbiológico y anatomo-patológico mediante punción-biopsia guiada por TC que establece el diagnóstico en un 70-80% de los casos.

La clínica habitual suele ser de dolor e impotencia funcional. En un 10-15% de los casos, hay afectación a nivel medular con clínica compresiva como, de hecho, se presentó en nuestra paciente. Asimismo en el 70% pueden aparecer abscesos locorregionales, como se aprecia en el caso de nuestra paciente. La región que se afecta con más frecuencia es la lumbar.

El tratamiento habitual es la terapia antituberculosa durante 6-9 meses. A pesar de la eficacia del tratamiento médico, el abordaje quirúrgico es necesario en caso de compresión medular o radicular, abscesos donde no es posible el drenaje percutáneo y en lesiones donde la destrucción ósea produce inestabilidad.

El pronóstico dependerá en gran medida de la precocidad en el diagnóstico y la rapidez en la instauración de tratamiento, lo que limitará la evolución destructiva. A pesar de ello, difícilmente se conservará la estructura vertebral indemne, lo que conllevará una raquialgia mecánica o incluso afectación grave de la estructura ósea como secuelas, que se dan hasta en un 40% de los casos.

## Bibliografía

1. Nolla Solé JM, Ariza Cardenal J. Infección osteoarticular. En: *Medicina Interna*. Farreras P, Rozman C (ed.). 15<sup>a</sup> Edición. Barcelona. Elsevier. 2006;1030-35.
2. Colmenero JD, Morata P. Subacute Osteomyelitis: Tuberculous and Brucellar Vertebral Osteomyelitis. En: *Bone and Joint Infections. From Microbiology to Diagnostics and Treatment*. Zimmerli W. (ed.). Wiley Blackwell. 2015; 241-252.
3. Mateo L, Manzano J, Olivé A, Manterola JM, Perez R, Tena X, et al. Tuberculosis osteoarticular: estudio de 53 casos. *Med Clin (Barc)* 2007; 129:506-9.
4. Aguado García JM. Tuberculosis y otras infecciones por micobacterias. En: *Medicina Interna. Enfermedades producidas por micobacterias*. Barcelona. Masson, 2002: 1789-97.
5. Lozano MC, García-Agudo I, Moreno R, Chozas N, García-Martos P. Espondilodiscitis tuberculosa en Cádiz (España) durante 10 años. *Rev Med Chile*. 2010; 138:1272-5.

# **CAPÍTULO 14**

## **INFECCIONES**

### **POR PATÓGENOS ESPECIALES**

# El pasajero oculto

Badiola González, J; López Plana, MT;  
Muñoz Medina, L.  
Hospital Clínico San Cecilio, Granada

## Caso clínico

Paciente de 43 años de edad que acude a la urgencia por fiebre y malestar general de tres semanas de evolución. El paciente no tenía antecedentes médico-quirúrgicos familiares ni personales de interés y únicamente refería la toma ocasional de omeprazol y analgésicos habituales. Fumador activo de 1 paq/día desde los 12 años y bebedor habitual de cerveza y ocasional de ginebra. Vivía con su madre en zona rural de la provincia de Granada, siendo soltero y sin hijos. Se dedicaba a tareas agrícolas y ganaderas de manera que tenía contacto diario con animales (cabras, perros y gallinas), no había realizado viajes internacionales recientes ni tenido contacto sexual de riesgo en los últimos 12 meses.

La fiebre era diaria, de hasta 40 °C, de unas 3 semanas de duración, de predominio vespertino y características bacterémicas, acompañándose de escalofríos, sudoración profusa e incluso delirios nocturnos. Además asociaba gran astenia, debilidad generalizada progresiva y pérdida de peso no ponderada desde hacía un año, habiéndose acentuado en los últimos cuatro meses. En la anamnesis por órganos y aparatos, únicamente describía discreto dolor faríngeo y molestias abdominales inespecíficas, con sensación de tensión abdominal, así como tos seca sin expectoración ni disnea de larga evolución que relacionaba con el hábito tabáquico.

En la exploración física a su llegada, el paciente presentaba estabilidad hemodinámica con tendencia a la hipotensión (Temperatura 36.4° C, TA 108/62 mmHg, FC 66 lpm, FR 16 rpm y SpO<sub>2</sub> 98% basal) y buen estado general con discreta rubicundez facial. Normohidratado y normoperfundido. Consciente y orientado, siendo la exploración neurológica compatible con la normalidad. Orofaringe algo eritematosa sin exudado y no se palpaban adenopatías laterocervicales, preauriculares ni supraclaviculares, axilares ni inguinales. La auscultación cardiorrespiratoria era compatible con la normalidad. A nivel de abdomen se palpaba hepato-esplenomegalia no dolorosa. En las extremidades no había edemas, signos de TVP, lesiones en piel ni estigmas de picaduras.

En las pruebas complementarias iniciales se detectó en el hemograma una pancitopenia con leucocitos 3280 x

10e3/mcl, neutrófilos 36.1% (absolutos 1180 x 10e3/mcl), linfocitos 55.5% (absolutos 1820 x 10e3/mcl), hemoglobina 11.6 g/dL con VCM 87 fL y 77000 plaquetas/mcl. En la bioquímica había una ligera elevación de LDH (585 UI/L), enzimas hepáticas (GOT 67 U/L, GPT 143 U/L) con colestasis disociada (GGT 319 U/L, FA 207 U/L y bilirrubina total normal) y PCR de 114 mg/L. La función renal y los iones estaban dentro de la normalidad. Se realizó estudio de anemia y se encontró un hierro de 27 mcg/dl con una ferritina de 3581 ng/ml, transferrina 175 mg/dl, IST 12.4% reticulocitos 2.24% y un frotis de sangre periférica compatible con la normalidad. Por último, en la coagulación básica la actividad de protrombina era del 71% y el INR 1.25.

Se realizó ECG, radiografía de tórax, en proyecciones posteriores anterior y lateral, así como radiografía simple de abdomen en decúbito, siendo ambas normales. En la ecografía abdominal destacaba hepatomegalia y esplenomegalia moderadas de ecogenicidad heterogénea.

Con los diagnósticos de fiebre de duración intermedia, pancitopenia y hepatoesplenomegalia se ingresó en el Servicio de Enfermedades Infecciosas.

## Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de un paciente con fiebre, pancitopenia y esplenomegalia no es infrecuente en un Servicio de Enfermedades Infecciosas.

De una forma general nos podemos plantear tres orígenes: causa infecciosa, causa tumoral y causa autoinmune, si bien no podremos olvidar otras misceláneas.

Dentro de las etiologías infecciosas nos encontramos múltiples microorganismos que pueden cursar con dicho cuadro: a) virus: habría que descartar infección por VIH, herpes virus (VHS, VEB, CMV, VH6) y *Parvovirus* B19 principalmente; b) pensando en una causa bacteriana es necesario descartar la enfermedad por micobacterias (tuberculosis y atípicas), en su forma diseminada, o la posibilidad de infección por bacterias intracelulares (*Anaplasma*, *Ehrlichia*...), además, la sepsis por bacterias piógenas también puede debutar con fiebre y citopenias; c) en cuanto a parásitos será necesario descartar infección por malaria, *Toxoplasma* o *Leishmania*.

En el grupo de las enfermedades onco-hematológicas es necesario tener en cuenta la posibilidad de un tumor de órgano sólido con infiltración medular. Respecto a las enfermedades hematológicas, nos encontramos con un gran abanico de posibilidades en un paciente con fiebre, citopenias y esplenomegalia. Será necesario descartar una enfermedad linfoproliferativa (principalmente un linfoma esplénico y la tricoleucemia), la mielofibrosis o un síndrome mielodisplásico.

Aunque menos probable, también debemos pensar en descartar las enfermedades autoinmunes o conectivopatías, principalmente el lupus eritematoso sistémico, la sarcoidosis y con mucha menos frecuencia la artritis reumatoidea como un síndrome de Felty.

Dentro del grupo de las misceláneas, el cuadro clínico podría corresponder con un síndrome de linfohistiocitosis hemofagocítica. Aunque menos probable, tampoco se podría descartar una histiocitosis o la hemoglobinuria paroxística nocturna.

Con este amplio abanico de posibilidades debemos encajar los datos que nos ofrece el paciente para llegar al diagnóstico definitivo. Éste es un proceso paulatino en el que en muchas ocasiones se necesitarán pruebas complementarias específicas.

### Evolución

Durante el ingreso se solicitaron serologías para virus hepatotrópicos, VIH, *Parvovirus B19*, VHS, VH6, lúes y *Bruceella* que resultaron negativas, serologías para CMV y VEB con IgG positiva e IgM negativa, y antígeno urinario para *Leishmania spp* que también fue negativo. Como parte del estudio se solicitó además un TAC toraco-abdominal, destacando únicamente hepato-esplenomegalia moderada sin evidenciarse alteraciones pleuro-pulmonares, mediastínicas, LOES hepáticas ni adenopatías.

Ante estos resultados, se realizó una punción-aspiración de médula ósea siendo inespecífica, donde no se observaron fenómenos de hemofagocitosis, parásitos, displasia, datos de mielofibrosis ni infiltrado celular patológico.

Durante su ingreso en la sala el paciente permaneció en todo momento estable hemodinámicamente, pero con fiebre alta diaria de hasta 40°C de difícil control, siendo el estado general ligeramente afecto cuando permanecía apirético. Se obtuvieron múltiples hemocultivos durante el ingreso siendo todos negativos.

Debido a la fiebre con elevación de enzimas hepáticas y citopenias se decidió iniciar tratamiento empírico con doxiciclina que se retiró a la semana por no evidenciarse mejoría ninguna.

Dada la ausencia de diagnóstico y que el paciente continuaba con fiebre diaria se decidió conjuntamente por los Servicios de Infecciosas, Hematología y Cirugía General, realizar esplenectomía ante la sospecha de síndrome linfoproliferativo esplénico.

Tras la intervención, el paciente comenzó a mejorar, con disminución de la fiebre, mejoría del estado general y recuperación de las citopenias.

El informe de la anatomía patológica del bazo, describía abundantes fenómenos de hemofagocitosis. Tras conocer este dato, se solicitó la realización de PCR para *Leishmania* en bazo siendo ésta positiva.

El paciente fue tratado con anfotericina B liposomal a las dosis habituales (3 ciclos de 5 mg/kg/día separados por 5 días) con muy buena evolución clínica, recuperación total y sin recurrencia tras 2 años de seguimiento.

### Diagnóstico final

Linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) secundaria a leishmaniasis.

### Discusión

La LHH es un síndrome grave que se produce como consecuencia de una excesiva activación del sistema inmune, existiendo una falta de regulación de los macrófagos, los cuales experimentan un aumento de actividad y una disminución de su control por parte de las células NK y los linfocitos T citotóxicos. Con mayor frecuencia afecta a niños recién nacidos o menores de dos años, debido a la presencia de mutaciones genéticas de transmisión recesiva, hablándose de LHH primaria o familiar. En cambio, la LHH secundaria o adquirida suele presentarse en niños mayores o adultos de cualquier edad, desencadenándose por un proceso autoinmune, neoplásico o infeccioso fundamentalmente (tabla 1). No obstante, muchos de estos pacientes presentan un defecto genético heterocigoto y no desarrollan este síndrome hasta que aparezca dichos desencadenantes.

La presentación clínica se caracteriza por un síndrome febril prolongado con hepatoesplenomegalia y citopenias, aunque progresivamente suele producir afectación multiorgánica.

La incidencia se estima en 1.2 casos/millón de individuos/año, aunque probablemente sea una cifra subestimada. Su baja incidencia y el cuadro de presentación clínico y analítico inespecífico hace que se retrase mucho el diagnóstico de esta patología.

Para el diagnóstico se han recomendado unos criterios

<b>INFECCIOSAS/SEPSIS:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Virus: VIH, VHB, CMV, VVZ, VHH-8, VHS, sarampión, gripe, parvovirus.</li> <li>• Bacterias: Brucella, Tuberculosis, Gram negativas (más raro).</li> <li>• Parásitos: Leishmania, Malaria.</li> <li>• Hongos.</li> </ul>
<b>NEOPLÁSICAS:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfomas: células T, anaplásico de células grandes.</li> <li>• Leucemias: linfoblástica de células B, leucemias mieloides.</li> <li>• Sólidas (más raro).</li> </ul>
<b>SISTÉMICAS:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Conectivopatías: Artritis Idiopática Juvenil, Enfermedad de Still del adulto, LES, AR, Esclerosis sistémica, Polimiositis</li> <li>• Sarcoidosis.</li> <li>• Vasculitis: Panarteritis Nodosa.</li> </ul>
<b>INMUNODEFICIENCIAS:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trasplantes: médula ósea, riñón, hígado.</li> <li>• Esplenectomía.</li> </ul>

Tabla 1. causas de linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria.

<b>A. Diagnóstico molecular mediante la detección de mutaciones genéticas:</b> <i>PRF1, UNC13D, Munc18-2, Rab27a, STX11, SH2D1A, o BIRC4</i>
ó
<b>B. Cinco a ocho de los siguientes criterios:</b>
1. Fiebre $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$
2. Esplenomegalia
3. Citopenias (con afectación de 2 ó 3 series en sangre periférica):
Hemoglobina $<9 \text{ g/dL}$
Plaquetas $<100 \times 10^3/\text{mL}$
Neutrófilos $<1 \times 10^3/\text{mL}$
4. Hipertrigliceridemia $>265 \text{ mg/dL}$ y/o hipofibrinogenemia $<150\text{mg/dL}$
5. Hemofagocitos en médula ósea, bazo, ganglios linfáticos o hígado
6. Disminución o ausencia de actividad de células NK
7. Ferritina $>500 \text{ ng/mL}$
8. Elevación CD25 soluble

Tabla 2. Criterios diagnósticos empleados en el "hh-2004 trial".

clínicos/analíticos (criterios HLH-2004 trial) y el estudio genético (tabla 2): fiebre mayor o igual de  $38.5^{\circ}\text{C}$ , esplenomegalia, al menos dos citopenias en sangre periférica, hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia, presencia de hemofagocitos en biopsia de médula ósea, esplénica, linfática o hepática, ferritina  $>500 \text{ ng/mL}$ , y elevación del marcador CD25. Para realizar el diagnóstico son necesarios 5 de los 8 criterios, aunque dada la gravedad y elevada mortalidad del cuadro, se ha propuesto iniciar tratamiento en pacientes que cumplan 3 o 4 criterios clínicos y al menos un marcador inmunológico. Es conveniente recordar que para realizar el diagnóstico no es obligatoria la presencia de fenómenos de hemofagocitosis.

La LHH es una afección progresiva y mortal sin tratamiento, por ello es fundamental establecer, en los casos secundarios, la causa que lo ha producido para poder realizar un tratamiento específico, ya que se ha visto que disminuyendo o eliminando el desencadenante, se puede controlar la

enfermedad y evitar así la administración de un tratamiento quimioterápico agresivo.

La leishmaniasis está descrita como un raro desencadenante del LHH. Hemos realizado una revisión bibliográfica encontrando 56 casos descritos en la literatura médica, de ellos sólo 8 en adultos (1). Las dificultades diagnósticas que presentan el solapamiento clínico de ambas enfermedades y la ausencia de un protocolo terapéutico, dificulta el manejo clínico.

A raíz de varios casos, hemos realizado una revisión de los casos de LHH de adultos diagnosticados en nuestro centro en los últimos 5 años, obteniendo 7 casos de los cuales en 3 (42.9%) se pudo demostrar la *Leishmania spp* como desencadenante. En los 3 casos el tratamiento se realizó con anfotericina B liposomal +/- inmunosupresores, evitando así tratamientos quimioterápicos y en todos ellos se consiguió la curación.

En nuestra serie *Leishmania spp* aparece como la primera causa de LHH, pudiendo ser que en zonas endémicas dicha asociación esté infravalorada. Esto podría ser debido a que en áreas de alta endemidad de *Leishmania spp* a nivel mundial, los recursos socio-sanitarios son escasos. España continua siendo un país endémico para *Leishmania spp*, principalmente la cuenca mediterránea, encontrándose prevalencias de hasta 42,2% (2) en estudios de seroprevalencia en zonas rurales de la provincia de Granada.

Creemos indicado realizar la investigación exhaustiva de dicho parásito en las LHH diagnosticadas en zonas endémicas, debido a que ello llevaría un cambio en el tratamiento y el pronóstico. La realización del antígeno en orina parece ser insuficiente, siendo necesario en caso negativo la investigación directa o por PCR de los reservorios.

**Bibliografía**

1. Rajagopala S, Dutta U, Chandra KS, Bhatia P, Varma N, Kochhar R. Visceral leishmaniasis associated hemophagocytic lymphohistiocytosis-Case report and systematic review. *J Infect* 2008; 56:381-8.
2. Acedo Sanchez C, Martin Sanchez J, Velez Bernal ID, Sanchis Marin MC, Louassini M, Maldonado JA, Morillas Marquez F. Leishmaniasis eco-epidemiology in the Alpujarra region (Granada Province, southern Spain) *Int J Parasitol.* 1996; 26:303–10.
3. Hindupur S. Hemophagocytosis in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hematol* 2005; 80:299-300.
4. Chandrakasan S, Filipovich AH: Hemophagocytic lymphohistiocytosis: advances in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Pediatr* 2013; 163:1253-9.
5. Henter JI, Horne A, Arico M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, Ladisch S, McClain K, Webb D, Winiarski J, Janka G: HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007, 48:124-31.

# Varón de 38 años con fiebre y tumoración axilar dolorosa

López Cárdenas, S; Rubio Marín, P;

Pérez Cortés, S.

Hospital de especialidades de Jerez de la Frontera

Bocanegra Muñoz, C.

Clínica de la Salud. Cádiz.

## Caso clínico

Varón de 39 años, de origen boliviano, domiciliado en Jerez desde 5 años antes, trabajador de la construcción. Sin hábitos tóxicos, alergias ni viajes recientes al extranjero. Antecedentes de dermatitis seborreica en cuero cabelludo. No refería contacto con animales en los últimos meses.

Acudió a su médico de atención primaria por presentar fiebre ( $38-39^{\circ}\text{C}$ ), escalofríos, algún vómito y una tumoración dolorosa en la axila derecha. Se le prescribió tratamiento con AINES. A pesar de ello, la fiebre continuó, aumentando el dolor y el tamaño de la tumoración, por lo que 4 días más tarde acudió a urgencias, donde se le recomendó tratamiento ambulatorio con Amoxicilina/Clavulánico 2000/125 mg cada 12 horas. A pesar de ello, siguió con fiebre y la tumoración axilar creció y se hizo más dolorosa, por lo que acudió de nuevo a urgencias donde se decidió su ingreso.

El paciente presentaba regular estado general. Consciente, orientado y colaborador. Buena hidratación de piel y mucosas. Normotensio. Bien perfundido. La auscultación cardiopulmonar era rigurosamente normal. Abdomen blando, depresible, no doloroso a la palpación; sin crecimientos viscerales palpables. En axila derecha presentaba una tumoración dolorosa a la palpación (figura 1), de forma ovoide



Figura 2. TAC torácico en el que podemos ver adenopatía axilar derecha.

con unos 4 cm de diámetro máximo y signos flogóticos en la piel adyacente. Extremidades inferiores normales. Los análisis efectuados a su ingreso mostraron hemograma y estudio de coagulación normales. Las pruebas bioquímicas eran normales excepto por una PCR de 28,87 mg/dl (normal < 0,5 mg/dl).

Las serologías para VHB, VHC, VHA, *Coxiella burnetti*, *Toxoplasma*, Rickettsias, lúes, VIH, VEB y rubeólica resultaron negativas, al igual que los hemocultivos en pico febril.

La ecografía de partes blandas de la región axilar, mostró una colección polilobulada de 4 cm en axila derecha, con otras imágenes redondeadas muy hipoeucogénicas adyacentes, algunas conservando hilos grasos. Impresión: hidrosadenitis complicada.

## Evolución

El paciente con los hallazgos mostrados en la exploración y pruebas complementarias comenzó tratamiento antibiótico con cloxacilina + ceftriaxona intravenosas siendo sometido a una intervención quirúrgica para drenar la colección axilar visualizada en la ecografía. Se efectuó una incisión superficial que permitió apreciar una tumoración profunda que sugería tratarse de una adenopatía axilar de gran tamaño, por lo que no realizó ningún procedimiento



Figura 1. Conglomerado axilar adenopático.

en esos momentos, sugiriendo el cirujano la conveniencia de completar el estudio del paciente.

Tras la intervención el enfermo continuó con fiebre elevada y dolor intenso en axila derecha, a pesar del tratamiento antibiótico. Ante esta evolución se decidió la realización de una TAC toraco-abdominal (figura 2) que resultó normal, salvo por la presencia de una lesión ocupante de espacio en la axila derecha, de 5 x 3,5 cm, con bordes desdibujados en su aspecto externo. Presentaba zonas hipodensas en su interior y tras la inyección de contraste mostró captación periférica del mismo. Diagnóstico radiológico: adenopatía abscesificada, sin descartar otra patología subyacente. Se observaban además otras múltiples y pequeñas adenopatías adyacentes a la principal.

Ante estos datos, se decidió efectuar una punción aspirativa de la lesión, obteniéndose material purulento. Dos días después la tumoración se fustulizó y drenó de forma espontánea.

### Diagnóstico diferencial

Con el diagnóstico sindrómico de adenopatía axilar supurada se tuvieron en cuenta las siguientes posibilidades diagnósticas:

- Absceso axilar piógeno: generalmente secundario a hidrosadenitis, el germen que más se asocia a este proceso es el *S.aureus* seguido de *S.pyogenes*.
- Infección por micobacterias. Como bien es sabido *M.tuberculosis* es agente causal de adenopatías que hasta en un 10% son supuradas. *M.avium* y *M.scrofulaceum* también pueden causar linfadenitis, siendo frecuentes en el segundo caso la abscesificación y la supuración espontánea.
- *Yersinia pestis* debe ser considerada, pero no es endémica en nuestro medio y aunque el paciente era boliviano, no había viajado fuera de España.
- *Francisella tularensis*, *Bartonella henselae* y *Sporothrix chenckii* son microorganismos que pueden producir cuadros de este tipo, asociándose las dos primeras al contacto con animales. En el interrogatorio dirigido el paciente refirió que su hijo había tenido un cachorro de gato tres meses atrás, habiendo sufrido toda la familia algunos arañazos del mismo.
- *Chlamydia trachomatis* es otra posible causa de adenopatías supuradas, particularmente en la región inguinal. El paciente negó rotundamente haber tenido contactos sexuales de riesgo.
- El Linfoma de Hodgkin produce adenopatías fistulizadas hasta en un 2 % de los casos (variedad esclerosis

nodular), por lo que en un paciente joven con fiebre prolongada y este tipo de adenopatía también debe de considerarse.

- La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto suele aparecer en personas jóvenes con fiebre sin foco aparente y es causa de adenopatías, que pueden ser supuradas.

### Evolución

Se inició tratamiento empírico con Claritromicina 500 mg, un comprimido cada 12 horas con adecuada tolerancia. En los días posteriores la evolución fue adecuada fisulizando y drenando espontáneamente. Se mantuvo tratamiento antibiótico hasta completar 14 días con desaparición de toda sintomatología. En las revisiones posteriores el paciente permanece asintomático y sin nuevos signos o síntomas.

### Diagnóstico final

Se recibieron los resultados de microbiología y anatomía patológica del pus de la adenopatía. La citología era inflamatoria, mientras que los cultivos en medios de bacterias, hongos y micobacterias fueron negativos. Dada la sospecha clínica se efectuó una PCR para *Bartonella henselae* que resultó positiva. Con estos datos se efectuó el diagnóstico final de enfermedad por arañazo de gato. El paciente recibió tratamiento oral con azitromicina 500 mg el primer día y 250 mg los cuatro siguientes. A las 48 horas estaba asintomático y fue dado de alta.

### Discusión

*Bartonella henselae* es un bacilo Gram negativo, de crecimiento lento y difícil de cultivar. Es el agente causal de la enfermedad por arañazo de gato, que recibe su nombre por ser este animal el reservorio más frecuente. La infección por este microbio es más frecuente en los meses de primavera-verano y afecta habitualmente a inmunocompetentes y menores de 20 años. La afección en inmunocomprometidos suele producir una enfermedad grave y diseminada. El contagio suele ser por contacto directo con animales colonizados por esta bacteria, sobre una zona de la piel dañada. Las manifestaciones clínicas aparecen a los 3-10 días tras el contacto en forma de lesión cutánea (lesión de inoculación), que puede ser muy diversa desde pápula a nódulo y que en muchas ocasiones pasa desapercibida. Posteriormente aparece alguna adenopatía en la zona de drenaje del punto de inoculación, las cuales suelen ser muy dolorosas y con signos inflamatorios en la piel supra-yacente. Hasta un 10% de estas adenopatías se fistulizan

y supuran de forma espontánea. Otras menos frecuentes, son hepatomegalia dolorosa (con granulomas necrotizantes en la biopsia), alteraciones oculares (síndrome oculo-glandular de Parinaud y neorretinitis), manifestaciones neurológicas (encefalopatía, mielitis transversa, radiculitis y ataxia cerebelosa), síntomas musculoesqueléticos (mialgias, artralgias) y otras consideradas como atípicas (endocarditis, neumonía, púrpura trombótica trombocitopénica, hipercalcemia...).

El diagnóstico se establece si se cumplen 3 de 4 criterios establecidos que son:

1. Contacto con gatos (sin ser necesario la visualización de la lesión de inoculación).
2. Serología negativa para otros agentes, pus estéril, PCR de *B.henselae* positiva o lesiones en bazo-hígado en TAC.
3. Serología positiva para *B.henselae* >1:64.
4. Biopsia con inflamación granulomatosa o tinción Warthin-Starry.

El tratamiento varía en función del cuadro clínico. En caso de linfadenitis el tratamiento de elección es un macrólido (azitromicina o claritromicina), aunque muchas veces resulta innecesario dada la tendencia que tiene la enfermedad a curar espontáneamente. Si existe enfermedad hepatoesplénica se aconseja tratamiento combinando (rifampicina con azitromicina o gentamicina). En los casos de afectación neurológica y neorretinitis el tratamiento de elección es la combinación de doxiciclina con rifampicina. Dada la baja incidencia de esta enfermedad en nuestro medio y de que se trata de un proceso de curso en numerosas ocasiones indolente, esta entidad es rara en la práctica clínica diaria. Su forma de presentación más habitual (adenopatía dolorosa y supurada), es infrecuente en otros procesos, por lo que ante este tipo de lesión y el antecedente de contacto con gatos, debe de tenerse muy presente esta posibilidad diagnóstica. Es fundamental establecer un diagnóstico sindrómico, ya que como en este caso, permite reducir considerablemente las opciones diagnósticas, al ser escasas las causas de esta clase de adenopatías.

Como en tantas ocasiones hay que destacar la importancia de una buena historia clínica, ya que nos puede aportar datos que permitan el diagnóstico. Numerosas ocasiones los pacientes no aportan espontáneamente información de utilidad, por no considerarla relacionada con el cuadro clínico (recordemos que el paciente no refirió a su ingreso contacto con animales, un antecedente fundamental en el caso y que no fue conocido hasta que se le preguntó de forma dirigida).

### Bibliografía

1. Cruz Arnés M, Vila Álvarez J, Saá Requejo C, Muñoz García JC. Enfermedad por araño de gato. Revista Centro de Salud. 2001; 9:152-5
2. Koehler JE, and Duncan LM. Case 30-2005: A 56-Year-Old Man with Fever and Axillary Lymphadenopathy. N Engl J M. 2005 353;1605-13.
3. Lain P. Fraser, MD, DPhil. Suppurative Lymphadenitis. Current Infectious Disease Reports. 2009, 11:383-8
4. Julie E. Reznicek, D.O., William J. Mason, M.D., Daniel R. Kaul, M.D., Saint S, and Bloch KC. Avoiding a Rash Diagnosis. N Engl J Med. 2011; 364: 466-71.
5. Wormser GP. Discovery of New Infectious Diseases — Bartonella Species. N Engl J Med. 2007 356;2346-7.
6. Davis BT, Thüm M, and Zukerberg LR. A 31-Year-Old, HIV-Positive Man with Rectal Pain. N Engl J Med. 2006; 354: 284-9.
7. Camille N, Kattie MD. Zoonoses from cats. UpToDate 2010.
8. David H Spach, Sheldon Kaplan L. Microbiology, epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of cat scratch disease. UpToDate 2010.

# Fiebre, ictericia e insuficiencia renal en un varón de 35 años

López Sánchez, MV; García Gómez, MJ;  
Navarro Marín, LJ; Herrero Rodríguez, C.  
Complejo Hospitalario Ciudad de Jaén

## Caso Clínico

Paciente de 35 años, trabajador portuario, que consulta por fiebre de hasta 40°C de seis días de evolución junto a debilidad generalizada, vómitos, dolor abdominal difuso, algún despeño diarreico, oliguria e ictericia. Como antecedentes personales refiere consumir tabaco, cannabis y bebedor (76 gr alcohol/día). No ha realizado viajes al extranjero ni tiene contacto con animales.

En la exploración física al ingreso: Consciente y orientado. T<sup>a</sup> 40°C, TA: 140/70 mmHg. Destaca una marcada ictericia subconjuntival junto con sangrado en mucosa oral. Auscultación cardiorrespiratoria: normal. Abdomen: doloroso a la palpación sin signos de irritación peritoneal. No megalias. Resto de exploración normal.

## Pruebas Complementarias:

- Hemograma: hemoglobina 13.7 g/dl, leucocitos 15000/mm<sup>3</sup> (88% PMN) y plaquetas 35000/mm<sup>3</sup>. Citomorfología periférica: neutrofilia con granulación tóxica, anisopoiquilocitosis discreta, sin esquistocitos.
- Coagulación: actividad de protrombina 70%, fibrinógeno 7.5 g/l.
- Bioquímica: urea 151, mg/dl, creatinina 10 mg/dl, sodio 132 mEq/l, potasio 3.2 mEq/l, creatinfosfocinasa (CPK) 554 U/I, Bilirrubina total 17.04 mg/dl (bilirrubina directa 10,02 y bilirrubina indirecta 7,02 mg/dl), GOT 57 U/l, GPT 53 U/l, GGT 96 U/l, fosfatasa alcalina 80 U/I, proteínas 6,1 g/dl, amilasa 110 U/l, resto normal. PCR 79 mg/l. VSG 88 mm/h.
- Sedimento de orina: microhematuria, nitritos positivos, leve leucocituria, bilirrubina positivo alto.
- Gasometría venosa: pH 7,38, pCO<sub>2</sub> 38mmHg, pO<sub>2</sub> 37 mmHg, BE -2,6.
- Radiografía de tórax y ecografía abdominopélvica: sin hallazgos patológicos.

## Diagnóstico Diferencial

En el diagnóstico diferencial inicial ante un paciente con fiebre e ictericia hay que incluir las causas infecciosas: vía

biliar (colangitis y colecistitis), las hepatitis virales agudas, abscesos hepáticos y las infecciones hepáticas por bacterias, hongos y parásitos. Otra posibilidad son las hepatitis no infecciosas, como la hepatitis alcohólica y la hepatitis isquémica (vasculitis, síndrome antifosfolípido catastrófico). La ecografía abdominal es anodina, muestra una vía biliar no dilatada, lo que excluye la colangitis, colecistitis y los abscesos hepáticos. La elevación de las transaminasas es ligera (no supera en diez veces el valor normal) lo que va en contra de hepatitis vírica aguda y hepatitis isquémica. Aunque el paciente consume alcohol a diario no hay datos que sugieran un consumo excesivo (macrocitosis, arañas vasculares, hipertrofia parotídea, GOT/GPT<2, GGT con ligera elevación). En este contexto de alcoholismo la fiebre puede ser de causa no infecciosa como en la hepatitis alcohólica, pancreatitis aguda o el carcinoma hepatocelular. La amilasa ligeramente elevada, la ecografía normal y la elevación leve de las transaminasas sin un claro predominio de GOT>GPT descartan estos procesos. Presenta una hiperbilirrubinemia mixta sin un patrón definido: ni colestasis (Fosfatasa alcalina normal), ni lesión hepatocelular difusa (las transaminasas no están desproporcionadamente elevadas con respecto a la fosfatasa alcalina).

La asociación de un fracaso renal agudo oligúrico con un sedimento urinario no nefrítico, con riñones de tamaño normal y parénquima íntegro según la ecografía nos indica que se trata de un cuadro prerrenal o parenquimatoso. En este contexto, otra posibilidad diagnóstica es el síndrome hemolítico urémico, pues presenta insuficiencia renal y trombopenia pero no anemia hemolítica ni esquistocitos en el frotis de sangre periférica, ni explicaría la afectación hepática. Otra posibilidad diagnóstica es el síndrome antifosfolípido catastrófico por aparecer compromiso de varios órganos y desarrollo de las manifestaciones clínicas en una semana, pero es un cuadro que se presenta con una mayor frecuencia en mujeres (72%) en el contexto de un síndrome antifosfolípido primario o secundario a un lupus eritematoso sistémico.

Las infecciones hepáticas por hongos son poco probables por no tratarse de un paciente inmunodeprimido ni neutropénico. El no haber realizado viajes al extranjero hace poco probable la infección por trematodos hepáticos como *Clonorquiasis*, *Fasciola hepatica* y *Opistorquiasis*.

Ante los hallazgos de fallo hepático y renal, trombopenia, fiebre y hemorragia se sospecha un cuadro infeccioso con repercusión sistémica.

El fracaso renal agudo con cifras de potasio normales, la elevación de la isoenzima muscular de la creatinfosfocinasa, (en ausencia de traumatismo, ejercicio físico o inyección intramuscular reciente) y la presencia de hemorragias junto a un ambiente epidemiológico concreto (trabajador portuario) sugieren el diagnóstico de leptospirosis.

El no haber realizado viajes al extranjero excluye otros cuadros infecciosos como Hantavirus, Dengue y Paludismo que comparten síntomas y patrones endémicos similares con la leptospirosis. Otra enfermedad a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial es la rickettsiosis que puede imitar la leptospirosis.

### Evolución

El paciente ingresó en la Unidad de Cuidados Intensivos, durante las primeras 48 horas, evolucionando de forma favorable con diuréticos, antibioterapia empírica y transfusión de plaquetas.

Los hemocultivos, urocultivo y coprocultivo fueron negativos. Se realizaron serologías frente a citomegalovirus, herpes, toxoplasma, varicela, virus de Epstein-Barr, rickettsias, *Borrelia burgdorferi*, *Coxiella burnetti*, VIH, *Yersinia pseudotuberculosis* y *enterocolitica* 0:3 y 0:9 que fueron negativas o infección pasada. Virus de la hepatitis: VHA IgM negativo, HbsAg negativo, Anti Hbc negativo y Anti VHC negativo. Evolucionó de forma favorable en planta con antibioterapia de amplio espectro (meropenen, metronidazol y doxiciclina) con normalización de la función renal y de las cifras de plaquetas, con bilirrubina y transaminasas en descenso progresivo. A su alta el paciente se encontraba asintomático y se mantuvo tratamiento domiciliario con doxiciclina. Se envió muestra al centro de referencia para leptospirosis con resultado de IgM positivo.

### Diagnóstico final

Leptospirosis icteroazoémica o enfermedad de Weil.

### Discusión

La leptospira es una espiroqueta aerobia y dotada de movimiento, gram negativa. Se conocen dos especies *Leptospira interrogans* y *Leptospira biflexa*. *L.interrogans* es la única especie que causa leptospirosis, siendo una zoonosis de distribución mundial, infectando a más de 60 especies de mamíferos. La incidencia no se conoce con precisión aunque la

Organización Mundial de la Salud ha estimado que ocurren entre cuatro y cien casos por cada 100000 habitantes anualmente. Los reservorios más importantes son mamíferos pequeños que pueden transmitir la infección a los animales domésticos y a los humanos. Los seres humanos se infectan de forma ocasional a través del contacto directo o indirecto con animales infectados, la epidemiología de la infección humana está determinada por la naturaleza de estos contactos, ya que la transmisión interhumana, aunque posible, es extremadamente rara. El contacto directo con animales o el contacto indirecto a través del agua o el suelo contaminado pueden transmitir la infección al ser humano, aunque la transmisión por contacto indirecto es lo más común. Son frecuentes las exposiciones ocupacionales (matarifes, granjeros, veterinarios) y las exposiciones recreativas (nadadores, personas que acampan y pescadores). Las leptospiras atraviesan la piel a través de heridas o abrasiones, pero también parecen capaces de atravesar la piel intacta, y ciertamente atraviesan las mucosas sanas. La mayoría de los pacientes tienen la forma leve y anictérica de la enfermedad (90%) y entre el 5 y 10% de los que cursan con leptospirosis presentan la forma clásica, conocida fiebre icteroazoémica o enfermedad de Weil, caracterizada por signos de afectación hepática, renal y vascular. En la enfermedad de Weil la afectación hepática tiene algunas peculiaridades: aunque existe ictericia no hay evidencia de destrucción hepatocelular y la concentración de transaminasas rara vez supera las 200 U/l. La bilirrubina habitualmente se mantiene cerca de 20 ng/dl y es de predominio directo. La leptospira causa una forma única de insuficiencia renal aguda hipopotasémica, cuya característica principal es la alteración en la reabsorción proximal de sodio. La aparición de oliguria es un elemento de mal pronóstico.

Las manifestaciones más frecuentes de la forma icterica icteroazoémica son: insuficiencia renal (79%), ictericia (70%), trombocitopenia (50-65%), elevación de transaminasas (56%), meningitis (23%) y manifestaciones hemorrágicas (11,6%). La sufusión hemorrágica subconjuntival de estar presente es muy sugestiva de infección por leptospira pues raramente aparece en otros cuadros infecciosos. La mayoría de casos de leptospirosis son de leves a moderados. Sin embargo, pueden aparecer complicaciones que empeoran el pronóstico (insuficiencia renal, uveítis, hemorragia, síndrome de dificultad respiratoria aguda con hemorragia pulmonar, miocarditis y rabdomiolisis).

Las anomalías de laboratorio incluyen anemia, trombocitopenia, leucocitosis con neutrofilia y un incremento característico en el nivel de creatinfosfocinasa, el cual puede aparecer precozmente.

El diagnóstico temprano resulta esencial puesto que el tratamiento antibiótico logra mejores resultados si se administra al comienzo de la enfermedad. La falta de una prueba diagnóstica adecuada constituye el principal obstáculo para el diagnóstico precoz y la vigilancia epidemiológica. El diagnóstico de certeza requiere el aislamiento de leptospiras en sangre, orina o LCR. Las muestras de sangre y LCR son en general positivas durante los primeros 10 días de la enfermedad. El hemocultivo es poco sensible (aislamiento del microorganismo con éxito entre un 5% y un 50% de los casos). Los cultivos de orina son positivos en la segunda semana de la enfermedad y siguen siendo positivos para un máximo de 30 días después de la resolución de los síntomas. Sin embargo, el método diagnóstico más común es la serología. La aglutinación microscópica o prueba de microaglutinación (MAT) es el método más fiable y muchos la consideran como una técnica de referencia, con elevada sensibilidad y especificidad en humanos (92 y 95%, respectivamente) pero presenta ciertas limitaciones, no siendo útil para detectar la infección antes del séptimo día de evolución. Además el rendimiento diagnóstico de las pruebas serológicas resulta todavía más limitado en regiones de alta endemidad, puesto que los anticuerpos producidos en respuesta a una infección pueden permanecer detectables durante años tras la exposición. Las técnicas moleculares tales como PCR en tiempo real y la amplificación isotérmica mediada por LOOP (LAMP) se han desarrollado para el diagnóstico pero no están ampliamente disponibles, aunque son prometedoras para el diagnóstico rápido y preciso.

En cuanto al tratamiento en los casos de leptospirosis grave en adultos hospitalizados la penicilina (1.5 millones de unidades por vía intravenosa cada seis horas), doxiciclina (100 mg dos veces al día intravenosa) y cefalosporinas de tercera generación son de elección (ceftriaxona 1-2 g una vez al día o cefotaxima 1 g cada seis horas). La duración del tratamiento de la enfermedad severa es generalmente siete días. En los casos más graves puede ser necesario tratamiento renal sustitutivo, soporte ventilatorio y transfusión de hemoderivados. No está claro que el tratamiento antibiótico reduzca la mortalidad pero sí disminuye la probabilidad de progresión de la enfermedad a la forma severa.

La leptospirosis ha emergido como una enfermedad infecciosa, entre tantas que hoy afectan al hombre. Tiene una incidencia creciente y es sub-diagnosticada dentro de los síndromes febris, sépticos e ictericos de otras etiologías. En los países industrializados constituía tradicionalmente una enfermedad ocupacional pero en la actualidad afecta también a adeptos del ecoturismo, viajeros y deportistas que participan en actividades recreativas en medios rura-

les, silvestres o exóticos. Siendo una patología que tratada oportunamente favorece la evolución del paciente, por lo que debe contemplarse en el diagnóstico diferencial de síndromes sépticos con ictericia. Y que requiere un alto índice de sospecha basado en la exposición epidemiológica y las manifestaciones clínicas, ya que los hallazgos clínicos y de laboratorio son inespecíficos.

### Bibliografía

1. Rojas A Gloria, Kong C Jorge, Donoso F Alejandro, Prado D Priscilla. Una causa infrecuente de falla renal aguda e ictericia. Leptospirosis: caso clínico y revisión de la literatura. Rev. chil. pediatr. [revista en la Internet]. 2001 Mayo; 72: 230-234. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0370-41062001000300008&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062001000300008&lng=es).
2. Abdulkader RCRM, Seguro AC, Malheiro PS, Burdmann EA, Marcondes M. Peculiar electrolytic and hormonal abnormalities in acute renal failure due to leptospirosis. Am J Trop Med Hyg. 1996;54:1-6.
3. Levett PN. Leptospirosis. Clin Microbiol Rev. 2001;14:296-326.
4. Dupouey J, Faucher B, Edouard S, Richet H, Kodjo A. Human leptospirosis: An emerging risk in Europe?. Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases 2014; 37: 77-83.
5. Dupont H, Dupont-Perdrizet D, Perie JL, Zehner-Hansen S. Leptospirosis: prognostic factors associated with mortality. Clin Infect Dis. 1997;25:720-4.
6. Schreier S, Doungchawee G, Chadsuthi S, et al. Leptospirosis: current situation and trends of specific laboratory tests. Expert Rev Clin Immunol 2013; 9:263-80.
7. Suputtamongkol Y, Niwattayakul K, Suttinont C, et al. An open, randomized, controlled trial of penicillin, doxycycline, and cefotaxime for patients with severe leptospirosis. Clin Infect Dis 2004; 39:1417-24.
8. Rossi A. Síndrome Antifosfolípido Catastrófico. Hematología. 2014;18:40- 7.
9. Campistol J, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa M, Grinyo J, et al. Actualización en Síndrome Hemolítico Urémico atípico: documento de consenso. Nefrología 2013; 33: 27-45.

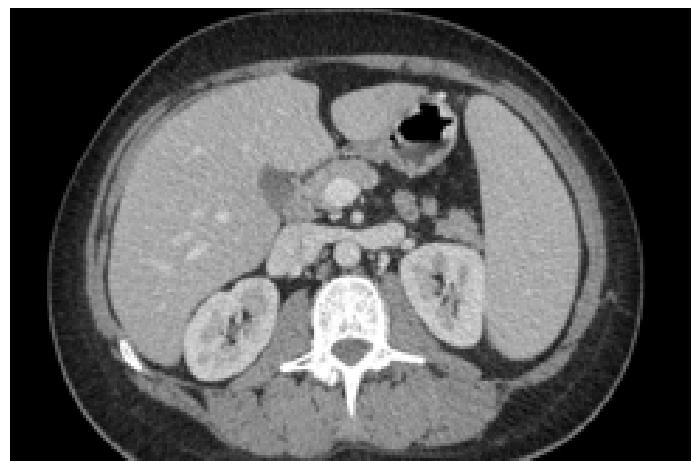
# Varón con fiebre, esplenomegalia y pancitopenia

Paniagua García, M; Palacios Baena, ZR;  
Martínez Pérez-Crespo, PM; Valiente Méndez, A.  
Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío. Sevilla.

## Caso Clínico

Varón de 41 años, sin reacciones adversas a medicamentos conocidas, fumador de 6 cigarros diarios, niega otros tóxicos. Como antecedentes personales destacan una depresión tras el fallecimiento de sus padres, y disfunción erétil sin causa orgánica. Ha sido intervenido de fistula perianal y de osteosíntesis de tobillo por accidente. No realiza tratamiento de forma habitual. Procedente de una zona rural, en contacto con ganado, perros y gatos. Niega consumo de productos no pasteurizados, así como viajes recientes, piquaduras y contactos sexuales de riesgo. Antecedentes familiares: padre fallecido a consecuencia de cáncer de colon. El paciente acude a Urgencias por fiebre de hasta 40°C, cefalea e intensa astenia, de cinco días de evolución, sin otra sintomatología acompañante. A la exploración, hemodinámicamente estable, taquicárdico y presenta hepatomegalia dolorosa. No afectación cutánea ni articular. En el control analítico se evidencia pancitopenia: Hemoglobina (Hb) 12.8 mg/dl, leucocitos 3.910/mm<sup>3</sup>, plaquetas 43.000/mm<sup>3</sup> (Normal: 150.000-450.000), aumento de transaminasas: aspartato aminotransferasa -AST- 297 U/L (N:0-37), alanina aminotransferasa -ALT- 354 U/L (N: 0-40), lactato deshidrogenasa (LDH) 1536 U/L (N: < 460) y proteína C reactiva (PCR) 220 mg/L (N: 1-4). Función renal e iones con valores dentro de la normalidad. Se extraen hemocultivos seriados, urocultivos, y serologías. La radiografía de tórax sin imágenes de condensaciones. La ecografía abdominal muestra el bazo en el límite superior de la normalidad (12.7 cm). Ante la sospecha de zoonosis habida cuenta de los antecedentes recogidos en la historia clínica, se inicia tratamiento con doxiciclina. Durante el ingreso la fiebre fue bien tolerada, disminuyendo progresivamente, hasta presentar únicamente un episodio diario, sin sudoración. No se produjeron episodios de sangrado ni se evidenciaron hematomas. Los hemocultivos fueron repetidamente negativos, también resultó negativo el urocultivo.

En las serologías, se constata una infección pasada por citomegalovirus (CMV) y por virus de Epstein-Barr (VEB), virus hepatotropos negativos. *Coxiella burnetii*, *Bartonella quintana* y *B. henselae*, *Leptospira* spp., *Rickettsia* spp., *Bruceella* sp., *Toxoplasma gondii* negativos y pendientes parvovirus

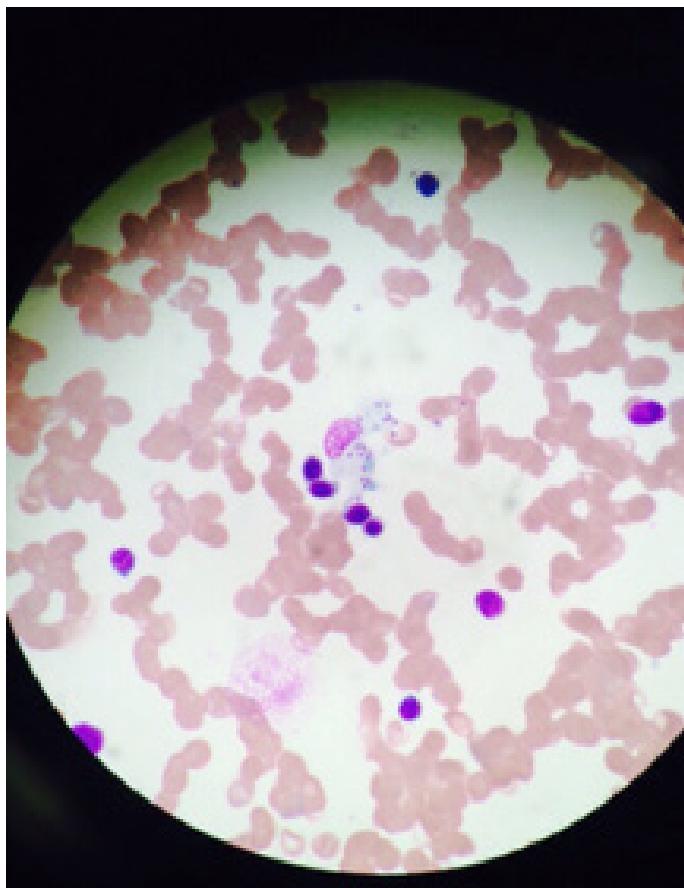


TAC de abdomen.

B19, y también 2<sup>a</sup> serología. Antígeno palúdico y tinción Giemsa negativos. Se solicitó serología frente a *Leishmania* spp, pero ante la falta de disponibilidad en el laboratorio de Microbiología ésta no llegó a realizarse.

Para el diagnóstico del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se realizó tanto serología como determinación cuantitativa de la carga viral, y ambos resultaron negativos. Se solicitan Mantoux e interferón gamma (IFN-gamma), que resultaron negativos. En el estudio microscópico de muestras teñidas con los colorantes de Ziehl-Neelsen no se evidenciaron bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR), y el cultivo de micobacterias obtenido en este momento fue también negativo tras el periodo de estudio de 46 días. En el siguiente control analítico, se evidencia mejoría tanto de las transaminasas como de los parámetros inflamatorios. Los reticulocitos fueron de 3.04% (N: 0.5-1.5), lo que orienta hacia un origen periférico de la anemia. El test de Coombs directo fue positivo, lo que sugiere anemia hemolítica. En el frotis de sangre periférica, no se observan alteraciones morfológicas que orientasen hacia el origen de la pancitopenia, por lo que se contacta con Hematología. Se realiza tanto aspirado como biopsia de médula ósea, se solicitó estudio directo citohistoquímico, junto con tinciones y cultivo para descartar infección por micobacterias, leishmaniasis y *Brucella*; no informándose la presencia de anomalías en la tinción ni en la citometría.

Durante el tiempo de ingreso el paciente permanece asintomático, salvo por la presencia de episodios aislados bien



Amastigotes de *Leishmania* spp.

tolerados de fiebre sin sudoración que ceden con antitérmicos, y se encuentra hemodinámicamente estable. Se consensua con el paciente continuar el estudio de modo ambulatorio.

Sin embargo, el paciente reingresa pasados 3 días por persistencia de la fiebre a pesar de tratamiento antipirético, el síndrome febril que empieza a ser mal tolerado. La exploración física fue anodina, y en el control analítico persiste la pancitopenia. En el TAC de tórax y abdomen realizado se evidencian pequeñas adenopatías mediastínicas de carácter inespecífico, esplenomegalia ligera (13.6 cm) y adenopatías retrocrurales y periaórticas. Se repite la biopsia de médula ósea, en la que se aprecia una escasa representación de la serie mieloide y megacariocitos displásicos, con fibrosis leve. La citología descarta infiltración linfomatosa. Se solicita estudio autoinmune, inicialmente los anticuerpos anti músculo liso y los anticuerpos antinucleares (ANA) fueron positivos (patrón nucleolar 1/160), posteriormente se fueron normalizando. El proteinograma y los marcadores tumorales fueron normales. Se constata elevación tanto de los triglicéridos (TG) 211 mg/dl ( $N < 150$ ) como de la ferritina, 4190 ng/ml ( $N$  12-300 en varones).

El paciente desarrolla un cuadro de ictericia, presen-

tando empeoramiento de la función hepática: GOT y GPT  $> 1000$  U/l, Bilirrubina total 8-16 mg/dl ( $N$ : 0.0-1.0) a expensas de la fracción directa, lactato deshidrogenasa (LDH), fosfatasa alcalina (FA) y gamma glutamil transpeptidasa (GGT) elevadas.

Se realiza biopsia hepática transyugular, donde se evidencia necrosis submasiva de origen probable tóxico, además de abundante pigmento férrico en las células de Kupffer. En este contexto se solicita resonancia magnética hepática, donde se aprecia moderada sobrecarga de hierro, sin imágenes de masas. La muestra hepática se tiñe con tinción de Rojo Congo, que fue negativa.

#### Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial que se plantea ante un varón joven con fiebre elevada de origen comunitario, pancitopenia y alteraciones hepáticas, debe incluir fundamentalmente patología de causa infecciosa como la que se detalla, y máxime en nuestro medio: bacterianas: zoonosis, infecciones por micobacterias tuberculosas y no tuberculosas; parásitos (malaria y leishmaniasis), virales (VIH, virus hepatotropos, parvovirus B19). Por otro lado, enfermedades hematológicas con invasión maligna de MO (mielofibrosis, leucemia, linfoma) o síndromes mielodisplásicos. También entraría en el diagnóstico diferencial el síndrome hemo-fagocítico, además de otras hepatopatías y enfermedades autoinmunes. Siempre se debe incluir en el diagnóstico diferencial posibles efectos tóxicos farmacológicos o de agentes químicos (citotóxicos, benzeno, antiepilepticos...). Se plantean además enfermedades infiltrativas, como la enfermedad de Gaucher, hemocromatosis o amiloidosis, como causas potenciales de esplenomegalia.

#### Evolución

Se repitieron las serologías, que resultaron positivas para IgG e IgM de parvovirus B19, resto negativas.

Dada la persistencia de la pancitopenia, se repite el estudio de médula ósea, donde se aprecia hemofagocitosis: proliferación de histiocitos de morfología normal con intensa actividad fagocítica de células hemopoyéticas. No se evidencian parásitos.

Se confirma el diagnóstico de síndrome hemo-fagocítico, atendiendo a los siguientes criterios: fiebre, citología compatible, esplenomegalia y citopenias en las tres series. En el estudio de médula ósea no se aprecia la presencia de parásitos ni otros microorganismos. Se postula en este momento como posible causante, la reactivación de una infección por parvovirus B19 evidenciada en la serología.

Dada la mala evolución clínica del paciente, con empeoramiento de la función hepática, se acepta por el Servicio de Hematología, iniciándose tratamiento quimioterápico para el SHF con Etopósido y Dexametasona, según esquema de Protocolo HLH-94. Tras primer ciclo de quimioterapia se produce una mejoría de los parámetros hepáticos, hasta llegar a una normalización completa, por lo que no fue necesario añadir ciclosporina.

Dos meses más tarde, el paciente recibe el alta de Hematología, para seguimiento en consultas externas. Sin embargo, dada la persistencia de fiebre y pancitopenia, y a pesar de no estar incluido dentro del protocolo de actuación ante un síndrome hemofagocítico, se repite estudio de médula ósea, y en la citología se aprecian amastigotes de *Leishmania* spp., con ausencia de hemofagocitosis. Ante esta circunstancia, y para datar la cronología de la leishmaniasis, se utiliza una muestra del paciente de la seroteca del laboratorio de Microbiología, correspondiente al primer ingreso, y dado que ya está disponible la técnica, se solicita serología frente a *Leishmania* spp. Ésta resultó ser positiva, lo que nos indica que el paciente ya estaba infectado por *Leishmania* spp. al comienzo del cuadro, a pesar de no haberse documentado en los repetidos estudios de médula ósea.

### Diagnóstico final

El diagnóstico final es de síndrome hemofagocítico secundario a leishmaniasis visceral (LV) en un paciente inmunocompetente, que secundariamente desarrolla una hepatitis aguda con necrosis submasiva e insuficiencia hepática aguda.

### Discusión

El síndrome hemofagocítico (SHF) linfohistiocitosis hemofagocítica es una enfermedad autoinmune caracterizada por una activación incesante de linfocitos T (especialmente CD8+) y macrófagos. Aunque es más frecuente en pacientes pediátricos, en los que se considera enfermedad hereditaria, el 40% de los casos aparece en adultos, con una incidencia de 1/800.000 personas/año, afectando especialmente al sexo femenino (razón varón:mujer 1:7). La edad media al diagnóstico 50 años.

De acuerdo a la etiología, diferenciamos SHF primario o genético, y secundario o adquirido. En adultos la gran mayoría acontecen por confluencia de factores externos desencadenantes y enfermedades predisponentes de base. La clínica de sospecha es inicialmente inespecífica, por lo que puede pasar desapercibida. Cursa con fiebre elevada, mantenida y no filiada, junto con afectación de varios ór-

ganos (en nuestro paciente el hígado) y pancitopenia. Para su diagnóstico, se utilizan los Criterios HLH-2004, tienen que cumplirse cinco de los siguientes ocho: 1.Fiebre; 2.Esplenomegalia; 3.Citopenias de al menos dos líneas celulares; 4. Hipofibrinogenemia o hipertrigliceridemia; 5.Hiperferritinemia; 6.Aumento de los niveles de receptor soluble de interleukina 2 (IL-2); 7.Visualización de hemofagocitosis en médula ósea; 8. Ausencia o disminución de la actividad de células NK.

El Gold Standard es el estudio de médula ósea: el aspirado resulta positivo en el 84% de los casos, siendo la biopsia menos efectiva (64%), pero permite descartar una neoplasia hematológica de base. La hemofagocitosis puede no detectarse durante el curso de la enfermedad, ya que puede estar ausente en las fases iniciales o cuando existe diseritropoyesis. Por tanto en casos de sospecha es necesario repetir el estudio.

Es obligatorio en todos los pacientes buscar el agente infeccioso desencadenante, siendo las más frecuentes las infecciones víricas, especialmente: VEB (50% de casos), virus de herpes simple -VHS- (2/3), CMV (8%). Se han descrito casos relacionados con virus de la hepatitis A, parvovirus B19 y los virus de la gripe. La mitad de las infecciones bacterianas se producen por TBC, siendo menos frecuentes *Rickettsia* spp., *Staphylococcus* spp. y *E. coli*. Por último, se han descrito SHF desencadenados por parásitos y hongos como en el caso de leishmaniasis, malaria, histoplasmosis y toxoplasmosis.

La leishmaniasis visceral (LV) o kala-azar, constituye una causa curable de SHF. Se trata de una zoonosis provocada por parásitos del género *Leishmania* spp., transmitida a través de la picadura del flebotomo, díptero de la familia Psychodidae y subfamilia Phlebotominae. *Leishmania* spp. sobrevive en el huésped vertebrado como amastigotes intracelulares. La especie principal responsable es *Leishmania infantum*, endémica del Mediterráneo, cuyo principal reservorio es el perro. El período de incubación puede llegar a ser desde 2 semanas hasta 18 meses. La población en riesgo son fundamentalmente los lactantes y niños (edad media tres años), y los sujetos inmunodeprimidos.

La clínica de la LV es similar al SHF: fiebre, hepatomegalia y pancitopenia, por lo que a veces puede resultar difícil diferenciarlos. La hepatitis severa es una manifestación extremadamente rara.

El SHF asociado a Leishmaniasis visceral es una entidad rara (se han descrito 30 casos en la literatura), indistinguible de otros SHF, pero siempre hay que tenerlo en consideración para evitar tratamientos innecesarios, que pueden resultar perjudiciales. Éste es el caso de nuestro paciente, tratado con quimioterapia hasta el aislamiento de *Leishmania* spp. en médula ósea.

El diagnóstico se basa en demostrar la presencia de parásitos en las células del sistema retículoendotelial, utilizando la tinción de Giemsa. Se aconseja la biopsia de médula ósea, aunque no es infrecuente que los amastigotes de *Leishmania* spp. no aparezcan hasta fases más tardías de la enfermedad: se han descrito entre un 46% y un 78% de falsos negativos en biopsias de médula ósea, ya que la sensibilidad varía en función de la carga parasitaria. La biopsia esplénica tiene una sensibilidad de hasta el 98%, pero el riesgo hemorrágico, dado el estado de hipocoagulación y trombopenia, es elevado. La PCR de la muestra de médula ósea presenta 100% de sensibilidad para *Leishmania* spp. La serología tiene importante valor diagnóstico en el paciente inmunocompetente, pero tiene menor sensibilidad en el inmunodeprimido. Los cultivos de sangre periférica o de médula ósea también permiten llegar al diagnóstico.

El tratamiento de la LV es complejo, ya que tanto el fármaco como la dosis y duración varían en función de la región endémica. A pesar de concluir el tratamiento recomendado, algunos pacientes sufren recaídas (especialmente los primeros seis meses), por lo que es recomendable un seguimiento prolongado. En los países mediterráneos, el fármaco de elección es la anfotericina B (AmB) liposomal, con régimen terapéutico de 3-5 mg/Kg/día intravenoso (iv) los días 1 a 5, 14 y 21. La evolución clásica con tratamiento es la obtención de apirexia dentro de las 24-48 horas siguientes, mejoría rápida del estado general y normalización de la trombopenia en la primera semana. Una vez que la enfermedad aparece, es mortal sin tratamiento. Con respecto al tratamiento del SHF secundario a LV, se han propuesto diferentes esquemas terapéuticos, pero no existen protocolos específicos estandarizados. En ausencia de recaída o de resistencia, los compuestos de antimonio pentavalente suponen el tratamiento de referencia. La posología recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) es de 20 mg/kg/día durante 28 días, prefiriendo la vía intramuscular para evitar toxicidad. La anfotericina B liposomal (3-5 mg/Kg/día iv) constituye el tratamiento alternativo. Es muy importante garantizar las medidas de apoyo vital (transfusión de hemoderivados, heparina profiláctica...) y la eliminación de factores desencadenantes. La inmunoglobulinas polivalentes han demostrados ser útiles en los SHF postinfecciosos.

El tratamiento precoz y agresivo con terapia inmunosupresora es crucial, a pesar de los posibles efectos adversos. Los glucocorticoides se suelen usar como tratamiento inicial, independientemente de la causa. Se prefiere el uso de dexametasona si existe afectación del sistema nervioso central (SNC). La ciclosporina se utiliza como tratamiento de inducción, aunque también son eficaces los inhibidores de

la calcineurina, metotrexato o ciclofosfamida. Existe poca evidencia por el momento con respecto al uso de recambio plasmático y factores biológicos.

En cuanto a la quimioterapia, se sigue el Protocolo LHH-94 (dexametasona, etopósido y metotrexato si afectación del sistema nervioso central). Si no hay remisión se podría valorar transplante de progenitores hematopoyéticos.

A pesar de que nuestro paciente presentara infección coexistente parvovirus B19, se llegó a la conclusión que la causa del SHF había sido una infección por *Leishmania* spp., no documentada en el estudio de médula ósea hasta inmunodepresión por quimioterapia, pero ya presente en las fases iniciales del cuadro, atendiendo a los resultados de la serología. Dado que tanto IgG como IgM del parvovirus B19 resultaron positivas, se piensa en una posible reactivación de parvovirus, no responsable del SHF. No disponemos en nuestro laboratorio de técnicas de PCR cuantitativas para parvovirus B19.

**Bibliografía**

1. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA. Adult haemophagocytic syndrome. Lancet. 2014; 383: 1503–16.
2. Sebastian F, Bode N, Bogdan C, Beutel K, Behnisch W, Greiner J et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Imported Pediatric Visceral Leishmaniasis in a Nonendemic Area. The Journal of Pediatrics. 2014; 165:147-53.
3. Oudaina W, Assini K, El Ouardi M, Tligui H. Severe macrophage activation syndrome following visceral leishmaniasis in a child. Médecine et Santé Tropicales. 2014; 24: 221-3.
4. Karrasch M, Felber J, Keller PM, Kletta C, Egerer R, et al. Primary Epstein–Barr virus infection and probable parvovirus B19 reactivation resulting in fulminant hepatitis and fulfilling five of eight criteria for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Int J Infect Dis. 2014; 28: 143-6.
5. Rosado F, Kim AS. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, an Update on Diagnosis and Pathogenesis. Am J Clin Pathol. 2013; 139: 713-27.
6. Visentin S, Baudesson de Chanville A, Loosveld M, Chambost H, Barlogis V. Infantile visceral leishmaniasis, an etiology of easily curable hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome [Article in French]. Arch Pediatr. 2013; 20: 1225-9.
7. Bouguila J, Chabchoub I, Moncef Y, Mlika Y, Saqrhouni F, Boughamoura L, Essoussi AS. Treatment of severe hemophagocytic syndrome associated with visceral leishmaniasis [Article in French]. Arch Pediatr. 2010; 17:1566-70.
8. Mathur P, Samantaray JC, Samanta P. Fatal Haemophagocytic syndrome and hepatitis associated with visceral leishmaniasis. Indian J Med Microbiol. 2007; 25:416-8.

# Fiebre y síndrome constitucional en mujer joven inmunocompetente

Chacón Mora, N; Rodríguez Torres, P;  
Calderón Cabrera, C; Aguilar Guisado, M.  
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

## Caso clínico

Presentamos el caso de una mujer de 36 años que ingresó por fiebre y síndrome constitucional de tres meses de evolución. No presentaba antecedentes médicos de interés, salvo tabaquismo. En mayo de 2009 acudió a su médico de atención primaria por fiebre vespertina de hasta 38.5°C acompañada de astenia, anorexia y pérdida de peso. Se realizó un hemograma y una bioquímica que mostraron pancitopenia e hipertransaminasemia moderada, serologías para virus hepatotropos, CMV, VEB y *Borrelia* spp. que fueron negativas, salvo inmunoglobulina G de VEB positiva, y ecografía abdominal donde se apreciaba hepato-esplenomegalia. Fue diagnosticada inicialmente de síndrome mononucleósico y se prescribió tratamiento sintomático. Tras varias semanas no presentó mejoría clínica y en sucesivos hemogramas se objetivó pancitopenia progresiva por lo que se derivó a nuestro centro a principios de agosto de 2009.

A su ingreso presentaba aceptable estado general, con pálidez cutánea. Se encontraba eupneica, afebril y normotensa. La exploración de la cavidad oral y la auscultación cardiopulmonar era normal. El abdomen era doloroso a la palpación en ambos hipochondrios, palpándose hepatomegalia de 6 cm por debajo del reborde costal y esplenomegalia de 9 cm. No tenía edemas ni adenopatías periféricas.

En el hemograma destacaba una pancitopenia con  $2.27 \times 10^9/L$  leucocitos,  $0.9 \times 10^9/L$  neutrófilos y  $1.2 \times 10^9/L$  linfocitos, hemoglobina de  $100\text{ g/L}$  y  $44 \times 10^9/L$  plaquetas. En el frotis de sangre periférica se observaron algunos dacriocitos y linfocitos activados (fórmula leucocitaria: 30% de linfocitos, 14% de monocitos, 48% de neutrófilos, 7% bandas, 1% metamielocitos). En la bioquímica presentaba unas proteínas totales de  $9.3\text{ g/dl}$ , colinesterasa de  $3187\text{ mU/ml}$  y transaminasas normales. Había una elevación de gammaglobulinas ( $3.7\text{ g/dl}$ , 48.5 %) de tipo policlonal con inmunoglobulina G de  $4160.00\text{ mg/dl}$  e inmunoglobulina M de  $351.00\text{ mg/dl}$ . La beta-2-microglobulina fue de  $3.82\text{ mg/l}$ , la PCR de  $36.5\text{ mg/l}$  y la VSG de  $96.0\text{ mm/h}$ . Se solicitaron serologías para *Leishmania* spp., VIH, virus hepatotropos, *Brucella melitensis*, *Coxiella burnetti*, virus herpes, lúes y *Toxoplasma gondii*.



Imagen 1 y 2. TC abdominal. Hepato-esplenomegalia gigantes.

Varias tandas de hemocultivos fueron repetidamente negativas.

La radiografía de tórax fue normal. Se practicó una TC con contraste intravenoso de cuello, tórax y abdomen en el que se apreciaba hepatoesplenomegalia, con pequeña lesión hipodensa en hígado. No se observaron adenopatías ni otras alteraciones reseñables.

### Diagnóstico diferencial

El abordaje diagnóstico del paciente se planteó con aquellas entidades causantes de fiebre y síndrome constitucional con hepatoesplenomegalia, pancitopenia, hipertransaminasemia e hipergammaglobulinemia policlonal. Entre las posibilidades etiológicas de este síndrome en nuestro medio destacamos:

Causas infecciosas:

- Síndrome mononucleósico: por VEB, CMV, *Toxoplasma gondii*, VIH. Fue el primer diagnóstico que se consideró por su frecuencia y compatibilidad clínica aunque se suele preceder de síntomas faringo-amigdalares.
- Tuberculosis miliar: se presenta típicamente con fiebre y síndrome constitucional de larga evolución con esplenomegalia y leucopenia. Suele producirse en pacientes inmunodeprimidos.
- Leishmaniasis visceral: cursa con fiebre nocturna, hepatoesplenomegalia, adenopatías, infiltración de la médula ósea con pancitopenia e hipergammaglobulinemia policlonal. Es más frecuente actualmente en inmunodeprimidos en nuestro país.
- Brucelosis aguda: cursa con fiebre ondulante y sudoración profusa, síndrome constitucional y artromialgias generalizadas, con adenopatías, hepatoesplenomegalia, anemia y leucopenia.
- Fiebre tifoidea: se presenta con fiebre alta prolongada, dolor abdominal, diarrea o estreñimiento, hepatoesplenomegalia y lesiones cutáneas. Su incidencia en nuestro país es casi anecdótica.
- En otros países y en viajeros de zonas endémicas habría que considerar también la histoplasmosis y paracoccidiomicosis diseminadas y la malaria, que pueden producir fiebre, organomegalias y pancitopenia entre otros síntomas; y la esquistosomiasis hepatoesplénica.

Causas neoplásicas:

- Síndromes linfoproliferativos: pueden debutar con fiebre, adenopatías, esplenomegalia e infiltración de médula ósea con pancitopenia.
- Síndromes mielodisplásicos: se caracterizan por síndrome constitucional, pancitopenia y hemosiderosis aunque no suelen producir fiebre.

Causas inflamatorias:

- Lupus eritematoso sistémico: puede producir fiebre sin focalidad, adenopatías, afectación cutánea y pancitopenia.

- Síndrome hemofagocítico: se manifiesta con fiebre, adenopatías, hepato-esplenomegalia, pancitopenia e hipertransaminasemia.

Enfermedades por depósito:

No suelen producir fiebre ni síndrome constitucional. La enfermedad de Gaucher puede producir hepato-esplenomegalia, dolor y fracturas óseas, anemia y trombocitopenia; y la amiloidosis, hepato-esplenomegalia, proteinuria e hipertransaminasemia.

Evolución

El diagnóstico de sospecha inicial fue de síndrome linfoproliferativo. En primer lugar se realizó un aspirado-biopsia de médula ósea: la citometría no detectó clonalidad B ni otras alteraciones fenotípicas de linfocitos T y NK. La anatomía patológica objetivó una médula ósea hipocelular, sin presencia de fibrosis. Ante la sospecha de linfoma esplénico se decidió realizar esplenectomía diagnóstica y, a la espera del estudio anatomicopatológico, la paciente es dada de alta con tratamiento sintomático para continuar el estudio de forma ambulatoria. Cinco días más tarde reingresa por presentar desde el alta, de forma progresiva, fiebre de hasta 39°C con escalofríos y dolor en hipocondrio derecho. Al tratarse de un síndrome febril postesplenectomía se trató de forma empírica con ceftriaxona y se practicó TC abdominal que descartó complicaciones secundarias a esplenectomía ni cambios respecto al previo. Se recibió el resultado del estudio anatomicopatológico del bazo que mostró hematopoyesis extramedular y un importante infiltrado plasmocelular reactivo sin datos de clonalidad B. Ante la ausencia de diagnóstico de hemopatía maligna con las pruebas realizadas, que orientaban a un proceso reactivo, se replanteó el diagnóstico. Con la sospecha principal de una posible leishmaniasis visceral (fiebre, hepatoesplenomegalia, pancitopenia e hipergammaglobulinemia policlonal) se repitió el aspirado-biopsia de médula ósea en la que, finalmente, se confirmó la presencia de amastigotes de *Leishmania* ssp. Paralelamente se recibió el resultado de los estudios serológicos, siendo positivos para *Leishmania* ssp. con un título de Ig G por IFI de 1/256. Se comenzó tratamiento con ansotericina B liposomal a dosis de 3 mg/Kg con buena tolerancia. Tras las cinco primeras dosis quedó afebril y progresivamente se fueron normalizando los parámetros analíticos. Completó dos dosis de tratamiento ambulatorio consiguiéndose la curación de la enfermedad.

### Diagnóstico final

Leishmaniasis visceral hepato-esplénica.

### Discusión

La leishmaniasis visceral (LV) es una enfermedad producida por protozoos intracelulares estrictos del género *Leishmania* que se transmiten a través de la picadura de la mosca hembra del género *Phlebotomus*. Hay dos tipos de LV que se diferencian en su mecanismo de transmisión: en la LV antropónota el ser humano es el único reservorio de la infección y se observa principalmente en zonas de transmisión de *Leishmania donovani*. En la LV zoonótica la transmisión se produce desde un reservorio animal a un ser humano y predomina en áreas de transmisión de *L. infantum* [1]. En España se trata de una zoonosis causada por la especie *Leishmania infantum* cuyo principal reservorio es el perro doméstico [2].

En Europa la enfermedad se produce predominantemente en niños menores de diez años y en adultos inmunodeprimidos [3], aunque se han descrito casos en sujetos inmunocompetentes en las zonas de mayor prevalencia [2, 4]. Esta enfermedad se extiende por más de 80 países destacando cinco focos epidemiológicos: China, India, Asia Central, Este de África, cuenca Mediterránea y Sudamérica. Alrededor del 90% de los casos ocurren en cinco países: India, Nepal, Bangladesh, Sudán y noreste de Brasil. España es uno de los países más afectados de entre los pertenecientes a la cuenca Mediterránea [1].

La infección es con frecuencia asintomática, y los parásitos permanecen viables de por vida, pudiendo desarrollarse la enfermedad si se produce reactivación debida a inmunosupresión. El inicio de los síntomas suele ser insidioso, manifestándose con fiebre elevada, astenia, anorexia y pérdida de peso progresivas. La replicación del parásito en el sistema reticulo-endotelial produce esplenomegalia con o sin hepatomegalia, adenopatías y pancitopenia, y la activación policlonal de células B conduce a hipergammaglobulinemia policlonal [5].

El diagnóstico definitivo se basa en la visualización directa de amastigotes en un aspirado o biopsia de médula ósea mediante tinción de Giemsa o cultivo. La relativamente baja (50-70%) sensibilidad del estudio de la médula ósea hace aconsejable repetirlo si hay elevada sospecha clínica y la primera muestra es negativa [6]. La sensibilidad es mayor (98%) con una muestra de aspirado del bazo pero el riesgo de sangrado hace que sea poco aconsejable. La detección de antígenos de *Leishmania ssp.* en orina tiene una sensibilidad en torno al 80-90%, sin embargo, no es útil

para el seguimiento al permanecer positiva hasta un año después de la infección aguda al igual que ocurre con la serología [7]. La serología puede ser útil para el diagnóstico. Aunque la especificidad de las técnicas de IFI y ELISA es relativamente baja, cuando utilizan la proteína recombinante rk39, derivada de un antígeno específico de *L. donovani complex*, en lugar de antígenos crudos de promastigotes de *Leishmania ssp.*, la especificidad aumenta al 81% y 89% respectivamente [8]. En nuestro caso el diagnóstico se obtuvo finalmente por visualización directa del parásito en el aspirado y en la biopsia de la segunda médula ósea. La anatomía patológica del bazo no fue diagnóstica al no ser estudiada con la sospecha clínica de leishmaniasis.

El tratamiento de elección en Europa es la anfotericina B liposomal debido a su eficacia y a su perfil de toxicidad, con una tasa de curación del 95% a dosis de 3 mg/Kg durante los días del 1-5 y 10 en pacientes inmunocompetentes [9]. En nuestro caso se administró a 3 mg/kg los días 1 al 5, 14 y 21 (dosis total de 21 mg/kg) según recomendaciones de la FDA [10] lográndose la curación completa. La miltefosina y la paramomicina son alternativas al tratamiento, son activos frente al parásito con buen perfil de toxicidad. Los antimoniales pentavalentes son eficaces pero muy tóxicos, y sólo deben utilizarse si no hay otra alternativa disponible. Las estrategias de control de la enfermedad son diferentes en función del mecanismo principal de transmisión. En nuestro país, al tratarse de una LVZ, la estrategia principal se basa en el control del reservorio canino [3].

El interés de nuestro caso radica en la baja prevalencia de leishmaniasis visceral en pacientes inmunocompetentes en nuestro medio, razón por la cual el índice de sospecha suele ser bajo. Por ese motivo se sospechó como primera posibilidad el síndrome linfoproliferativo. Debido a la baja sensibilidad del aspirado de médula en ausencia de sospecha de la enfermedad, se retrasó el diagnóstico al ser necesaria una segunda muestra.

Bibliografía

1. Delacour H, Roche C, Roche B, Morand C, Koeck JL. A Travel Misadventure – Visceral Leishmaniasis in an Immunocompetent Patient. *JR Army Med Corps.* 2010;156:169-71.
2. Pomara V, Muñoz C, Domingo P. Increased liver enzymes and fever. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2008; 26:667-8.
3. Palatnik-de-Sousa CB, Day MJ. One Health: The global challenge of epidemic and endemic leishmaniasis. *Parasites & Vectors.* 2011; 4:197.
4. Neghina R, Neghina AM, Merkler C, Marincu I, Moldovan R, Iacobiciu I. Importation of visceral leishmaniasis in returning Romanian workers from Spain. *Travel Med Infect Dis.* 2009; 7:35-9.
5. Bañuls AL, Bastien P, Pomares C, Arevalo J, Fisa R, Hide M. Clinical pleiomorphism in human leishmaniases, with special mention of asymptomatic infection. *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17:1451–61.
6. Koubâa M, Mâaloul I, Marrakchi C, Mdaffar M, Lahiani D, Hammami B et al. Hemophagocytic syndrome associated with visceral leishmaniasis in an immunocompetent adult-case report and review of the literature. *Ann Hematol.* 2012; 91:1143-5. DOI: 10.1007/s00277-011-1367-0.
7. Sundar S, Agrawal S, Pai K, Chance M, Hommel M. Detection of leishmanial antigen in the urine of patients with visceral leishmaniasis by a latex agglutination test. *Am J Trop Med Hyg.* 2005; 73: 269-71.
8. Maia Z, Lirio M, Mistro S, Mendes CM, Mehta SR, Badaro R. Comparative study of rK39 Leishmania antigen for serodiagnosis of visceral leishmaniasis: systematic review with meta-analysis. *PloS Negl Trop Dis.* 2012;6(1):e1484.
9. Gradoni L, Soteriadou K, Louzir H et al. Drug regimens for visceral leishmaniasis in Mediterranean countries. *Trop Med Int Health.* 2008;13:1272-6.
10. Meyerhoff A. U.S. Food and Drug Administration approval of AmBisome (liposomal amphotericin B) for treatment of visceral leishmaniasis. *Clin Infect Dis.* 1999 Jan;28:42-8; discussion 49-51.



**SAEI**  
SOCIEDAD ANDALUZA  
DE ENFERMEDADES  
INFECCIOSAS