

garrapatas a las aves, los roedores y mamíferos mayores, y la transmisión entre estadios desde la fase de larva a la de ninfa y la de adulto. En algunas partes de Europa y Rusia, las garrapatas se alimentan de forma activa entre la primavera y el principio del otoño, lo que justifica el nombre de *encefalitis de primavera-verano*.

Después de un periodo de incubación de 7-14 días, la forma europea comienza como una enfermedad febril inespecífica aguda, seguida de una meningoencefalitis en el 5-30% de los casos. La variante del Lejano Oriente causa con más frecuencia encefalitis, con tasas más altas de letalidad y de secuelas. La primera fase de la enfermedad se caracteriza por fiebre, cefalea, mialgia, malestar general, náuseas y vómitos que duran 2-7 días. La fiebre desaparece, pero puede volver 2-8 días después, acompañada de vómitos, fotofobia y signos de irritación meníngea en los niños, y signos encefalíticos más graves en los adultos. Esta fase pocas veces dura más de 1 semana.

No existe tratamiento específico para la ETG y se deben proporcionar cuidados de soporte intensivos (v. cap. 85), incluido el control de las crisis comiciales (v. cap. 611).

El principal factor de riesgo de fallecimiento es la edad avanzada; la mortalidad en adultos es de alrededor del 1%, pero las secuelas son infrecuentes en los niños. La parálisis unilateral transitoria de una extremidad superior es un hallazgo frecuente en los adultos. Entre las secuelas comunes se encuentran fatiga crónica, cefaleas, trastornos del sueño y alteraciones emocionales.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

294.12 Virus Zika

Scott B. Halstead

EPIDEMIOLOGÍA

El virus Zika (ZIK), miembro del género *Flavivirus*, se mantiene en complejos ciclos zoonóticos africanos, extendiéndose de vez en cuando a los ciclos de transmisión urbana de *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*, posiblemente durante un periodo de muchos años (fig. 294.5). Tras el

descubrimiento del virus en África en 1947, se encontraron anticuerpos humanos muy dispersos por toda Asia tropical. Sin embargo, en todos estos lugares, la enfermedad por ZIK en humanos era leve y rara hasta 2007, año en el que hubo un brote de un exantema febril leve en las islas Yap, en el Pacífico occidental. Cuatro semanas después de un brote en Tahití en 2013-2014, se produjo un pequeño brote de síndrome de Guillain-Barré. En 2015, una epidemia masiva en América del Sur se acompañó, según informes focalizados, y particularmente en Brasil, de infecciones por el ZIK en mujeres embarazadas que produjeron fetos o recién nacidos infectados y afectados. La epidemiología de las infecciones por el ZIK es esencialmente idéntica a la de los virus del dengue y del Chikungunya. Los residentes de las zonas urbanas, y concretamente los que carecen de fuentes adecuadas de agua corriente, son los que corren mayor riesgo. El *Aedes aegypti*, el principal mosquito vector, es muy abundante y está muy extendido por toda América Central y del Sur, México y la región del Caribe. Durante la pandemia americana, se descubrió que el ZIK infectaba el tracto reproductor masculino, se secretaba en la orina y la saliva y se transmitía sexualmente. En 2017, la epidemia del ZIK en los trópicos de América pareció disminuir. Durante el periodo 2015-2016, se notificaron un gran número de infecciones por Zika importadas, algunas de ellas en mujeres embarazadas, en Estados Unidos y en otros países desarrollados de la zona templada. Se notificaron pequeños brotes de infecciones humanas autóctonas por Zika en el sur de Florida durante el verano de 2016.

Desde la perspectiva pediátrica, el daño más importante que puede producir la infección por el ZIK en humanos se denomina *síndrome congénito por el virus Zika* (SCZ), que consiste en microcefalia, desproporción facial, hipertonia/espasticidad, hiperreflexia, irritabilidad, convulsiones, artrogriposis, anomalías oculares e hipoacusia neurosensorial (tabla 294.1). No se dispone de un conocimiento completo de los antecedentes precisos del SCZ. Parece ser que, cuanto más temprano durante el embarazo se producen las infecciones por el ZIK, mayor es la probabilidad de que se produzca el SCZ y más grave es. La transmisión vertical parece seguir a la viremia por el ZIK, atravesando el útero para infectar la placenta y luego el feto. Sin embargo, se desconocen los factores que afectan a la aparición o gravedad del SCZ, como la edad, el origen étnico o el estado inmunológico previo de la madre. Los estudios *in vitro* han demostrado que los anticuerpos contra el dengue pueden potenciar la infección por el ZIK *in vitro*, en células

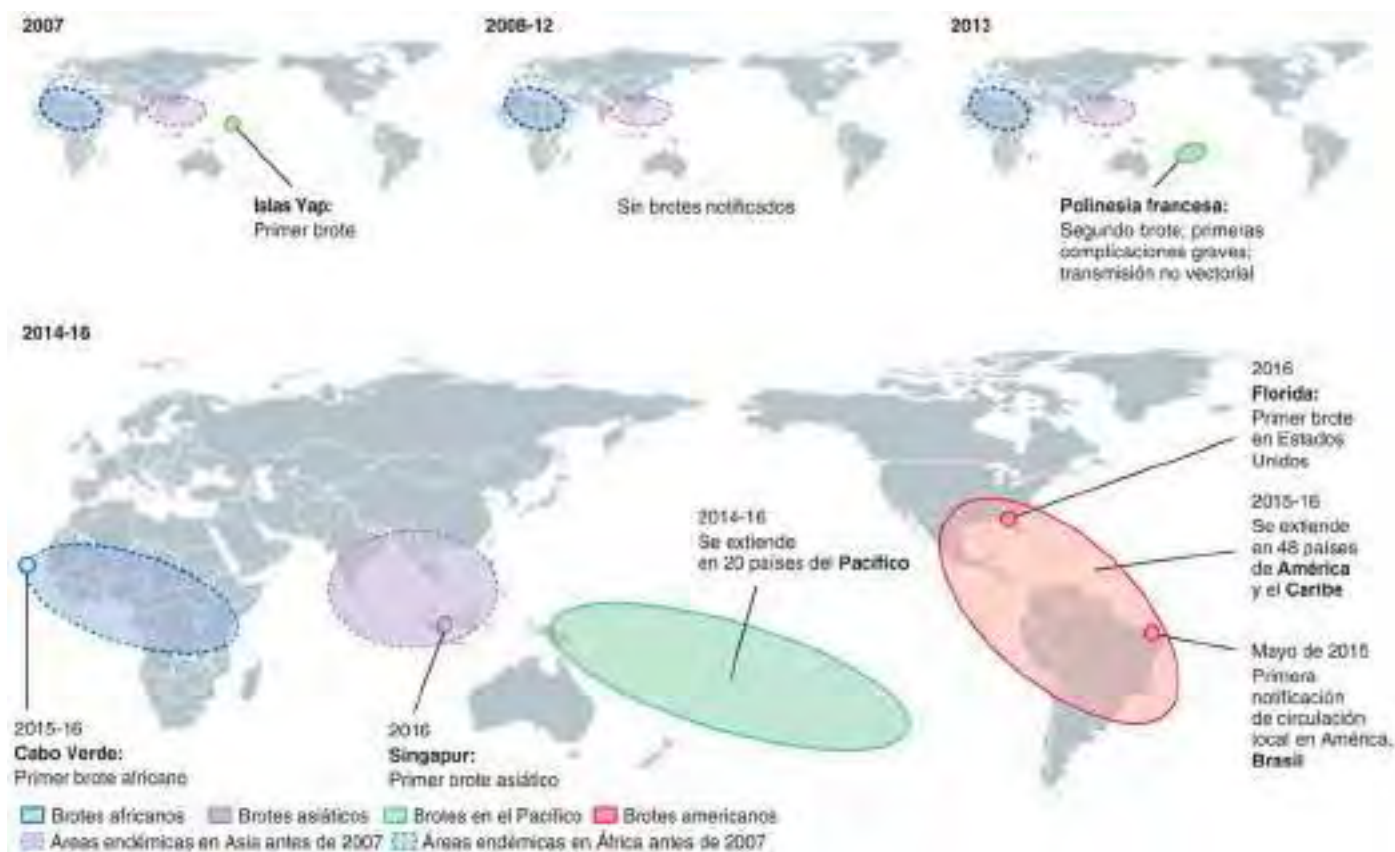


Fig. 294.5 Brotes de virus Zika desde 2007 hasta 2016. (De Baud D, Gubler DJ, Schaub B, et al: An update on Zika virus infection, *Lancet* 390:2099-2109, 2017, Fig. 2.)

Tabla 294.1 Clasificación de los casos incluidos en protocolo de vigilancia: niños, desde recién nacidos hasta los 2 años, nacidos de madres con alguna evidencia de infección por el virus Zika durante el embarazo

DEFECTOS DE NACIMIENTO ASOCIADOS AL ZIKA

Anomalías estructurales del cerebro o los ojos presentes al nacer (congénitas) y detectadas desde el nacimiento hasta los 2 años. Se incluyó la microcefalia al nacer, con o sin bajo peso, como una anomalía estructural

- **Anomalías cerebrales congénitas seleccionadas:** calcificaciones intracraneales; atrofia cerebral; formación de la cortical anómala (p. ej., polimicrogiria, lisencefalia, paquigiria, esquizofrenia, heterotopía de la materia gris); anomalías del cuerpo calloso; anomalías del cerebelo; porencefalia; hidranencefalia; ventriculomegalia/hidrocefalia
- **Anomalías oculares congénitas seleccionadas:** microftalmía o anoftalmía; coloboma; cataratas; calcificaciones intraoculares; anomalías coriorretinianas que afectan a la mácula (p. ej., atrofia y cicatrices coriorretinales, palidez macular y moteado pigmentario grueso), excluyendo la retinopatía del prematuro; atrofia del nervio óptico, palidez y otras anomalías del nervio óptico
- **Microcefalia al nacimiento:** perímetro cefálico al nacimiento <p3 para el sexo del lactante y la edad gestacional según la calculadora de percentiles en línea INTERGROWTH-21 (<http://intergrowth21.ndog.ox.ac.uk/>)

ANOMALÍAS DEL DESARROLLO NEUROLÓGICO POSIBLEMENTE ASOCIADAS CON LA INFECCIÓN CONGÉNITA POR EL VIRUS ZIKA

Consecuencias de la disfunción neurológica detectadas desde el nacimiento (congénita) hasta los 2 años. La microcefalia de inicio posnatal se incluyó como una anomalía del desarrollo neurológico

- **Anomalías auditivas:** hipoacusia o sordera documentada por pruebas, más frecuentemente los potenciales evocados auditivos del tronco cerebral. Incluye la hipoacusia neurosensorial, la hipoacusia mixta y la hipoacusia no explicada de otra forma. Los exámenes de audición para recién nacidos que no han pasado la prueba no son suficientes para el diagnóstico
- **Contracturas congénitas:** múltiples contracturas (artrogriposis) y pie zambo aislado documentado en el nacimiento. Las anomalías cerebrales deberán documentarse para el pie zambo aislado, pero no para la artrogriposis
- **Convulsiones:** documentadas por electroencefalograma o informe médico. Incluye epilepsia o convulsiones no explicadas de otra manera; excluye convulsiones febriles
- **Anomalías del tono corporal:** hipertonía o hipotonía documentada a cualquier edad junto con: 1) una exploración o evaluación fallida de la función motora gruesa, 2) sospecha o diagnóstico de parálisis cerebral de 1 a 2 años o 3) evaluación por un médico u otro profesional sanitario, como un fisioterapeuta
- **Anomalías del movimiento:** discinesia o distonía a cualquier edad; sospecha o diagnóstico de parálisis cerebral de 1 a 2 años
- **Anomalías en la deglución:** documentadas por evaluación instrumental o no instrumental, presencia de sonda de gastrostomía o informe médico
- **Posible retraso en el desarrollo:** resultado anómalo en la exploración más reciente del desarrollo (es decir, exploración fallida para el dominio de la motricidad gruesa o para dos o más dominios del desarrollo al mismo tiempo o a la misma edad); evaluación del desarrollo; o revisión de la evaluación por el pediatra del desarrollo. Los resultados de la evaluación del desarrollo se consideran el patrón de referencia si están disponibles
- **Posible deterioro visual:** incluye estrabismo (esotropía o exotropía), nistagmo, falta de fijación y seguimiento a la edad <1 año; diagnóstico de discapacidad visual a la edad ≥1 año
- **Microcefalia de inicio posnatal:** dos mediciones más recientes del perímetro cefálico <p3 para el sexo y la edad del niño basadas en los estándares de crecimiento infantil de la Organización Mundial de la Salud; trayectoria descendente de los percentiles del perímetro cefálico con la medición más reciente <p3. La edad en el momento de la medición se ajusta para la edad gestacional en los bebés nacidos <40 semanas de edad gestacional hasta los 24 meses de edad cronológica

De Rice ME, Galang RR, Roth NM, et al: Vital signs: Zika-associated birth defects and neurodevelopmental abnormalities possibly associated with congenital Zika virus infection: US territories and freely associated states, 2018, *MMWR* 67(31):858-866, 2018.

portadoras de receptores Fc, pero hasta el momento no hay pruebas de que una infección previa por dengue altere la posibilidad de que el ZIK atraviese la placenta o aumente el riesgo de padecer SCZ. La transmisión maternofetal del ZIK puede producirse durante el parto. No hay informes de infección por ZIK adquirida por un lactante en el momento del parto que provoque microcefalia. No hay datos que contraindiquen la lactancia materna, aunque el virus se ha identificado en la leche materna. Las pruebas de laboratorio maternas y del recién nacido están indicadas durante las primeras 2 semanas de vida si la madre ha tenido una exposición epidemiológica relevante en las 2 semanas alrededor del parto y ha tenido manifestaciones clínicas de la infección por el ZIK (p. ej., erupción cutánea, conjuntivitis, artralgia o fiebre). Los lactantes y niños que adquieren la infección por el ZIK en el periodo posnatal parecen tener un curso leve, similar al que se observa en los adultos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El **síndrome congénito por el virus Zika** se define en un feto con evidencia diagnóstica de infección por el ZIK que incluye 1) microcefalia grave (más de 3 DE por debajo de la normalidad), cráneo parcialmente deprimido, suturas craneales solapadas, hueso occipital prominente, piel del cuero cabelludo redundante y deterioro neurológico; 2) anomalías cerebrales, como adelgazamiento de la corteza cerebral, circunvoluciones anómalas, aumento de los ventrículos, calcificaciones subcorticales, anomalías del cuerpo calloso, reducción de la materia blanca e hipoplasia de vermis cerebelosa; 3) hallazgos oculares, como cicatrices maculares, moteado pigmentario focal de la retina, anomalías estructurales (microftalmía, coloboma, cataratas y anomalías posteriores), atrofia coriorretiniana o

hipoplasia/atrofia del nervio óptico; 4) contracturas congénitas, incluyendo pie zambo unilateral o bilateral y artrogriposis múltiple congénita; y 5) deterioro neurológico, como hipertonía/espasticidad precoz pronunciada con síntomas extrapiramidales, discapacidades motoras, discapacidades cognitivas, hipotonía, irritabilidad/llanto excesivo, temblores, disfunción de la deglución, deterioro de la visión, deterioro de la audición y epilepsia (v. [tabla 294.1](#)).

La infección adquirida por el ZIK puede presentar características similares a las de un síndrome viral no específico. Sin embargo, los pacientes tienen un mayor riesgo de padecer mielitis y síndrome de Guillain-Barré. Además, el virus puede permanecer presente en la sangre y los fluidos corporales durante meses después de la resolución de los síntomas clínicos.

SEGUIMIENTO

En los lactantes con infección confirmada por el ZIK, es necesario un seguimiento estrecho. La evaluación y el seguimiento apropiados dependen de si el lactante tiene o no signos y síntomas clínicos del SCZ. Se debe realizar un seguimiento estrecho en todos los lactantes del crecimiento y desarrollo, y repetir los exámenes oftalmológicos y los potenciales evocados auditivos del tronco cerebral (v. [tabla 294.1](#)).

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Las pruebas de laboratorio para la infección por el ZIK en el neonato son las siguientes: reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) en tiempo real en muestras de suero y orina para el ARN del ZIK y ELISA de IgM para el ZIK en suero. Si la IgM es positiva, se utiliza la prueba de neutralización por reducción de placas para confirmar

Tabla 294.2 Recomendaciones de los CDC para el asesoramiento previo a la concepción y la prevención de la transmisión sexual del virus Zika entre personas con posible exposición al virus Zika: Estados Unidos, agosto de 2018

ESCENARIO DE EXPOSICIÓN	RECOMENDACIONES (ESTADO DE ACTUALIZACIÓN)
Solo el varón viaja a una zona con riesgo de transmisión del virus Zika y la pareja está planeando concebir	La pareja debe utilizar condones o abstenerse de tener relaciones sexuales por lo menos 3 meses después de la aparición de los síntomas de la pareja (si son sintomáticos) o de la última exposición posible al virus Zika (si son asintomáticos). (Recomendación actualizada)
Solo la mujer viaja a una zona con riesgo de transmisión del virus Zika y la pareja tiene previsto concebir	La pareja debe usar condones o abstenerse de tener relaciones sexuales por lo menos 2 meses después de la aparición de los síntomas de la pareja (si son sintomáticos) o de la última exposición posible al virus Zika (si son asintomáticos). (No hay cambios en la recomendación)*
Ambos miembros de la pareja viajan a una zona con riesgo de transmisión del virus Zika y la pareja está planeando concebir	La pareja debe usar condones o abstenerse de tener relaciones sexuales durante al menos 3 meses a partir del inicio de los síntomas de la pareja (si son sintomáticos) o de la última exposición posible al virus Zika (si son asintomáticos). (Recomendación actualizada)
Uno o ambos miembros de la pareja están continuamente expuestos (es decir, viven o viajan frecuentemente a un área con riesgo de transmisión del virus Zika) y la pareja está planeando concebir	La pareja debe hablar con su médico de atención primaria sobre sus planes de embarazo, su riesgo de infección por el virus Zika, los posibles efectos de salud de la infección por el virus Zika en un bebé y las formas de protegerse del Zika. Si cualquiera de los dos miembros de la pareja desarrolla síntomas de infección por el virus Zika o los resultados de las pruebas son positivos para la infección por el virus Zika, la pareja debe seguir los plazos sugeridos anteriormente antes de intentar concebir. (No hay cambios en la recomendación)*
Hombres con posible exposición al virus Zika cuya pareja está embarazada	La pareja debe usar condones o abstenerse de tener relaciones sexuales por el tiempo que dure el embarazo. (No hay cambios en la recomendación)*

CDC, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades.

*Petersen EE, Meaney-Delman D, Nebbitt-Fanfair R, et al: Update: interim guidance for preconception counseling and prevention of sexual transmission of Zika virus for persons with possible Zika virus exposure—United States, September 2016, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 65:1077-1081, 2016.

De Polen KD, Gilboa SM, Hills S, et al: Update: interim guidance for preconception counseling and prevention of sexual transmission of Zika virus for men with possible Zika virus exposure: United States, August 2018, *MMWR* 67(31):868-870, 2018.

la especificidad de los anticuerpos IgM contra el ZIK y para excluir un resultado IgM falso positivo. Si el LCR está disponible, debe ser analizado para detectar el ARN del ZIK (mediante RT-PCR en tiempo real), así como la IgM frente al ZIK. No es necesario recoger muestras de LCR con el único propósito de analizar la presencia del ZIK, pero puede ser razonable para la evaluación de lactantes con microcefalia o calcificaciones intracraneales. El diagnóstico definitivo de la infección congénita por el ZIK se confirma por la presencia de ARN del ZIK en muestras de suero, orina o LCR obtenidas en los primeros 2 días de vida; los anticuerpos IgM pueden ser positivos o negativos. Un resultado negativo de RT-PCR en tiempo real con un resultado positivo de la prueba de IgM del ZIK indica una probable infección congénita por el ZIK.

Los fetos o lactantes nacidos de madres que dan positivo en las pruebas de infección por el ZIK han de ser estudiados mediante ecografía o para obtener evidencia clínica del SCZ y se debe realizar una evaluación exhaustiva (que incluya un examen oftalmológico, pruebas de laboratorio y consulta con un especialista) antes del alta hospitalaria.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los recién nacidos con el SCZ no está claro. Las tasas de mortalidad aguda notificadas entre los neonatos vivos oscilan entre el 4 y el 6%. La combinación de microcefalia relacionada con el ZIK y anomalías cerebrales graves generalmente tiene un mal pronóstico, pero se sabe poco acerca del pronóstico de los recién nacidos con infección congénita con anomalías menos graves o sin anomalías aparentes al nacer.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial para la infección congénita por el ZIK incluye otras infecciones congénitas y otras causas de microcefalia.

PREVENCIÓN

La prevención del síndrome congénito por el ZIK incluye evitar, si es posible, los viajes a las regiones endémicas; si no se puede evitar el viaje a las regiones endémicas, es esencial una contracepción cuidadosa (masculina y femenina), especialmente sabiendo que el ZIK puede persistir en el semen durante meses después de una infección primaria (tabla 294.2).

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 295

Fiebre del dengue, fiebre hemorrágica por dengue y dengue grave

Scott B. Halstead

La **fiebre del dengue** es un síndrome benigno causado por varios virus transmitidos por artrópodos y se caracteriza por fiebre bifásica, mialgias o artralgias, exantema, leucopenia y linfadenopatías. La **fiebre hemorrágica por dengue** (también denominada fiebre hemorrágica de Filipinas, Tailandia o Singapur, dengue hemorrágico o púrpura trombocitopénica aguda infecciosa) es una enfermedad febril grave, a menudo mortal, causada por uno de los cuatro virus del dengue. Se caracteriza por permeabilidad capilar, anomalías de la hemostasia y, en los casos graves, un síndrome de **shock** con pérdida de proteínas (**síndrome de shock por dengue**). En la actualidad se cree que tiene una base inmunopatológica.

Una definición de caso actualizada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2009 incluye como **dengue grave** aquellos casos acompañados de pérdida de líquidos que conducen a un **shock**, pérdida de fluidos con dificultad respiratoria, daño hepático evidenciado por elevaciones de ALT o AST mayores de 1.000 U/l, hemorragia grave y alteración de la conciencia o anomalías cardíacas significativas.

ETIOLOGÍA

Existen por lo menos cuatro tipos antigénicos distintos del virus del dengue (1, 2, 3 y 4) que pertenecen a la familia Flaviviridae. Además, otros tres virus transmitidos por artrópodos (arbovirus) causan un síndrome febril similar al dengue con exantema (tabla 295.1; v. también cap. 294).

EPIDEMIOLOGÍA

Los virus del dengue se transmiten por mosquitos de la familia Stegomyia. *Aedes aegypti*, un mosquito que pica durante el día, es el vector principal y en él se han recuperado los cuatro tipos de virus. La transmisión se produce

desde humanos virémicos por la picadura del mosquito vector, donde el virus se multiplica durante un periodo de incubación extrínseco y luego por la picadura se transmite a un humano susceptible, lo que se denomina el ciclo de transmisión urbana. En la mayoría de las áreas tropicales, *A. aegypti* está altamente urbanizado y cría en depósitos de agua destinados a la bebida o al baño y en agua de lluvia recogida en cualquier recipiente. Los virus del dengue también se han recuperado en la especie *Aedes albopictus*, por ejemplo, durante las epidemias de Hawái en 2001 y 2015; mientras que los brotes en el área del Pacífico se han atribuido a otras especies *Aedes*, que utilizan para criar el agua atrapada en la vegetación. En el Sudeste Asiático y en África occidental, el virus del dengue puede mantenerse mediante un ciclo que implica a monos de la jungla, habitantes de las copas de los árboles y a especies *Aedes*, que se alimentan de ellos.

En los siglos XIX y XX, las epidemias eran comunes en las áreas templadas de América, Europa, Australia y Asia. La fiebre del dengue y la enfermedad similar al dengue son ahora endémicas en Asia tropical, las islas del Pacífico Sur, el norte de Australia, África tropical, la península arábiga, el Caribe, Centroamérica y Sudamérica (fig. 295.1). La fiebre del dengue también suele afectar a viajeros que visitan esas áreas. Se han descrito casos de enfermedad de origen local en Florida, Arizona y Texas, así como casos importados en pacientes con viajes previos a zonas endémicas. Anualmente se producen más de 390 millones de infecciones por dengue, de las que aproximadamente 96 millones presentan manifestaciones clínicas.

Los brotes de dengue en las áreas urbanizadas infestadas por *A. aegypti* pueden ser explosivos; en las epidemias en suelo virgen, se puede afectar hasta el 70-80% de la población. La enfermedad se produce sobre todo en niños mayores y adultos. Puesto que *A. aegypti* tiene un alcance limitado de vuelo, la diseminación de la epidemia ocurre fundamentalmente a través de seres humanos con viremia y sigue las líneas de transporte principales. Los casos centinela pueden infectar a los mosquitos domésticos; un gran número de infecciones secundarias casi simultáneas ofrece el aspecto de

una enfermedad contagiosa. En los lugares donde el dengue es altamente endémico, los niños y los extranjeros susceptibles pueden ser las únicas personas que adquieran la enfermedad sintomática, ya que los adultos desarrollan inmunidad.

Enfermedades similares al dengue

Estas afecciones también pueden aparecer en epidemias. Las características epidemiológicas dependen de los vectores y de su distribución geográfica (v. cap. 294). El virus Chikungunya es enzoótico en primates no humanos y se encuentra diseminado en la zona occidental, central y sur de África. Las introducciones periódicas del virus en el ciclo de transmisión urbana han dado origen a epidemias, condicionando la endemidad generalizada en la mayor parte de la población de Asia. *A. aegypti* es el vector principal en Asia; en África, los vectores más significativos pueden ser otros mosquitos *Stegomyia*. En el Sudeste Asiático se producen de forma simultánea brotes de dengue y de Chikungunya. Los brotes de fiebre O'nyong-nyong suelen afectar a los pueblos o a las ciudades pequeñas, a diferencia de los brotes urbanos de dengue y Chikungunya. El virus del Nilo Occidental es ahora endémico en ciclos urbanos en países tropicales de todo el mundo. La elevada transmisión en países caribeños y de América Central y del Sur que comenzó en 2013 ha conducido a la aparición de transmisión de Chikungunya en Estados Unidos.

Fiebre hemorrágica por dengue

Esta fiebre se produce en zonas donde se transmiten múltiples tipos de virus del dengue de manera simultánea o secuencial. En la actualidad, la enfermedad es endémica en toda la región tropical de América, Asia, las islas del Pacífico y en partes de África, donde las temperaturas cálidas y las prácticas de almacenamiento de agua en los hogares, además de los sitios de cría al aire libre, originan poblaciones grandes y permanentes de *A. aegypti*. En estas condiciones son frecuentes las infecciones por todos los tipos de virus del dengue. La primoinfección puede ir seguida de otra infección por un virus del dengue diferente, denominada infección secundaria, frecuente en áreas de gran endemidad.

Las segundas infecciones de dengue son relativamente leves en la mayoría de los casos, y varían desde la infección asintomática hasta una enfermedad indiferenciada de las vías respiratorias altas o una afección similar al dengue, pero también pueden evolucionar hasta la fiebre hemorrágica por dengue. Los extranjeros no inmunes (adultos y niños) expuestos al virus durante los brotes de fiebre hemorrágica sufren la fiebre del dengue clásica o incluso una enfermedad más leve. Las diferencias de las manifestaciones clínicas de las infecciones por dengue entre los nativos y los extranjeros en el Sudeste Asiático se relacionan con la situación inmunológica. La fiebre hemorrágica por dengue puede aparecer durante las primoinfecciones, con más frecuencia en lactantes cuyas madres son inmunes a la enfermedad. La fiebre hemorrágica por dengue o el dengue grave aparecen rara vez en individuos con ascendencia africana debido a la presencia de un gen de resistencia, aún no descrito completamente, que explica la baja incidencia del dengue grave en la mayor parte de África y entre poblaciones africanas en la región tropical de América, a pesar de las elevadas tasas de infección del dengue.

Tabla 295.1 Vectores y distribución geográfica de las enfermedades similares al dengue			
VIRUS	GÉNERO GEOGRÁFICO Y ENFERMEDAD	VECTOR	DISTRIBUCIÓN
Togavirus	Chikungunya	<i>Aedes aegypti</i> <i>Aedes africanus</i> <i>Aedes albopictus</i>	África, India, Sudeste Asiático, Latinoamérica, Estados Unidos
Togavirus	O'nyong-nyong	<i>Anopheles funestus</i>	África oriental
Flavivirus	Fiebre del Nilo Occidental	<i>Culex molestus</i> <i>Culex univittatus</i>	Europa, África, Oriente Medio, India

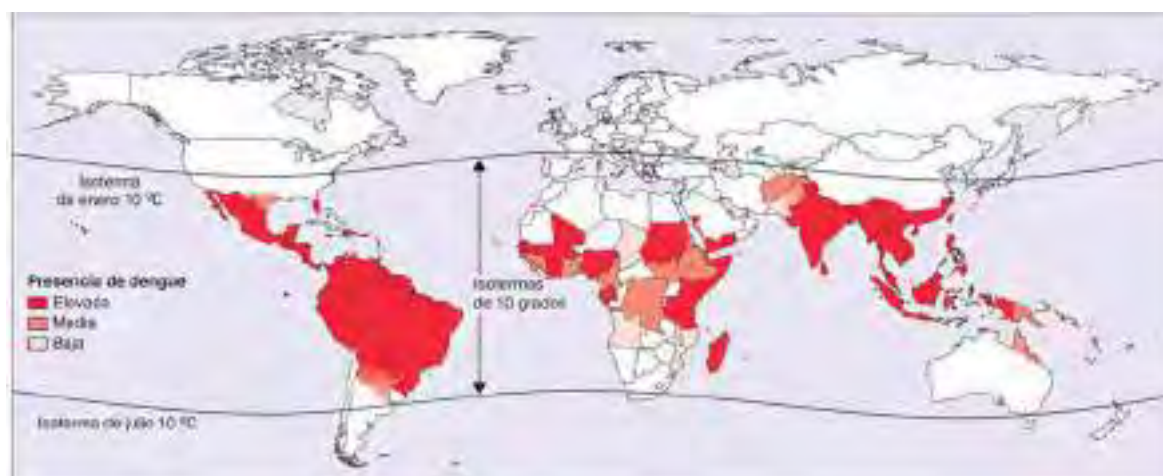


Fig. 295.1 Presencia de dengue a nivel mundial en 2014. (De Guzman MG, Harris E: Dengue, Lancet 385:453-462, 2015, Fig. 1.)

PATOGENIA

Aunque el conocimiento de la patogenia de la forma hemorrágica es incompleto, los estudios epidemiológicos suelen asociar este síndrome con segundas infecciones por los tipos 1-4 del virus del dengue o con lactantes nacidos de madres que han presentado dos o más infecciones de dengue a lo largo de su vida. Los estudios retrospectivos de sueros de madres cuyos hijos lactantes adquirieron la fiebre hemorrágica por dengue y los estudios prospectivos en niños que adquirieron infecciones secuenciales han demostrado que la circulación de anticuerpos potenciadores de la infección en el momento del contagio es el factor de riesgo principal para el desarrollo de enfermedad grave. La ausencia de anticuerpos neutralizantes con reactividad cruzada y la presencia de anticuerpos potenciadores por transferencia pasiva o producción activa son los factores que mejor se correlacionan con el riesgo de fiebre hemorrágica por dengue. Los monos con infección secuencial o que reciben pequeñas cantidades de anticuerpos potenciadores presentan una viremia más intensa. En seres humanos estudiados durante fases tempranas de infección secundaria por dengue, el nivel de viremia predijo directamente la gravedad de la enfermedad. Cuando los inmunocomplejos del virus del dengue se unen a los receptores Fc de monocitos/macrófagos, se envía una señal que suprime la inmunidad innata e incrementa la producción viral. En el continente americano, el dengue hemorrágico y el síndrome de *shock* por dengue se han asociado con cepas de dengue tipo 1-4 originadas recientemente en el Sudeste Asiático. Los brotes de fiebre hemorrágica por dengue en todo el mundo están correlacionados con infecciones secundarias de dengue, mientras que los brotes recientes en India, Pakistán y Bangladesh están relacionados con cepas importadas de dengue.

Al principio de la fase aguda de estas infecciones secundarias existe una activación rápida del sistema del complemento. Poco antes, o durante el *shock*, se encuentran concentraciones sanguíneas elevadas del receptor del factor de necrosis tumoral, interferón γ e interleucina 2. Los factores C1q, C3, C4 y C5-C8, y los proactivadores de C3, están disminuidos y las tasas de catabolismo de C3 son elevadas. La proteína viral no estructural 1 (NS1) circulante es una toxina viral que activa las células mieloides para que liberen citocinas al unirse al receptor toll 4. También contribuye al aumento de la permeabilidad vascular mediante la activación del complemento, al interactuar y dañar la célula endotelial, e interactuando con los factores de la coagulación y las plaquetas. No se conoce el mecanismo de la hemorragia en la fiebre hemorrágica por dengue, pero es posible la actuación sinérgica de un grado leve de coagulación intravascular diseminada, lesión hepática y trombocitopenia. La lesión capilar permite la fuga de líquido, electrolitos, proteínas pequeñas y, en algunos casos, eritrocitos hacia los espacios extravasculares. Esta redistribución interna del líquido, junto con los déficits causados por el ayuno, la sed y los vómitos, origina hemoconcentración, hipovolemia, aumento del trabajo cardíaco, hipoxia tisular, acidosis metabólica e hiponatremia.

No suelen encontrarse lesiones anatomopatológicas como causa de muerte. En casos raros, el fallecimiento puede deberse a hemorragias digestivas o intracraneales. Se observan hemorragias digestivas altas mínimas o moderadas y son comunes las hemorragias petequiales en el tabique interventricular del corazón, sobre el pericardio y en las superficies subserosas de las vísceras principales. Algunas veces se hallan hemorragias focales en los pulmones, el hígado, las suprarrenales y el espacio subaracnoideo. El hígado suele estar aumentado de tamaño, a menudo con lesiones de esteatosis. Existen derrames amarillentos, acuosos y a veces hemáticos en las cavidades serosas de alrededor del 75% de los pacientes en las autopsias.

Los virus del dengue no suelen estar presentes en los tejidos cuando se produce la muerte; se han aislado antígenos o ARN del virus en hepatocitos y en macrófagos en el hígado, el bazo y en los tejidos linfáticos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Fiebre del dengue

El periodo de incubación es de 1-7 días. Las manifestaciones clínicas son variables y la edad del paciente influye en ellas. En los lactantes y los niños pequeños, la enfermedad puede ser inespecífica o caracterizarse por fiebre durante 1-5 días, inflamación faríngea, rinitis y tos leve. En la mayoría de los niños mayores y los adultos infectados se produce un comienzo súbito de fiebre, que alcanza con rapidez los 39,4-41,1 °C, por lo general acompañada de dolor frontal o retroorbitario, sobre todo cuando se aplica presión sobre los ojos. En ocasiones la fiebre está precedida por un dolor de espalda intenso (fiebre de «espalda rota»). Durante las primeras 24-48 horas de este proceso febril se puede ver un exantema macular, generalizado y transitorio, que se blanquea al aplicar presión. La frecuencia del pulso puede ser baja en relación con la intensidad de la fiebre. Las mialgias y artralgias aparecen

poco después del comienzo y aumentan de intensidad. Entre los días 2 y 6 del estado febril son frecuentes las náuseas y los vómitos, y se pueden desarrollar linfadenopatías generalizadas, hiperestesia o hiperalgesia cutáneas, alteraciones del gusto y anorexia intensa.

Aproximadamente, 1-2 días después de la defervescencia aparece un exantema maculopapular morbiliforme generalizado, que respeta las palmas de las manos y las plantas de los pies, y desaparece en un plazo de 1-5 días; se puede producir descamación. Pocas veces existe edema palmoplantar. Más o menos cuando aparece este segundo exantema, la temperatura corporal, que se ha normalizado previamente, puede aumentar un poco y mostrar el característico patrón de fiebre bifásica.

Fiebre hemorrágica por dengue y síndrome del shock por dengue (FHD/SSD)

La diferenciación entre la fiebre del dengue y la fiebre hemorrágica por dengue es difícil al principio de la enfermedad. Una primera fase relativamente leve, con comienzo brusco de fiebre, malestar general, vómitos, cefalea, anorexia y tos, se sigue en un plazo de 2-5 días de un deterioro clínico rápido y *shock*. En esta segunda fase, las extremidades del paciente suelen aparecer frías y húmedas, el tronco caliente y la cara enrojecida, con diaforesis, inquietud, irritabilidad y dolor mesoepigástrico, con oliguria. Son frecuentes las petequias diseminadas por la frente y las extremidades; pueden aparecer equimosis espontáneas y desarrollo fácil de hematomas y hemorragias en los sitios de punción venosa. También es posible que surja un exantema macular o maculopapular, a veces con cianosis perioral y periférica. Las respiraciones son rápidas y con frecuencia dificultosas. El pulso es débil, rápido y filiforme, con sonidos cardíacos débiles. El hígado puede aumentar hasta 4-6 cm por debajo del borde costal, y suele ser firme con una ligera hipersensibilidad dolorosa. Alrededor del 20-30% de los casos de fiebre hemorrágica por dengue se complican con *shock* (síndrome de *shock* por dengue). El dengue puede ser sutil, apareciendo en pacientes completamente alerta, y se acompaña de aumento de la resistencia vascular periférica y de la presión arterial diastólica. El *shock* no se debe a insuficiencia cardíaca congestiva, sino a estasis venosa. Al aumentar el compromiso cardiovascular, la presión diastólica aumenta hasta el valor de la sistólica y se estrecha la presión del pulso. Menos del 10% de los pacientes muestra equimosis grandes o hemorragia digestiva, por lo general después de un periodo de *shock* no corregido. Tras un plazo de 24-36 horas de crisis, la convalecencia es bastante rápida en los niños que se recuperan. La temperatura se puede normalizar antes de la fase de *shock* o durante esta. La bradicardia y las extrasístoles ventriculares son comunes durante la convalecencia.

Dengue con signos de alarma y dengue grave

En las zonas hiperendémicas, entre los niños asiáticos, la FHD/SSD continúa siendo el evento principal que constituye una amenaza para la vida, y siempre representa un reto para el médico a la hora de diagnosticarlo utilizando los criterios diagnósticos clásicos de la OMS. Cuando los cuatro virus del dengue se propagaron al hemisferio americano y al sur de Asia, se produjeron millones de infecciones primarias y secundarias de dengue, muchas de ellas en adultos de todas las edades. La enfermedad del dengue en estas áreas presentó un espectro clínico más amplio que derivó en un nuevo algoritmo diagnóstico y nuevas definiciones de caso (ver más adelante).

DIAGNÓSTICO

Un diagnóstico clínico de fiebre del dengue se basa en un alto índice de sospecha y en el conocimiento de la distribución geográfica y de los ciclos medioambientales de los virus causantes (para causas distintas al dengue, ver cap. 294). Puesto que los signos clínicos varían y existen muchos microorganismos causales posibles, se debe usar el término *enfermedad similar al dengue* hasta que se establezca un diagnóstico específico. El diagnóstico se confirma por medio de aislamiento viral del antígeno o del genoma mediante análisis de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y detección de anticuerpos IgM frente al dengue, añadido a un incremento de cuatro o más veces en los títulos de anticuerpo. Un caso probable corresponde a una enfermedad febril típica aguda con serología positiva en una región con presencia de casos confirmados.

Los criterios de la OMS para el diagnóstico de **fiebre hemorrágica por dengue** consisten en la presencia de fiebre (bifásica o de 2-7 días de duración) y manifestaciones hemorrágicas menores o mayores, incluyendo una prueba del torniquete positiva, trombocitopenia (igual o inferior a 100.000/mm³) y signos objetivos de permeabilidad capilar aumentada (hematocrito aumentado un 20% o más), derrame pleural o ascitis (visible por radiografía de tórax o ecografía) o hipoalbuminemia. En los criterios para el diagnóstico del **síndrome de shock por dengue** se incluyen los de la fiebre hemorrágica



Fig. 295.2 Clasificación sugerida de los casos de dengue y niveles de gravedad. (De la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR): 2009 Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control, Fig. 1.4. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44188/9789241547871_eng.pdf?sequence=1.)

del mismo nombre, hipotensión, taquicardia, presión del pulso estrecha (igual o inferior a 20 mmHg) y signos de hipoperfusión (frialidad de las extremidades).

En 2009, la OMS promulgó unas directrices nuevas para el diagnóstico probable de dengue, dengue con signos de alarma y una categoría denominada *dengue grave* (fig. 295.2). La presencia de signos de advertencia en un individuo con dengue probable alerta al médico sobre la posible necesidad de ingreso hospitalario. El dengue grave es una mezcla de síndromes asociados a infección por dengue y se caracteriza por FHD/SSD y, en raras ocasiones, encefalitis o encefalopatía, daño hepático o lesión miocárdica. El dengue grave también incluye dificultad respiratoria, que presagia un edema pulmonar secundario a sobrehidratación, y todo ello como resultado de un tratamiento inexperto (v. las secciones «Tratamiento» y «Complicaciones»).

El diagnóstico virológico se puede establecer mediante pruebas serológicas, por la detección de proteínas virales o ARN viral, o por aislamiento del virus a partir de leucocitos sanguíneos o del suero. Tras las infecciones tanto primarias como secundarias por dengue, aparecen anticuerpos IgM específicos antidengue, que desaparecen después de 6-12 semanas, un dato útil para establecer la cronología de la infección. En las infecciones por dengue secundarias, la mayoría de los anticuerpos pertenece a la clase IgG. El diagnóstico serológico se basa en un aumento de cuatro veces o más del título de anticuerpos IgG en sueros emparejados, determinado por inhibición de hemaglutinación, fijación del complemento, inmunoanálisis enzimático o prueba de neutralización. Los inmunoanálisis enzimáticos de captura de IgM e IgG, cuidadosamente estandarizados, son muy usados en la actualidad para la identificación de anticuerpos de la fase aguda en pacientes con infecciones primarias o secundarias por dengue, con el empleo de muestras de suero únicas. De forma habitual, estas muestras se deben recoger no antes de 5 días ni después de 6 semanas tras el comienzo de la enfermedad clínica. Quizá no sea posible distinguir el virus infeccioso solo con métodos serológicos, en especial cuando ha existido una infección previa por otro miembro del mismo grupo de arbovirus. El virus se puede recuperar del suero tomado durante la fase aguda después de la inoculación de cultivo de tejido o de mosquitos vivos. El ARN vírico se puede detectar en la sangre o en los tejidos con sondas de ARN complementarias específicas, o amplificándolo primero mediante la PCR o con PCR en tiempo real. Una proteína viral no estructural, la NS1, se libera a la circulación por las células infectadas y se puede detectar mediante anticuerpos monoclonales o policlonales. La detección de NS1 es la base de las pruebas comerciales, incluidas las pruebas rápidas de flujo lateral. Estas pruebas ofrecen un diagnóstico fiable de infección aguda por dengue sin tener que enviar la muestra al laboratorio.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En el diagnóstico diferencial de la fiebre del dengue se incluyen enfermedades similares al dengue, infecciones víricas respiratorias y de tipo pseudo-gripal, las fases precoces del paludismo, la fiebre amarilla leve, el tifus de los matorrales, la hepatitis vírica y la leptospirosis.

Cuatro enfermedades arbovíricas tienen una evolución similar a la del dengue, pero sin exantema: la fiebre por garrapatas de Colorado, la fiebre por jejenes, la fiebre del valle del Rift y la fiebre del río Ross (v. cap. 294). La causada por garrapatas de Colorado aparece de forma esporádica entre campistas y cazadores en el oeste de Estados Unidos; la debida a jejenes, en la región mediterránea, Oriente Medio, el sur de Rusia y ciertas partes del subcontinente indio; y la fiebre del valle del Rift, en el norte, el este, el centro y el sur de África. La del río Ross es endémica en gran parte del este de Australia, con extensión epidémica a las islas Fiya. En los adultos, esta afección suele producir artralgias prolongadas e incapacitantes, con afectación de las articulaciones que soportan peso.

Otros trastornos como la meningococemia, la fiebre amarilla (v. cap. 296), otras fiebres hemorrágicas víricas (v. cap. 297), muchas enfermedades rickettsiósicas y otras afecciones graves causadas por diversos patógenos pueden producir un cuadro clínico similar al de la fiebre hemorrágica por dengue, de forma que el diagnóstico etiológico solo se debe establecer cuando los datos epidemiológicos o serológicos apunten a la posibilidad de una infección por dengue.

PRUEBAS DE LABORATORIO

En la fiebre del dengue puede aparecer pancitopenia a los 3-4 días de la enfermedad. La neutropenia puede persistir o reaparecer durante la última fase y continuar en la convalecencia, con recuentos de leucocitos menores de 2.000/mm³. Las plaquetas pocas veces bajan de 100.000/mm³. Los tiempos de coagulación, hemorragia y protrombina, así como los valores de fibrinógeno en plasma, permanecen dentro de límites normales. La prueba del torniquete puede ser positiva. Es posible detectar acidosis leve, hemoconcentración, aumento de las concentraciones de transaminasas e hipoproteinemia durante algunas primoinfecciones por el virus del dengue. El electrocardiograma puede mostrar bradicardia sinusal, focos ectópicos ventriculares, ondas T aplanadas y prolongación del intervalo P-R.

Las anomalías hematológicas más comunes durante la fiebre hemorrágica por dengue y el síndrome de shock por dengue son la hemoconcentración, con un aumento superior al 20% del hematocrito, trombocitopenia, prolongación del tiempo de hemorragia y disminución moderada del nivel de protrombina, que pocas veces es inferior al 40% del control. Los niveles de fibrinógeno pueden estar por debajo de lo normal, y los productos de degradación de la fibrina hallarse elevados. Otras anomalías son una elevación moderada de los niveles séricos de transaminasas, consumo del complemento, acidosis metabólica leve con hiponatremia e hipocloremia ocasional, elevación ligera del nitrógeno ureico sérico e hipoalbuminemia. Las radiografías de tórax muestran derrames pleurales (más en el lado derecho que en el izquierdo) en casi todos los pacientes con síndrome de shock por dengue. Puede usarse la ecografía para detectar derrames serosos del tórax o el abdomen. El engrosamiento de la pared de la vesícula biliar y la presencia de líquido perivesicular son signos característicos del aumento de la permeabilidad vascular.

TRATAMIENTO

En el caso de la fiebre del dengue sin complicaciones, el tratamiento consiste en medidas de soporte. Se aconseja reposo en cama durante el periodo febril. Se deben administrar antipiréticos para mantener la temperatura corporal por debajo de 40 °C y pueden precisarse analgésicos o sedación suave para controlar el dolor. El ácido acetilsalicílico está contraindicado y no se debe usar, debido a sus efectos sobre la hemostasia. La reposición de líquidos y electrolitos es necesaria para suplir el déficit causado por la sudoración, el ayuno, la sed, los vómitos y la diarrea.

Fiebre hemorrágica por dengue y síndrome de shock por dengue

El síndrome de shock por dengue es una urgencia médica que puede darse en cualquier niño que vive en una zona tropical o que presenta un antecedente de viaje reciente a un destino de este tipo. El tratamiento comienza con la sospecha diagnóstica y sabiendo que el shock aparece a menudo durante la defervescencia. En las páginas de internet de Ginebra o Nueva Delhi de la OMS pueden encontrarse instrucciones detalladas para el tratamiento: http://www.who.int/csr/don/archive/disease/dengue_fever/dengue.pdf. El tratamiento de la fiebre hemorrágica por dengue y del síndrome de shock por dengue comprende la evaluación inmediata de las constantes vitales y de los grados de hemoconcentración, deshidratación y desequilibrio electrolítico. La vigilancia estrecha es esencial por lo menos durante 48 horas, puesto que el shock puede producirse o reaparecer con brusquedad, a menudo varios días después del inicio de la fiebre. Los pacientes con cianosis o disnea deben recibir oxígeno. La reposición intravenosa rápida de líquidos y electrolitos suele ser suficiente para el mantenimiento de los enfermos, hasta que se produce la recuperación espontánea. El suero salino fisiológico es más eficaz para tratar el shock que el suero salino de Ringer lactato, que, además, es más caro. Cuando la presión diferencial es de 10 mmHg o menor o cuando la elevación del hematocrito persiste después de la reposición de líquidos, están indicados los preparados de plasma o de coloides. La rehidratación oral de los niños que están siendo monitorizados es útil. Las transfusiones profilácticas de plaquetas no han demostrado reducir el riesgo de hemorragia o mejorar los recuentos plaquetarios bajos, y pueden estar asociadas con efectos adversos.

Se debe tener cuidado para evitar la hiperhidratación, que puede contribuir a la insuficiencia cardíaca. Las transfusiones de sangre fresca pueden ser necesarias para controlar la hemorragia; pero durante la hemoconcentración solo se pueden administrar después de la evaluación de los valores de hemoglobina o hematocrito. Los salicilatos están contraindicados debido a su efecto sobre la coagulación sanguínea.

La sedación puede ser necesaria en niños con gran agitación. El uso de vasopresores no ha proporcionado una reducción significativa de la mortalidad, en comparación con las medidas de soporte simple. La coagulación intravascular diseminada puede requerir tratamiento (v. cap. 510). Los corticoides no acortan la duración de la enfermedad ni mejoran el pronóstico en los niños que reciben un tratamiento de soporte adecuado.

COMPLICACIONES

La hipervolemia durante la fase de reabsorción de líquidos puede ser potencialmente mortal y viene presagiada por una disminución del hematocrito y una presión diferencial ancha. Puede ser necesaria la administración de digitálicos y de diuréticos.

Las primoinfecciones con fiebre del dengue y las enfermedades similares al dengue suelen ser autolimitadas y benignas. Las pérdidas de líquidos y electrolitos, la hiperpirexia y las convulsiones febriles son las complicaciones más frecuentes en los lactantes y los niños pequeños. La epistaxis, las petequias y las lesiones purpúricas no son comunes, pero pueden ocurrir en cualquier fase. La deglución de sangre procedente de las epistaxis, que después se vomita o se expulsa por el recto, puede interpretarse por error como hemorragia digestiva. En los adultos, y posiblemente en los niños, los trastornos subyacentes pueden causar una hemorragia clínicamente significativa. Pueden producirse crisis comiciales durante la fase con fiebre alta. De forma excepcional, después de la fase febril, los niños pueden presentar astenia prolongada, depresión del nivel de consciencia, bradicardia y extrasístoles ventriculares.

En áreas endémicas, la fiebre hemorrágica por dengue se debe sospechar en niños que tengan una enfermedad febril con características de fiebre del dengue y que experimenten, además, hemoconcentración y trombocitopenia.

PRONÓSTICO

Fiebre del dengue

El pronóstico de la fiebre del dengue es bueno, pero debe evitarse la administración de fármacos que supriman la actividad plaquetaria.

Fiebre hemorrágica por dengue

El pronóstico de la fiebre hemorrágica por dengue empeora con la tardanza en el diagnóstico y el retraso en la instauración del tratamiento, o cuando este no es el más conveniente. Se ha descrito una mortalidad del 40-50% en pacientes con shock, pero la cifra debe ser inferior al 1% si se proporcionan cuidados intensivos adecuados. Algunas veces se produce daño cerebral residual, causado por un shock prolongado o, en ocasiones, por hemorragia intracranial. Muchos fallecimientos se deben a sobrehidratación.

PREVENCIÓN

Las vacunas contra el dengue se han estado desarrollando continuamente desde la década de 1970. Una de estas vacunas, la Dengvaxia, desarrollada por Sanofi Pasteur, es una mezcla de cuatro quimeras, genes estructurales del virus del dengue acoplados a genes no estructurales de la fiebre amarilla 17D. En 2015, la Dengvaxia completó la fase III de análisis por protocolo en 32.568 niños, vacunados y controles, de entre 2 y 16 años. Estos estudios revelaron una pobre protección de los seronegativos y una buena protección de los seropositivos con una reducción de la hospitalización y de la enfermedad grave en los niños vacunados de 9 años frente a los controles. A partir de estos datos, la OMS aprobó el uso de esta vacuna en niños de 9 años y mayores que viven en países altamente endémicos para el dengue; actualmente está autorizada para su uso en 14 países. Otras vacunas contra el dengue tipo 1-4 están siendo desarrolladas por los National Institutes of Health estadounidenses y por el Instituto Butantan de Sao Paulo, en Brasil, y la compañía Takeda. Los receptores seronegativos de la Dengvaxia que estaban protegidos de manera incompleta frente a la enfermedad aparentemente se sensibilizaron y pudieron experimentar una enfermedad más grave de dengue hospitalizado.

La profilaxis en ausencia de vacuna consiste en evitar las picaduras de mosquitos mediante el uso de insecticidas, repelentes y prendas de vestir, con la protección de las casas con malla fina y a través de la destrucción de los lugares de cría de *A. aegypti*. Si se debe acumular agua, una tapa con ajuste hermético o una capa fina de aceite pueden evitar la puesta o la eclosión de los huevos. Se puede añadir un larvicida, como el Abate (O,O'-[tioidi-p-fenileno] O,O,O,O'-tetrametilfosforotioato), disponible en forma granulada al 1% y eficaz a una concentración de 1 ppm, para mejorar la seguridad del agua potable. Los equipos de pulverización de volumen ultrabajo permiten dispensar de modo eficaz el malatión adulticida, desde camiones o aviones, para una intervención rápida en caso de epidemia. Solo los repelentes de mosquitos y las medidas personales antimosquitos son eficaces contra las picaduras de estos insectos en el campo, el bosque o la jungla.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 296

Fiebre amarilla

Scott B. Halstead

La fiebre amarilla es una infección aguda caracterizada en su forma más grave por fiebre, ictericia, proteinuria y hemorragia. El virus se transmite a través de mosquitos y se presenta en forma epidémica o endémica en Sudamérica y en África. Hasta 1900 se producían epidemias estacionales en ciudades de las áreas templadas de Europa y América; en la actualidad, estas epidemias persisten en África occidental, central y oriental.

ETIOLOGÍA

El virus de la fiebre amarilla es el prototipo del género *Flavivirus* de la familia *Flaviviridae*, formada por virus de ARN monocatenario, con envoltura y un diámetro de 35-50 nm.

La fiebre amarilla da lugar a zoonosis en forma de cinco genotipos: el tipo IA en África central y occidental, el tipo IB en Sudamérica, el tipo II en África occidental, el tipo III en África central y oriental y el tipo IV en África oriental. Los tipos IA y IB son capaces de transmitirse entre seres humanos de zonas urbanas por el vector *Aedes aegypti*. En algún momento del siglo XVII, ese virus fue llevado a los trópicos americanos por los esclavos procedentes de África. Más adelante, la fiebre amarilla causó enormes epidemias en las

zonas costeras y en las cuencas fluviales del Atlántico y el Caribe hasta el siglo XX, cuando fueron identificados el virus y los ciclos urbano y salvaje del mosquito, y se desarrolló una vacuna y medidas para la lucha contra estos vectores. Los genotipos de fiebre amarilla de África central/oriental y oriental no han entrado completamente en el ciclo urbano y nunca se han extendido a la costa oriental de África o a países asiáticos.

EPIDEMIOLOGÍA

El ser humano y los primates adquieren la infección por la picadura de mosquitos infectados. Después de un periodo de incubación de 3-6 días, los virus aparecen en la sangre y pueden actuar como fuente de infección para otros mosquitos. El virus se tiene que replicar en el intestino del mosquito y pasar a sus glándulas salivales para que este pueda transmitirlo. El virus de la fiebre amarilla se transmite en un ciclo urbano (ser humano-*A. aegypti*-ser humano) y un ciclo selvático (mono-mosquitos de la jungla-mono). Las epidemias clásicas de fiebre amarilla en Estados Unidos, Sudamérica, el Caribe y ciertas partes de Europa pertenecían a la variedad urbana. Desde el año 2000, en África occidental ha habido cinco epidemias urbanas, que han afectado a las capitales de Costa de Marfil (Abiyán), Guinea (Conakry) y Senegal (Dakar). En el periodo 2012-2013 se produjeron brotes importantes de fiebre amarilla central/oriental y oriental a lo largo de una zona amplia y predominantemente rural de Darfur assolada por la guerra en el sudeste de Sudán y en regiones próximas del norte de Uganda. A partir de 2015 y hasta mediados de 2016, se dieron fuertes brotes de fiebre amarilla en Ruanda, Angola y la República Democrática del Congo y sus alrededores, donde se registraron 7.000 casos y 500 muertes. Once casos fueron importados a China por trabajadores de Angola. En Sudamérica, los cerca de 200 casos declarados cada año son de fiebre amarilla de la jungla. A finales de 2016 y durante todo el año 2018, una zoonosis generalizada provocó unos 2.000 casos de fiebre amarilla en Brasil. En la época colonial, las tasas de ataque eran muy altas entre los adultos de raza blanca, lo que sugiere que las infecciones subclínicas son infrecuentes en ese grupo de edad. La fiebre amarilla puede ser menos grave en los niños, con una proporción de 2:1 o más entre infecciones subclínicas y casos clínicos. En las áreas donde son comunes los brotes epidémicos de fiebre amarilla urbana, la mayoría de los casos afecta a niños, debido a que muchos adultos están ya inmunizados. En África occidental la transmisión de la enfermedad es más intensa durante la estación lluviosa, desde julio hasta noviembre.

En los bosques tropicales, el virus de la fiebre amarilla se mantiene a través de un ciclo de transmisión en el que participan monos y mosquitos que crían en orificios de los árboles (*Haemagogus* en América Central y Sudamérica, y *Aedes africanus* en África). En América, la mayoría de los casos se observan en personas que trabajan en áreas forestales y están expuestas a mosquitos infectados, como turistas y excursionistas. En África, el virus en zoonosis es prevalente en la sabana húmeda y en las zonas de transición a esta, donde otros mosquitos *Aedes* que crían en los árboles transmiten el virus desde los monos hasta los humanos, y entre humanos.

PATOGENIA

Las alteraciones anatomopatológicas que se observan en el hígado consisten en: 1) necrosis por coagulación de hepatocitos en la zona media del lobulillo hepático, que respeta las células situadas alrededor de las áreas portales y de las venas centrales; 2) degeneración eosinófila de los hepatocitos (**cuerpos de Councilman**); 3) degeneración grasa microvacuolar, y 4) inflamación mínima. Los riñones muestran necrosis tubular aguda y en el corazón se observa degeneración de fibras miocárdicas e infiltración grasa. El encéfalo puede mostrar edema y hemorragias petequiales. La lesión vírica directa del hígado altera la capacidad del órgano para desempeñar sus funciones de biosíntesis y desintoxicación; ese es el fenómeno patogénico fundamental de la fiebre amarilla. Se cree que la hemorragia se origina por la disminución de la síntesis de factores de la coagulación dependientes de la vitamina K y, en algunos casos, por coagulación intravascular diseminada. Sin embargo, debido a que la patogenia del *shock* en los pacientes con fiebre amarilla parece ser similar a la descrita en el síndrome de *shock* por dengue y en otras fiebres hemorrágicas víricas, el daño viral a las plaquetas y células endoteliales que provoca la liberación de factores hemorrágicos puede ser el mecanismo central de hemorragia en la fiebre amarilla. Las tasas de muerte y de enfermedades graves son más bajas en los africanos subsaharianos negros susceptibles que en otros grupos raciales, lo que sugiere la existencia de un gen de resistencia.

La insuficiencia renal se ha atribuido a factores hemodinámicos (insuficiencia prerrenal que progresa a necrosis tubular aguda).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En África son frecuentes las infecciones abortivas asintomáticas o clínicamente leves; algunos estudios sugieren que los niños experimentan una

enfermedad más leve que los adultos. Las infecciones abortivas, caracterizadas por fiebre y cefalea, pueden no diagnosticarse, salvo durante las epidemias.

En su forma clásica, la fiebre amarilla tiene un comienzo brusco, con fiebre, cefalea, mialgias, dolor lumbosacro, anorexia, náuseas y vómitos. Los signos físicos durante la fase inicial de la enfermedad, cuando el virus está presente en la sangre, consisten en postración, inyección conjuntival, rubefacción de la cara y del cuello, enrojecimiento de la punta y los bordes de la lengua y bradicardia relativa. Después de 2-3 días puede haber un periodo breve de remisión, seguido en un plazo de 6-24 horas por la reaparición de la fiebre, con vómitos, dolor epigástrico, ictericia, deshidratación, hemorragia digestiva y de otros tipos, albuminuria, hipotensión, insuficiencia renal, delirio, crisis comiciales y coma. La muerte puede ocurrir a los 7-10 días, y la mortalidad de los casos graves se aproxima al 50%. Algunos pacientes que sobreviven a la fase aguda de la fiebre amarilla sucumben más tarde por la insuficiencia renal o la lesión miocárdica. Entre las anomalías de laboratorio se pueden encontrar leucopenia, prolongación de los tiempos de coagulación, protrombina y tromboplastina parcial, trombocitopenia, hiperbilirrubinemia, aumento de las transaminasas séricas, albuminuria y uremia. Los casos graves pueden cursar con hipoglucemia. Se han descrito anomalías en el electrocardiograma, caracterizadas por bradicardia y alteraciones del intervalo ST y de la onda T.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de fiebre amarilla se debe sospechar ante un cuadro de fiebre, cefalea, vómitos, mialgias e ictericia que se presente en residentes de áreas endémicas o en visitantes no inmunizados que hayan viajado recientemente (en las 2 semanas previas al comienzo de los síntomas) a zonas endémicas. Existen similitudes clínicas entre la fiebre amarilla y la fiebre hemorrágica por dengue. A diferencia del comienzo gradual de la hepatitis vírica aguda, originada por los virus de las hepatitis A, B, C, D o E, la ictericia de la fiebre amarilla aparece después de 3-5 días con fiebre, y muchas veces conlleva una postración intensa. La fiebre amarilla leve es similar al dengue y no se puede distinguir de otras muchas infecciones. La combinación de fiebre e ictericia se puede encontrar en muchas otras enfermedades tropicales, entre ellas paludismo, hepatitis vírica, fiebre recurrente transmitida por piojos, leptospirosis, fiebre tifoidea, infecciones rickettsiósicas, ciertas infecciones bacterianas sistémicas, crisis drepanocítica, fiebre del valle del Rift, fiebre hemorrágica de Crimea-Congo y otras fiebres hemorrágicas víricas. Los brotes de fiebre amarilla incluyen casi siempre casos con hemorragia digestiva grave.

El diagnóstico específico se basa en la detección de virus o antígenos víricos en muestras de sangre obtenidas durante la fase aguda o en los análisis de anticuerpos. El inmunoanálisis enzimático para inmunoglobulina (Ig) M es especialmente útil. Los sueros obtenidos durante los 10 primeros días después del comienzo de los síntomas se deben mantener en un congelador a temperatura muy baja (-70°C) y enviar en contenedores con hielo seco para su análisis. Las muestras de la fase de convalecencia que se emplean en los análisis de anticuerpos se procesan con medios convencionales. Durante la manipulación de las muestras de sangre de la fase aguda, el personal médico debe evitar la contaminación propia o de otras personas (personal de laboratorio y otros operarios) con los contenedores de evacuación. El diagnóstico *post mortem* se basa en el aislamiento del virus en el hígado o en la sangre, la identificación de cuerpos de Councilman en el tejido hepático o la detección de antígeno o de genoma del virus en este.

TRATAMIENTO

Existe la costumbre de mantener a los pacientes con fiebre amarilla en un área sin mosquitos, con el uso de mosquiteras si es necesario. Durante la fase febril de la enfermedad existe viremia. Aunque no se dispone de un tratamiento específico para la fiebre amarilla, el cuidado médico se dirige a la conservación del estado fisiológico mediante las siguientes medidas: 1) esponjas frías y paracetamol para reducir la fiebre; 2) reposición intensa de las pérdidas de líquidos originadas por el ayuno, la sed, los vómitos o la fuga de plasma; 3) corrección del desequilibrio acidobásico; 4) mantenimiento de la ingesta de nutrientes para disminuir la intensidad de la hipoglucemia, y 5) evitar los fármacos metabolizados por el hígado o que tengan toxicidad hepática, renal o para el sistema nervioso central.

COMPLICACIONES

Las complicaciones de la fiebre amarilla consisten en hemorragia grave, insuficiencia hepática e insuficiencia renal aguda. La hemorragia se debe controlar mediante transfusión de sangre total reciente o de plasma fresco con concentrados de plaquetas si se consideran necesarios. La insuficiencia renal puede requerir diálisis peritoneal o hemodiálisis.

PREVENCIÓN

La vacuna 17D contra la fiebre amarilla se elabora con virus vivos atenuados y tiene un largo historial de seguridad y eficacia. Se administra como una sola inyección subcutánea de 0,5 ml, por lo menos 10 días antes de la llegada a una zona endémica de fiebre amarilla. La YF-VAX, fabricada por Sanofi Pasteur, tiene licencia de uso en Estados Unidos. A excepción de los casos que se citan más adelante, se debe considerar la vacunación de todas las personas que viajen a zonas endémicas de Sudamérica y África, aunque la duración de la estancia, las áreas exactas que se van a visitar y la exposición medioambiental o laboral pueden determinar el riesgo específico y la necesidad individual de vacunación. Quienes viajen desde una zona endémica a países receptores de fiebre amarilla (p. ej., desde Sudamérica o África a India) pueden estar obligados a vacunarse contra la enfermedad. Es habitual que los países que exigen a los viajeros la inmunización contra esta enfermedad no proporcionen el visado sin un certificado de vacunación válido. La vacuna tiene 10 años de validez para obtener dicho certificado de cara a los viajes internacionales, aunque la inmunidad real dura por lo menos 40 años y, probablemente, toda la vida. Los anticuerpos de IgM circulan durante años después de la administración de la vacuna contra la fiebre amarilla.

Desde 1996 se han descrito varios casos de **enfermedad viscerotrópica asociada a la vacuna de la fiebre amarilla**, con un mayor riesgo en los ancianos vacunados y unos pocos casos entre personas sometidas a timentomía con anterioridad. La vacuna no se debe administrar a personas con estados sintomáticos de inmunodeficiencia, ni a las que estén recibiendo fármacos inmunosupresores, tengan VIH o a las que se hayan sometido a timentomía. Un estudio reciente ha demostrado que los individuos en tratamiento con corticoides de mantenimiento pueden vacunarse satisfactoriamente. Aunque no se sabe si puede dañar al feto, no se aconseja su uso durante el embarazo. El virus vacunal podría haberse transmitido durante la lactancia. En los niños muy pequeños existe un leve riesgo de encefalitis y muerte después de administrar la vacuna 17D contra la fiebre amarilla, que no se debe usar en lactantes menores de 6 meses. La residencia o el viaje a zonas con actividad conocida o anticipada de fiebre amarilla (p. ej., selvas de la cuenca amazónica), que suponen un riesgo alto de contagio, justifican la inmunización de los lactantes de 6-8 meses. La vacunación de los niños a partir de esa edad se recomienda sistemáticamente antes de la entrada en áreas endémicas. En personas mayores de 60 años hay que sopesar su administración frente al riesgo de que desarrollen una fiebre amarilla salvaje en los trópicos americanos y una fiebre urbana o salvaje en África. Se debe evitar su administración en personas con alergia al huevo. Como alternativa, se puede realizar una prueba cutánea para aclarar si existe una alergia sería que impida la vacunación.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 297

Virus del Ébola y otras fiebres hemorrágicas víricas

Scott B. Halstead

Las fiebres hemorrágicas víricas constituyen un grupo no muy definido de síndromes clínicos en el que las manifestaciones hemorrágicas resultan comunes o muy destacadas en los casos graves. Tanto los patógenos etiológicos como las manifestaciones clínicas de los síndromes son diferentes, pero la coagulopatía puede ser una característica patogénica común.

ETIOLOGÍA

Los virus transmitidos por artrópodos (arbovirus) (tabla 297.1) causan seis fiebres hemorrágicas. Cuatro se deben a togavirus de la familia **Flaviviridae**: enfermedad del bosque de Kyasanur, fiebre hemorrágica de Omsk, dengue (v. cap. 295) y fiebre amarilla (v. cap. 296). Existen tres originadas por componentes de la familia **Bunyaviridae**: los virus de la fiebre del Congo,

Tabla 297.1 Fiebres hemorrágicas víricas		
MODO DE TRANSMISIÓN	ENFERMEDAD	VIRUS
Garrapatas	FH de Crimea-Congo* Enfermedad del bosque de Kyasanur FH de Omsk	Congo Enfermedad del bosque de Kyasanur Omsk
Mosquitos†	FH por dengue Fiebre del valle del Rift Fiebre amarilla	Dengue (cuatro tipos) Fiebre del valle del Rift Fiebre amarilla
Desde animales o materiales infectados al ser humano	FH argentina FH boliviana Fiebre de Lassa* Enfermedad de Marburg* FH del Ébola* FH con síndrome renal	Junín Machupo Lassa Marburg Ébola Hantaan

FH, fiebre hemorrágica.
*Los pacientes pueden ser contagiosos y resultan comunes las infecciones nosocomiales.
†El virus Chikungunya se asocia pocas veces con petequias y epistaxis.
En algunos estudios se han comunicado manifestaciones hemorrágicas graves.

Hantaan y del valle del Rift. Otras cuatro son provocadas por virus de la familia **Arenaviridae**: fiebre de Junín, Machupo, Guanarito y Lassa. Dos patógenos forman parte de la familia **Filoviridae**: los virus Ébola y Marburg, que son virus de ARN filamentosos con envoltura, en ocasiones ramificados, a diferencia de cualquier otro virus conocido.

EPIDEMIOLOGÍA

Con algunas excepciones, los virus causantes de fiebres hemorrágicas se transmiten a los seres humanos a través de un vector no humano. El ecosistema específico requerido para la supervivencia del virus determina la distribución geográfica de la enfermedad. Aunque en general se cree que todas las fiebres hemorrágicas víricas son transmitidas por artrópodos, siete de ellas se pueden contagiar a través de la contaminación ambiental causada por animales o células de animales, o a partir de personas infectadas (v. tabla 297.1). Se han producido infecciones en laboratorios y hospitales por muchos de estos virus. La fiebre de Lassa y las fiebres hemorrágicas argentina y boliviana parecen ser más leves en los niños que en los adultos.

Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo

La infección humana esporádica por fiebre hemorrágica de Crimea-Congo en África permitió el aislamiento original del virus. Se conocen focos naturales en Bulgaria, oeste de Crimea y en las regiones de Rostov del Don y Astracán. También existe una enfermedad en Asia central, desde Kazajistán a Pakistán. Los casos índice dieron paso a la transmisión nosocomial en Pakistán y Afganistán en 1976, en la península arábiga en 1983 y en Sudáfrica en 1984. En la Federación Rusa, los vectores son *Hyalomma marginatum* y *Hyalomma anatolicum*, que, junto con las liebres y las aves, pueden actuar como reservorios víricos. La enfermedad se produce desde junio hasta septiembre, sobre todo en granjeros y en trabajadores de la industria láctea.

Enfermedad del bosque de Kyasanur

Los casos humanos aparecen sobre todo en adultos del área del estado de Mysore, India. Los vectores principales son dos garrapatas Ixodidae, *Haemaphysalis turturis* y *Haemaphysalis spinigera*. Los monos y los roedores arborícolas pueden ser huéspedes amplificadores. Las infecciones en laboratorio son comunes.

Fiebre hemorrágica de Omsk

La enfermedad se da en toda la zona sur y central de Rusia y en el norte de Rumanía. *Dermacentor pictus* y *Dermacentor marginatus* pueden actuar como vectores, pero parece demostrada la transmisión directa al ser humano desde topos y ratas almizcleras. La enfermedad humana sigue un patrón de primavera-verano-otoño, paralelo a la actividad de los vectores. La infección aparece con más frecuencia en personas que trabajan al aire libre. También son comunes las infecciones de laboratorio.

Fiebre del valle del Rift

El virus de la fiebre del valle del Rift causa epizootias que afectan a ovejas, vacas, búfalos, ciertos antílopes y roedores en las regiones del norte, centro,

este y sur de África. El virus se transmite a los animales domésticos a través de *Culex theileri* y varias especies *Aedes*. Los mosquitos pueden actuar como reservorios mediante transmisión transovárica. Una epizootia en Egipto durante 1977-1978 produjo miles de infecciones humanas, sobre todo entre veterinarios, granjeros y obreros agrícolas. Se produjeron brotes epidémicos menores en Senegal en 1987, en Madagascar en 1990 y en Arabia Saudí y Yemen entre 2000 y 2001. Las infecciones humanas suelen relacionarse con el sacrificio o el desollado de animales enfermos o muertos. Las infecciones en laboratorio son comunes.

Fiebre hemorrágica argentina

Antes de la introducción de la vacuna se producían cada año, desde abril hasta julio, cientos de miles de casos en la zona productora de maíz al noroeste de Buenos Aires, que linda con el este de la provincia de Córdoba. El virus Junín se ha aislado en los roedores *Mus musculus*, *Akodon arenicola* y *Calomys laucha*. Infecta a temporeros que migran para cosechar el maíz y que habitan en cabañas contaminadas por los roedores.

Fiebre hemorrágica boliviana

El área endémica se encuentra en la poco poblada provincia del Beni, en la zona amazónica boliviana. Se producen casos esporádicos en familias de agricultores que cultivan maíz, arroz, yuca y judías. En la ciudad de San Joaquín, puede que un trastorno del ecosistema de los roedores domésticos ocasionase un brote de infecciones domésticas, causadas por el virus Machupo, que se transmite por *Calomys callosus* (que suele ser un roedor del campo) infectados de forma crónica. La mortalidad es alta en los niños pequeños.

Fiebre hemorrágica venezolana

En 1989 se produjo una epidemia de enfermedad hemorrágica en la comunidad agrícola de Guanarito, Venezuela, a 320 kilómetros al sur de Caracas. Después, en 1990-1991, se declararon 104 casos con 26 fallecimientos debidos al virus Guanarito. Se ha implicado a las ratas del algodón (*Sigmodon alstoni*) y a las ratas de la caña (*Zygodontomys brevicauda*) como reservorios probables de esta fiebre.

Fiebre de Lassa

El virus Lassa tiene un potencial inusual para el contagio entre seres humanos y ha originado muchas epidemias pequeñas en Nigeria, Sierra Leona y Liberia. En 2012 se produjo un brote de más de 1.000 casos de fiebre de Lassa en la zona central y oriental de Nigeria. Trabajadores sanitarios en África y Estados Unidos también contrajeron la enfermedad. Algunos pacientes con fiebre de Lassa aguda han sido transportados en viajes internacionales por avión, lo que exige una gran vigilancia de los pasajeros y de los componentes de la tripulación. Es probable que el virus se mantenga en la naturaleza en una especie de roedor peridoméstico africano, *Mastomys natalensis*. Es muy posible que la transmisión entre

roedores y la infección de los humanos actúen a través de mecanismos establecidos para otros arenavirus.

Enfermedad de Marburg

Previamente, la experiencia mundial en infecciones humanas producidas por el virus de Marburg se limitaba a 26 casos primarios y 5 secundarios en Alemania y Yugoslavia en 1967, a pequeños brotes en Zimbabue en 1975, Kenia en 1980 y 1988 y Sudáfrica en 1983, pero en 1999 se produjo un gran brote en la República del Congo y otro aún mayor en la provincia de Uige, en Angola, con 252 casos y 227 fallecidos en 2005. En el laboratorio y en entornos clínicos, la transmisión se produce por contacto directo con tejidos del mono verde africano, o con sangre o semen humanos infectados. Se ha demostrado un reservorio en murciélagos. Parece que el virus se transmite por contacto cercano entre los murciélagos frugívoros y por aerosoles generados por estos hacia el ser humano.

Fiebre hemorrágica del Ébola

El virus del Ébola se aisló en 1976, durante una epidemia devastadora que afectó a pequeñas aldeas en el norte de Zaire y en el sur de Sudán. Después se han producido brotes menores. Estos brotes fueron inicialmente nosocomiales. Las tasas de ataque más altas se produjeron en niños desde el nacimiento hasta el primer año de vida y en personas de los 15 a los 50 años. Este virus perteneciente a la familia Filoviridae está íntimamente relacionado con el virus del género Marburg. El virus del Ébola produjo un brote epidémico en Kikwit, Zaire, en 1995, y otros posteriores diseminados en Uganda y África central y occidental. El virus se ha aislado en chimpancés y se han detectado anticuerpos en otros primates subhumanos, que aparentemente se infectan desde un reservorio zoonótico en murciélagos. Se cree que el reservorio natural del Ébola son los murciélagos de la fruta. El virus Reston, relacionado con el Ébola, se ha recuperado en monos de Filipinas y cerdos, y ha producido infecciones subclínicas en humanos trabajadores en colonias de monos en Estados Unidos.

En 2014, la zona occidental de África experimentó el mayor brote de enfermedad por el virus del Ébola (EVE) en la historia y la primera transmisión en un área urbana extensa (fig. 297.1). Los países más afectados fueron Liberia, Sierra Leona y Guinea, con casos importados en Nigeria, Mali y Senegal, así como en Europa y Estados Unidos. El brote fue causado por el virus del Ébola-Zaire (las especies del virus del Ébola son las de Zaire, Sudán, Bundibugyo, Reston y Tai Forest), que tiene una mortalidad de aproximadamente el 55-65%. Hasta el 8 de mayo de 2016, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los respectivos gobiernos informaron de un total de 28.616 casos sospechosos y 11.310 muertes (39,5%), aunque la OMS cree que estos datos subestiman sustancialmente la magnitud del brote. El brote había disminuido en gran medida a finales de 2015. En 2018 se produjo un brote en la República Democrática del Congo que afectó a más de 500 personas (de 8 a 80 años), con una tasa de letalidad de aproximadamente el 50% (fig. 297.2).

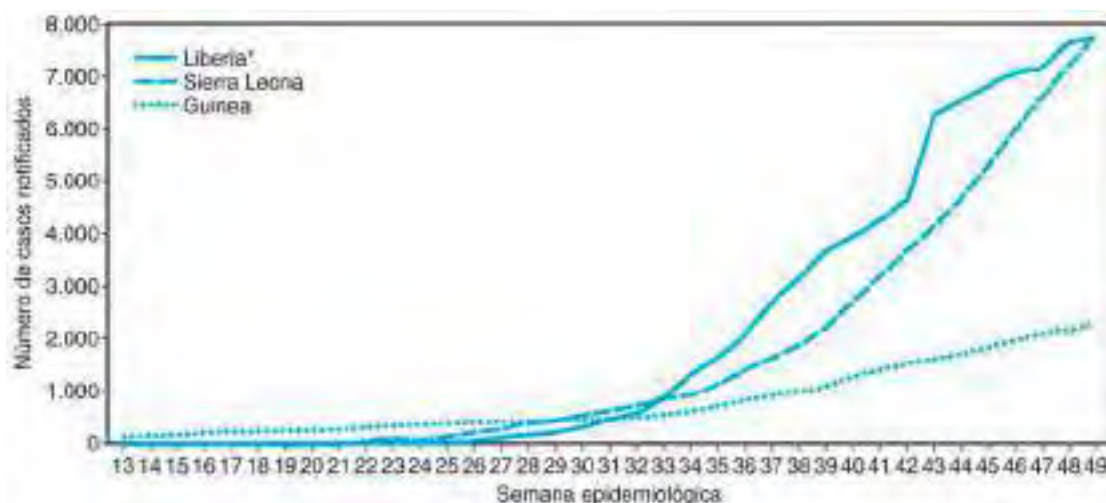


Fig. 297.1 Cifra acumulada de casos comunicados de enfermedad por el virus del Ébola en tres países de la zona occidental de África, a 13 de abril de 2016. Cifras de casos comunicados de Sierra Leona (14.124 casos) y Liberia (10.678), seguidos de Guinea (3.814). (Datos del número de casos y muertes en Guinea, Liberia y Sierra Leona durante el brote de Ébola de 2014-2016 en África occidental. Disponibles en: <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/outbreaks/2014-west-africa/case-counts.html>.)

Tabla 297.2 Recomendaciones clínicas para la infección por el virus del Ébola

RECOMENDACIÓN	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN
1	Rehidratación oral	Pacientes con sospecha, probabilidad o confirmación de enfermedad del virus del Ébola
2	Administración parenteral de fluidos	Pacientes con sospecha, probabilidad o confirmación de enfermedad del virus del Ébola que son incapaces de beber o que presentan una ingesta oral inadecuada
3	Monitorización sistemática y elaboración de gráficas de los signos vitales y del estado del volumen	Pacientes con sospecha, probabilidad o confirmación de enfermedad del virus del Ébola
4	Bioquímica sérica	Pacientes con sospecha, probabilidad o confirmación de enfermedad del virus del Ébola
5	Ratio de personal	Pacientes con sospecha, probabilidad o confirmación de enfermedad del virus del Ébola
6	Comunicación con la familia y los amigos	Pacientes con sospecha, probabilidad o confirmación de enfermedad del virus del Ébola
7	Tratamiento analgésico	Pacientes con sospecha, probabilidad o confirmación de enfermedad del virus del Ébola que presenten dolor
8	Antibioterapia	Pacientes con sospecha, probabilidad o confirmación de enfermedad del virus del Ébola con alta gravedad de la enfermedad

*La confianza se basa en la calidad de la evidencia para la variable principal.

Modificada de Lamontagne F, Fowler RA, Adhikari NK, et al: Evidence-based guidelines for supportive care of patients with Ebola virus disease, *Lancet* 391:700-708, 2018. Table 2.

La EVE puede aparecer tras la exposición a murciélagos frugívoros o su caza, pero lo más frecuente es que se presente tras la exposición a líquidos corporales de individuos infectados (sangre, saliva, sudor, vómitos, diarrea y, con menos frecuencia, a leche humana o semen) (tabla 297.2). La infección persistente después de la recuperación de la EVE aguda ha sido bien documentada, con partículas de virus presentes en los fluidos corporales como el semen durante muchos meses en los supervivientes aparentemente sanos. Los pacientes se vuelven contagiosos una vez que desarrollan síntomas; el periodo de incubación es de 2-12 días (media, 11 días). La media de edad en la epidemia de África occidental fue amplia, pero la mayoría de los pacientes tenían entre 15 y 44 años.

Fiebre hemorrágica con síndrome renal

El área endémica de la fiebre hemorrágica con síndrome renal (FHSR), denominada también *fiebre hemorrágica epidémica y fiebre hemorrágica coreana*, abarca Japón, Corea, la zona más oriental de Siberia, el norte y el centro de China, regiones europeas y asiáticas de Rusia, Escandinavia, Checoslovaquia, Rumanía, Bulgaria, Yugoslavia y Grecia. Aunque la incidencia y la gravedad de las manifestaciones hemorrágicas y la tasa de mortalidad son menores en Europa que en el noreste de Asia, la lesión renal es la misma. En Escandinavia, esta enfermedad se denomina **nefropatía epidémica**, y está causada por un virus distinto, aunque con relación antigénica, el virus Puumala, que se asocia con el topillo rojo *Clethrionomys glareolus*. Los casos ocurren sobre todo en primavera y verano. No parece existir un factor de edad en la susceptibilidad, pero, debido a los riesgos laborales, los hombres adultos jóvenes suelen ser los más atacados. Las plagas de roedores y las pruebas de infestación por su causa han acompañado a la endemia y a las epidemias. El virus Hantaan se ha detectado en el tejido pulmonar y en las deyecciones de *Apodemus agrarius coreae*. Se han identificado agentes con relación antigénica en ratas de laboratorio y en poblaciones urbanas de estas por todo el mundo. Entre estos ejemplos se encuentran el virus Prospect Hill del roedor salvaje *Microtus pennsylvanicus*, en Norteamérica, y el virus Sin Nombre del ratón de patas blancas en el sur y el sudoeste de Estados Unidos; estos virus provocan el síndrome pulmonar por hantavirus (v. cap. 299). Se supone que la transmisión entre roedores y de roedor al ser humano se produce por vía respiratoria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La fiebre hemorrágica por dengue (v. cap. 295) y la fiebre amarilla (v. cap. 296) causan síndromes similares en los niños de áreas endémicas.

Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo

El periodo de incubación es de 3-12 días, seguido de una fase febril durante 5-12 días y de una convalecencia prolongada. La enfermedad comienza de forma brusca, con fiebre, cefalea intensa, mialgias, dolor abdominal,



Fig. 297.2 Mapa de las zonas afectadas por Ébola en la República Democrática del Congo, 2018. (Por cortesía de los Centers for Disease Control and Prevention, 2018. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/outbreaks/drc/drc-map.html>.)

anorexia, náuseas y vómitos. Después de 1-2 días, la fiebre puede ceder, hasta que el paciente muestra rubefacción de la cara o del tronco e inyección conjuntival. A continuación se desarrolla un segundo periodo febril, durante 2-6 días, con enantema hemorrágico en el paladar plano y un exantema petequeal fino en el tórax y el abdomen. Con menor frecuencia aparecen grandes áreas de púrpura y hemorragias en las encías, la nariz, el intestino, los pulmones o el útero. La hematuria y la proteinuria son relativamente infrecuentes. Durante la fase hemorrágica suele producirse taquicardia, con disminución de los tonos cardíacos y, en ocasiones, hipotensión. Suele haber hepatomegalia, pero no hay ictericia. En los casos prolongados pueden presentarse signos del sistema nervioso central, como delirio, somnolencia y disminución progresiva del nivel de consciencia. En las fases iniciales se observan leucopenia con linfocitosis relativa, trombocitopenia progresiva y anemia cada vez más intensa. En la convalecencia puede existir hipoacusia y amnesia. La mortalidad es del 2-50%.

Enfermedad del bosque de Kyasanur y fiebre hemorrágica de Omsk

Después de un periodo de incubación de 3-8 días, ambas enfermedades comienzan de forma brusca con fiebre y cefalea. La enfermedad del bosque de Kyasanur se caracteriza por mialgias intensas, postración y afectación bronquilar; suele presentarse sin hemorragia, pero en ocasiones esta puede localizarse en el aparato digestivo y ser intensa. En la fiebre hemorrágica de Omsk se producen epistaxis moderada, hematemesis y un enantema hemorrágico, pero sin hemorragias profusas; la bronconeumonía es frecuente. En ambas afecciones se encuentran leucopenia y trombocitopenia intensas, dilatación vascular, aumento de la permeabilidad vascular, hemorragias digestivas y también hemorragias petequiales subserosas e intersticiales. La enfermedad del bosque de Kyasanur se puede complicar con degeneración aguda de los túbulos renales y daño hepático focal. En muchos pacientes se origina un cuadro febril recurrente tras un periodo afebril de 7-15 días. Esta segunda fase adopta la forma de una meningoencefalitis.

Fiebre del valle del Rift

La mayoría de las infecciones ha aparecido en adultos con signos y síntomas similares a los de la fiebre del dengue (v. cap. 295). El comienzo es agudo, con fiebre, cefalea, postración, mialgias, anorexia, náuseas, vómitos, conjuntivitis y linfadenopatías. La fiebre dura 3-6 días y a menudo es bifásica. La convalecencia suele ser prolongada. En la epidemia de 1977-1978, muchos pacientes fallecieron después de mostrar signos como púrpura, epistaxis, hematemesis y melena. Esta enfermedad afecta a la úvea y a la capa coriorretiniana posterior, y se produce cicatrización macular, oclusión vascular y atrofia óptica, lo que culmina en pérdida visual permanente en una alta proporción de pacientes que tienen la forma leve o grave de la enfermedad. En la autopsia de un paciente se observó degeneración eosinófila extensa de las células parenquimatosas del hígado.

Fiebres hemorrágicas argentina, venezolana y boliviana, y fiebre de Lassa

El periodo de incubación de todas ellas suele oscilar entre 7 y 14 días; la enfermedad aguda dura 2-4 semanas. El cuadro clínico varía desde la fiebre indiferenciada hasta la enfermedad grave característica. La **fiebre de Lassa** suele ser clínicamente grave en personas de raza blanca. El comienzo a menudo es gradual, con fiebre progresiva, cefalea, mialgias difusas y anorexia (tabla 297.3). Durante la primera semana, entre los signos se encuentran con frecuencia dolor faríngeo, disfagia, tos, úlceras orofaríngeas, náuseas, vómitos, diarrea y dolor torácico y abdominal. El dolor pleurítico puede persistir 2-3 semanas. En las fiebres hemorrágicas argentina y boliviana, y con menos frecuencia en la fiebre de Lassa, aparece un enantema petequeal en el paladar blando, 3-5 días después del comienzo, y más o menos al mismo tiempo en el tronco. La prueba del torniquete puede ser positiva. El curso clínico de la fiebre hemorrágica venezolana no ha sido bien descrito.

En el 35-50% de todos los pacientes, estas afecciones pueden agravarse con fiebre persistente, toxicidad progresiva, hinchazón de la cara o el cuello, hematuria microscópica y hemorragias francas en el estómago, el intestino, la nariz, las encías y el útero. El síndrome de **shock hipovolémico** se acompaña de derrame pleural e insuficiencia renal. Se puede producir **dificultad respiratoria** por obstrucción de las vías respiratorias, derrame pleural o insuficiencia cardíaca congestiva. Un total de un 10-20% de los pacientes experimenta una afectación neurológica tardía, caracterizada por un temblor intencional de la lengua y anomalías asociadas del habla. En los casos graves pueden presentarse temblor intencional de las extremidades, crisis comiciales y delirio. El líquido cefalorraquídeo es normal. En la fiebre de Lassa se

Tabla 297.3 Estadios clínicos de la fiebre de Lassa

ESTADIO	SÍNTOMAS
1 (días 1-3)	Debilidad y malestar general. Fiebre elevada >39 °C, constante con picos de 40-41 °C
2 (días 4-7)	Dolor faríngeo (con placas exudativas blancas) muy frecuente; cefalea; dolor de espalda, torácico, del costado o abdominal; conjuntivitis; náuseas y vómitos; diarrea; tos productiva; proteinuria; hipotensión arterial (sistólica <100 mmHg); anemia
3 (después de 7 días)	Edema facial; crisis comiciales; hemorragias mucosas (boca, nariz, ojos); hemorragias internas; confusión o desorientación
4 (después de 14 días)	Coma y fallecimiento

De Richmond JK, Baglole DJ: Lassa fever: epidemiology, clinical features, and social consequences, *Br Med J* 327:1271-1275, 2003.

observa hipoacusia neurosensorial al principio de la convalecencia en el 25% de los casos. En la convalecencia prolongada se produce alopecia, y en las fiebres hemorrágicas argentina y boliviana se aprecian signos de labilidad del sistema nervioso autónomo, como hipotensión postural, enrojecimiento o blanqueamiento espontáneos de la piel y diaforesis intermitente.

Las **pruebas de laboratorio** revelan leucopenia marcada, trombocitopenia leve o moderada, proteinuria y, en la fiebre hemorrágica argentina, anomalías moderadas de la coagulación sanguínea, disminución del fibrinógeno, aumento de los productos de degradación de este y elevación de las transaminasas séricas. Desde el punto de vista anatomopatológico, existe necrosis eosinófila focal, a menudo extensa, del parénquima hepático, neumonitis intersticial focal, necrosis focal de los túbulos distales y colectores, y sustitución parcial de los folículos esplénicos por material eosinófilo amorfo. La hemorragia se suele producir por diapédesis, con escasa reacción inflamatoria. La mortalidad es del 10-40%.

Enfermedad de Marburg y fiebre hemorrágica del Ébola

Después de un periodo de incubación de 4-7 días, la enfermedad comienza bruscamente, con cefalea frontal intensa, malestar general, somnolencia, mialgia lumbar, vómitos, náuseas y diarrea. Una erupción **maculopapular** comienza 5-7 días más tarde en el tronco y la parte superior de los brazos. El exantema se convierte en generalizado, con frecuencia hemorrágico, y se exfolia durante la convalecencia. Se acompaña de enantema rojo oscuro del paladar duro, conjuntivitis y edema del escroto o los labios mayores. El agravamiento de la enfermedad se acompaña de hemorragia digestiva. En la fase tardía pueden aparecer depresión, con llanto fácil, e hiperalgesia marcada a los estímulos táctiles. En los casos mortales se produce hipotensión, inquietud, confusión y coma. Durante la convalecencia se pueden observar alopecia y parestesias en la espalda y en el resto del tronco. Existe una leucopenia marcada con necrosis de granulocitos. Los trastornos de hemorragia y coagulación y la trombocitopenia aparecen en todos los pacientes y se correlacionan con la gravedad de la afección; se observan anomalías moderadas de las proteínas de la coagulación, con aumento de las concentraciones séricas de transaminasas y amilasa. Las mujeres embarazadas y los niños pequeños muestran un riesgo alto de enfermedad grave con resultado mortal. La mortalidad de la enfermedad de Marburg es del 25-85%, y la de la fiebre hemorrágica del Ébola del 50-90%. La presencia de una carga viral alta en las muestras sanguíneas obtenidas en la fase aguda implica un mal pronóstico. El ARN viral persiste en los tejidos mucho después de que los síntomas desaparezcan, y el virus ha sido excretado en el semen más de 1 año después de la recuperación.

Las manifestaciones de la EVE pueden presentarse por etapas, pero la mayoría comienza con la aparición brusca de fiebre acompañada de fatiga, debilidad, mialgias, cefalea y dolor de garganta. Estos síntomas se siguen de afectación digestiva con anorexia, náuseas, dolor abdominal, vómitos y diarrea. La hemorragia (definida por cualquier signo de sangrado) se aprecia en más del 50%, y constituye una fase posterior grave acompañada a menudo de fugas vasculares, fracaso multiorgánico y muerte. Los que sobreviven mejoran en unos 6-11 días. Se ha informado de una recidiva tardía que produjo meningoencefalitis.

Fiebre hemorrágica con síndrome renal

En la mayoría de los casos, la FHSR se caracteriza por fiebre, petequias, fenómenos hemorrágicos leves y proteinuria también leve, que preceden a una recuperación relativamente sin incidentes de mención. En el 20% de los casos identificados, la enfermedad puede progresar en cuatro fases diferenciadas. La fase febril empieza con fiebre, malestar general y rubefacción de la cara y el tronco. Dura 3-8 días y termina con trombocitopenia, petequias y proteinuria. La fase de hipotensión dura 1-3 días y es posterior a la defervescencia. La pérdida de líquido del compartimento intravascular puede causar una hemoconcentración marcada y aumentan la proteinuria y las equimosis. La fase oligúrica, que suele durar 3-5 días, se caracteriza por oliguria con una orina rica en proteínas, un aumento progresivo de la retención de nitrógeno, náuseas, vómitos y deshidratación. Son comunes la confusión, la inquietud extrema y la hipertensión. La fase diurética, que puede durar días o semanas, suele marcar el inicio de la mejoría clínica. Los riñones muestran poca capacidad de concentración, y la pérdida rápida de líquido puede causar deshidratación grave y *shock*. La pérdida de potasio y sodio puede ser intensa. Los casos mortales cursan con abundante edema retroperitoneal rico en proteínas y con necrosis hemorrágica marcada de la médula renal. La mortalidad es del 5-10%.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de estas fiebres hemorrágicas virales depende de un alto índice de sospecha en las áreas endémicas. En las no endémicas, el antecedente de un viaje reciente, la exposición en el laboratorio o el contacto con un caso previo deben hacer pensar en una fiebre hemorrágica vírica.

En todas estas fiebres, el virus circula en la sangre, al menos de forma transitoria, durante la fase febril precoz. Los togavirus y los bunyavirus se pueden recuperar del suero tomado durante la fase aguda, por inoculación en cultivo de tejido o en mosquitos vivos. Los virus de las fiebres hemorrágicas argentina, boliviana y venezolana se pueden aislar en muestras de sangre de la fase aguda o de lavados faríngeos mediante inoculación intracerebral en cobayas, hámsteres lactantes o ratones lactantes. El virus de Lassa se puede recuperar en la sangre de la fase aguda o en los lavados faríngeos, por inoculación en cultivos tisulares. Para la enfermedad de Marburg y la fiebre hemorrágica del Ébola, los lavados faríngeos, la sangre y la orina de la fase aguda se pueden inocular en cultivo tisular, cobayas o monos. Los virus se identifican con facilidad mediante microscopía electrónica y muestran una estructura filamentosas que los diferencia del resto de los patógenos conocidos. Durante la convalecencia aparecen anticuerpos específicos fijadores del complemento e inmunofluorescentes. El virus de la FHSR se recupera a partir del suero o de la orina de la fase aguda por inoculación en cultivo tisular. Se está empezando a disponer de varias pruebas de anticuerpos que utilizan subunidades víricas. El diagnóstico serológico se basa en la demostración de seroconversión o en un aumento de cuatro veces o más del título de anticuerpos IgG, entre los sueros de la fase aguda y de la convalecencia, tomados con un intervalo de 3-4 semanas. El ARN vírico también se puede detectar en la sangre o en los tejidos, con el empleo de la reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa.

El diagnóstico de la EVE se confirma mediante la determinación de IgM con análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) y reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que puede tener que repetirse en caso de que sea negativa al principio. Entre los criterios que facilitan el diagnóstico están: la fiebre de más de 38,6 °C sintomática, haber tenido relación con un paciente afectado, con sus fluidos corporales o haber estado en el funeral, residencia o viajes a una región endémica o antecedente de manipulación de murciélagos, roedores o primates de una zona endémica.

La manipulación de la sangre y de otras muestras biológicas es peligrosa, y debe realizarla el personal especialmente entrenado. La sangre y las muestras de autopsia se deben colocar en contenedores metálicos herméticamente sellados, envueltos en material absorbente dentro de una bolsa de plástico sellada y transportados en hielo seco a laboratorios con instalaciones de seguridad de nivel 4 para biocontención. Incluso las pruebas hematológicas y bioquímicas rutinarias se deben realizar con gran precaución.

Diagnóstico diferencial

Los casos leves de fiebre hemorrágica se pueden confundir con casi cualquier infección bacteriana o vírica sistémica autolimitada. Los casos más graves pueden sugerir una fiebre tifoidea, tífus epidémico, murino o de los matorrales, leptospirosis o una de las fiebres maculosas rickettsiósicas, para las que se dispone de fármacos eficaces. Muchas de estas infecciones se pueden adquirir en zonas geográficas o ecológicas endémicas para una fiebre hemorrágica vírica.

El diagnóstico diferencial se realiza con el paludismo, la fiebre tifoidea, la fiebre de Lassa, la gripe y la meningocemia

TRATAMIENTO

La ribavirina intravenosa es eficaz para reducir la mortalidad de la fiebre de Lassa y la FHSR. Se puede solicitar más información y consejos sobre el tratamiento, las medidas de control, el diagnóstico y la recogida de muestras biopeligrosas a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), National Center for Infectious Diseases, Special Pathogens Branch, Atlanta, Georgia 30333 (470-312-0094).

El tratamiento de estas enfermedades, sobre todo la FHSR, se basa en revertir la deshidratación, la hemoconcentración, la insuficiencia renal y las pérdidas de proteínas, electrolitos y sangre (v. [tabla 297.2](#)). Se desconoce la contribución de la coagulopatía intravascular diseminada en las manifestaciones hemorrágicas, y el control de la hemorragia se debe individualizar. Muchas veces se administran transfusiones de sangre fresca y plaquetas. Se han comunicado buenos resultados en algunos pacientes tras la administración de concentrados de factores de la coagulación. No se ha demostrado la eficacia de los corticoides, el ácido ϵ -aminocaproico, las aminas presoras o los bloqueantes α -adrenérgicos. Los sedantes se deben seleccionar teniendo en cuenta la posibilidad de producir daño renal o hepático. El tratamiento satisfactorio de la FHSR puede requerir diálisis renal.

Las transfusiones de sangre total de donantes inmunes al virus del Ébola y la administración de anticuerpos monoclonales frente al Ébola han mostrado ser efectivas en la disminución de las tasas de mortalidad.

Los pacientes con sospecha de fiebre de Lassa, fiebre del Ébola, fiebre de Marburg o fiebre hemorrágica de Crimea-Congo deben aislarse en una habitación individual con precauciones estándar de contacto y para gotitas respiratorias. Los cuidadores deben adoptar las precauciones de barrera pertinentes para evitar la exposición de piel y mucosas. Todas las personas que entren a la habitación deben llevar guantes, batas y mascarillas o escudos faciales. Antes de abandonar la habitación, los cuidadores deben deshacerse con cuidado de toda la vestimenta de protección y limpiar y desinfectar su calzado. Los protocolos exigen que los equipos asistenciales estén compuestos de dos personas, un observador y un cuidador (v. página de los CDC: <http://www.cdc.gov/vhf/ebola>).

El tratamiento de la EVE exige a menudo el ingreso en una unidad de cuidados intensivos y el tratamiento de la disfunción multiorgánica, con corrección de la hipovolemia, hiponatremia, hipopotasemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia e hipoxia, a menudo junto con terapia renal sustitutiva, así como soporte respiratorio ([tabla 297.2](#)). En estudios experimentales se han empleado el suero de la convalecencia y anticuerpos monoclonales. Es obligatorio el aislamiento estricto y la adopción de medidas de barrera apropiadas para todos los profesionales sanitarios. Se ha demostrado que varias vacunas son inmunogénicas, y una utilizada en las últimas etapas de la epidemia fue protectora. Se han usado medidas de control de epidemias, aislamientos y cuarentenas para tratar de disminuir la propagación de la epidemia de la zona occidental de África.

PREVENCIÓN

La vacuna de virus vivos atenuados (Candid-I) para la fiebre hemorrágica argentina (virus Junín) es muy eficaz. Se ha notificado que una forma de vacuna inactivada de encéfalo murino es eficaz para prevenir la fiebre hemorrágica de Omsk. Las vacunas inactivadas contra la fiebre del valle del Rift se usan mucho para la protección de los animales domésticos y los trabajadores de laboratorio. Otra vacuna inactivada contra la FHSR está autorizada en Corea, y en China se hace una amplia utilización de las vacunas de virus muertos y vivos atenuados. Una vacuna glucoproteica en vector vaccinia protege contra la fiebre de Lassa en los monos. Una sola dosis de la vacuna recombinante del virus de la estomatitis vesiculosa o de la vacuna del adenovirus tipo 3 que contenga glucoproteínas de superficie de los virus del Ébola y de Marburg ha demostrado proteger a los monos frente a estos dos virus. La vacuna contra el Ébola administrada junto con la recombinante del virus de la estomatitis vesiculosa como vector ha mostrado ser eficaz para prevenir los casos de Ébola en una prueba de vacunación en anillo en Guinea y se ha utilizado ampliamente en el brote del Congo de 2018.

La prevención de las **infecciones transmitidas por mosquitos** y por **garrapatas** consiste en el uso de repelentes y de ropas ajustadas que cubran totalmente las extremidades, así como en el examen cuidadoso de la piel después de la exposición, con eliminación de cualquier vector que se encuentre. Las enfermedades transmitidas desde un entorno infectado por roedores se pueden prevenir con métodos de control de dichos roedores; la eliminación de los desperdicios y de los sitios de crianza es particularmente eficaz en áreas urbanas y suburbanas.

Los pacientes deben permanecer aislados hasta que estén libres de virus, o durante 3 semanas después de la enfermedad. Se debe desinfectar la orina,

los esputos, la sangre, las prendas y la ropa de cama del paciente. Hay que usar jeringuillas y agujas desechables, y la aplicación rápida y estricta de protecciones de barrera puede salvar vidas. La mortalidad entre los trabajadores médicos que contraen estas enfermedades es del 50%. Algunas infecciones por el virus del Ébola totalmente asintomáticas motivan una producción intensa de anticuerpos.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 298

Virus de la coriomeningitis linfocítica

Daniel J. Bonthius

El virus de la coriomeningitis linfocítica (VCML) es un patógeno humano frecuente y una causa destacada de meningitis en niños y adultos. Este virus cruza la placenta e infecta al feto. Además, también es una causa relevante de defectos neurológicos congénitos y encefalopatía en el recién nacido.

ETIOLOGÍA

El VCML pertenece a la familia Arenaviridae, que consta de virus de ARN monocatenario de sentido negativo con envoltura. El nombre de los arenavirus se deriva del latín *arenosus*, debido a los gránulos finos observados dentro del virión mediante microscopía electrónica de cortes ultrafinos.

EPIDEMIOLOGÍA

Como todos los arenavirus, el VCML tiene como reservorio a los roedores. El ratón doméstico común, *Mus musculus*, es tanto el huésped natural como el reservorio primario para el virus, que se transfiere de una generación de ratones a la siguiente mediante infección intrauterina. Los hámsteres y las cobayas también son reservorios potenciales. Aunque estén muy infectados por VCML, los roedores que adquieren el virus de forma transplacentaria suelen permanecer asintomáticos debido a que la infección congénita les proporciona cierta tolerancia inmunológica. Los roedores infectados por el virus excretan durante toda su vida grandes cantidades de este en secreciones nasales, orina, heces, saliva y leche.

Los seres humanos suelen adquirir el VCML al exponerse a fómites contaminados con el virus o por su inhalación en aerosol. La mayoría de las infecciones en personas se produce durante el otoño y el invierno, coincidiendo con la llegada de los ratones a los hábitats humanos. Los seres humanos también pueden contraer el virus mediante un trasplante de órganos. La infección congénita por VCML se produce cuando una mujer adquiere la primoinfección durante el embarazo. El virus atraviesa la placenta durante la viremia materna. El feto también puede contraer el virus durante su paso por el canal de parto debido a la exposición a secreciones vaginales infectadas. Aparte del trasplante de órganos y la transmisión vertical durante el embarazo, no se han descrito casos de transmisión interpersonal del VCML.

El VCML se encuentra presente en el entorno, tiene una gran variedad geográfica e infecta a muchas personas. El virus se encuentra en regiones templadas de todo el mundo y es probable que aparezca en todos los lugares donde se haya introducido el género *Mus* (todos los continentes excepto la Antártida). De acuerdo con un estudio epidemiológico, el 9% de los ratones domésticos está infectado, y se dan agrupamientos considerables en los que la prevalencia es mayor. Los estudios serológicos han demostrado que alrededor del 5% de los adultos posee anticuerpos frente al VCML, lo que indica una exposición e infección previas.

PATOGENIA

El VCML no es un virus citolítico. Por tanto, a diferencia de muchos otros patógenos del sistema nervioso que lesionan directamente el encéfalo al destruir las células cerebrales del huésped, el VCML implica otros mecanismos subyacentes. Además, estos mecanismos patogénicos difieren

entre la infección posnatal (adquirida) y la infección prenatal (congénita). Una diferencia crítica en la patogenia de la infección posnatal y prenatal se debe a que el virus infecta el parénquima cerebral en caso de infección prenatal, pero se limita a las meninges y el plexo coroideo en casos posnatales.

En las infecciones posnatales, el VCML se replica en gran medida en el plexo coroideo y las meninges. El antígeno viral en estos tejidos se convierte en el objetivo de una infiltración aguda por células mononucleares dirigida por linfocitos T CD8⁺. La presencia de grandes cantidades de linfocitos en las meninges y el líquido cefalorraquídeo (LCR) produce los síntomas de meningitis que caracterizan la infección adquirida por VCML. A medida que los linfocitos eliminan el virus de las meninges y el LCR, disminuye la densidad celular y los síntomas de meningitis. En definitiva, la sintomatología de la infección adquirida por VCML (posnatal) está mediada por mecanismos inmunitarios y se debe a la presencia de grandes cantidades de linfocitos.

La infección prenatal también inflama los tejidos que rodean el parénquima cerebral; esta inflamación causa algunos de los signos de VCML congénita. En especial, dentro del sistema ventricular, la infección congénita por VCML a menudo provoca inflamación ependimaria, que puede bloquear la salida de LCR al acueducto cerebral y causar hidrocefalia. Sin embargo, a diferencia de los casos posnatales, la infección prenatal por VCML incluye la infección del tejido cerebral y no solo de las meninges o ependimaria. Esta infección del parénquima cerebral produce cambios neuropatológicos que suelen acompañar a la infección congénita. En concreto, el VCML infecta los neuroblastos con actividad mitótica de las regiones periventriculares. A través de un mecanismo desconocido la presencia viral destruye estas células, lo que provoca calcificaciones (característica radiológica de este trastorno). En el cerebro fetal, la infección por VCML de las neuronas y las células gliales también altera la migración neuronal, lo que da lugar a patrones anómalos de las circunvoluciones e interfiere con la mitosis, de modo que causa microcefalia e hipoplasia cerebelosa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la infección por VCML dependen de si la infección es prenatal o posnatal. La infección congénita por VCML es singular, ya que implica la infección posnatal de una mujer embarazada y la infección prenatal del feto.

Infección adquirida por VCML (posnatal)

La infección posnatal por VCML (durante la infancia o la edad adulta) suele consistir en una enfermedad febril breve de la que el paciente se recupera por completo. La enfermedad clásica consta de dos fases clínicas. En la primera, los síntomas simulan un síndrome viral inespecífico y consisten en fiebre, mialgia, malestar general, náuseas, anorexia y vómitos. Estos síntomas suelen resolverse después de varios días y se siguen de una segunda fase, con afectación del sistema nervioso central (SNC). Los síntomas de esta segunda fase corresponden a una meningitis aséptica, con cefalea, fiebre, rigidez de nuca, fotofobia y vómitos. El curso de la enfermedad es bifásico, con una duración típica de 1-3 semanas.

La infección por VCML tiene un espectro clínico amplio. Un tercio de las infecciones posnatales son asintomáticas. Algunos pacientes presentan una enfermedad extraneural que se extiende más allá de los síntomas habituales y pueden tener orquitis, neumonitis, miocarditis, parotiditis, dermatitis, alopecia y faringitis. En otros casos, la enfermedad neurológica puede ser considerablemente más grave y provocar mielitis transversa, síndrome similar al de Guillain-Barré, hidrocefalia y encefalitis. La recuperación de la infección adquirida por VCML suele ser completa, con algún fallecimiento esporádico.

Las infecciones por VCML contraídas tras un trasplante de órgano sólido siempre inducen una enfermedad grave. Varias semanas después del trasplante, los receptores de órganos infectados presentan fiebre, leucopenia y letargo. Tras estos síntomas inespecíficos, el curso de la enfermedad progresa rápidamente a *shock* e insuficiencia multiorgánica. Estos casos son casi siempre mortales.

Infección congénita por VCML

La infección por VCML durante el embarazo puede provocar muerte fetal y aborto espontáneo. Entre los fetos supervivientes, las dos características clínicas típicas de esta infección son los trastornos visuales y la disfunción cerebral.

Los trastornos visuales en la infección congénita por VCML se producen por **coriorretinitis** y cicatrices coriorretinianas. La formación de cicatrices suele ser bilateral y predomina en la periferia del fondo de ojo, con participación ocasional de la mácula.

A pesar de que las lesiones retinianas debidas a la infección congénita por VCML suelen ser graves, son los defectos cerebrales los que causan mayor discapacidad. La infección prenatal por VCML causa, a menudo, macrocefalia o microcefalia. La **macrocefalia** en estos casos se debe casi siempre a hidrocefalia no comunicante por la inflamación del sistema ventricular. La **microcefalia** se produce por interferencia viral en el crecimiento cerebral. Además de las alteraciones del tamaño de la cabeza, las calcificaciones periventriculares también son elementos básicos de la infección congénita por VCML.

Aunque las calcificaciones periventriculares, la hidrocefalia y la microencefalia son, con gran diferencia, las anomalías encefálicas más comunes en la infección congénita por VCML, pueden aparecer, ya sea de forma aislada o en combinación, otras formas de neuropatología, como quistes periventriculares, quistes porencefálicos, encefalomalacia, calcificaciones intraparenquimatosas, hipoplasia cerebelosa y trastornos de la migración neuronal.

Los lactantes con infección congénita por VCML suelen presentar ya durante el periodo neonatal evidencias de alteración neurológica. Los signos más frecuentes son letargo, crisis comiciales, irritabilidad y agitación.

El VCML muestra un tropismo cerebral específico en el feto. Por tanto, a diferencia de otras muchas infecciones congénitas, este virus no suele causar manifestaciones sistémicas. El peso al nacer suele ser adecuado para la edad gestacional. Los exantemas y la trombocitopenia son inusuales en la infección congénita, y la hepatoesplenomegalia se observa solo en raras ocasiones, mientras que los niveles de las enzimas hepáticas a menudo son normales. Los déficits auditivos también son infrecuentes.

PRUEBAS DE LABORATORIO

En la infección adquirida por VCML (posnatal), el hallazgo típico de laboratorio es la pleocitosis en el LCR, que se produce durante la segunda fase de la enfermedad (afectación del SNC). El LCR suele contener de cientos a miles de leucocitos, que son casi todos linfocitos. Sin embargo, también puede aparecer eosinofilia en el LCR. Es frecuente observar una hiperproteínoorraquia discreta e hipoglucorraquia.

En la infección congénita por VCML, los hallazgos de laboratorio en el recién nacido dependen de la existencia de infección activa. Si el lactante todavía presenta infección, el estudio del LCR puede mostrar una pleocitosis linfocítica. A diferencia de muchas otras infecciones congénitas, el VCML no suele causar una elevación de las enzimas hepáticas, trombocitopenia o anemia. En muchos casos, los hallazgos más concluyentes se obtienen mediante TC craneal, que a menudo muestra una combinación de microencefalia, hidrocefalia y calcificaciones periventriculares (fig. 298.1).

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las infecciones agudas por VCML pueden diagnosticarse mediante aislamiento viral en el LCR. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) también se ha utilizado para detectar ARN del VCML en pacientes con infecciones activas. Sin embargo, un bebé infectado de forma prenatal puede que ya no tenga el virus al nacer. Por tanto, la infección congénita por VCML se diagnostica con más frecuencia mediante pruebas serológicas. El análisis de anticuerpos inmunofluorescentes detecta inmunoglobulina (Ig) M e IgG y tiene una mayor sensibilidad que los métodos de fijación del complemento, que están más disponibles. Los análisis de anticuerpos inmunofluorescentes están disponibles comercialmente, y su sensibilidad y especificidad los convierten en una herramienta de diagnóstico aceptable. Una prueba más sensible para detectar la infección congénita por VCML es el análisis de inmovilización ligado a enzimas (ELISA), que mide los títulos de IgG e IgM para el VCML y se realiza en los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC).

La infección contraída por VCML (posnatal) debe diferenciarse de otras causas de meningitis, como bacterias, hongos, virus y otros patógenos. Las causas virales más comunes de meningitis son los enterovirus, incluidos los virus coxsackie y los echovirus, y los arbovirus, incluidos los virus de la encefalitis de La Crosse y de la encefalitis equina. La infección por VCML es más común en invierno, mientras que los enterovirus y arbovirus suelen adquirirse en verano y principios del otoño.

En el diagnóstico diferencial de la infección congénita por VCML, los principales cuadros que se deben descartar son los demás patógenos capaces de atravesar la placenta y lesionar al feto en desarrollo, como los componentes del acrónimo TORCHS, *Toxoplasma gondii*, virus de la rubéola, citomegalovirus, virus del herpes simple y *Treponema pallidum*. La toxoplasmosis, la infección por virus Zika y las infecciones por citomegalovirus son especialmente difíciles de diferenciar de la infección por VCML, porque las tres pueden producir microcefalia, calcificaciones intracerebrales y corio-



Fig. 298.1 TC craneal de un lactante microcefálico de 2 meses con infección congénita por el virus de la coriomeningitis linfocítica. La TC muestra un aumento del tamaño de los ventrículos laterales (VL) y calcificaciones periventriculares (flechas).

retinitis. Aunque los datos clínicos pueden ayudar a distinguir el patógeno causal, será necesario identificarlo mediante datos de laboratorio con estudios serológicos y cultivos.

COMPLICACIONES

Las complicaciones en niños con infección congénita por VCML son inespecíficas y engloban los problemas médicos que suelen aparecer en el contexto de las derivaciones ventriculoperitoneales, trastornos comiciales graves y encefalopatía estática. Estas complicaciones incluyen las obstrucciones o infección de las derivaciones, neumonías por aspiración, lesiones causadas por caídas y contracturas articulares.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento específico para la infección congénita o adquirida por VCML. Aún no se ha desarrollado una terapia antiviral eficaz. La ribavirina es activa *in vitro* contra el VCML y otros arbovirus, pero su utilidad *in vivo* no está demostrada. Si el paciente recibe un tratamiento inmunosupresor, debe reducirse su dosis.

Tratamiento de soporte

Los niños con hidrocefalia secundaria a infección congénita por VCML suelen requerir durante la lactancia la colocación de una derivación ventriculoperitoneal para tratar dicha hidrocefalia. Las crisis comiciales a menudo comienzan durante los primeros años de vida, suelen ser difíciles de controlar y precisan la administración de múltiples anticonvulsivos. El retraso mental por la infección congénita suele ser intenso. En la mayoría de los casos, los niños afectados deberían ser remitidos a centros de atención temprana. La espasticidad que acompaña a la infección congénita por VCML suele ser grave. Aunque la fisioterapia puede ayudar a mantener el rango de movimiento y minimizar las contracturas y espasmos dolorosos, la implantación de una bomba de baclofeno puede ser útil.

PRONÓSTICO

La gran mayoría de los pacientes con infección adquirida (posnatal) por VCML tiene una recuperación completa sin secuelas permanentes. Pocas veces las infecciones posnatales inducen hidrocefalia, con necesidad de derivación. Más raro aún es que la infección posnatal por VCML sea mortal.

A diferencia de la evolución a menudo benigna de las infecciones posnatales, las formas prenatales suelen provocar una discapacidad grave y permanente. En niños con infección congénita por VCML, la función cerebral casi siempre se ve perjudicada, y la coriorretinitis está presente de forma invariable. El retraso mental, la parálisis cerebral, la ataxia, la epilepsia y la ceguera son secuelas neurológicas habituales. Sin embargo, los niños con infección congénita por VCML tienen una evolución dispar. Aquellos

que combinan microencefalia y calcificaciones periventriculares tienen un deterioro neurológico profundo. La ceguera, la epilepsia refractaria a fármacos, la tetraparesia espástica y el retraso mental son típicos de este grupo. No obstante, los que no tienen microencefalia y calcificaciones periventriculares suelen presentar una evolución más favorable, con afectación motriz, mental y visual menos grave. Los niños con hipoplasia cerebelosa aislada pueden tener ataxia, pero mostrar solo un retraso mental leve o moderado y pérdida visual.

PREVENCIÓN

No existe ninguna vacuna para prevenir la infección por VCML. Sin embargo, se pueden tomar medidas para reducir el riesgo de infección. Debido a que los roedores, sobre todo los ratones domésticos, son el principal reservorio de VCML, se puede reducir el riesgo de contraer la infección disminuyendo su exposición a secreciones y excreciones de estos animales. Esto se puede lograr eficazmente evitando la cohabitación con ratones. La infección congénita por VCML no se produce a menos que una mujer contraiga una primoinfección durante el embarazo. Por ello, las mujeres deben ser especialmente cuidadosas para evitar el contacto o cohabitación con ratones durante la gestación. Las mujeres embarazadas también deben evitar el contacto con otros roedores usados como mascotas, como los hámsters y ratones. Esta información debe recalcarse durante las visitas médicas prenatales.

La adquisición del VCML por un trasplante de órganos sólidos representa un riesgo sustancial para los receptores. Los posibles donantes con meningitis o encefalitis previa por VCML suponen un claro riesgo de infección mortal en el receptor. Los profesionales sanitarios, los centros de trasplante y las organizaciones que participan en el sistema de donaciones deben conocer los riesgos derivados de la infección por VCML, y han de pensar en ella en cualquier donante potencial con signos de meningitis aséptica sin patógeno infeccioso identificado. Deben considerarse con cuidado los riesgos y beneficios de ofrecer y recibir órganos de donantes con posible infección por VCML.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 299

Síndrome pulmonar por hantavirus

Scott B. Halstead

El síndrome pulmonar por hantavirus (SPH) está causado por múltiples hantavirus íntimamente relacionados, que se han identificado en el oeste de Estados Unidos, con casos esporádicos en el este (v. fig. 299.1), Canadá y en focos extensos en varios países de Sudamérica. El SPH se caracteriza por un pródromo febril seguido por la aparición rápida de edema pulmonar no cardiogénico e hipotensión o *shock*. Los casos esporádicos en Estados Unidos provocados por virus relacionados pueden presentar afectación renal. En Argentina y Chile, el cuadro a veces incluye hemorragia digestiva. La transmisión nosocomial solo se ha documentado en esta región geográfica.

ETIOLOGÍA

Los hantavirus son un género de la familia Bunyaviridae, formada por virus con envoltura de lípidos y un genoma de ARN monocatenario de sentido negativo, compuesto por tres segmentos únicos. Se han identificado varios virus patógenos dentro del género, como el virus Hantaan, que causa la variante más grave de fiebre hemorrágica con síndrome renal (FHSR), vista sobre todo en Asia continental (v. cap. 297); el virus Dobrava, que produce la forma más grave de FHSR, observada principalmente en los Balcanes; el virus Puumala, responsable de una forma más leve de FHSR, con una alta proporción de infecciones subclínicas, común en el norte de Europa, y el



Fig. 299.1 Número total de casos confirmados de síndrome pulmonar por hantavirus, según el estado donde se notificó (Estados Unidos, 1993-2016). Hasta enero de 2017 ($n = 728$). (De los *Viral Special Pathogens Branch*, Centers for Disease Control and Prevention. Disponible en: <http://cdc.gov/hantavirus/surveillance/reporting-state.html>.)

virus de Seúl, que provoca una variante moderada del mismo trastorno y se transmite de manera predominante en Asia por ratas urbanas y en todo el mundo por ratas de laboratorio. No se conocen enfermedades humanas causadas por el virus Prospect Hill, un hantavirus ampliamente diseminado en los campos (ratones de pradera) en Estados Unidos. Cada vez son más numerosos los casos de hantavirus europeos causantes de SPH.

El SPH se asocia con el virus Sin Nombre, aislado en Nuevo México en el ratón ciervo, *Peromyscus maniculatus*. Los múltiples agentes causales de cuadros semejantes al SPH aislados hasta la fecha pertenecen a un solo grupo genético de hantavirus y se relacionan con roedores de la familia Muridae, subfamilia Sigmodontinae. Estas especies de roedores solo se encuentran en América, lo que sugiere que el SPH puede ser una enfermedad del hemisferio occidental.

EPIDEMIOLOGÍA

Las personas con SPH suelen tener antecedentes de estancias recientes al aire libre o de residencia en un área con grandes poblaciones de ratón ciervo. Se han producido grupos de casos entre personas que habían limpiado casas infestadas por roedores. *P. maniculatus* es uno de los mamíferos más comunes en Norteamérica y, allí donde se encuentre, suele ser el miembro dominante de la comunidad de roedores. Alrededor de la mitad de los casos se presentan entre mayo y julio. Los pacientes pertenecen casi en exclusiva al grupo de edad de 12-70 años; el 60% de ellos tiene 20-39 años. Se han comunicado casos esporádicos en niños menores de 12 años. Dos tercios de los afectados son varones, lo que probablemente refleja que realizan más actividades al aire libre. No se sabe si la ausencia casi completa de enfermedad en niños pequeños se debe a una resistencia innata o simplemente a una falta de exposición. Se han obtenido pruebas de transmisión entre humanos en brotes argentinos.

Los hantavirus no causan una enfermedad sintomática en sus huéspedes reservorios, que permanecen infectados y sin síntomas durante toda la vida. Estos roedores infectados diseminan el virus con la saliva, la orina y las heces durante muchas semanas, aunque se desconocen la duración de este proceso y el periodo de máxima infectividad. La presencia de virus infecciosos en la saliva, la sensibilidad de estos animales a la inoculación parenteral de hantavirus y las observaciones de campo de los roedores infectados indican que la mordedura es relevante para la transmisión entre estos animales. Los aerosoles producidos a partir de saliva infecciosa o de los excrementos de los roedores se han implicado en la transmisión de hantavirus al ser humano. Algunos visitantes de áreas con roedores infectados se han contagiado tras una exposición de tan solo 5 minutos. Es posible que los hantavirus se diseminen a través de alimentos contaminados y de fisuras en la piel o en las mucosas; algunas personas se han contagiado por mordeduras de roedores. La transmisión interpersonal es muy infrecuente, pero se ha documentado en Argentina.

PATOGENIA

El SPH se caracteriza por un edema pulmonar brusco y muy grave, que causa anoxia e insuficiencia cardíaca aguda. El virus está presente en los capilares pulmonares, lo que sugiere que el edema pulmonar es una consecuencia del ataque de los linfocitos T a los capilares infectados por él. La gravedad de la enfermedad se relaciona directamente con el título de viremia durante la fase aguda. Existe un modelo de SPH en hámster.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El SPH se caracteriza por un pródromo y una fase cardiopulmonar. La duración media desde el comienzo de los síntomas prodrómicos hasta la hospitalización es de 5,4 días, y desde que aparecen los síntomas hasta la muerte es de 8 días (mediana de 7 días, con un intervalo de 2-16 días). Los **síntomas prodrómicos** más comunes son la fiebre y las mialgias (100%), la tos o la disnea (76%), los síntomas digestivos, como vómitos, diarrea y dolor periumbilical (76%), y cefalea (71%). La **fase cardiopulmonar** comienza con tos progresiva y disnea. Los signos físicos iniciales más frecuentes son taquipnea (100%), taquicardia (94%) e hipotensión (50%). En los casos más graves se producen edema pulmonar agudo rápidamente progresivo, hipoxia y *shock*. La permeabilidad vascular pulmonar se complica con *shock* cardiogénico asociado a un aumento de la resistencia vascular. La evolución clínica en los pacientes que fallecen se caracteriza por edema pulmonar acompañado de hipotensión intensa, que suele culminar en bradicardia sinusal, disociación electromecánica y taquicardia o fibrilación ventricular. La hipotensión puede ser progresiva, incluso con una oxigenación adecuada. El virus se excreta en la orina durante la fase aguda de la enfermedad; los supervivientes pueden mostrar signos de lesión renal crónica.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del SPH se debe considerar en un paciente previamente sano que se presente con un pródromo febril, dificultad respiratoria aguda y trombocitopenia después de exposición al aire libre durante los meses de primavera y verano. El diagnóstico específico de este trastorno se establece por pruebas serológicas que detectan anticuerpos IgM contra los hantavirus. La aparición precoz de anticuerpos IgG apunta hacia una probable recuperación. El antígeno de hantavirus se puede detectar en los tejidos mediante inmunohistoquímica y por amplificación de las secuencias de nucleótidos de hantavirus, detectadas por la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa. Se debe consultar con el departamento de sanidad estatal o con los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades para obtener ayuda en el diagnóstico, la investigación epidemiológica y el control de los brotes.

Pruebas de laboratorio

Se observan leucocitosis (mediana, 26.000 células/ μ l), aumento del hematocrito (como consecuencia de la hemoconcentración), trombocitopenia (mediana, 64.000 células/ μ l), prolongación de los tiempos de protrombina y de tromboplastina parcial, aumento de las concentraciones séricas de lactato deshidrogenasa, disminución de las proteínas séricas, proteinuria y hematuria microscópica. Los pacientes que fallecen suelen presentar coagulación intravascular diseminada, con hemorragia franca y, de forma excepcional, leucocitosis.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial engloba el síndrome de dificultad respiratoria del adulto, peste neumónica, psitacosis, neumonía grave por micoplasmas, gripe, leptospirosis, carbunco por inhalación, infecciones rickettsiósicas, tularemia pulmonar, neumonías víricas y bacterianas atípicas, legionelosis, meningococemia y otros síndromes de sepsis. El factor clave para el diagnóstico del SPH es la trombocitopenia.

TRATAMIENTO

Los pacientes con infección por hantavirus necesitan que se mantenga una oxigenación adecuada, junto con una vigilancia cuidadosa y el soporte de la función cardiovascular. La fisiopatología del SPH recuerda a la del síndrome de *shock* por dengue (v. cap. 295). Se deben administrar fármacos presores o inotrópicos (como la dobutamina), en combinación con una reposición adecuada de volumen para tratar la hipotensión sintomática o el *shock*, pero sin agravar el edema pulmonar. Se ha demostrado que la ribavirina intravenosa carece de utilidad en el SPH, aunque puede salvar la vida si se administra en las fases tempranas de la FHSR y resulta eficaz para prevenir el fallecimiento en el modelo de hámster.

Se puede solicitar más información y consejos sobre el tratamiento, las medidas de control, el diagnóstico y la recogida de muestras biopeligrosas

a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, National Center for Infectious Diseases, Viral Special Pathogens Branch, Atlanta, Georgia 30333 (470-312-0094).

PRONÓSTICO

En algunas áreas geográficas, la mortalidad es de alrededor del 50%. Las anomalías graves del hematocrito, el recuento de leucocitos, la lactato deshidrogenasa, el tiempo de tromboplastina parcial y una carga viral elevada predicen la mortalidad con una especificidad y sensibilidad altas. La aparición precoz de anticuerpos IgG puede apuntar hacia un pronóstico esperanzador.

PREVENCIÓN

La evitación del contacto con los roedores es la única estrategia preventiva, y es fundamental el control de estos animales en el hogar y alrededores. Se recomiendan prevenciones de barrera para la atención sanitaria, así como centros y prácticas de bioseguridad de nivel 3 para la manipulación en el laboratorio de sangre, líquidos corporales y tejidos de pacientes o de roedores que puedan tener la enfermedad, puesto que los virus pueden ser aerosolizados.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 300

Rabia

Rodney E. Willoughby, Jr.

El patógeno de la rabia es un virus de ARN monocatenario de sentido negativo, dotado de envoltura y con forma de bala, que pertenece a la familia *Rhabdoviridae*, género *Lyssavirus*. En la actualidad se conocen 14 especies de *Lyssavirus*. El virus clásico (genotipo 1) de la rabia se distribuye por todo el mundo e infecta de forma natural a una gran variedad de animales. Los otros genotipos tienen una distribución geográfica más restringida y no se han aislado en el continente americano. Siete genotipos de *Lyssavirus* se han asociado con un cuadro clínico de rabia en el ser humano, aunque el tipo 1 es el responsable de la inmensa mayoría de los casos. En el genotipo 1 se han definido diversas variantes genéticas, cada una de las cuales es específica de un reservorio animal concreto, aunque puede haber transmisión cruzada entre especies.

EPIDEMIOLOGÍA

La rabia está presente en todos los continentes, excepto en la Antártida. Afecta de forma predominante a poblaciones jóvenes pobres y geográficamente aisladas. Cada año se producen alrededor de 59.000 casos de rabia en seres humanos en África y Asia. En teoría, este virus puede infectar a cualquier mamífero, que a continuación puede transmitir la enfermedad al ser humano, pero los verdaderos reservorios que mantienen la presencia del virus en la población están limitados a los carnívoros terrestres y a los murciélagos. En todo el mundo, la transmisión de origen canino supone más del 90% de los casos humanos. En África y Asia, otros animales actúan como reservorios destacados, como los chacales, las mangostas y los perros mapache. En los países industrializados, la rabia canina se ha controlado en gran medida mediante la inmunización sistemática de las mascotas. En Estados Unidos, los mapaches son el animal que se infecta con más frecuencia a lo largo de la costa oriental. Tres formas filogenéticas de rabia de mofeta son endémicas en el Medio Oeste (norte y sur) y en California, el zorro gris es el portador de rabia en Arizona y Texas, el zorro rojo y el zorro ártico son portadores de la rabia en Alaska, al tiempo que las mangostas portan la rabia en Puerto Rico. También hay casos infrecuentes de rabia en el ganado. Entre las mascotas domésticas de Estados Unidos, el número de gatos infectados es mayor que el de perros, tal vez porque los gatos suelen merodear sin vigilancia y no reciben de modo uniforme la vacuna. La rabia es infrecuente en los pequeños mamíferos, como los ratones, ardillas y

conejos; hasta el momento no se han documentado casos de contagio de estos animales al ser humano.

La epidemiología de la rabia humana en Estados Unidos está dominada por la rabia criptogénica del murciélago. Estos migran en primavera y otoño. Se han identificado murciélagos con rabia en todos los estados de Estados Unidos, salvo en Hawái. En un estudio, la mayor proporción de casos de rabia humana se infectaron por una sola variante de murciélago, y en casi todos los casos de rabia humana asociada a murciélagos no había antecedente de mordedura de dicho animal. En los habitantes de la zona amazónica peruana con exposición a murciélagos infectados por la rabia, hay algunos que poseen anticuerpos neutralizadores del virus de la rabia y han sobrevivido. Los pacientes con anticuerpos positivos recuerdan haber sido mordidos por los murciélagos, pero no recuerdan haber tenido síntomas de la rabia.

En Estados Unidos se producen 30.000 episodios anuales de profilaxis postexposición (PPE) de rabia. Entre uno y tres casos humanos se diagnostican anualmente, la mitad de ellos en la autopsia. Se han producido cinco brotes de rabia asociada con trasplantes de órganos sólidos y de córnea.

TRANSMISIÓN

El virus de la rabia se encuentra en grandes cantidades en la saliva de los animales infectados, y la transmisión se produce casi exclusivamente mediante la inoculación de la saliva infectada a través de una mordedura o arañazo provocado por un mamífero con rabia. Alrededor del 35-50% de las personas que son mordidas por un animal con infección rábica conocida y que no reciben PPE contra la rabia contraen la enfermedad. La tasa de transmisión aumenta si la víctima ha sufrido múltiples mordeduras y si la inoculación se produce en áreas corporales muy inervadas, como la cara y las manos. La infección no se produce tras la exposición de la piel intacta a secreciones infectadas, pero el virus puede entrar en el cuerpo a través de las mucosas intactas. Las afirmaciones de que los espeleólogos pueden contraer la rabia después de inhalar las deyecciones de murciélagos cuando exploran cuevas con una alta densidad de población de estos animales se han puesto en entredicho, aunque la exposición inhalatoria puede producirse en accidentes de laboratorio.

No se han descrito casos de transmisión nosocomial a profesionales sanitarios sanos, pero los cuidadores de un paciente con rabia deben utilizar precauciones de barrera. El virus se inactiva rápidamente en el medio ambiente, y la contaminación de fómites no supone un mecanismo de propagación.

PATOGENIA

Después de la inoculación, el virus de la rabia se replica con lentitud y en bajo número en el músculo o la piel. Es probable que este paso inicial lento explique el largo periodo de incubación de la enfermedad. A continuación, el virus penetra en el nervio motor periférico, para lo que utiliza el receptor nicotínico de la acetilcolina y posiblemente otros receptores. Una vez en el nervio, el virus viaja por transporte axonal rápido, cruzando las sinapsis aproximadamente cada 12 horas. Se produce una diseminación rápida en el cerebro y la médula espinal antes de que aparezcan los síntomas. La infección de los ganglios dorsales es aparentemente inocua, a pesar de que produce una radiculitis característica. La infección se concentra en el tronco del encéfalo, lo que explica la disfunción neurovegetativa y el respeto relativo de la función cognitiva. A pesar de la grave alteración neurológica de la rabia, la histopatología muestra una lesión limitada, ligera inflamación o escasa apoptosis. El rasgo anatomopatológico característico de la rabia lo constituyen los cuerpos de Negri, que están compuestos por nucleocápsides virales agrupadas que crean unas inclusiones citoplásmicas en la histología convencional. Sin embargo, los cuerpos de Negri pueden faltar en casos documentados de infección por este virus. La rabia puede caracterizarse por un trastorno metabólico de la neurotransmisión; la deficiencia de tetrahidrobiopterina (BH₄) provoca graves deficiencias del metabolismo de dopamina, norpinefrina y serotonina.

Después de la infección del sistema nervioso central, el virus viaja en sentido anterógrado a través del sistema nervioso periférico hasta casi todos los órganos inervados, agravando aún más la disautonomía. A través de esta vía, el virus infecta las glándulas salivales. Muchas víctimas del virus acaban falleciendo por una arritmia cardíaca no controlada.

La deficiencia de BH₄, un cofactor esencial para la óxido nítrico sintasa neuronal, provoca el espasmo de las arterias basales. El inicio del vasoespasmismo se ha confirmado en algunos pacientes en los primeros 5-8 días de hospitalización, coincidiendo con la aparición del coma. El aumento de la presión intracraneal se mide regularmente en la fase inicial de la rabia

asociado a una elevación del N-acetil aspartato en el líquido cefalorraquídeo (LCR), aunque rara vez se aprecia en la radiología. Los metabolitos en el LCR compatibles con cetogénesis se asocian a abortos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El periodo de incubación de la rabia es de 1-3 meses; en las heridas craneales graves, los primeros síntomas pueden aparecer en los primeros 5 días tras la exposición, aunque en ocasiones el periodo de incubación puede prolongarse hasta 8 años. La rabia tiene dos formas clínicas principales. La **rabia encefalítica** o «**furiosa**» comienza con síntomas inespecíficos, como fiebre, dolor faríngeo, malestar general, cefalea, náuseas, vómitos y debilidad. Estos síntomas se suelen acompañar de parestesias y prurito en el sitio de la mordedura o sus alrededores, con extensión a lo largo de la extremidad afectada. Poco después, el paciente comienza a presentar los síntomas típicos de una encefalitis grave, con agitación, alteraciones del sueño o depresión del nivel de consciencia. De forma característica, los pacientes con encefalitis por rabia alternan al principio periodos de lucidez intermitente con otros de encefalopatía profunda. La hidrofobia y la aerofobia son los signos cardinales de la rabia; son específicos del ser humano, pero no universales. Los espasmos fóbicos se manifiestan por agitación y miedo que aparecen al intentar beber y al abanicar aire en la cara, ya que ello provoca asfixia y aspiración debido a espasmos de faringe, cuello y diafragma. Las convulsiones son poco frecuentes y deben apuntar a un diagnóstico alternativo; las discinesias orofaciales y la mioclonía pueden confundirse con las convulsiones. El trastorno es inexorablemente progresivo. Existe una disociación de la actividad electrofisiológica o encefalográfica con los hallazgos de coma troncoencefálico causado por denervación anterógrada. La muerte suele producirse en 1-2 días de hospitalización en los países en vías de desarrollo y tras 18 días de hospitalización en caso de iniciar cuidados intensivos.

Una segunda forma, denominada **rabia paralítica** o «**muda**», se observa con mucha menos frecuencia y se caracteriza sobre todo por fiebre y debilidad motora ascendente que afecta tanto a las extremidades como a los pares craneales. La mayoría de los pacientes con esta forma de rabia también tiene algún componente de encefalopatía a medida que la enfermedad progresa de forma subaguda.

Algunos casos clínicos sugieren la posibilidad de que haya formas de encefalitis por rabia más leves, y se conoce la existencia de 28 supervivientes. La posibilidad de rabia debe considerarse pronto y con más frecuencia que en la práctica clínica para mejorar los resultados.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la encefalitis por rabia debe tener en cuenta todas las formas de infecciones cerebrales graves, el tétanos y algunas intoxicaciones y envenenamientos. La rabia puede confundirse con una encefalitis autoinmunitaria (receptor anti-N-metil-D-aspartato, NMDAR), otras encefalitis infecciosas, enfermedades psiquiátricas, el consumo de drogas y los trastornos de conversión. La rabia paralítica se confunde con el síndrome de Guillain-Barré. El diagnóstico suele retrasarse en los países occidentales, debido a la poca familiaridad del personal médico con la infección. Estas consideraciones subrayan la necesidad de investigar los antecedentes de contacto con un animal que pertenezca a uno de los reservorios conocidos para la rabia, o de determinar si ha habido viajes a regiones endémicas para la rabia.

DIAGNÓSTICO

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) requieren un número mínimo de pruebas para confirmar un caso clínicamente sospechoso de rabia. La reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) es el análisis más sensible para el diagnóstico de rabia si se realiza de forma repetida. El virus de ARN de la rabia se ha detectado en saliva, piel y cerebro por la RT-PCR. El virus puede crecer tanto en cultivo celular como después de la inyección en animales, pero ambos métodos requieren un tiempo prolongado. El antígeno de la rabia se detecta por inmunofluorescencia de la saliva o en biopsias de piel pilosa o del cerebro. No se recomiendan las impresiones corneales. El anticuerpo específico de la rabia puede detectarse en el suero o en muestras de LCR, pero la mayoría de los pacientes fallecen siendo seronegativos. Los anticuerpos antirrabia se hallan en el suero de pacientes que han recibido de forma incompleta la vacuna contra la rabia e impiden una interpretación significativa en este contexto. El tratamiento reciente con inmunoglobulina intravenosa puede dar como resultado un falso positivo en el análisis de anticuerpos. Pocas veces se detectan anticuerpos en el LCR después de la vacunación, y su presencia se considera diagnóstica de rabia, con independencia del estado vacunal. Las anomalías de proteínas, glucosa

y células en el LCR son mínimas y no son diagnósticas. Los hallazgos en la RM cerebral son tardíos.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La rabia suele ser mortal. Los cuidados críticos convencionales lograron salvar a 6 pacientes de 79 intentos desde 1990. Sobrevivieron 17 de los 80 pacientes con la aplicación del protocolo de Milwaukee (PM) (www.mcw.edu/rabies). El pronóstico neurológico no es bueno en la mitad de los pacientes. Ni la inmunoglobulina antirrábica (IGAR) ni la vacuna alteran la evolución de la enfermedad una vez que aparecen los síntomas. De los 10 supervivientes de rabia tras el uso de productos biológicos, 7 tuvieron resultados neurológicos deficientes. De los 7 supervivientes sin exposición a la vacuna, 2 tuvieron resultados deficientes. Los tratamientos antivirales no han sido eficaces; el favipiravir ha sido administrado a cuatro pacientes como uso compasivo. La ribavirina y la IGAR retrasan la respuesta inmunitaria y deben evitarse. Por el contrario, la aparición de la respuesta normal de anticuerpos a los 7-10 días de evolución se asocia con la eliminación de la carga viral en la saliva y con supervivencia.

PREVENCIÓN

La prevención primaria de la infección consiste en la vacunación de todos los animales domésticos y en la educación para evitar animales salvajes, vagabundos o que muestren un comportamiento inusual.

Vacunación y control de la fecundidad en reservorios animales

La introducción de la inmunización sistemática antirrábica de las mascotas domésticas en Estados Unidos y Europa a mediados del siglo XX eliminó casi por completo la infección en perros. Desde la década de 1990, los esfuerzos en Europa y Estados Unidos se han dirigido a la inmunización de los reservorios salvajes de la rabia donde esta ha reaparecido. Estos programas han empleado cebos impregnados con la vacuna atenuada de la rabia o glucoproteínas de superficie recombinantes de la rabia insertadas en vaccinia, que se han distribuido por el aire o de forma manual en las áreas habitadas por los animales con rabia. Los contactos humanos con cebos impregnados con la vacuna han sido infrecuentes. Los acontecimientos adversos debidos a dicho contacto han sido escasos, pero el vector vaccinia supone una amenaza para la misma población de riesgo para la propia vaccinia, como las mujeres embarazadas, las personas inmunodeprimidas y los pacientes que tienen dermatitis atópica. El sacrificio masivo de reservorios animales con enfermedad endémica nunca ha funcionado; la vacunación y el control de la fecundidad sí permiten evitar los brotes. Los murciélagos son ubicuos y fundamentales para el control de insectos. Menos del 1% de los murciélagos libres están infectados, pero este porcentaje es mayor del 8% en los murciélagos derribados o en los que habitan en viviendas.

Profilaxis postexposición

La relevancia de la rabia en la mayoría de los centros pediátricos que evalúan una exposición animal exige la aplicación de PPE ([tabla 300.1](#)). No se ha documentado ningún caso de rabia en personas que hayan recibido la pauta

completa recomendada de PPE desde la introducción de las vacunas celulares modernas en la década de 1970.

Dado el tiempo de incubación de la rabia, la PPE es una urgencia médica y no una emergencia. Se han diseñado algoritmos para ayudar a los médicos a decidir cuándo debe iniciarse la PPE antirrábica ([fig. 300.1](#)). La decisión de continuar depende en última instancia de la epidemiología local de la rabia animal, determinada por los programas de vigilancia activa, información que puede obtenerse de los departamentos sanitarios estatales y locales. *Por lo general, los murciélagos, los mapaches, las mofetas, los coyotes y los zorros deberían considerarse infectados por la rabia hasta que se demuestre lo contrario después de sacrificarlos y analizar el tejido encefálico*, mientras que las mordeduras de herbívoros pequeños (ardillas, hámsteres, jerbos, ardillas listadas, ratas, ratones y conejos) pueden descartarse. La respuesta a las mordeduras de mascotas, sobre todo de perros, gatos y hurones, depende de las estadísticas de vigilancia locales y de si el animal está vacunado y disponible para su observación.

La estrategia frente a la exposición a murciélagos que no implique mordeduras es controvertida. En respuesta a la observación de que la mayoría de los casos recientes de rabia en Estados Unidos han sido causados por variantes de murciélagos y de que la mayoría de estos pacientes no tenía antecedentes de mordedura del animal, los CDC han recomendado que se considere la PPE antirrábica tras cualquier contacto físico con murciélagos y cuando un murciélago está en la misma habitación que las personas que no puedan referir con precisión una mordedura, asumiendo que no puede recuperarse el animal para su análisis. Entre estas personas se incluyen los niños pequeños, aquellas con discapacidad mental y las que sufren alguna intoxicación. Otros contactos sin mordedura (p. ej., manipulación de una res muerta, exposición a un animal que juega con reses muertas o contacto con sangre o deyecciones de animales potencialmente rabiosos) no suelen requerir PPE.

En todos los casos de exposición documentada debería intentarse recuperar el animal para someterlo a cuarentena y observarlo, o para analizar el encéfalo después de sacrificarlo. Las pruebas disminuyen la necesidad de PPE más de la mitad de las veces. En la mayoría de los casos, la PPE puede aplazarse hasta finalizar la observación o conocer la histología cerebral. En los perros, gatos y hurones, los síntomas de la rabia siempre aparecen a los pocos días de la diseminación viral, por lo que en estos animales un periodo de observación de 10 días es suficiente para descartar la posibilidad de la rabia.

Ningún lapso de tiempo entre la exposición y el inicio de los síntomas debería excluir la profilaxis antirrábica. La PPE contra la rabia es más eficaz cuando se aplica enseguida, y debería iniciarse en las personas asintomáticas lo antes posible, con independencia del periodo que haya pasado desde la mordedura. *La vacuna y la IGAR están contraindicadas cuando se inician los síntomas.*

El primer paso en la PPE contra la rabia consiste en la **limpieza exhaustiva de la herida**. Es probable que baste un lavado con agua y jabón al tratarse de un virus con envoltura, y su eficacia está contrastada con una amplia experiencia; pero otros desinfectantes utilizados habitualmente, como los preparados yodados, son viricidas y deberían usarse además del jabón cuando se disponga de ellos. Es probable que el aspecto fundamental de este componente sea que la herida se limpie con un gran volumen de desinfectante y **no se recomienda su cierre primario**. Los antibióticos y la

Tabla 300.1 Guía de profilaxis postexposición contra la rabia		
TIPO DE ANIMAL	EVALUACIÓN Y CONDUCTA DEL ANIMAL	RECOMENDACIONES DE PROFILAXIS POSTEXPOSICIÓN
Perros, gatos y hurones	Sano y disponible para observarlo durante 10 días Rabioso o sospechoso de tener rabia [†] Desconocido (escapó)	Profilaxis solo si el animal desarrolla signos de rabia* Inmunización e IGAR inmediatas Consultar con las autoridades sanitarias para obtener consejo
Murciélagos, mofetas, mapaches, zorros y la mayoría de los demás carnívoros; marmotas	Debe considerarse rabioso a menos que se sepa que la zona geográfica está libre de rabia o hasta que las pruebas de laboratorio demuestren que el animal es negativo para la infección [†]	Inmunización e IGAR inmediatas
Ganado, roedores y lagomorfos (conejos, liebres y pikas)	Debe considerarse de forma individual	Consultar con los responsables de salud pública. Las mordeduras de ardillas, hámsteres, cobayas, jerbos, ardillas listadas, ratas, ratones y otros roedores, conejos, liebres y pikas casi nunca requieren tratamiento antirrábico

*Durante el periodo de 10 días de observación, al primer signo de rabia en el perro, gato o hurón causante de la mordedura debe iniciarse el tratamiento de la persona expuesta con IGAR (humana) y la vacuna. El animal debería sacrificarse de inmediato y analizarse.
[†]El animal debería sacrificarse y analizarse lo antes posible. No se recomienda mantener la observación. La inmunización se interrumpe si la prueba de inmunofluorescencia en el animal es negativa.
IGAR, inmunoglobulina antirrábica.

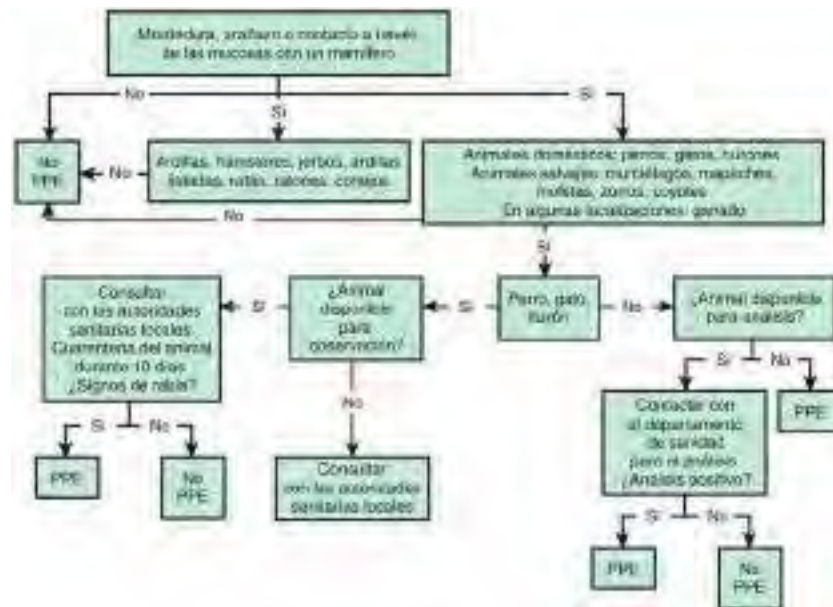


Fig. 300.1 Algoritmo para evaluar a un niño con vistas a la aplicación de profilaxis postexposición (PPE). Este algoritmo o cualquier otro deben usarse de forma conjunta con la información epidemiológica referente a la incidencia de rabia animal en cualquier zona concreta.

profilaxis antitetánica (v. cap. 238) deberían aplicarse utilizando los criterios habituales de cuidados de las heridas.

El segundo componente de la PPE antirrábica consiste en la inmunización pasiva con la IGAR. La mayoría de los fallos de la PPE se atribuyen a no haber administrado IGAR. En los países industrializados se emplea la IGAR humana, que se administra en una dosis de 20 UI/kg. **Se debe infundir la mayor cantidad posible de la dosis alrededor de la herida**, y el resto se inyecta por vía intramuscular en una extremidad alejada de aquella en la que se ha aplicado la vacuna muerta. Al igual que otras inmunoglobulinas, la IGAR interfiere con la toma de vacunas virales vivas al menos durante 4 meses tras recibir la dosis de IGAR. La IGAR humana no está disponible en muchas partes del mundo en vías de desarrollo. La IGAR equina sirve como sustituta de la preparación humana en algunas áreas. Los preparados modernos de IGAR equina se asocian con menos efectos secundarios que los productos previos, compuestos por suero equino en bruto. Por desgracia, una gran proporción de la población mundial no dispone de ningún producto de inmunización pasiva. Diversos productos de anticuerpos monoclonales que podrían subsanar este problema están en la fase de ensayos clínicos.

El tercer componente de la PPE antirrábica es la inmunización con la vacuna inactivada. En la mayor parte del mundo, las vacunas basadas en células han sustituido a las preparaciones previas. En la actualidad, en Estados Unidos se dispone de dos formulaciones: RabAvert (Chiron Behring Vaccines, Maharashtra, India), que es una vacuna purificada cultivada en células de embrión de pollo, e Imovax Rabies (Aventis Pasteur, Bridgewater, NJ), cultivada en células diploides humanas. Tanto en niños como en adultos, ambas vacunas se administran por vía intramuscular en un volumen de 1 ml en el deltoides o en la cara anterolateral del muslo en los días 0, 3, 7 y 14 tras la presentación. La inyección en el área glútea se ha asociado a una menor respuesta de anticuerpos, por lo que no debería utilizarse. Las vacunas de la rabia pueden administrarse con seguridad durante el embarazo. En la mayoría de las personas, la vacuna se tolera bien y los efectos secundarios se relacionan con las dosis de refuerzo. Es frecuente que aparezcan dolor y eritema en el sitio de inyección, y en el 10-20% de los casos se observan adenopatías locales, cefalea y mialgias. En alrededor del 5% de las personas que reciben la vacuna de células diploides humanas se produce una reacción alérgica mediada por inmunocomplejos, con exantema, edema y artralgias, varios días después de una dosis de refuerzo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha aprobado calendarios basados en el uso de pequeñas cantidades de vacuna intradérmica, dado que también resulta inmunogénica y confiere protección (http://www.who.int/rabies/human/post_exp_prophylaxis/en/), pero ninguno de estos calendarios ha sido aún aprobado para su uso en Estados Unidos. Otras vacunas de rabia derivadas de cultivos celulares están disponibles en los países en vías de desarrollo. Algunas naciones todavía producen vacunas derivadas de tejido nervioso; estos preparados son poco inmunógenos y pueden presentar reactividad cruzada con tejido nervioso humano y producir síntomas neurológicos graves, incluso en ausencia de rabia.

Profilaxis preexposición

La vacuna antirrábica de virus muertos puede administrarse para prevenir la rabia en personas con alto riesgo de exposición al virus de tipo salvaje, como el personal de laboratorio que trabaja con el virus de la rabia, los veterinarios y otras personas con probabilidad de exposición a animales rabiosos como parte de su trabajo. La profilaxis preexposición debería considerarse en aquellas personas que vayan a viajar a una región endémica para la rabia, donde exista un riesgo cierto de mordedura o arañazo por parte de un animal infectado por la rabia, sobre todo si es probable que exista escasez de IGAR o de vacuna basada en cultivo celular (v. cap. 200). La inclusión de la vacuna de la rabia en el calendario vacunal está siendo estudiada en algunos países. La pauta de la profilaxis preexposición consta de tres inyecciones intramusculares los días 0, 7 y 21 o 28. La PPE en pacientes que hayan recibido profilaxis preexposición o una pauta completa de PPE consiste en dos dosis de vacuna (días 0 y 3) y no se requiere IGAR. La inmunidad obtenida con la profilaxis preexposición desaparece tras varios años y requiere dosis de refuerzo si reaparece la posibilidad de exposición a animales rabiosos.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 301 Poliomavirus

Gregory A. Storch

Los poliomavirus son virus pequeños (45 nm), sin envoltura, circulares, con ADN bicatenario y un genoma de unos 5.000 pares de bases. Dada la asociación de los poliomavirus animales con tumores en los animales a los que infectan, se ha suscitado la preocupación de que existiese una relación con neoplasias en seres humanos; sin embargo, existen pruebas sólidas de un papel etiológico en neoplasias tan solo en el poliomavirus de la célula de Merkel (v. más adelante). Entre los demás poliomavirus, los patógenos humanos tradicionales son los virus JC y BK. Se ha ampliado de manera espectacular el número de poliomavirus humanos y se han descubierto hasta 12 virus adicionales. Dos de los poliomavirus, denominados virus KI y virus WU, pueden detectarse en muestras respiratorias de niños; la

función de estos virus como patógenos está todavía bajo investigación. El poliomavirus de células de Merkel se asocia al carcinoma de células de Merkel, un tumor neuroectodérmico inusual de la piel que aparece sobre todo en personas inmunodeprimidas y ancianos. La integración clonal del ADN del poliomavirus de la célula de Merkel está presente en las células del carcinoma de la célula de Merkel, lo que avala el papel etiológico del virus en el desarrollo del tumor. Otro poliomavirus humano se ha aislado de pacientes con **tricodisplasia espinulosa**, una enfermedad cutánea. El nuevo virus se ha denominado provisionalmente poliomavirus asociado a la tricodisplasia espinulosa. La tricodisplasia espinulosa es una alteración cutánea que aparece en pacientes inmunodeprimidos y que consiste en el desarrollo de pápulas foliculares y espinas de queratina. Suele afectar a la cara. Otros dos virus, designados poliomavirus humanos 6 y 7, también se han recuperado de muestras cutáneas humanas. Se ha observado su implicación en exantemas cutáneos pruriginosos en individuos inmunocomprometidos. El poliomavirus humano 9 fue detectado en suero de un receptor de trasplante renal. Otros virus descubiertos más recientemente, el virus de Malawi y el virus de San Luis, se detectaron por primera vez en muestras de heces, pero hasta la fecha no se ha establecido su papel etiológico en enfermedades digestivas o de otro tipo.

Los virus JC y BK tienen tropismo por el epitelio renal; el virus JC también infecta a los oligodendrocitos cerebrales y es el patógeno etiológico de la **leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)**, una enfermedad desmielinizante infrecuente y a menudo mortal que afecta a personas inmunodeprimidas, sobre todo a aquellas con SIDA. La LMP se ha descrito en un pequeño número de pacientes que reciben tratamiento con los inmunomoduladores natalizumab (utilizado para tratar la esclerosis múltiple y la enfermedad de Crohn), efalizumab (empleado para tratar la psoriasis), el anticuerpo monoclonal anti-CD20 rituximab (Rituxan) y con el anticuerpo monoclonal anti-CD52 alemtuzumab (Campath), así como otros múltiples fármacos inmunomoduladores. El virus BK es causa de **nefropatía postrasplante** en receptores de trasplante renal y de cistitis hemorrágica en receptores de trasplante de células pluripotenciales hematopoyéticas y de médula ósea. Varios millones de personas en Estados Unidos fueron expuestas al virus simio 40 (SV40) (poliomavirus oncogénico de macacos asiáticos) por vacunas contaminadas de poliomavirus administradas durante los años 1955-1963. No hubo secuelas reconocidas ni mayor riesgo demostrable de cáncer.

Estudios serológicos y epidemiológicos han demostrado que la infección con todos los poliomavirus humanos parece ser generalizada durante la infancia. La primoinfección no se detecta clínicamente. En Estados Unidos, alrededor de la mitad de los niños están infectados por virus BK a los 3-4 años y por virus JC a los 10-14 años; del mismo modo el 60-80% de los adultos son seropositivos para uno o ambos virus. Se cree que la infección por poliomavirus persiste a lo largo de la vida, los virus JC y BK se mantienen en estado latente en el epitelio renal, oligodendrocitos y células mononucleares de sangre periférica. El sitio de latencia del resto de poliomavirus humanos se desconoce en la actualidad. Alrededor del 30-50% de las personas sanas tiene virus BK o JC detectables en tejido renal en la necropsia. La reactivación y la viruria ocurren con mayor frecuencia con el paso de los años, y son más habituales en personas inmunodeprimidas. Basándose en los resultados de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la viruria BK y JC se produce en el 2,6 y el 13,2%, respectivamente, de las personas menores de 30 años, y en alrededor del 9 y el 50%, respectivamente, de las personas mayores de 60 años.

En caso de viruria asintomática, la **reactivación** de los virus BK y JC se da en el 10-50% de los receptores de trasplante de células pluripotenciales hematopoyéticas y de médula ósea, así como en el 30% de los receptores de trasplante renal. De los receptores de trasplante renal que presentan viruria para BK, alrededor de un tercio tienen también viremia plasmática. Los receptores con viremia plasmática corren el riesgo de desarrollar nefropatía, cuya expresión clínica puede simular el rechazo del aloinjerto y ocasionar el fracaso de este. La reducción de la inmunosupresión ha sido eficaz en la prevención de la progresión de viremia a nefropatía, por lo que se debe realizar el seguimiento de la carga viral postrasplante mediante PCR, tanto en orina como en plasma. Es esencial distinguir la nefropatía por BK del rechazo, dado que los tratamientos son diferentes: aumento de inmunosupresión en el rechazo y disminución de esta en la nefropatía por BK.

La PCR es el método de elección para detectar los virus BK y JC. La alta seroprevalencia en la población general y la falta de relación clara con la enfermedad clínica limitan la utilidad de las pruebas serológicas, aunque estudios recientes sugieren que los altos niveles de anticuerpos anti-BK en los donantes de trasplantes renales están asociados con un mayor riesgo de enfermedad de la BK en el receptor. No hay tratamientos antivirales con eficacia probada para la infección por virus BK o JC, aunque el cidofovir

puede ser eficaz en algunos casos de nefropatía postrasplante relacionada con BK. El tratamiento antirretroviral eficaz del SIDA puede evitar la progresión de la LMP. Los linfocitos T alérgicos específicos del virus BK son un tratamiento potencialmente beneficioso para la LMP.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 302

Virus de la inmunodeficiencia humana y síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Ericka V. Hayes

Los recientes avances en la investigación y las mejoras significativas en el tratamiento y el control de la infección por el VIH han permitido una disminución sustancial de la incidencia de casos nuevos de infección por este virus y de SIDA entre los niños. En conjunto, desde el año 2000 al año 2015, se calcula que se ha producido una disminución del 70% en nuevas infecciones en niños entre los 0 y los 14 años, fundamentalmente como consecuencia del tratamiento antirretroviral (TAR) de las mujeres embarazadas infectadas por el VIH para prevenir la transmisión vertical de madres a hijos. El 70% de los adultos y de los niños con infección por el VIH vive en los países del África subsahariana, donde la enfermedad sigue teniendo un impacto devastador ([fig. 302.1](#)). La infección por el VIH progresa con más rapidez en los pacientes pediátricos que en los adultos, y hasta la mitad de los niños sin tratamiento fallece en los primeros 2 años de vida. Esta progresión rápida se correlaciona con una carga viral más alta y con una depleción más rápida de linfocitos CD4 infectados en los lactantes y en los niños que en los adultos. Las pruebas diagnósticas precisas y la rápida instauración de fármacos potentes para inhibir la replicación del VIH han aumentado de forma drástica la capacidad para prevenir y controlar esta enfermedad devastadora.

ETIOLOGÍA

El VIH-1 y el VIH-2 pertenecen a la familia Retroviridae y al género *Lentivirus*, que contiene virus citopáticos causantes de diversas enfermedades en varias especies animales. El genoma del VIH-1 está formado por dos copias de ARN monocatenario y tiene 9,2 kb de tamaño. En ambos extremos del genoma existen regiones idénticas, llamadas **repeticiones terminales largas**, que contienen los genes de la regulación y la expresión del VIH. El resto del genoma comprende tres secciones principales: la región **GAG**, que codifica las proteínas del núcleo vírico (p. ej., p24 [cápside proteica: CA], p17 [matriz proteica: MA], p9 y p6, derivadas del precursor p55), la región **POL**, que codifica las enzimas víricas (es decir, la transcriptasa inversa [p51], la proteasa [p10] y la integrasa [p32]) y la región **ENV**, que codifica las proteínas de la envoltura vírica (es decir, la gp120 y la gp41, derivadas del precursor gp160). Otras proteínas reguladoras, como la transactivadora de la transcripción (tat: p14), la reguladora del virión (rev: p19), el factor regulador negativo (nef: p27), la proteína viral (vpr: p15), el factor de infectividad viral (vif: p23), la proteína viral u (vpu en VIH-1: P16) y la proteína viral x (vpx en VIH-2: P15), participan en la transactivación, la expresión del ARNm vírico, la replicación del virus, la inducción de la parada del ciclo celular, la promoción de la importación nuclear de los complejos de transcripción inversa vírica, la inhibición de los receptores CD4 y el complejo principal de histocompatibilidad de clase I, la síntesis de ADN provírico y la liberación e infectividad del virus ([fig. 302.2](#)).

El tropismo del VIH por la célula diana está determinado por su envoltura glucoproteica (Env), que consta de dos componentes: una subunidad de

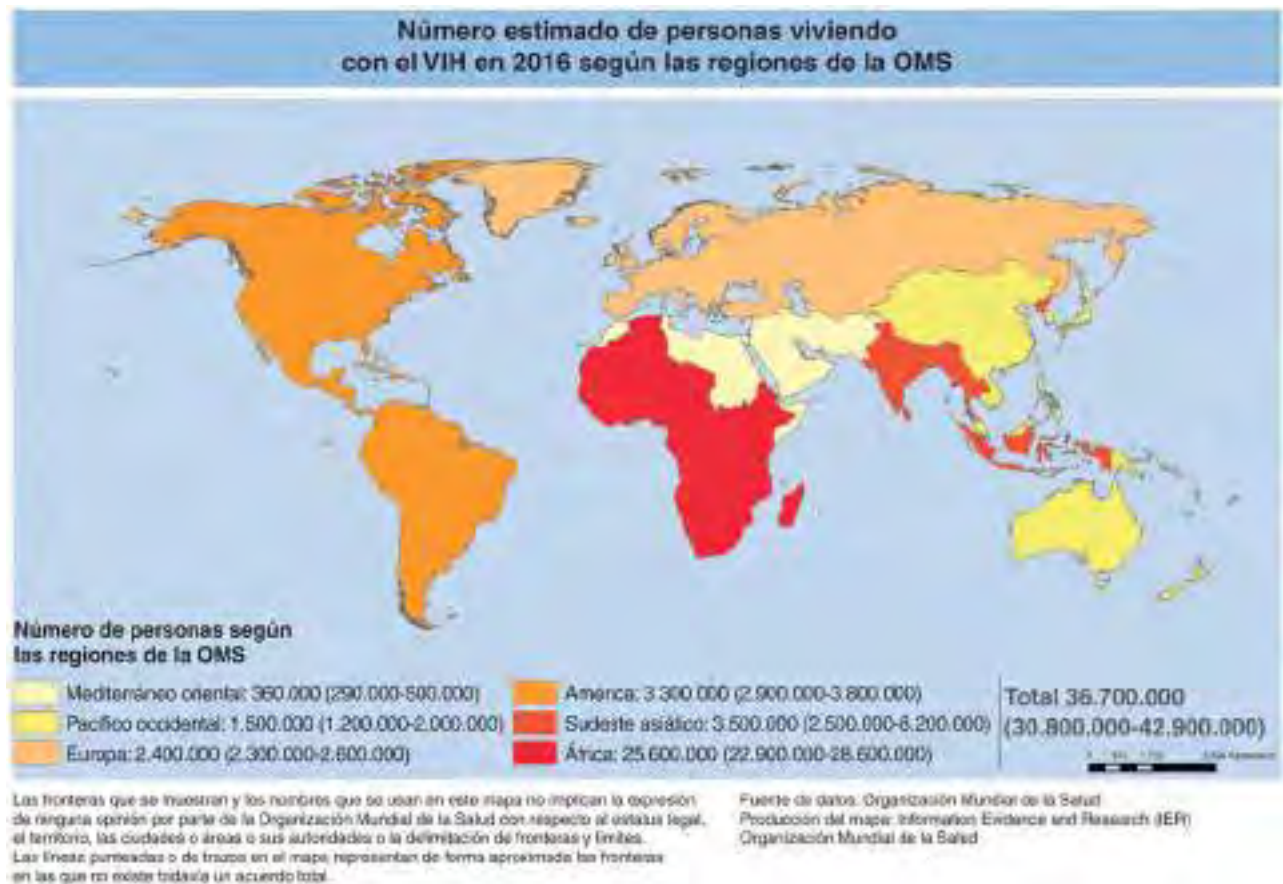


Fig. 302.1 Número estimado de personas que viven con el VIH en 2016 por regiones de la OMS. Datos del informe de la OMS en 2017. (Por cortesía de la World Health Organization, 2017. Global Health Observatory (GHO) data. Disponible en: http://www.who.int/gho/hiv/epidemic_status/cases_all/en/.)

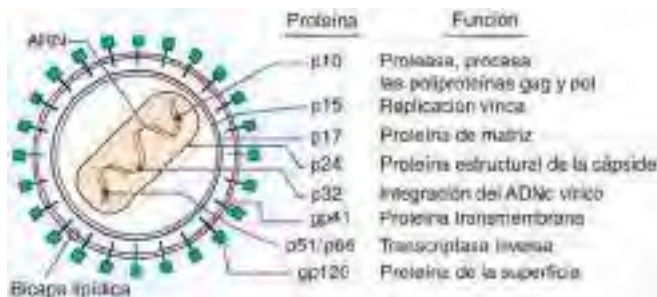


Fig. 302.2 Virus de la inmunodeficiencia humana, proteínas asociadas y sus funciones.

superficie intensamente glucosilada, gp120, y la subunidad glucoproteica transmembrana gp41. Ambas son producidas a partir de la proteína precursora gp160. La glucoproteína gp41 es sumamente inmunógena y se usa para detectar anticuerpos contra el VIH-1 en análisis diagnósticos; la gp120 es una molécula compleja que incluye el asa V3, muy variable. Esta región es inmunodominante para los anticuerpos neutralizantes. La heterogeneidad de la gp120 plantea obstáculos fundamentales para la obtención de una vacuna eficaz contra el VIH. También contiene el sitio de unión para la molécula CD4, que es el receptor de la superficie de la célula huésped más común de los linfocitos T. Este tropismo por los linfocitos T CD4⁺ es beneficioso para el virus, porque reduce la eficacia del sistema inmunitario del huésped. Otras células que tienen CD4 son los macrófagos y las células de la microglía. El hecho de que las células CD4⁺ también estén infectadas por el VIH y que algunos linfocitos T CD4⁺ sean resistentes a tales infecciones sugiere que se requieren otros lugares de conexión celular para la interacción entre el VIH y las células humanas. Varias quimiocinas actúan como correceptores para las glucoproteínas de la envoltura, lo que permite la fusión de la membrana y la entrada en la célula. La mayoría de las cepas de VIH muestran un tropismo

específico por una de las quimiocinas, incluida la molécula inductora de la fusión CXCR-4, que se ha demostrado que actúa como correceptor para la unión del VIH a los linfocitos, y CCR-5, un receptor de quimiocina β que facilita la entrada del VIH en los macrófagos. Se ha comprobado *in vitro* que otros receptores de quimiocinas (p. ej., CCR-3) también actúan como correceptores del virus. Otros mecanismos de adherencia del VIH a las células usan anticuerpos antivirales no neutralizantes y receptores del complemento. La porción Fab de esos anticuerpos se une a la superficie del virus, y la porción Fc se une a las células que expresan receptores Fc (macrófagos y fibroblastos), lo que facilita la transferencia del virus a la célula. Otros receptores de la superficie celular, como la proteína de unión a manosa en los macrófagos y la lectina de tipo C específica de DC (DC-SIGN) sobre las células dendríticas, también se unen a la glucoproteína de la envoltura del VIH-1 y aumentan la infectividad del virus. La transferencia intercelular del VIH sin formación de partículas completamente formadas es un mecanismo más rápido de propagación que la infección celular directa por el virus.

Después de la unión vírica, la gp120 y la molécula CD4 experimentan cambios conformacionales y la gp41 interacciona con el receptor de fusión sobre la superficie celular (fig. 302.3). La fusión del virus con la membrana celular permite la entrada de ARN vírico en el citoplasma celular, proceso que implica a las proteínas virales accesorias (nef, vif) y la unión de la ciclofilina A (una proteína celular del huésped) a la proteína de la cápside (p24). La proteína p24 está implicada en desvestir al virus, el reconocimiento por factores de restricción y la importación e integración nuclear de ADN viral recién creado. A continuación, las copias de ADN vírico se transcriben a partir del ARN del virión mediante la actividad de la enzima transcriptasa inversa, que da lugar a la primera hebra de ADN a partir del ARN viral y posteriormente destruye este último y origina la segunda hebra de ADN viral para producir el ADN circular bicatenario. La transcriptasa inversa del VIH-1 es propensa a errores y carece de mecanismos correctores de estos. Así pues, se pueden producir muchas mutaciones, lo que crea una variación genética amplia en las cepas del VIH-1, incluso en un único paciente. Muchos de los fármacos utilizados para combatir la infección por el VIH están diseñados para bloquear la acción de la transcriptasa inversa. El ADN circular se transporta al núcleo celular usando proteínas

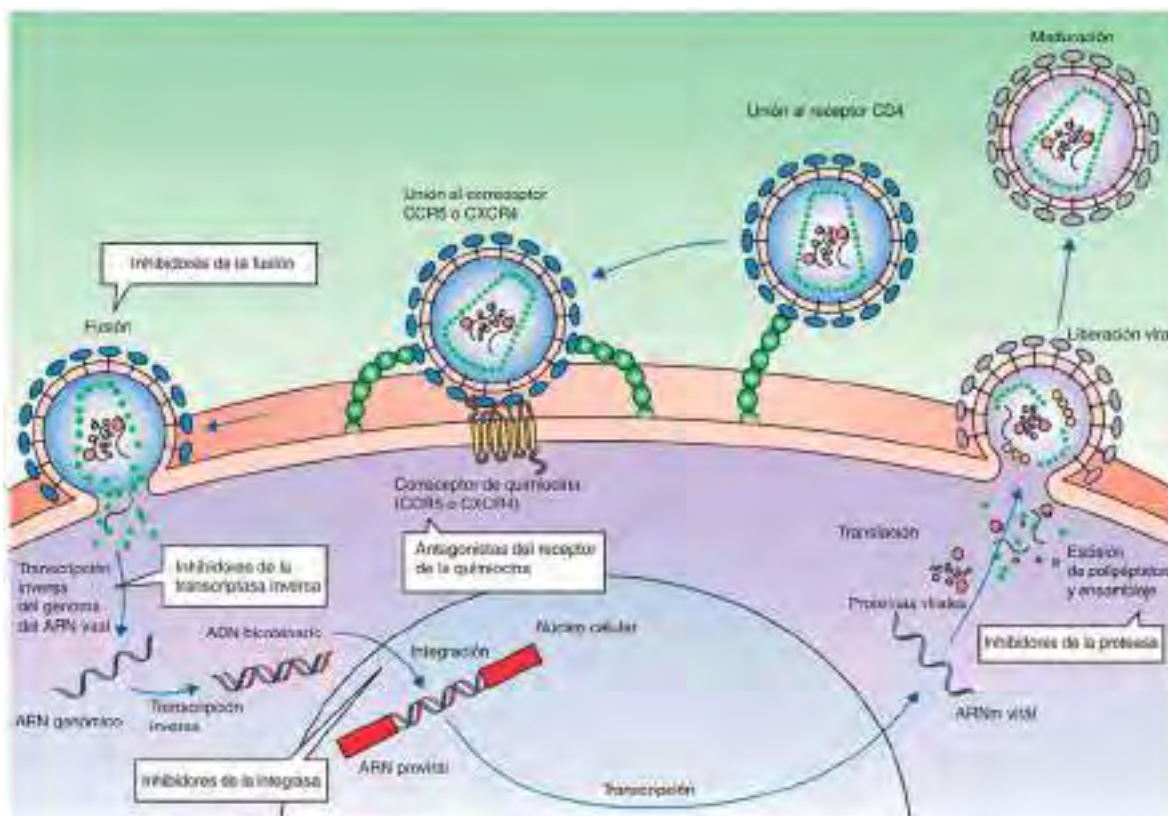


Fig. 302.3 Ciclo replicativo del VIH en el que se muestran los lugares de acción y las diferentes clases de antirretrovirales. (Adaptada de Walker BN, Colledge NR, Ralston SH, Penman I, editors: Davidson's principles and practice of medicine, ed 22, London, 2014, Churchill Livingstone.)

accesorias virales como *vpr*, donde se integra (con la ayuda de la integrasa viral) en el ADN cromosómico del huésped y se denomina *provirus*. Este puede permanecer latente durante periodos prolongados, dificultando su erradicación. Los linfocitos T CD4⁺ infectados que sobreviven lo suficiente como para revertir el estado de memoria en reposo se convierten en el reservorio latente del VIH, donde el virus persiste indefinidamente, incluso en pacientes que responden favorablemente al tratamiento antirretroviral de gran actividad. Los mecanismos moleculares de dicha latencia son complejos y poseen propiedades biológicas singulares del provirus latente (p. ej., ausencia de *tat*, cambios epigenéticos que inhiben la expresión génica del VIH) y la naturaleza de la célula huésped (p. ej., ausencia de factores de transcripción como el factor nuclear κB). La integración suele producirse cerca de genes activos, lo que permite un alto nivel de producción viral en respuesta a varios factores externos, como el aumento de las citocinas inflamatorias (por la infección con otros patógenos) y la activación celular. Se han diseñado fármacos anti-VIH que bloquean la actividad de la integrasa. Según la expresión relativa de los genes reguladores víricos (*tat*, *rev*, *nef*), el ADN provírico puede codificar la producción del genoma ARN del virus, lo que a su vez conduce a la producción de proteínas virales necesarias para el ensamblaje del virus.

La transcripción del VIH-1 da paso a la traducción. Una poliproteína de la cápside se escinde para producir, entre otros compuestos, la proteasa específica del virus (*p10*). Esta enzima es crítica para el ensamblaje del VIH-1, ya que escinde las poliproteínas largas en piezas funcionales. Se han desarrollado varios fármacos contra la proteasa del VIH-1 dirigidos a la sensibilidad aumentada de la proteasa vírica, que difiere de las proteasas celulares. La proteína reguladora *vif* es activa en el ensamblaje del virus y en procesamiento *Gag*. El genoma de ARN se incorpora después en la cápside vírica recién formada, proceso que requiere dominios de dedo de zinc (*p7*) y la proteína de matriz (*p17*). La matriz proteica forma un revestimiento en la superficie interna de la membrana viral, esencial para la gemación de virus nuevos a partir de la superficie de la célula huésped. A medida que el nuevo virus se forma, este experimenta una gemación a través de áreas especializadas de la membrana celular (denominadas *balsas*

lipídicas) y se libera. La liberación del virus está facilitada por la viroporina *vpu*, que induce una degradación rápida de moléculas de CD4 de nueva síntesis que impiden la gemación viral. Además, la *vpu* contrarresta la inmunidad innata del huésped (p. ej., obstaculizando la actividad de los linfocitos T *natural killer*).

La secuenciación completa del genoma del VIH-1 ha permitido demostrar tres grupos (M [main], O [outlier], N [no M, no O]) probablemente debidos a múltiples infecciones zoonóticas de los primates en diferentes regiones geográficas. La misma técnica permitió identificar ocho grupos en cepas de VIH-2. El grupo M se ha diversificado en nueve subtipos (o clados A-D, F-H, J y K). En cada región del mundo, predominan ciertos clados; por ejemplo, el A en África central, el B en Estados Unidos y Sudamérica, el C en Sudáfrica, el E en Tailandia y el F en Brasil. Mientras que en el grupo O se han identificado algunos subtipos, no se ha observado ninguno en los grupos del VIH-2. Los clados se pueden mezclar en algunos pacientes debido a la recombinación del VIH, de modo que se ha descrito algún cruce entre grupos (p. ej., M y O).

El VIH-2 tiene un ciclo replicativo similar al del VIH-1 y se sabe que infecta a varias especies de monos. Los subtipos A y B son las principales causas de infección en seres humanos, pero pocas veces infectan a niños. El VIH-2 difiere del VIH-1 en sus genes accesorios (p. ej., no tiene ningún gen *vpu*, pero contiene el gen *vpx*, ausente en el VIH-1). Es más frecuente en África occidental, pero se ha descrito un número creciente de casos en Europa y Asia meridional. El diagnóstico de infección por el VIH-2 es más difícil debido a diferencias en las secuencias genéticas entre el VIH-1 y el VIH-2. Por tanto, varios de los análisis estándar para la confirmación diagnóstica (inmunotransferencia), que son específicos del VIH-1, pueden dar resultados indeterminados ante la infección por el VIH-2. Si se sospecha una infección por el VIH-2 debe utilizarse una combinación de pruebas que detecte anticuerpos frente a péptidos del VIH-1 y del VIH-2. Además, las pruebas de detección rápida del VIH han sido menos fiables en pacientes con sospecha de infección simultánea con VIH-1 y VIH-2, debido a la menor concentración de anticuerpos contra el VIH-2. Las cargas virales del VIH-2 también tienen una disponibilidad limitada. Principalmente, la

infección por el VIH-2 demuestra una etapa asintomática más larga de la infección y disminuciones más lentas de los recuentos de linfocitos T CD4⁺ que el VIH-1, y también se transmite de manera menos eficiente de madre a hijo, lo que probablemente esté relacionado con niveles más bajos de viremia propios del VIH-2.

EPIDEMIOLOGÍA

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimaba que, en 2015, 1,8 millones de niños menores de 15 años en todo el mundo estaban infectados por el VIH-1; las 150.000 nuevas infecciones anuales en niños supusieron una reducción del 70% desde el año 2000. Aproximadamente, el 80% de las nuevas infecciones en este grupo de edad se produjeron en el África subsahariana. Estas tendencias reflejan la lenta pero constante expansión de medidas de prevención para la transmisión perinatal del VIH a los lactantes. Pero hay que destacar que todavía se producen 110.000 muertes de niños menores de 15 años con VIH en el mundo. Desafortunadamente, a lo largo de 2016 se calculó que unos 16,5 millones de niños se quedaron huérfanos por el SIDA (uno o ambos progenitores fallecidos por la enfermedad).

De manera global, la amplia mayoría de las infecciones por el VIH en la infancia se deben a **transmisión vertical** desde una madre infectada por el virus. En Estados Unidos, cerca de 11.700 niños, adolescentes o adultos jóvenes vivían con infección por el VIH adquirida perinatalmente en 2014. El número de niños estadounidenses con SIDA aumentó cada año desde 1984 a 1992, y luego se redujo en más del 95% a menos de 100 casos anuales en 2003, lo que se debe en gran parte al éxito del cribado prenatal y al tratamiento antirretroviral perinatal de madres y lactantes infectados por el VIH. Entre 2009 y 2013 nacieron 497 lactantes con infección por el VIH adquirida de forma perinatal en Puerto Rico y Estados Unidos. Los niños de minorías raciales y étnicas suponen un grupo desproporcionadamente sobrerrepresentado, en especial en afroamericanos no hispanos y en hispanos. La raza y el origen étnico no son factores de riesgo de infección por el VIH, pero probablemente reflejan otros factores que pueden ser predictivos de un mayor riesgo de infección por el VIH, como la falta de oportunidades educativas y económicas. A partir del 2014, en Nueva York, Florida, Texas, Georgia, Illinois y California se encuentran la mayoría de los casos de VIH adquiridos perinatalmente en Estados Unidos.

Los adolescentes (13-24 años) constituyen una población creciente de personas con infección reciente; en 2015, el 22% de todas las infecciones nuevas por VIH en Estados Unidos se dieron en este grupo de edad, y un 81% de los casos en hombres jóvenes que tenían sexo con hombres (HSH); también se produjeron en este grupo de edad el 8% de los casos de SIDA. Los esfuerzos dirigidos han disminuido los nuevos casos en un 18% entre los jóvenes HSH de 2008 a 2014. Se estima que el 50% de los jóvenes con VIH positivo refería desconocer su diagnóstico, el dato más alto de cualquier grupo. Teniendo en cuenta el largo periodo de latencia entre el momento de la infección y el desarrollo de los síntomas clínicos, es probable que los datos de vigilancia epidemiológica según la definición de caso de SIDA subestimen el impacto de la enfermedad en los adolescentes. Basándose en un periodo de incubación con un promedio de 8-12 años, se ha estimado que el 15-20% de todos los casos de SIDA fueron adquiridos entre los 13 y 19 años de edad.

Los factores de riesgo de infección por el VIH varían según el sexo del adolescente. Por ejemplo, el 91-93% de los varones entre 13-24 años con VIH adquiere la infección por relaciones homosexuales. En contraste, el 91-93% de las mujeres adolescentes con VIH se infecta por contacto heterosexual. Los adolescentes que pertenecen a minorías raciales y étnicas están sobrerrepresentados, en especial entre las mujeres.

Transmisión

La transmisión del VIH-1 se produce por contacto sexual, exposición parental a la sangre o transmisión vertical de madre a hijo, por exposición a las secreciones vaginales durante el parto o por la lactancia. La ruta principal de infección en la población pediátrica (menores de 15 años) es esta última, que provoca casi todos los casos nuevos. Las tasas de transmisión del VIH de madre a hijo varían en función de los recursos económicos de cada país; los estudios en Estados Unidos y Europa han documentado tasas de transmisión del 12-30% en las mujeres no tratadas. Estas tasas son más altas en África y Haití (25-52%), probablemente porque la enfermedad materna esté más avanzada y por la presencia de coinfecciones. *El tratamiento perinatal de las madres infectadas por el VIH con fármacos antirretrovirales ha disminuido de forma espectacular las tasas a menos del 2%.*

La **transmisión vertical** del VIH puede ocurrir antes del parto (**intraútero**), durante este (**intraparto**) o después de él (**posparto** a través de la **lactancia materna**). La transmisión intrauterina se ha sugerido por la identificación del VIH mediante cultivo o reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en

tejidos fetales, ya a las 10 semanas de gestación, pero los datos de modelos estadísticos sugieren que la mayoría de las transmisiones intrauterinas se producen con toda probabilidad al final de la gestación, cuando se debilita la integridad de la placenta y se producen microtransfusiones a través de la circulación fetomaterna. En general, se acepta que el 20-30% de los recién nacidos con la infección la contrajeron intraútero, puesto que ese porcentaje de lactantes presenta datos analíticos de infección (resultado positivo del cultivo o la PCR) en la 1.ª semana de vida. Algunos estudios han comprobado que la detección del virus poco después del nacimiento también se correlaciona con un comienzo precoz de los síntomas y una progresión rápida al SIDA, lo que concuerda con una infección más prolongada durante la gestación.

El porcentaje más alto de niños infectados por el VIH adquiere el virus durante el parto, como demuestra el hecho de que en el 70-80% de los lactantes infectados no existe virus detectable antes de la semana de edad. El mecanismo de transmisión parece ser la exposición a sangre y a secreciones cervicovaginales infectadas en el canal del parto, y las contracciones intrauterinas durante el trabajo de parto y el alumbramiento podrían aumentar el riesgo de microtransfusiones tardías. La vía menos común de transmisión vertical en los países con altos ingresos es la lactancia materna; sin embargo, supone hasta el 40% de las infecciones perinatales en los países en vías de desarrollo. Se han detectado virus, tanto libres como asociados con células, en la leche de mujeres infectadas por el VIH. El riesgo de transmisión a través de la lactancia materna en mujeres con infección crónica por el VIH antes del embarazo es del 9-16%, en comparación con el 29-53% en mujeres que adquirieron el virus después de nacer el hijo. Esto sugiere que la viremia experimentada por la madre durante la primoinfección al menos triplica el riesgo de transmisión. Cuando se dispone de una alternativa fácil y segura a la lactancia materna, parece razonable emplear el biberón en vez de la lactancia si se sabe que la mujer está infectada por el VIH o si existe riesgo continuado de exposición sexual o parenteral al virus. Sin embargo, la OMS recomienda que, en los países en vías de desarrollo, donde otras enfermedades (p. ej., diarrea, neumonía y desnutrición) contribuyen sustancialmente a una alta mortalidad en lactantes, el beneficio de la lactancia materna supera al riesgo de transmisión del VIH, y las mujeres infectadas por el virus deben exclusivamente amamantar a sus hijos durante los primeros 6 meses de vida (v. la sección de «Prevención» más adelante).

Varios factores de riesgo influyen en la frecuencia de transmisión vertical: la carga viral materna en el momento del parto, el parto prematuro (con menos de 34 semanas de gestación) y un recuento de CD4 prenatal materno bajo. La variable más decisiva parece ser el grado de viremia materna; las probabilidades de transmisión pueden duplicarse por cada log₁₀ de aumento en la carga viral en el momento del parto. La cesárea programada disminuye la transmisión en un 87% si se asocia al tratamiento con zidovudina (ZDV) de la madre y el hijo. No obstante, puesto que estos datos son anteriores a la introducción del **tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA)**, es probable que el beneficio adicional de la cesárea sea inapreciable si la carga viral de la madre es menor de 1.000 copias/ml. Es preciso señalar que la transmisión es poco frecuente (0,1% o menos), con viremias de la madre menores de 50 copias/ml.

Las **transfusiones de sangre** o de hemoderivados **infectados** han sido responsables del 3-6% de todos los casos pediátricos de SIDA. El periodo de mayor riesgo fue el comprendido entre 1978 y 1985, cuando no se disponía de hemoderivados sometidos a detección de anticuerpos anti-VIH. Mientras que la prevalencia de infección por el VIH en las personas con hemofilia tratadas antes de 1985 llegó a ser de hasta el 70%, el tratamiento térmico del concentrado de factor VIII y la detección de anticuerpos anti-VIH en los donantes han eliminado casi del todo la transmisión del virus en esa población. El cribado de los donantes de sangre ha reducido drásticamente el riesgo de infección relacionada con las transfusiones, aunque no lo ha eliminado; el análisis mediante amplificación de ácido nucleico en *minipools* (grupos de 16-24 donaciones) realizado en donaciones de sangre sin reactividad de anticuerpos (para identificar donaciones realizadas durante el periodo de ventana previo a la seroconversión) redujo el riesgo residual de transmisión transfusional del VIH-1 a alrededor de 1 de cada 2 millones de unidades de sangre. Sin embargo, en muchos países con recursos limitados, el cribado sanguíneo no es uniforme, y el riesgo de transmisión transfusional de la infección sigue siendo sustancial en estas localizaciones.

Aunque el VIH puede aislarse pocas veces en la saliva, se encuentra en títulos muy bajos (menos de 1 partícula infecciosa/ml) y no se ha considerado que sea un vehículo de transmisión. Los estudios de cientos de contactos domésticos de personas con el VIH han hallado que el riesgo de transmisión del virus de este modo es casi nulo. Solo se han comunicado algunos casos en los que la orina o las heces (posiblemente carentes de sangre visible) se

han propuesto como un posible vehículo de transmisión del virus, aunque estos casos no han sido verificados por completo.

En la población pediátrica, la transmisión sexual es infrecuente, pero se ha publicado un pequeño número de casos debidos a abusos sexuales. El contacto sexual es una vía fundamental de transmisión en la población adolescente, en la que es responsable de la mayoría de los casos.

PATOGENIA

La infección por VIH afecta a la mayor parte del sistema inmunitario y altera su homeostasia (fig. 302.3). En la mayor parte de los casos, la infección inicial está causada por cantidades bajas de un solo virus. Por tanto, la enfermedad puede evitarse mediante fármacos profilácticos o vacunación. Cuando la mucosa actúa como puerta de entrada para el VIH, las primeras células en infectarse son las dendríticas. Estas se encargan de recoger y procesar los antígenos introducidos desde la periferia y de transportarlos al tejido linfático. El VIH no infecta la célula dendrítica, pero se une a la molécula DC-SIGN de su superficie, lo que permite al virus sobrevivir hasta que alcanza el tejido linfático (lámina propia, ganglios linfáticos). Una vez en el ganglio linfático, el virus se une selectivamente a las células que expresan moléculas CD4 sobre su superficie, sobre todo los linfocitos T colaboradores (linfocitos CD4⁺) y las células de la estirpe de los monocitos-macrófagos. Otras células portadoras de CD4, como las de microglía, los astrocitos y las de oligodendroglía, y el tejido placentario que contiene células vellosas de Hofbauer, también pueden infectarse por el VIH. Otros factores (correceptores) son necesarios para la fusión del VIH y su entrada en las células, como las quimiocinas CXCR4 (fusión) y CCR5. Otras quimiocinas (CCR1, CCR3) pueden ser necesarias para la fusión de algunas cepas del VIH. Varios determinantes genéticos del huésped influyen en la susceptibilidad a la infección, la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Estas variantes genéticas se ven modificadas en las distintas poblaciones. Una delección protectora contra la infección por el VIH en el gen CCR5 (CCR5Δ32) es relativamente común en personas de raza blanca, pero es rara en individuos de ascendencia africana. Se ha visto que otros genes que regulan receptores de quimiocinas, ligandos, complejo de histocompatibilidad y receptores de citocinas también influyen en el desarrollo de la infección por el VIH. Por lo general, los linfocitos CD4⁺ migran a tejidos linfáticos en respuesta a antígenos virales, y después se activan y proliferan, haciéndolos muy susceptibles a la infección por el virus. Esta migración y acumulación de linfocitos CD4 dirigida por antígeno en el tejido linfático pueden contribuir a la linfadenopatía generalizada característica del síndrome retroviral agudo en los adultos y los adolescentes. El VIH infecta de forma preferente a las mismas células que responden a él (es decir, las células CD4 de memoria, específicas para el VIH), lo que explica la pérdida progresiva de dichas células y la pérdida subsiguiente de control de la replicación del virus. La continua destrucción de células CD4⁺ de memoria en el sistema gastrointestinal (en el tejido linfático asociado a mucosas GALT) reduce la integridad del epitelio digestivo, lo que facilita el paso de partículas bacterianas al torrente sanguíneo y una mayor respuesta inflamatoria con mayor pérdida de linfocitos CD4⁺. Cuando esta replicación del virus alcanza un umbral (por lo general, 3-6 semanas después del contagio), se produce una viremia plasmática explosiva. Esta viremia intensa causa infecciones por el VIH agudas, conocidas como **síndrome retroviral agudo**, que se puede presentar de forma similar a cuadros **pseudogripales** o **pseudomononucleósicos** (es decir, fiebre, exantema, faringitis, males del linfadenopatía, artralgias, fatiga y enzimas hepáticas elevadas) en el 50-70% de los adultos infectados. Se establece una respuesta inmunitaria celular y humoral en los 2-4 meses siguientes, con lo que la carga viral en la sangre disminuye de modo sustancial y los pacientes entran en una fase caracterizada por una falta de síntomas y un retorno de los linfocitos CD4 a niveles solo moderadamente bajos. Normalmente, los pacientes adultos que no son tratados eventualmente progresan para alcanzar un punto virológico (estado estable), generalmente entre 10.000-100.000 durante esta latencia clínica. Esto contrasta con los bebés no tratados con el VIH adquirido verticalmente, que pueden alcanzar cargas virales mucho más altas, lo que conduce a una disminución más rápida del recuento de CD4 y a un inicio más temprano de una inmunodeficiencia significativa. El VIH responde rápidamente a la presión del sistema inmunitario desarrollando una población compleja desde el punto de vista genético (cuasiespecies) que consigue evadirlo con éxito. Además, la utilización inadecuada del tratamiento antiviral aumenta la capacidad del virus para desviarse aún más seleccionando mutaciones con ventajas en la resistencia en presencia de fármacos a niveles subterapéuticos. La replicación precoz del VIH-1 en los niños es aparentemente asintomática. Tanto si se analiza mediante el aislamiento del virus como por PCR para secuencias de ácido nucleico vírico, menos del 40% de los lactantes infectados por el VIH-1 presenta pruebas de infección vírica al nacer. La carga viral aumenta entre el 1.^{er}-4.^o mes,

y básicamente todos los lactantes infectados perinatalmente por el virus presentan VIH-1 detectable en la sangre periférica a los 4 meses de edad, excepto aquellos que adquieran la infección a través de la lactancia materna.

En los adultos, el largo periodo de latencia clínica (hasta 8-12 años) no es indicativo de latencia vírica. De hecho, existe un recambio muy alto de virus y linfocitos CD4 (más de mil millones de células diarias), que causa un deterioro gradual del sistema inmunitario, que se evidencia sobre todo por la depleción de linfocitos CD4. Estos pueden destruirse por múltiples mecanismos en niños y adultos: destrucción de células aisladas mediada por el VIH, formación de células gigantes multinucleadas a partir de linfocitos CD4 infectados y no infectados (**formación de sincitios**), respuestas inmunitarias específicas del virus (linfocitos *natural killer*, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos), activación de los linfocitos T mediada por superantígenos (que los convierte en más susceptibles a la infección por el VIH), autoinmunidad y muerte celular programada (apoptosis). La carga viral en los órganos linfoides es mayor que en la sangre periférica durante el periodo asintomático. A medida que los viriones del VIH y sus inmunocomplejos emigran a través de los ganglios linfáticos son atrapados por la red de células foliculares dendríticas. Como la capacidad del VIH para replicarse en los linfocitos T depende del estado de activación de dichas células, la activación inmunitaria que tiene lugar dentro del microentorno de los ganglios linfáticos en la enfermedad por el VIH favorece la infección de nuevos linfocitos CD4, así como la subsiguiente replicación vírica dentro de esas células. Los monocitos y los macrófagos pueden verse infectados por el VIH, pero resisten al efecto citopático del virus y, gracias a su larga vida, explican su función como reservorios del VIH y como efectores de la lesión tisular en órganos como el cerebro. Además, residen en reservorios virales anatómicos en los que son menos eficaces los fármacos disponibles actualmente.

El sistema inmunitario innato responde de manera casi inmediata tras la infección por el VIH al reconocer los ácidos nucleicos virales, una vez que el virus se fusiona en la célula infectada, por el receptor tipo Toll 7. Este vínculo conduce a la activación de citocinas proinflamatorias y del interferón (IFN- α), que bloquea la replicación y la propagación viral. El virus utiliza su propia proteína Nef para disminuir la expresión del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) y de los ligandos diferentes de dicho complejo para disminuir la actividad anti-VIH mediada por los linfocitos *natural killer* (NK). También modula la diferenciación y la maduración de los NK, desregula la producción de citocinas y aumenta la apoptosis. Aunque no se comprende a fondo el mecanismo mediante el cual el sistema innato desencadena las respuestas inmunitarias adaptativas, las respuestas humorales y celulares se producen en una fase temprana de la infección. Los linfocitos T CD8 desempeñan un papel significativo en la contención de la infección y producen varios ligandos (MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES) que suprimen la replicación del VIH mediante el bloqueo de la unión del virus a los correceptores (CCR5). Se desarrollan linfocitos T citotóxicos (LTC) específicos para el VIH contra las proteínas víricas tanto estructurales (ENV, POL, GAG) como reguladoras (tat). Los LTC aparecen al final de la infección aguda, cuando la replicación del virus se está controlando por destrucción de las células infectadas por el VIH antes de que se produzcan nuevos virus y por secreción de potentes factores antivirales que compiten con el virus por sus receptores (CCR5). Los anticuerpos neutralizantes aparecen en un momento más tardío de la infección y parecen ayudar a la supresión continuada de la replicación viral durante la latencia clínica. Existen por lo menos dos mecanismos posibles para controlar el nivel de carga viral del estado estacionario durante la latencia clínica crónica. Uno de ellos puede ser la disponibilidad limitada de linfocitos CD4 activados, lo que impide un mayor aumento de la carga viral. El otro mecanismo es el desarrollo de una respuesta inmunitaria activa, que se ve influida por la cantidad de antígeno vírico y limita la replicación del virus a un estado estacionario. No existe un consenso general sobre cuál de esos dos mecanismos es más relevante. La limitación de los linfocitos CD4 explica el efecto de la terapia antirretroviral, mientras que la respuesta inmunitaria resalta la función del tratamiento inmunomodulador (citocinas, vacunas) para aumentar la eficacia del control mediante la respuesta inmunitaria. Un grupo de citocinas que engloba el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), el TNF- β , la interleucina 1 (IL-1), IL-2, IL-3, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, el factor estimulador de las colonias de granulocitos-macrófagos y el factor estimulador de las colonias de macrófagos tiene una función integral en la estimulación de la expresión del VIH, desde un estado de infección quiescente hasta la replicación vírica activa. Otras citocinas, como el interferón γ (IFN- γ), IFN- β y la IL-13, ejercen un efecto supresor sobre la replicación del VIH. Algunas citocinas (IL-4, IL-10, IFN- γ , factor de crecimiento transformador β [TGF- β]) reducen o potencian la replicación viral según el tipo celular infectado. Las interacciones entre estas citocinas influyen en

la concentración de partículas víricas en los tejidos. No es necesario que las concentraciones plasmáticas de citocinas estén elevadas para que causen sus efectos, puesto que se producen y actúan localmente en los tejidos. La activación de prácticamente todos los componentes celulares del sistema inmunitario (es decir, linfocitos T y B, NK y monocitos) desempeña un papel importante en los aspectos patológicos de la infección por el VIH. Un conocimiento más detallado de las interacciones durante la infección ampliará nuestras opciones terapéuticas. El VIH aislado habitualmente durante el periodo de latencia clínica suele crecer con lentitud en cultivo y produce títulos bajos de transcriptasa inversa. Estas cepas de la primera fase de latencia clínica usan el CCR5 como coreceptor. En las fases tardías de la latencia clínica, el virus aislado tiene un fenotipo distinto. Crece con rapidez hasta alcanzar títulos altos en cultivo y usa el CXCR4 como coreceptor. El cambio de CCR5-receptor a CXCR4-receptor aumenta la capacidad del virus para replicarse, infectar a una gama más amplia de células diana (el CXCR4 se expresa con más amplitud en las células inmunitarias, tanto en reposo como activadas) y destruir los linfocitos T con más rapidez y eficacia. Como resultado, la fase de latencia clínica termina y se aprecia una progresión hacia el SIDA. Esta **progresión de la enfermedad** tiene una relación cronológica con la alteración gradual de la arquitectura de los ganglios linfáticos y la degeneración de la red de células dendríticas foliculares, con una pérdida de su capacidad para atrapar las partículas de VIH. De este modo, el virus queda libre para volver a circular, con lo que se producen niveles altos de viremia y aumenta la desaparición de linfocitos T CD4 durante las fases avanzadas de la enfermedad.

La evolución clínica de la infección por el VIH muestra gran heterogeneidad. Esta variación viene determinada por factores del huésped y del virus. Los virus VIH que utilizan CXCR4 como coreceptor durante el transcurso de la infección se asocian a un deterioro acelerado del sistema inmunitario y a una progresión más rápida del SIDA. Además, varios determinantes genéticos conocidos del huésped (p. ej., variantes en la región del antígeno leucocitario humano, polimorfismos en la región CCR5 como CCR5Δ32) modificaban la evolución de la enfermedad. Es probable que también haya factores virales y del huésped adicionales aún por identificar que contribuyan al curso variable de la infección del VIH en los individuos. Se describen **tres patrones distintos de enfermedad** en los niños. Alrededor del 15-25% de los recién nacidos con VIH en los países desarrollados presenta un **curso de progresión rápida**, con comienzo de los síntomas y evolución al SIDA durante los primeros meses de vida y una mediana de supervivencia sin tratamiento de 6-9 meses. En los países con pocos recursos, la mayoría de los recién nacidos infectados por el virus sufrirá esta enfermedad rápidamente progresiva. Se ha sugerido que si la infección intrauterina coincide con el periodo de expansión rápida de los linfocitos CD4 en el feto, el virus podría afectar a la mayoría de las células inmunocompetentes del organismo. La migración normal de esas células hasta la médula ósea, el bazo y el timo ocasionaría un transporte sistémico eficaz del VIH, que no sería controlado por el sistema inmunitario inmaduro del feto. De ese modo, la infección se establecería antes del desarrollo ontogénico normal del sistema inmunitario y causaría una alteración más grave de la inmunidad. La mayoría de los niños de este grupo presenta virus detectable en plasma (mediana, 11.000 copias/ml) durante las primeras 48 horas de vida. Esta primera prueba de presencia vírica sugiere que el recién nacido fue infectado intraútero. La carga viral aumenta con rapidez y es máxima a los 2-3 meses de edad (mediana, 750.000 copias/ml), y permanece alta durante, por lo menos, los primeros 2 años de vida.

La mayoría de los recién nacidos con infección perinatal (60-80%) en los países desarrollados presenta un segundo patrón, caracterizado por una **progresión mucho más lenta** de la enfermedad, con una mediana del tiempo de supervivencia de 6 años correspondiente al segundo patrón de enfermedad. Muchos pacientes de este grupo muestran resultados negativos de la PCR durante la primera semana de vida, por lo que se considera que se han infectado durante el parto. En el caso típico, la carga viral aumenta con rapidez y es máxima a los 2-3 meses de edad (mediana, 100.000 copias/ml), y después disminuye de forma lenta durante 24 meses. La reducción lenta de la carga viral contrasta con el descenso rápido que se observa en los adultos después de la primoinfección. Esta diferencia solo se puede explicar en parte por la inmadurez del sistema inmunitario en los recién nacidos y los lactantes.

El tercer patrón de enfermedad aparece en un pequeño porcentaje (menos del 5%) de niños infectados de forma perinatal denominados **supervivientes a largo plazo (SLP)** o **no progresores a largo plazo** que muestran una progresión mínima o nula de la enfermedad, con recuentos de CD4 relativamente normales y cargas virales muy bajas durante más de 8 años. Los mecanismos que explican la demora de la progresión de la enfermedad son unas respuestas eficaces de inmunidad humoral y/o de LTC, los factores genéticos del huésped (p. ej., perfil HLA) y la infección con virus atenuados

(gen defectuoso). Un subgrupo de SLP denominados «supervivientes de élite o supresores de élite» no tiene virus detectables en la sangre y pueden reflejar mecanismos diferentes o más eficaces de protección contra la progresión de la enfermedad. Obsérvese que ambos grupos requieren un seguimiento cercano a largo plazo porque más adelante pueden comenzar a progresar con su enfermedad.

Los niños infectados por el VIH experimentan cambios en el sistema inmunitario similares a los observados en los adultos con la misma infección. La depleción absoluta de linfocitos CD4 puede ser menos drástica debido a que los lactantes suelen tener una linfocitosis relativa. Por tanto, un valor de 750 linfocitos CD4/mm³ en los niños menores de 1 año, por ejemplo, indica una depleción grave de linfocitos CD4 y resulta comparable a menos de 200 linfocitos CD4/mm³ en los adultos. La linfopenia es relativamente infrecuente en los pacientes pediátricos con infección perinatal y solo se suele ver en niños mayores o en los que tienen una enfermedad terminal. Aunque la anergia cutánea es común durante la infección, también se ve con frecuencia en niños sanos menores de 1 año y, por tanto, su interpretación es difícil en los lactantes infectados. La depleción de linfocitos CD4 también disminuye la respuesta a los antígenos solubles, como sucede *in vitro* ante los mitógenos fitohemaglutinina y concanavalina A.

La activación policlonal de linfocitos B ocurre en la mayoría de los niños al principio de la infección, como lo evidencia la elevación de inmunoglobulinas IgA, IgM, IgE y, especialmente, IgG (**hipergammaglobulinemia**), con títulos altos de anticuerpos anti-VIH-1. Esta respuesta puede reflejar una disregulación de la supresión por parte de los linfocitos T de la síntesis de anticuerpos por los linfocitos B, así como una potenciación activa mediante los linfocitos CD4 de la respuesta humoral de los linfocitos B. Como resultado, la respuesta inmunitaria a la vacunación infantil puede ser inadecuada. La disregulación de los linfocitos B precede a la depleción de CD4 en muchos niños y puede servir como marcador alternativo de la infección por el VIH en niños asintomáticos para quienes no se disponga de pruebas diagnósticas específicas (PCR, cultivo) o estas sean muy caras. A pesar del aumento de las concentraciones de inmunoglobulinas, algunos niños carecen de anticuerpos específicos o que confieran protección. La hipogammaglobulinemia es muy infrecuente (menos del 1%).

La afectación del **sistema nervioso central (SNC)** resulta más común en pacientes pediátricos que en adultos. Los macrófagos y la microglía tienen una función significativa en la neuropatología del VIH, y los datos disponibles sugieren que también pueden participar los astrocitos. Aunque todavía no están claros los mecanismos específicos de la encefalopatía en los niños, el encéfalo en desarrollo de los lactantes de corta edad se ve afectado al menos por dos mecanismos. El propio virus puede infectar directamente varias células cerebrales o causar una lesión indirecta del SNC por la liberación de citocinas (IL-1α, IL-1β, TNF-α, IL-2) o radicales de oxígeno por parte de los linfocitos o los macrófagos infectados por el VIH.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la infección por el VIH varían mucho entre los lactantes, los niños y los adolescentes. En la mayoría de los lactantes, la exploración física es normal al nacer. Los síntomas iniciales pueden ser sutiles, como linfadenopatía y hepatoesplenomegalia, o inespecíficos, como retraso del crecimiento, diarrea crónica o recidivante, síntomas respiratorios o candidiasis oral, y quizá solo se distingan por su persistencia. Aunque los hallazgos sistémicos y pulmonares son frecuentes en Estados Unidos y Europa, la diarrea crónica, la emaciación y la desnutrición grave predominan en África. Los síntomas más comunes que se presentan más en los niños que en los adultos con infección por el VIH son infecciones bacterianas recidivantes, tumefacción parotídea crónica, neumonitis intersticial linfoide (NIL) y comienzo precoz de un deterioro neurológico progresivo. Hay que tener en cuenta que la hinchazón crónica de la parotídea y la NIL están asociadas con una progresión más lenta de la enfermedad.

El CDC Surveillance Case Definition para la infección por el VIH se basa en el recuento de linfocitos T CD4⁺ específico para la edad o en el porcentaje de linfocitos T CD4⁺ del total de linfocitos (tabla 302.1), salvo cuando se trata de infecciones oportunistas, que definen el estadio 3 (tabla 302.2), invalidan los datos de CD4. Es preciso ajustar el recuento absoluto de CD4 a la edad, ya que los recuentos que son relativamente altos en lactantes normales disminuyen de manera sostenida hasta los 6 años, cuando alcanzan los valores del adulto. El recuento de CD4 antecede al del porcentaje de linfocitos T CD4, y este porcentaje solo se considera si no se dispone de recuento.

Infecciones

Alrededor del 20% de las enfermedades que definen el SIDA en los niños son infecciones bacterianas recidivantes, causadas sobre todo por microorganismos encapsulados, como *Streptococcus pneumoniae* y *Salmonella*, por

Tabla 302.1 Estadio de la infección por el VIH* basado en el recuento de linfocitos T CD4⁺ específico de cada edad o del porcentaje de linfocitos T CD4⁺ con respecto al total de linfocitos

ESTADIO	EDAD EN LA FECHA DE LA PRUEBA DE LINFOCITOS T CD4 ⁺					
	<1 año		1-5 años		≥6 años	
	CÉLULAS/μl	%	CÉLULAS/μl	%	CÉLULAS/μl	%
1	≥1.500	≥34	≥1.000	≥30	≥500	≥26
2	750-1.499	26-33	500-999	22-29	200-499	14-25
3	<750	<26	<500	<22	<200	<14

*El estadio se basa, sobre todo, en el recuento de linfocitos T CD4⁺. El recuento de linfocitos T CD4⁺ tiene preferencia sobre el porcentaje de linfocitos T CD4⁺, y este último solo se tiene en cuenta cuando no se dispone del recuento.

De los Centers for Disease Control and Prevention: Revised surveillance case definition for HIV infection—United States, 2014, *MMWR* 63(No RR-3):1-10, 2014.

Tabla 302.2 Estadio 3: infecciones oportunistas definidas en la infección por el VIH

Cáncer de cuello uterino, invasivo[†]
 Candidiasis de los bronquios, la tráquea o los pulmones
 Candidiasis del esófago
 Coccidioidomicosis, diseminada o extrapulmonar
 Complejo *Mycobacterium avium* o *Mycobacterium kansasii*, diseminado o extrapulmonar
 Criptococosis, extrapulmonar
 Criptosporidiosis, intestinal crónica (duración >1 mes)
 Encefalopatía atribuida al VIH[‡]
 Enfermedad por citomegalovirus (diferente del hígado, el bazo o los ganglios), edad de inicio >1 mes
 Herpes simple: úlceras crónicas (duración >1 mes) o bronquitis, neumonitis o esofagitis (edad de inicio >1 mes)
 Histoplasmosis, diseminada o extrapulmonar
 Infecciones bacterianas, múltiples o recurrentes*
 Isosporiasis, intestinal crónica (duración >1 mes)
 Leucoencefalopatía multifocal progresiva
 Linfoma, Burkitt (o término equivalente)
 Linfoma, inmunoblástico (o término equivalente)
 Linfoma, primario, del cerebro
Mycobacterium, otras especies o especies no identificadas, diseminado o extrapulmonar
Mycobacterium tuberculosis en cualquier foco, pulmonar[†], diseminado o extrapulmonar
 Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (conocido anteriormente como *Pneumocystis carinii*)
 Neumonía, recurrente[†]
 Retinitis por citomegalovirus (con pérdida de visión)
 Sarcoma de Kaposi
 Septicemia por *Salmonella*, recurrente
 Síndrome de emaciación achacable al VIH[‡]
 Toxoplasmosis del cerebro, edad de inicio >1 mes

*Solo en niños menores de 6 años.

[†]Solo en adultos, adolescentes y niños de 6 años o más.

[‡]Los criterios diagnósticos sugeridos para estas enfermedades, que podrían ser particularmente importantes para la encefalopatía por el VIH y el síndrome de emaciación por el VIH, se describen en las referencias siguientes: Centers for Disease Control and Prevention: 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age, *MMWR* 43(No RR-12), 1994; Centers for Disease Control and Prevention: 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults, *MMWR* 41(No RR-17), 1992.

De los Centers for Disease Control and Prevention: Revised surveillance case definition for HIV infection—United States, 2014, *MMWR* 63(No RR-3): 1-10, 2014.

alteraciones de la inmunidad humoral. Se pueden ver otros patógenos, como *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* y otros grampositivos y gramnegativos. Las infecciones graves más comunes en los niños infectados por el VIH son la bacteriemia, la sepsis y la neumonía bacteriana, que representan más del 50% del total de infecciones en estos pacientes. La meningitis, las infecciones del sistema urinario, los abscesos profundos y las infecciones óseas y articulares aparecen con menos frecuencia. Las infecciones recidivantes más leves, como la otitis media, la sinusitis y las infecciones de la piel y partes blan-

das, se producen muy a menudo y pueden tener una evolución crónica y presentaciones atípicas.

Las **infecciones oportunistas (IO)** se suelen ver en niños con depresión grave del recuento de linfocitos CD4. En los adultos, suelen representar la reactivación de una infección latente adquirida en fases tempranas de la vida. En contraste, los niños pequeños suelen tener una primoinfección y a menudo muestran una evolución más fulminante de la enfermedad debido a un déficit de inmunidad previa. Además, los bebés de menos de 1 año tienen una mayor incidencia de infecciones oportunistas definitorias del estadio 3 y, por tanto, tasas de mortalidad más elevadas en comparación con los niños mayores y los adultos, incluso con recuentos de CD4 más altos, lo que refleja que el recuento de CD4 puede predecir en exceso la competencia inmunológica de los bebés pequeños. Este principio se aprecia mejor en el caso de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (antiguo *Pneumocystis carinii*), la infección oportunista más común en la población pediátrica (v. cap. 271). La incidencia máxima de esta neumonía se produce entre los 3 y los 6 meses de edad, en el contexto de una enfermedad adquirida en el periodo perinatal y no diagnosticada, y la mortalidad más alta corresponde a niños menores de 1 año. Las pautas terapéuticas intensivas han mejorado sustancialmente el pronóstico. Aunque la incidencia global de las IO ha disminuido considerablemente desde la época de la terapia antirretroviral combinada, aún ocurren en pacientes con inmunodepleción grave como resultado de la replicación viral no controlada que acompaña a menudo a pacientes con un cumplimiento terapéutico deficiente.

La presentación clínica clásica de la neumonía por *Pneumocystis* cursa con un comienzo agudo de fiebre, taquipnea, disnea e hipoxemia marcada; en algunos niños, el desarrollo más indolente de hipoxemia puede preceder a otras manifestaciones clínicas o radiográficas. En algunos casos, la fiebre puede estar ausente o ser baja, particularmente en los casos más indolentes. Los hallazgos en la radiografía de tórax suelen consistir en infiltrados intersticiales o enfermedad alveolar difusa, que progresa con rapidez. La radiografía de tórax en algunos casos puede tener hallazgos muy sutiles y puede imitar la apariencia radiológica de la bronquiolitis viral. En ocasiones se ven lesiones nodulares, infiltrados lineales o lobulares o derrames pleurales. El diagnóstico se establece mediante demostración de la presencia de *P. jirovecii* con una tinción apropiada del líquido de lavado broncoalveolar; pocas veces es necesaria una biopsia pulmonar abierta. El lavado broncoalveolar y la biopsia de pulmón abierta han mejorado significativamente la sensibilidad (75-95%) para la prueba de *Pneumocystis* respecto al esputo inducido (20-40%), de forma que, si un esputo inducido es negativo, no excluye el diagnóstico. La prueba de PCR en muestras respiratorias también está disponible y es más sensible que la microscopia, pero también tiene menos especificidad; además, no está ampliamente disponible.

El tratamiento de primera línea para la neumonía por *Pneumocystis* es la trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) (15-20 mg/kg/día i.v. de TMP cada 6 horas), con corticoides asociados en enfermedades moderadas y graves, normalmente definido si la PaO₂ es menor de 70 mmHg cuando se respira aire ambiente. Después de la mejoría, el tratamiento con TMP-SMX oral se debe continuar durante un total de 21 días, mientras se disminuye la dosis de corticoides. Un tratamiento alternativo para la neumonía por *Pneumocystis* consiste en la administración intravenosa de pentamida (4 mg/kg/día). Otras pautas, como la TMP más dapsona, la clindamicina más primaquina o la atovaquona, se emplean como alternativas en los adultos, pero hasta la fecha han sido poco usadas en niños.

Las **micobacterias atípicas (MNT)**, sobre todo el complejo *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAC), pueden causar una enfermedad

diseminada en los niños con VIH que sufren inmunosupresión grave. La incidencia de infección por el MAC en niños mayores de 6 años con menos de 100 linfocitos CD4/ μ l que no han recibido tratamiento antirretroviral se ha estimado hasta en un 10%, pero las terapias combinadas antirretrovirales eficaces, que causan la supresión del virus, han hecho que las infecciones por el MAC sean infrecuentes. La enfermedad diseminada por el MAC se caracteriza por fiebre, malestar general, pérdida de peso y sudoración nocturna; también puede haber diarrea, dolor abdominal y, pocas veces, perforación intestinal o ictericia (debida a la obstrucción de la vía biliar por adenopatías). Los laboratorios pueden identificar anemias significativas. El diagnóstico se establece mediante el aislamiento del MAC en la sangre, la médula ósea o los tejidos; la presencia del MAC solo en las heces no confirma el diagnóstico de infección diseminada. El tratamiento puede reducir los síntomas y prolongar la vida, pero solo es capaz de suprimir la infección si persiste una depleción intensa de linfocitos CD4. El tratamiento debe contener por lo menos dos fármacos: claritromicina (o azitromicina) y etambutol. Un tercer fármaco (rifabutina, rifampicina, ciprofloxacino, levofloxacino o amikacina) se suele añadir para disminuir la aparición de cepas farmacorresistentes. Es necesaria una consideración cuidadosa de las posibles interacciones entre fármacos con los antirretrovirales antes de iniciar el tratamiento contra la infección diseminada por el MAC. Se deben aclarar las susceptibilidades farmacológicas y la pauta terapéutica se ajustará de acuerdo con ellas en caso de respuesta clínica inadecuada al tratamiento. A causa del gran potencial de toxicidad de la mayoría de estos medicamentos, la vigilancia sobre los posibles efectos adversos debe ser continua. De forma menos común, las infecciones por MNT pueden no estar focalizadas en estos pacientes, incluyendo linfadenitis, osteomielitis, tenosinovitis y enfermedad pulmonar.

La candidiasis oral es la **infección micótica** más frecuente entre los niños infectados por el VIH. La suspensión oral de nistatina (2-5 ml cada 6 horas) suele resultar eficaz. El clotrimazol o el fluconazol (3-6 mg/kg/día v.o.) son una alternativa válida. La candidiasis oral progresa y afecta al esófago hasta en el 20% de los niños con depleción grave de CD4, que muestran síntomas de anorexia, disfagia, vómitos y fiebre. El tratamiento con fluconazol oral durante 7-14 días proporciona en general una mejoría rápida de los síntomas. La fungemia es infrecuente y, cuando aparece, suele deberse a la presencia de catéteres venosos permanentes, y hasta el 50% de los casos pueden deberse a especies no *albicans*. La histoplasmosis, la coccidioidomicosis y la criptococosis diseminadas son infrecuentes en pacientes pediátricos, pero se pueden encontrar en áreas endémicas.

Las **infecciones parasitarias**, como la criptosporidiosis y la microsporidiosis intestinales, y solo alguna vez la isosporiasis o la giardiasis, son otras infecciones oportunistas causantes de una morbilidad significativa. Aunque estas infecciones intestinales suelen ser enfermedades autolimitadas en huéspedes por lo demás sanos, causan una diarrea crónica grave en niños infectados por el VIH con recuentos bajos de CD4, lo que suele provocar desnutrición. El tratamiento con nitazoxanida ha mejorado parcialmente la diarrea por criptosporidiosis, pero la reconstitución inmunitaria con TARGA es el factor fundamental para eliminar la infección. Se ha descrito que el albendazol es eficaz contra la mayoría de microsporidiosis (excluyendo *Enterocytozoon bieneusi*), y la TMP-SMX parece serlo para la isosporiasis.

Las **infecciones víricas**, sobre todo por el grupo de los virus herpes, plantean problemas significativos en los niños infectados por el VIH. El virus del herpes simple (VHS) causa gingivostomatitis recidivante, que se puede complicar con diseminación cutánea local y a distancia. La primoinfección por el virus de la varicela-zóster (VVZ) (varicela) puede ser prolongada y complicarse con sobreinfecciones bacterianas o diseminación visceral, como neumonitis. Los episodios crónicos, atípicos o recidivantes de herpes zóster suelen ser debilitantes y requieren una terapia prolongada con aciclovir; de forma ocasional, el VVZ ha desarrollado resistencia a este fármaco y ha requerido el uso de foscarnet. La infección diseminada por citomegalovirus puede producirse en presencia de una depleción intensa de linfocitos CD4 (menos de 50/mm³ para mayores de 6 años) y puede afectar a uno o a muchos órganos. Se han comunicado casos de retinitis, neumonitis, esofagitis, gastritis con obstrucción pilórica, hepatitis, colitis y encefalitis, pero esas complicaciones son infrecuentes si se administra TARGA. El ganciclovir y el foscarnet son los fármacos de elección, y suelen administrarse juntos en los niños con retinitis por citomegalovirus potencialmente lesiva para la visión. Las inyecciones intraoculares de foscarnet o los implantes de ganciclovir intraocular junto con valganciclovir oral han sido eficaces en adultos y niños mayores con retinitis por citomegalovirus. El sarampión puede aparecer a pesar de la vacunación y cursar sin el exantema típico. En estos pacientes se suele diseminar al pulmón o el cerebro, con una mortalidad alta. Los niños infectados de VIH con un recuento bajo en CD4 también pueden desarro-

llar una infección diseminada de molusco contagioso cutáneo. Los virus respiratorios, como el virus respiratorio sincitial (VRS) y los adenovirus, pueden presentar síntomas prolongados y una excreción vírica persistente. De forma paralela al aumento de la prevalencia de la infección por el virus del papiloma humano (VPH) en el tracto genital, también se producen más casos de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) y de neoplasia intraepitelial anal (NIA) en las mujeres adultas infectadas por el VIH-1 que en las que son seronegativas. El riesgo relativo de NIC es 5-10 veces mayor para las mujeres seropositivas para el VIH-1. Para tratar la infección por VPH se utilizan múltiples procedimientos (v. cap. 293), aunque ninguno tiene una eficacia uniforme y la tasa de recidiva es mayor entre las personas infectadas por el VIH-1.

El tratamiento apropiado con agentes antirretrovirales puede dar lugar al **síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica (SIRI)**, que se caracteriza por una respuesta inflamatoria aumentada del sistema inmunológico recuperado contra las infecciones oportunistas subclínicas (p. ej., la infección por *Mycobacterium*, la infección por VHS, la toxoplasmosis, la infección por citomegalovirus (CMV), la infección por *Pneumocystis*, la infección por criptococos). Esta condición se observa habitualmente en pacientes con enfermedad progresiva y agotamiento severo de los linfocitos T CD4⁺. Los pacientes con SIRI desarrollan fiebre y empeoramiento de las manifestaciones clínicas de la infección oportunista o nuevas manifestaciones (p. ej., agrandamiento de los ganglios linfáticos, infiltraciones pulmonares), generalmente dentro de las primeras semanas después del inicio de la terapia antirretroviral. A menudo es muy difícil determinar si los síntomas representan el SIRI, el empeoramiento de una infección actual, una nueva infección oportunista o la toxicidad del fármaco. Si el síndrome representa el SIRI, agregar agentes antiinflamatorios no esteroideos o corticoides puede aliviar la reacción inflamatoria, aunque el uso de corticoides es controvertido. La inflamación puede tardar semanas o meses en disminuir. En la mayoría de los casos, la continuación del TAR mientras se trata la infección oportunista (con o sin agentes antiinflamatorios) es suficiente. Si se sospecha una infección oportunista antes de iniciar la terapia antirretroviral, se debe iniciar primero el tratamiento antimicrobiano apropiado.

Sistema nervioso central

La incidencia de afectación del SNC entre los niños con infección perinatal es del 50-90% en los países con escasos recursos, pero mucho más baja en los países con altos ingresos, con una mediana de edad al comienzo de 19 meses. La afectación puede variar de un retraso sutil del desarrollo a una encefalopatía progresiva con pérdida o falta de progreso de los hitos del desarrollo, deterioro cognitivo, alteración del crecimiento encefálico que conduce a una microcefalia adquirida y disfunción motora simétrica. La **encefalopatía** puede ser la manifestación inicial de la enfermedad o presentarse mucho más tarde, cuando se produce una inmunosupresión grave. En caso de progresión, se pueden encontrar una apatía destacada, espasticidad, hiperreflexia y trastornos de la marcha, así como pérdida del lenguaje y de las habilidades motoras finas y/o rudimentarias. La encefalopatía puede progresar de forma intermitente, con periodos de deterioro seguidos de mesetas transitorias estables. Los niños mayores pueden exhibir problemas conductuales y dificultades de aprendizaje. Entre las anomalías asociadas identificadas mediante técnicas de neuroimagen están la atrofia cerebral hasta en el 85% de los niños con síntomas neurológicos, la ventriculomegalia, las calcificaciones de los ganglios basales y, con menos frecuencia, la leucomalacia.

Por fortuna, desde la aparición del TARGA, la incidencia de encefalopatía ha disminuido drásticamente a tasas de tan solo el 0,08% en 2006. Sin embargo, cuando los niños infectados por el VIH pasan por la adolescencia y la edad adulta joven, aparecen otras manifestaciones sutiles de la enfermedad en el SNC, como déficits cognitivos, problemas de atención y trastornos psiquiátricos. Además, el hecho de vivir con una enfermedad crónica a menudo estigmatizante, la pérdida parental asociada y el requerimiento estricto de un cumplimiento terapéutico de por vida complican estos problemas y hacen que sean muy complejos para estos jóvenes, ya que tienen que asumir la responsabilidad de hacerse cargo de su enfermedad como si fueran adultos.

Los signos neurológicos focales y las crisis comiciales son infrecuentes y pueden implicar la coexistencia de otros procesos patológicos, como tumores del SNC, infección oportunista o ictus. El **linfoma del SNC** se puede presentar con signos neurológicos focales nuevos, cefalea, crisis comiciales y alteraciones del nivel de consciencia. Los signos característicos en las pruebas de neuroimagen consisten en la presencia de masas hiperdensas o isodensas, con realce variable tras la administración de contraste, o una masa infiltrante difusa que se realiza con contraste. La **toxoplasmosis del SNC** es excepcional en lactantes de corta edad, pero puede ocurrir en los

adolescentes infectados de forma vertical por el VIH y suele asociarse con la presencia de IgG antitoxoplasma en suero como marcador de infección. Otras infecciones oportunistas del SNC son infrecuentes, y entre los agentes causales están el CMV, el virus JC (que provoca **leucoencefalopatía multifocal progresiva**) y el VHS, así como *Cryptococcus neoformans* y *Coccidioides immitis*. Aunque la incidencia verdadera de trastornos cerebrovasculares (ictus hemorrágicos y no hemorrágicos) no está clara, en las series clínicas extensas estaban afectados el 6-10% de los niños.

Aparato respiratorio

Las infecciones recidivantes del aparato respiratorio superior, como la otitis media y la sinusitis, son muy frecuentes. Aunque los patógenos típicos (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*) son los más habituales, se pueden encontrar patógenos inusuales en las infecciones crónicas, como *P. aeruginosa*, levaduras y anaerobios, que pueden causar complicaciones como sinusitis invasiva y mastoiditis.

La **neumonía intersticial linfocítica (NIL)** es la anomalía crónica de las vías respiratorias bajas notificada con más frecuencia a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) en niños infectados por el VIH; se producía en cerca del 25% de los niños con infección por el VIH, aunque su incidencia ha disminuido desde el uso del TARGA. Es un proceso crónico caracterizado por hiperplasia linfocítica nodular en el epitelio bronquial y bronquiolar, que a menudo provoca un bloqueo capilar alveolar progresivo en un plazo de meses o años. Produce un patrón reticulonodular difuso crónico característico en la radiografía de tórax, que se acompaña de forma esporádica de linfadenopatía hilar, lo que permite establecer un diagnóstico de sospecha radiológico antes del inicio de los síntomas. Desde el punto de vista clínico, se observa una aparición insidiosa de taquipnea, tos e hipoxemia leve o moderada, con auscultación normal o estertores mínimos. La enfermedad progresiva se acompaña de hipoxemia sintomática, que suele resolverse con corticoides orales, acompañada por acropaquias. Varios estudios sugieren que la NIL es una respuesta linfoproliferativa a la primoinfección por virus de Epstein-Barr en el contexto de la infección por el VIH. También se asocia a un deterioro inmunológico más lento.

La mayoría de los niños sintomáticos infectados por el VIH sufre al menos un episodio de neumonía durante su enfermedad. *S. pneumoniae* es el patógeno bacteriano más común, pero *P. aeruginosa* y otros gram-negativos pueden aparecer en pacientes en situación terminal y suelen asociarse con insuficiencia respiratoria aguda y muerte. Pocas veces, las infecciones bacterianas graves de repetición producen bronquiectasias. La neumonía por *Pneumocystis* es la infección oportunista más común, pero otros patógenos, como CMV, *Aspergillus*, *Histoplasma* y *Cryptococcus*, pueden causar una enfermedad pulmonar. Las infecciones por virus respiratorios comunes, como el VRS, los virus parainfluenza, gripe y los adenovirus, pueden suceder a la vez, con un curso prolongado y un periodo de excreción vírica amplio a partir del aparato respiratorio. Las tuberculosis pulmonar y extrapulmonar se han descrito con frecuencia progresiva en los niños infectados con el VIH de países con pocos recursos, aunque son mucho más comunes en los adultos infectados por el virus. Debido tanto a las interacciones farmacológicas entre la rifampicina y el ritonavir como parte del tratamiento antirretroviral como a la mala tolerancia del tratamiento combinado con múltiples fármacos, el tratamiento conjunto de la infección tuberculosa y del VIH es especialmente complejo en los niños.

Sistema cardiovascular

La disfunción cardíaca, como la hipertrofia del ventrículo izquierdo, la dilatación del ventrículo izquierdo, el acortamiento fraccionado disminuido del ventrículo izquierdo y la insuficiencia cardíaca, aparece en el 18-39% de los niños infectados por el VIH en la era previa al TARGA; en los afectados, un porcentaje de CD4 mínimo inferior y una carga viral mayor se asociaban a una función cardíaca más baja. Sin embargo, en una evaluación más actual de niños infectados por el VIH con un TARGA de larga duración se comprobó que los hallazgos ecocardiográficos eran similares a los normales y ninguno tenía una cardiopatía sintomática, lo que sugería que el TARGA ejerce un efecto protector. Lo que aún no está claro es si un aumento de la tasa de enfermedad cardiovascular prematura vista en los adultos se verá también en los niños con hiperlipidemia asociada a la enfermedad o al tratamiento, por lo que se necesitarán estudios para valorar este riesgo. Debido a este riesgo, el control periódico del colesterol y los lípidos, así como la educación en relación con un estilo de vida cardiosaludable, son una parte importante del cuidado del paciente en el VIH pediátrico.

Aparato digestivo y tracto hepatobiliar

Entre las manifestaciones orales de la enfermedad por el VIH hay que citar la candidiasis eritematosa o pseudomembranosa, enfermedad periodontal

(p. ej., gingivitis ulcerosa o periodontitis), enfermedad de las glándulas salivales (tumefacción, xerostomía) y, pocas veces, ulceraciones o leucoplasia oral vellosa con úlceras. La afectación del aparato digestivo es común en los niños con VIH. Varios patógenos pueden causar una enfermedad gastrointestinal, como bacterias (*Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella*, *MAC*), protozoos (*Giardia*, *Cryptosporidium*, *Isospora*, microsporidios), virus (CMV, VHS, rotavirus) y hongos (*Candida*). Las infecciones por el MAC y por protozoos son más graves y prolongadas en los pacientes con depleción intensa de linfocitos CD4. Dichas infecciones pueden ser localizadas o diseminadas y afectar a cualquier parte del aparato digestivo, desde la orofaringe hasta el recto. Las ulceraciones orales o esofágicas, ya sean de origen vírico o idiopáticas, son dolorosas y suelen interferir con la alimentación. La enteropatía del SIDA, un síndrome de malabsorción con atrofia parcial de las vellosidades que no se asocia con patógenos específicos, se ha atribuido a la infección directa del intestino por el VIH. La intolerancia a los disacáridos es frecuente en los niños infectados por el VIH con diarrea crónica.

Los síntomas más comunes de enfermedad gastrointestinal son diarrea crónica o recidivante con malabsorción, dolor abdominal, disfagia y fallo de medro. Es fundamental detectar con rapidez la pérdida de peso o el crecimiento deficiente si no existe diarrea. El trastorno del crecimiento lineal a menudo se correlaciona con el nivel de viremia del VIH. Se debe iniciar la alimentación enteral suplementaria, ya sea por vía oral o mediante sonda nasogástrica nocturna, en los casos con problemas de crecimiento más crónicos. Puede ser necesaria la colocación de una sonda de gastrostomía para la administración del suplemento nutricional en los casos graves. El síndrome de emaciación, definido como una pérdida de más del 10% del peso corporal, no es tan frecuente como el fallo de medro en los pacientes pediátricos. Sin embargo, la malnutrición resultante se asocia con un pronóstico grave. La inflamación hepática crónica es relativamente común y se manifiesta por fluctuaciones de las concentraciones séricas de transaminasas, con o sin colestasis, y muchas veces no hay identificación de un patógeno etiológico. La colecistitis por criptosporidios cursa con dolor abdominal, ictericia y un aumento de la gamma GT. En algunos pacientes, la hepatitis crónica por CMV, las hepatitis B y C o el MAC pueden causar hipertensión portal e insuficiencia hepática. Varios fármacos antirretrovirales u otros medicamentos, como la didanosina (ddI), los inhibidores de la proteasa (IP), la nevirapina (NVP) y la dapsona, también pueden causar una elevación reversible de las transaminasas.

La pancreatitis con aumento de las enzimas pancreáticas, con o sin dolor abdominal, vómitos y fiebre, puede deberse al tratamiento farmacológico (p. ej., con pentamidina, didanosina o estavudina) o, pocas veces, a infecciones oportunistas por microorganismos como MAC o CMV.

Enfermedad renal

La nefropatía es una presentación inusual de la infección por el VIH y es más frecuente en los niños mayores con síntomas. Como posible causa se ha sugerido el efecto directo del VIH sobre las células epiteliales renales, pero los inmunocomplejos, la hiperviscosidad de la sangre (secundaria a hiperglobulinemia) y los fármacos nefrotóxicos son otros factores posibles. Se ha descrito una amplia gama de anomalías histológicas, como glomeruloesclerosis focal, hiperplasia mesangial, glomerulonefritis necrosante segmentaria y enfermedad de cambios mínimos. En general, la forma focal progresa a insuficiencia renal antes de 6-12 meses, pero otras anomalías histológicas en los niños pueden mantenerse estables, sin causar una insuficiencia renal significativa durante periodos prolongados. El **síndrome nefrótico** es la manifestación más frecuente de enfermedad renal pediátrica, con edema, hipoalbuminemia, proteinuria y uremia, y con una presión arterial normal. Los casos refractarios a los corticoides pueden mejorar con ciclosporina. En algunos pacientes se han observado también poliuria, oliguria y hematuria.

Manifestaciones cutáneas

Muchas manifestaciones cutáneas observadas en niños infectados por el VIH son anomalías inflamatorias o infecciosas no exclusivas de esta infección. Estos trastornos tienden a ser más diseminados y responden de forma menos uniforme al tratamiento convencional que en niños no infectados. La dermatitis seborreica o el eczema grave y que no responde al tratamiento pueden ser signos inespecíficos precoces de infección por el VIH. Los episodios recidivantes o crónicos de VHS, herpes zóster, molusco contagioso, verrugas planas o anogenitales e infecciones por *Candida* son frecuentes y pueden resultar difíciles de controlar.

También son comunes las erupciones alérgicas por fármacos, en especial las relacionadas con los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa, y suelen responder a la retirada del fármaco, en ocasiones con

resolución espontánea sin modificar el tratamiento; de forma infrecuente se ha descrito la progresión a síndrome de Stevens-Johnson. La hiperqueratosis epidérmica, con piel escamosa y seca, aparece con frecuencia, y en fases posteriores de la enfermedad se puede observar pelo ralo o alopecia parcial o total.

Enfermedades hematológicas y malignas

Se observa **anemia** en un 20-70% de los niños infectados por el VIH, más a menudo en los que tienen SIDA. La anemia se puede deber a infección crónica, a una nutrición deficiente, a factores autoinmunitarios, a enfermedades relacionadas con virus (p. ej., síndrome hemofagocítico, aplasia eritrocitaria por parvovirus B19) o a efectos adversos de los fármacos (p. ej., ZDV).

Se produce **leucopenia** en casi un 30% de los niños con VIH que no reciben tratamiento, y suele producirse neutropenia. Los múltiples medicamentos que se usan para el tratamiento o prevención de las infecciones oportunistas, como la neumonía por *Pneumocystis* (TMP-SMX), MAC y CMV (ganciclovir), o los fármacos antirretrovirales (ZDV), también pueden causar leucopenia y/o neutropenia. En los casos en los que no es posible modificar la terapia, puede ser necesario el tratamiento subcutáneo con factor estimulador de las colonias de granulocitos.

Se ha descrito **trombocitopenia** en el 10-20% de los pacientes. La etiología puede ser inmunológica (es decir, inmunocomplejos circulantes o anticuerpos contra las plaquetas), menos frecuentemente relacionada con toxicidad farmacológica o idiopática. La terapia antirretroviral puede revertir la trombocitopenia en pacientes sin TAR previo. En el caso de trombocitopenia grave mantenida (menos de 10.000 plaquetas/ μ l), la administración de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) o inmunoglobulina anti-D produce mejoría temporal en la mayoría de los pacientes que toman TAR. Si estas medidas no son eficaces, un ciclo de corticoides puede ser una alternativa, pero se debe consultar con un hematólogo. El déficit de factores de coagulación (factores II, VII, IX) no es infrecuente en los niños con enfermedad avanzada por VIH, y muchas veces se corrige sin dificultad mediante la administración de vitamina K. En algunos niños con VIH se ha observado una nueva enfermedad del timo. Se ha visto que estos pacientes tenían unos quistes tímicos multiloculares característicos asintomáticos en el mediastino anterior. El examen histológico muestra cambios focales quísticos, hiperplasia folicular y plasmocitosis difusa con células gigantes multinucleadas. El tratamiento con TARGA puede lograr la resolución, y en algunos casos se ha producido una involución espontánea.

Las enfermedades malignas se han descrito pocas veces en los niños infectados por el VIH y solo representan el 2% de las enfermedades definitivas de SIDA. El linfoma no Hodgkin (incluyendo el linfoma Burkitt), el linfoma primario del SNC y el leiomiomasarcoma son las neoplasias encontradas con más frecuencia entre los niños infectados por el VIH. El virus de Epstein-Barr se asocia con la mayoría de los linfomas y con todos los leiomiomasarcomas (v. cap. 281). El sarcoma de Kaposi, causado por el virus herpes humano 8, aparece a menudo entre los adultos infectados por el VIH, pero es excepcional en los niños con VIH en países con abundantes recursos (v. cap. 284).

DIAGNÓSTICO

Todos los lactantes nacidos de madres infectadas por el VIH dan resultados positivos en la prueba de detección de anticuerpos al nacer, debido a la transferencia pasiva de dichos anticuerpos maternos contra el virus a través de la placenta durante la gestación, por ello los anticuerpos no deben ser usados para establecer el diagnóstico del VIH en lactantes. La mayoría de los lactantes no infectados sin exposición permanente (p. ej., los no amamantados) pierde los anticuerpos maternos entre los 6-18 meses de edad y se denominan **seroconvertidores**. Como una pequeña parte de lactantes no infectados mantiene resultados positivos para los anticuerpos contra el VIH hasta los 24 meses de edad, dicho resultado positivo para anticuerpos IgG (incluidas las pruebas rápidas) no es válido para establecer un diagnóstico definitivo de infección por VIH en lactantes menores de esa edad. La presencia de IgA o IgM anti-VIH en la circulación del lactante puede indicar infección, ya que estas clases de inmunoglobulinas no atraviesan la placenta. Sin embargo, los análisis de IgA y de IgM anti-VIH han sido insensibles e inespecíficos, por lo que no son útiles para su uso clínico. En cualquier niño mayor de 24 meses, la demostración de anticuerpos IgG contra el VIH, por el resultado positivo repetido del inmunoanálisis enzimático y la confirmación con PCR del VIH establece el diagnóstico de infección por el VIH. En los bebés amamantados, se debería realizar el análisis de anticuerpos 12 semanas después de interrumpir la lactancia para identificar a los que se infectan al final de esta por la madre con VIH. Algunas enfermedades (p. ej., sífilis, enfermedades autoinmunitarias) pueden causar resultados falsos positivos

o indeterminados. En estos casos se deben realizar pruebas diagnósticas virales específicas (v. más adelante).

En la actualidad se dispone de varias pruebas rápidas para el VIH, con sensibilidad y especificidad mejores que las del inmunoanálisis enzimático estándar. Muchas de esas pruebas nuevas solo requieren un paso, lo que permite comunicar los resultados en menos de media hora. La realización de pruebas rápidas para el VIH durante el parto o justo después de este es crucial para la asistencia de los recién nacidos expuestos al VIH, en los que la situación materna respecto al virus no se conoce durante el embarazo. Una prueba rápida positiva en la madre tiene que ser confirmada con una segunda prueba rápida diferente (que analizan diferentes anticuerpos asociados al VIH) o por una PCR del ARN del VIH (carga viral). Dada la detección temprana del VIH mediante ELISA de cuarta generación (antígeno p24 más anticuerpos IgG e IgM frente a VIH-1 y VIH-2), los Western blot no son apropiados para confirmar la prueba, porque las pruebas de cuarta generación pueden ser positivas antes de que la Western blot sea positiva (es decir, en una infección aguda). En los lactantes con riesgo de inflamación por el VIH-2 (p. ej., nacidos de una mujer infectada por el VIH en la zona occidental de África o que tiene una pareja VIH positiva de África occidental) puede usarse una prueba rápida para detectar tanto el VIH-1 como el VIH-2. Sin embargo, si la prueba del VIH es negativa o si la inmunotransferencia de Western no muestra un patrón inusual, deberá plantearse la realización de otras pruebas. Además, deben someterse a un análisis de PCR para el ADN específico del VIH-2; esta prueba tiene muy baja disponibilidad.

Los análisis diagnósticos virológicos, como la PCR para ADN o ARN del VIH son mucho más útiles en los lactantes de corta edad y permiten un diagnóstico definitivo en la mayoría de los lactantes infectados de 1-4 meses (tabla 302.3). A los 4 meses de edad, la PCR del VIH identifica a todos los lactantes infectados que no toman leche materna. Históricamente, la prueba de PCR del ADN del VIH era el ensayo virológico preferido por encima de la prueba de PCR del ARN del VIH en los países desarrollados para los lactantes más pequeños, debido a que se pensaba que el detector de las infecciones adquiridas intraparto en el primer mes de vida era una ventaja modesta para la PCR del ADN. El uso perinatal de la profilaxis con TAR (ya sea de un solo fármaco o de una combinación) para prevenir la transmisión vertical no ha afectado el valor predictivo de las pruebas de diagnóstico viral. La prueba de PCR del ADN del VIH aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) ya no está disponible comercialmente en Estados Unidos, pero existen otras pruebas; sin embargo, la sensibilidad y la especificidad de las pruebas de ADN del VIH-1 no comerciales (que utilizan reactivos de laboratorio individuales) pueden diferir de la sensibilidad y la especificidad de la prueba comercial aprobada por la FDA. La PCR del ARN del VIH también tiene una mayor sensibilidad para el VIH que no es del subtipo B (poco frecuente en Estados Unidos). Casi el 40% de los recién nacidos infectados tiene pruebas positivas en los primeros 2 días de vida, y más del 90% es positivo a las 2 semanas de edad. Los análisis de la PCR del ARN de VIH en plasma, que detectan la replicación vírica, pueden ser igual de sensibles que la PCR del ADN para el diagnóstico precoz. Tanto la PCR del ADN como la PCR del ARN están aceptadas como pruebas en lactantes. Los análisis disponibles en el mercado para el VIH-1 no están diseñados para

Tabla 302.3 Diagnóstico de laboratorio de la infección por el VIH

PRUEBA	COMENTARIO
PCR del ADN del VIH	Tradicionalmente prueba de elección para diagnosticar la infección por el subtipo B del VIH-1 en lactantes y niños menores de 24 meses; muy sensible y específica a las 2 semanas de edad y disponible; se realiza en células mononucleares de sangre periférica. Teóricamente puede haber falsos negativos en las infecciones del subtipo no B del VIH-1. Tradicionalmente se prefiere esta prueba en lactantes pequeños
PCR del ARN del VIH	Prueba preferida para las infecciones por el subtipo no B del VIH-1. Sensibilidad y especificidad similar a la PCR de ADN del VIH en lactantes y niños menores de 24 meses

PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

Datos de la American Academy of Pediatrics, Committee of Pediatrics AIDS: Diagnosis of HIV-1 infection in children younger than 18 months in the United States, *Pediatrics* 120:e1547-e1562, 2007.

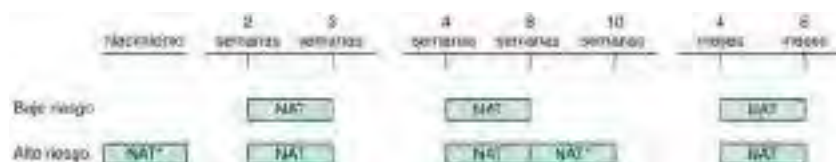


Fig. 302.4 Programas de pruebas virológicas recomendados para los lactantes expuestos al VIH por el riesgo de transmisión perinatal del VIH. Bajo riesgo: los lactantes nacidos de madres que recibieron la terapia antirretroviral estándar durante el embarazo con una supresión viral sostenida (definida normalmente como un nivel de ARN del VIH confirmado por debajo de los límites inferiores de detección de un ensayo ultrasensible) y sin preocupaciones relacionadas con la adherencia materna. Mayor riesgo: los lactantes nacidos de madres que viven con el VIH que no recibieron atención prenatal, no recibieron antirretrovirales antes del parto o durante el parto, recibieron solo medicamentos antirretrovirales durante el parto, iniciaron la terapia antirretroviral a finales del embarazo (a finales del 2.º o 3.º trimestre), se les diagnosticó una infección aguda por VIH durante el embarazo o tuvieron cargas virales detectables de VIH cerca del momento del parto, incluidos aquellos que recibieron medicamentos antirretrovirales combinados y no tuvieron una supresión viral sostenida. *Para los lactantes de mayor riesgo se debe considerar la posibilidad de realizar pruebas de diagnóstico virológico adicionales al nacer y de 2 a 4 semanas después del cese de la profilaxis antirretroviral (es decir, de 8 a 10 semanas de vida). PAN, prueba de ácido nucleico. (Del Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>. Consultado el 13/1/18, Fig. 1.)

cuantificar el ARN del VIH-2 y, por tanto, no deben usarse para monitorizar a los pacientes con dicha infección.

La prueba diagnóstica virológica se debe realizar en las primeras 12-24 horas de vida, especialmente para los lactantes de alto riesgo (p. ej., en aquellos cuya madre no tiene una supresión viral mantenida, un inicio tardío del TARGA o un diagnóstico de VIH agudo durante el embarazo); esta prueba puede identificar a casi el 40% de los niños infectados por el VIH. Parece que muchos de estos niños presentan una progresión más rápida de su enfermedad y necesitan una terapia más agresiva. Los datos sugieren que, si se instaura el TAR en dicho momento, el resultado esperable será mucho mejor. En los niños expuestos con pruebas serológicas negativas a los 1-2 días de vida deben realizarse pruebas adicionales a las 2-3 semanas de vida, a las 4-8 semanas de vida y a los 4-6 meses de vida. Para los lactantes de alto riesgo se debe considerar realizar pruebas diagnósticas adicionales en las semanas 2-4 después del cese de la toma de profilaxis ARV (p. ej., a las 8-10 semanas de vida) (fig. 302.4). Un análisis virológico positivo (es decir, con detección del VIH mediante PCR) sugiere una infección por el VIH y se debe confirmar por una prueba repetida en una segunda muestra, tan pronto como sea posible, porque puede producirse un falso positivo. Por tanto, el diagnóstico de infección por el VIH se puede establecer con dos pruebas virológicas positivas realizadas en muestras de sangre distintas. La infección por el VIH puede ser presumiblemente descartada en lactantes no amamantados con dos o más pruebas virológicas negativas (una cuando el lactante es mayor de 14 días y otra cuando es mayor de 4 semanas) o una prueba virológica negativa (p. ej., prueba de ácido nucleico [PAN] [ADN o ARN]) a la edad de 8 semanas o una prueba negativa de anticuerpos a la edad de 6 meses. La exclusión definitiva de la infección por el VIH en los lactantes no amamantados se basa en dos o más pruebas virológicas negativas, con una obtenida a la edad de 1 mes o más y otra a la edad 4 meses o más, o dos pruebas de anticuerpos contra el VIH negativas de muestras separadas obtenidas a la edad 6 meses o más. Algunos expertos recomiendan que se documente la serorreversión mediante pruebas de anticuerpos a los 12-18 meses de edad; en los lactantes de bajo riesgo con el virus del subtipo B es probable que esto no sea necesario, pero se debe considerar seriamente la posibilidad de realizar pruebas de anticuerpos en lactantes de alto riesgo o infectados con virus que no son del subtipo B.

TRATAMIENTO

El tratamiento disponible en la actualidad no erradica el virus ni cura al paciente, solo suprime el virus durante periodos prolongados y transforma el curso de la enfermedad en un proceso crónico. Las decisiones sobre un posible TAR para pacientes pediátricos con el VIH se basan en la magnitud de la replicación viral (es decir, la carga viral), el recuento o el porcentaje de linfocitos CD4 y la situación clínica. Puesto que el TARGA cambia conforme se introducen nuevos fármacos, las decisiones deben tomarse en consulta con un experto en infección pediátrica por el VIH. La monitorización de la carga viral en plasma y la medición de los valores de CD4 han hecho posible la aplicación de estrategias terapéuticas racionales para la supresión vírica y también la evaluación de la eficacia de una combinación farmacológica concreta. Los principios siguientes forman la base del TARGA:

1. La replicación ininterrumpida del VIH causa una destrucción del sistema inmunitario y una progresión hacia el SIDA.
2. La magnitud de la carga viral predice la velocidad de progresión de la enfermedad y el recuento de linfocitos CD4 refleja el riesgo de infecciones oportunistas y de complicaciones de la infección por el VIH.

3. Las combinaciones del TARGA, que consisten al menos en tres fármacos con dos mecanismos de acción diferentes, deberían ser la pauta inicial. El tratamiento combinado potente que suprime la replicación del VIH hasta un nivel no detectable restringe la selección de mutantes resistentes a los TAR; las cepas resistentes a los fármacos son el principal factor que limita el éxito de la supresión vírica y el retraso en la progresión de la enfermedad.
4. El objetivo de una supresión sostenida de la multiplicación del VIH se consigue mejor mediante el inicio simultáneo de varios TAR combinados a los que el paciente no haya sido expuesto antes y que no exhiban resistencia cruzada con los medicamentos que le han sido administrados previamente.
5. Las interacciones y toxicidades entre fármacos debe ser mínima.
6. La adherencia al complejo régimen de fármacos es crucial para obtener un resultado exitoso.

El aumento de datos ha mostrado un beneficio en los estudios con adultos para comenzar el tratamiento antes, lo que ha llevado a recomendaciones para tratar antes también en los niños. Hay datos sólidos del Children with HIV Early Antiretroviral (CHER) que apoyan el tratamiento de todos los lactantes de menos de 12 meses de edad, independientemente de los síntomas clínicos, la carga viral o el recuento de CD4 del estudio. Se recomienda un tratamiento urgente para los niños de mayor edad con infecciones oportunistas en la etapa 3 o con supresión inmunológica. El tratamiento también se recomienda para los demás niños. En raras ocasiones puede ser necesario aplazar el tratamiento caso por caso basándose en factores clínicos o psicosociales que puedan afectar la adherencia de los cuidadores y el niño.

Tratamiento combinado

En enero de 2019, la FDA aprobó 20 fármacos individuales del TAR, con 21 comprimidos de fórmulas combinadas, así como dos potenciadores farmacocinéticos, para el uso en adultos y adolescentes infectados por el VIH. De estos, 19 fueron aprobados, o al menos alguna parte, para la población pediátrica (0-12 años), con muchos, aunque no todos, disponibles en solución líquida, en polvo o en pequeños comprimidos o cápsulas (tabla 302.4). Los fármacos del TAR se clasifican según su mecanismo de acción: prevenir la entrada del virus en los linfocitos T CD4⁺, como la capacidad para inhibir las enzimas de la transcriptasa inversa del VIH o de la proteasa, o inhibir la integración del virus en el ADN humano. Dentro de los inhibidores de la transcriptasa inversa se puede establecer otra subdivisión: **inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídicos (o nucleotídicos) (ITIN)** e **inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos (ITINN)** (v. fig. 302.3). Los ITIN tienen una estructura similar a la de los constituyentes fundamentales del ADN (p. ej., la timidina y la citosina). Al incorporarse en el ADN actúan como finalizadores de cadena y bloquean una mayor incorporación de nucleosidos, lo que evita la síntesis de ADN vírico. Entre los ITIN, los análogos de la timidina (estavudina y zidovudina) se encuentran en concentraciones más altas en las células activadas o en división (produciendo más del 99% de los viriones del VIH), y los análogos no timidínicos (didanosina, lamivudina) son más activos sobre las células en reposo, que representan menos del 1% de la población, pero pueden servir como un reservorio de VIH. Se cree que la supresión de la replicación en ambas poblaciones es un componente significativo del control vírico a largo plazo. Los ITINN (p. ej., nevirapina, efavirenz, etravirina, rilpivirina) actúan de forma diferente a los ITIN. Se adhieren a la transcriptasa inversa y producen un cambio conformacional, lo que reduce la actividad de la enzima. Los **inhibidores de**

Tabla 302.4 Resumen de los tratamientos antirretrovirales disponibles en 2019

FÁRMACO (PRESENTACIÓN)	POSOLOGÍA	EFECTOS SECUNDARIOS	COMENTARIOS
INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NUCLEOSÍDICOS/NUCLEOTÍDICOS			
Abacavir (ABC): comprimidos: 300 mg; solución oral: 20 mg/ml Trizivir: combinación de zidovudina (ZDV), lamivudina, ABC (300, 150, 300 mg) Epzicom: combinación de lamivudina, ABC (300, 600 mg) Triumeq: combinación de ABC, lamivudina, dolutegravir (600, 300, 50 mg)	Niños: ≥3 meses a 13 años: 8 mg/kg/dosis cada 12 horas (dosis máxima: 300 mg cada 12 horas) >25 kg: 300 mg cada 12 horas Niños con recuento estable de CD4 y carga viral indetectable >6 meses mientras toman ABC pueden tomar 16 mg/kg una vez al día (máximo 600 mg) Adolescentes y adultos: 600 mg una vez al día Trizivir (>40 kg): 1 comprimido cada 12 horas Epzicom (>25 kg): 1 comprimido una vez al día Triumeq: 1 comprimido una vez al día	Efectos adversos asociados a esta clase: acidosis láctica con esteatosis hepática, sobre todo en agentes antiguos de esta clase Frecuentes: náuseas, vómitos, anorexia, fiebre, cefalea, diarrea, exantema Menos frecuentes: hipersensibilidad, que puede ser mortal Raros: acidosis láctica con esteatosis hepática, hepatomegalia, pancreatitis, elevación de los triglicéridos e infarto de miocardio	Puede darse con alimentos Se debe realizar cribado genético para HLAB*5701 antes del inicio del tratamiento con ABC. Si la prueba es positiva, evitar ABC. No reiniciar ABC en pacientes con síntomas similares a hipersensibilidad (p. ej., síntomas pseudogripales)
Didanosina (ddl): polvo para solución oral (preparado con solución de antiácido): 10 mg/ml	2 semanas a <3 meses: 50 mg/m ² /dosis cada 12 horas 3-8 meses: 100 mg/m ² /dosis cada 12 horas >8 meses: 120 mg/m ² /dosis (máximo de 200 mg/dosis) cada 12 horas Adolescentes (>13 años) y adultos <60 kg: 250 mg una vez al día >60 kg: 400 mg una vez al día (para aumentar el cumplimiento)	Frecuentes: diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos Menos frecuentes: pancreatitis, neuropatía periférica, anomalías de los electrolitos, acidosis láctica con esteatosis hepática, hepatomegalia, despigmentación retiniana	Los alimentos disminuyen la biodisponibilidad hasta en un 50%. Tomar 30 minutos antes o 2 horas después de las comidas. Los comprimidos disueltos en agua son estables durante 1 hora (4 horas en solución tamponada) Interacciones farmacológicas: los antiácidos/antagonistas del ácido gástrico pueden aumentar la biodisponibilidad; puede disminuir la absorción de fluoroquinolonas, ganciclovir, ketoconazol, itraconazol, dapsona y algunos inhibidores de proteasas. La combinación con d4T aumenta la toxicidad; también frecuente si se combina con tenofovir Nota: debido al aumento de los efectos secundarios en comparación con otros ITIN, el ddl ya no se recomienda para el tratamiento del VIH en niños en Estados Unidos Igual que ddl
Didanosina con cubierta entérica: cápsulas, liberación retardada: 125, 200, 250, 400 mg; genérico: 200, 250, 400 mg	20-25 kg: 200 mg una vez al día 25-60 kg: 250 mg una vez al día ≥60 kg: 400 mg una vez al día	Igual que ddl	
Emtricitabina (FTC): cápsulas: 200 mg; solución oral: 10 mg/ml Truvada: combinación de FTC, tenofovir disoproxil fumarato (TDF) (200, 300 mg) Truvada de baja potencia: combinación de FTC/TDF (100, 150 mg); (133, 200 mg); (167, 250 mg) Atripla: combinación de FTC, TDF, efavirenz (EFV) (200, 300, 600 mg) Descovy: combinación de FTC, tenofovir disoproxil alafenamida (TAF) (200, 25 mg) Complera: combinación de FTC, TDF, rilpivirina (RPV) (200, 300, 25 mg) Odefsey: combinación de FTC, TAF, RPV (25, 200, 25 mg) Stribild: combinación de FTC, TDF, elvitegravir (EVG), cobicistat (COBI) (200, 300, 150, 150 mg) Genvoya: combinación de FTC, TAF, EVG, COBI (200, 10, 150, 150 mg) Biktarvy: combinación de bictegravir (BIC), FTC, TAF (50, 200, 25 mg)	Lactantes: 0-3 meses: 3 mg/kg una vez al día Niños ≥3 meses a 17 años, solución oral: 6 mg/kg (máx. 240 mg) una vez al día >33 kg, adolescentes y adultos: 200 mg en cápsulas o 240 mg en solución una vez al día Truvada, Descovy, Atripla, Complera, Stribild, Genvoya o Biktarvy: dosis adulta: 1 comprimido diario	Frecuentes: cefalea, insomnio, diarrea, náuseas, decoloración cutánea Menos frecuentes: acidosis láctica con esteatosis hepática, neutropenia	El paciente debe hacerse pruebas para el virus de la hepatitis B (VHB) porque se puede producir una exacerbación del VHB cuando se finaliza la emtricitabina Puede administrarse sin relación con los alimentos. La solución oral debe refrigerarse si la temperatura es mayor de 25 °C El COBI es un potenciador (agente potenciador) de la farmacocinética que se utiliza para optimizar los niveles del fármaco; no es intercambiable con ritonavir. Puede alterar la secreción tubular renal de Cr, dando lugar a una Cr elevada con una FGR normal. Obsérvese que la solución oral es menos biodisponible y tiene una dosis máxima de 240 mg, mientras que la dosis máxima para las cápsulas es de 200 mg

(Continúa)

Tabla 302.4 Resumen de los tratamientos antirretrovirales disponibles en 2019 (cont.)

FÁRMACO (PRESENTACIÓN)	POSOLOGÍA	EFFECTOS SECUNDARIOS	COMENTARIOS
<p>Lamivudina (3TC): comprimidos: 150 (ranurado), 300 mg (EpiVir, genérico), 100 mg (EpiVir HBV)</p> <p>Solución: 5 mg/ml (EpiVir HBV), 10 mg/ml (EpiVir)</p> <p>Combivir: combinación de ZDV, lamivudina (300, 150 mg)</p> <p>Combinación de Trizivir, Epzicon y Triumeq (v. abacavir)</p> <p>Symfi Lo, combinación de 3TC, TDF, EFV (300, 300, 400 mg)</p>	<p>Neonatos (≥ 32 semanas de edad gestacional hasta 4 semanas de edad para los bebés a término): 2 mg/kg/dosis cada 12 horas</p> <p>≥ 4 semanas a < 3 meses: 4 mg/kg/dosis cada 12 horas</p> <p>≥ 3 meses a < 3 años: 5 mg/kg/dosis cada 12 horas (máx. 150 mg)</p> <p>≥ 3 años: 5 mg/kg/dosis cada 12 horas (máx. 150 mg) o 10 mg/kg/dosis una vez al día (máx. 300 mg)</p> <p>Para ≥ 14 kg con comprimido con ranura (150 mg)</p> <p>14 a < 20 kg: 75 mg cada 12 horas o 150 mg al día (si > 3 años)</p> <p>≥ 20 hasta < 25 kg: 75 mg AM y 150 mg PM o 225 mg al día (si > 3 años)</p> <p>≥ 25 kg: 150 mg cada 12 horas o 300 mg al día</p> <p>Los niños ≥ 3 años si se encuentran clínicamente estables durante 36 semanas con una carga viral indetectable y un recuento estable de linfocitos CD4 T deben cambiar a 1 dosis diaria de lamivudina (solución oral o comprimidos) en vez de 2 dosis al día</p> <p>Adolescentes y adultos: Combivir (> 30 kg), Trizivir (> 40 kg): 1 comprimido cada 12 horas</p> <p>Epzicom (> 25 kg): 1 comprimido al día</p> <p>Triumeq (> 40 kg): 1 comprimido al día</p> <p>Symfi Lo (> 35 kg): 1 comprimido al día</p>	<p>Frecuentes: cefalea, náuseas</p> <p>Menos frecuentes: pancreatitis, neutropenia, neuropatía periférica, acidosis láctica con esteatosis hepática, lipodistrofia</p>	<p>Sin restricciones con la comida</p> <p>Realizar cribado de virus de la hepatitis B (VHB) porque se puede producir una exacerbación del VHB al retirar la lamivudina</p> <p>La mutación M184V de este fármaco disminuye la aptitud viral y puede ser ventajoso para mantener la inducción de la hipersusceptibilidad a AZT</p>
<p>Estavudina (d4T): cápsulas: 15, 20, 30, 40 mg; solución: 1 mg/ml</p>	<p>14 días y < 30 kg: 1 mg/kg/dosis cada 12 horas</p> <p>> 30 kg: 30 mg cada 12 horas</p>	<p>Frecuentes: cefalea, náuseas, hiperlipidemias y lipodistrofia</p> <p>Menos frecuentes: neuropatía periférica, pancreatitis, acidosis láctica, esteatosis hepática</p>	<p>Sin restricciones con la comida. No debería administrarse con ZDV debido al antagonismo virológico. Mayor incidencia de acidosis láctica. Aumenta su toxicidad si se combina con ddI</p> <p>Nota: debido al aumento de los efectos secundarios en comparación con otros ITIN, el d4T ya no se recomienda para el tratamiento del VIH en niños en Estados Unidos</p>
<p>Tenofovir disoproxil fumarato (TDF): comprimidos: 150, 200, 250, 300 mg; solución en polvo: 40 mg por cada gramo de polvo</p> <p>Truvada: combinación de FTC, TDF (200, 300 mg)</p> <p>Truvada de baja potencia: combinación de FTC/TDF (100, 150 mg); (133, 200 mg); (167, 250 mg)</p> <p>Atripla: combinación de FTC, TDF, EFV (200, 300, 600 mg)</p> <p>Complera: combinación de FTC, TDF, RPV (200, 300, 25 mg)</p> <p>Stribild: combinación de FTC, TDF, EVG, COBI (200, 300, 150, 150 mg)</p> <p>Symfi Lo: combinación de 3TC, TDF, EFV (300, 300, 400 mg)</p>	<p>2 a < 12 años: 8 mg/kg/dosis una vez al día</p> <p>> 12 años y 35 kg, adolescentes > 12 años y 35 kg y adultos: 300 mg una vez al día</p> <p>Truvada, Atripla, Complera, Symfi Lo y Stribild: 1 comprimido al día</p> <p>Peso de pacientes para ≥ 2 años y ≥ 17 kg:</p> <p>17 hasta < 22 kg: 150 mg al día</p> <p>22 hasta < 28 kg: 200 mg al día</p> <p>28 a < 35 kg: 250 mg al día</p> <p>≥ 35 kg: 300 mg al día</p>	<p>Frecuentes: náuseas, vómitos, diarrea</p> <p>Menos frecuentes: acidosis láctica con esteatosis hepática, hepatomegalia, disminución de densidad ósea, toxicidad renal</p>	<p>Las comidas ricas en grasas aumentan la absorción.</p> <p>La coadministración con ddI puede incrementar la toxicidad por esta, puede disminuir la concentración de atazanavir (ATV) y, por tanto, se requiere refuerzo con ritonavir. El ATV y el lopinavir (LPV) aumentan los niveles de TDF y su potencial toxicidad. Realizar cribado de VHB antes de dar TDF, dado que al retirarlo puede producir una exacerbación de la infección de la hepatitis</p>

Tabla 302.4 Resumen de los tratamientos antirretrovirales disponibles en 2019 (cont.)

FÁRMACO (PRESENTACIÓN)	POSOLOGÍA	EFECTOS SECUNDARIOS	COMENTARIOS
<p>Tenofovir alafenamida (TAF)</p> <p>Descovy: combinación de TAF, FTC (25, 200 mg)</p> <p>Genvoya: combinación de TAF, FTC, EVG, COBI (10, 200, 150, 150 mg)</p> <p>Odefsey: combinación de FTC, TAF, RPV (25, 200, 25 mg)</p> <p>Biktarvy: combinación de BIC, FTC, TAF (50, 200, 25 mg)</p>	<p>Adolescentes (≥ 13 años, ≥ 35 kg): Descovy, Genvoya u Odefsey: 1 comprimido diario</p> <p>Biktarvy: ≥ 18 años 1 comprimido diario; > 12 a 18 años y > 35 kg dosis en investigación</p> <p>1 comprimido diario basado en datos limitados</p>	<p>Frecuentes: dolor de cabeza, diarrea, náuseas o aumento de los lípidos séricos</p>	<p>Una nueva versión del TDF que tiene menos toxicidad renal y ósea</p> <p>Se deben realizar pruebas de detección del VHB antes de administrar el TAF, ya que se puede producir una exacerbación de la hepatitis cuando se suspende el TAF</p> <p>Se concentra en las células más que el TDF, por lo que no está aprobado para las mujeres embarazadas debido a la falta de datos</p>
<p>Zidovudina (AZT, ZDV): cápsulas: 100 mg; comprimidos: 300 mg; suspensión: 10 mg/ml; inyección intravenosa: 10 mg/ml (todo disponible en genéricos)</p> <p>Combivir: combinación de ZDV, lamivudina (300, 150 mg)</p> <p>Trizivir: combinación de ZDV, lamivudina, ABC (300, 150, 300 mg)</p>	<p>Profilaxis de bajo riesgo:</p> <p><u>≥ 35 semanas de gestación al nacimiento:</u></p> <p><i>Desde el nacimiento hasta las 4-6 semanas:</i> 4 mg/kg/dosis v.o. cada 12 horas (o 3 mg/kg/dosis i.v. cada 12 horas)</p> <p><u>≥ 30 a < 35 semanas de edad gestacional al nacimiento:</u></p> <p><i>Desde el nacimiento hasta las 2 semanas:</i> 2 mg/kg/dosis v.o. cada 12 horas (o 1,5 mg/kg/dosis i.v. cada 12 horas)</p> <p>ENTONCES</p> <p><i>2 semanas a 4-6 semanas de edad:</i> 3 mg/kg/dosis v.o. cada 12 horas (o 2,3 mg/kg/dosis i.v. cada 12 horas)</p> <p><u>< 30 semanas de gestación al nacer</u></p> <p><i>Desde el nacimiento hasta la edad de 4-6 semanas:</i> 2 mg/kg/dosis v.o. cada 12 horas (o 1,5 mg/kg/dosis i.v. cada 12 horas)</p> <p>Profilaxis de alto riesgo y tratamiento:</p> <p><u>≥ 35 semanas de gestación al nacer:</u></p> <p><i>Desde el nacimiento hasta las 4 semanas de edad:</i> 4 mg/kg/dosis v.o. cada 12 horas</p> <p>ENTONCES</p> <p>Edad > 4 semanas: 12 mg/kg/dosis v.o. cada 12 horas</p> <p><u>≥ 30 a < 35 semanas de gestación al nacer:</u></p> <p><i>Desde el nacimiento hasta las 2 semanas de edad:</i> 2 mg/kg/dosis v.o. cada 12 horas</p> <p>ENTONCES</p> <p><i>2 semanas a 6-8 semanas de edad:</i> 3 mg/kg/dosis vía oral cada 12 horas</p> <p>ENTONCES</p> <p>Edad $> 6-8$ semanas: 12 mg/kg/dosis v.o. cada 12 horas</p> <p><u>< 30 semanas de gestación al nacer:</u></p> <p><i>Desde el nacimiento hasta las 4 semanas de edad:</i> 2 mg/kg/dosis v.o. cada 12 horas</p> <p>ENTONCES</p> <p><i>4 semanas a 8-10 semanas de edad:</i> 3 mg/kg/dosis v.o. cada 12 horas</p> <p>ENTONCES</p> <p>Edad $> 8-10$ semanas: 12 mg/kg/dosis v.o. cada 12 horas</p> <p><u>Lactantes > 4 kg y ≥ 4 semanas posparto y niños:</u></p> <p>4 kg a < 9 kg: 12 mg/kg/dosis v.o. cada 12 horas</p> <p>9 kg a < 30 kg: 9 mg/kg/dosis v.o. cada 12 horas</p> <p>> 30 kg, adolescentes y adultos: 300 mg cada 12 horas</p> <p>Dosificación alternativa de la superficie corporal: 180-240 mg/m²/dosis v.o. cada 12 horas</p> <p>Combivir o Trizivir: 1 comprimido cada 12 horas</p>	<p>Frecuentes: mielosupresión (p. ej., anemia macrocítica, neutropenia), cefalea, náuseas, vómitos, anorexia</p> <p>Menos frecuentes: toxicidad hepática, acidosis láctica con esteatosis hepática, miopatía, lipodistrofia</p>	<p>Puede administrarse con las comidas</p> <p>Interacciones farmacológicas: no debe administrarse con d4T o doxorrubicina</p> <p>La rifampicina puede incrementar el metabolismo</p> <p>La cimetidina, el fluconazol y el ácido valproico pueden disminuir el metabolismo</p> <p>El ganciclovir, el IFN-α y la ribavirina aumentan la toxicidad de ZDV</p> <p>Único antiviral actualmente con formula intravenosa</p>

Tabla 302.4 Resumen de los tratamientos antirretrovirales disponibles en 2019 (cont.)

FÁRMACO (PRESENTACIÓN)	POSOLÓGÍA	EFFECTOS SECUNDARIOS	COMENTARIOS
INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO NUCLEOSÍDICOS			
<p>Efavirenz (EFV): cápsulas: 50, 200 mg; comprimidos: 600 mg</p> <p>Atripla: combinación de EFV, FTC, TDF (600, 200, 300 mg)</p> <p>Symfi Lo: combinación de 3TC, TDF, EFV (300, 300, 400 mg)</p>	<p>Niños <3 años: consultar con un experto</p> <p>Niños ≥3 años:</p> <p>10 a <15 kg: 200 mg/día</p> <p>15 a <20 kg: 250 mg/día</p> <p>20 a <25 kg: 300 mg/día</p> <p>25 a <32,5 kg: 350 mg/día</p> <p>32,5 a <40 kg: 400 mg/día</p> <p>≥40 kg: 600 mg/día o 367 mg/m² de área de superficie corporal</p> <p>Atripla (>40 kg, dosis para adultos): 1 comprimido diario</p> <p>Symfi Lo (>35 kg, dosis para adultos): 1 comprimido diario</p>	<p>Efectos adversos asociados a esta clase: exantema, de leve a grave, por lo general en las primeras 6 semanas. Interrumpir el fármaco en caso de exantema grave (con ampollas, descamación, afectación muscular o fiebre)</p> <p>Frecuentes: exantema, síntomas del SNC (p. ej., sueños anómalos, alteración de la concentración, insomnio, depresión, alucinaciones)</p> <p>Menos frecuentes: aumento de las enzimas hepáticas; potencialmente teratogénico, prolongación de QT (cuidado con otros medicamentos que prolonguen el QT), falsos positivos en algunas pruebas de cannabinoides o benzodiazepinas</p>	<p>Las cápsulas pueden abrirse para mezclarse con los alimentos</p> <p>Administrar por la noche antes de acostarse con el estómago vacío para minimizar los efectos secundarios del SNC</p> <p>Tomarlo con comida, especialmente con alimentos grasos, puede aumentar la absorción e incrementar los efectos secundarios del SNC</p> <p>Interacciones farmacológicas: el efavirenz induce/inhibe las enzimas del CYP3A4 y aumenta el aclaramiento de los fármacos metabolizados por esta vía (p. ej., antihistamínicos, sedantes e hipnóticos, cisaprida, ergotamínicos, warfarina, etinilestradiol) y otros antirretrovirales (inhibidores de la proteasa). Los fármacos que inducen el CYP3A4 (p. ej., fenobarbital, rifampicina, rifabutina) disminuyen la concentración de efavirenz. La concentración de claritromicina disminuye con el EFV y se debería considerar la azitromicina</p> <p>Úsele con precaución en las adolescentes con potencial reproductivo debido a su posible teratogenicidad</p> <p>Evitar su uso en personas con antecedentes de problemas psiquiátricos o problemas actuales y usarlo con precaución en adolescentes y adultos jóvenes debido a los posibles efectos secundarios afectivos, incluido el aumento de la tendencia al suicidio</p> <p>Administrar siempre seguido de una comida para la absorción; tomarlo con el estómago vacío disminuye la absorción en un 50%</p> <p>Los comprimidos pueden dispersarse en agua</p> <p>Inductor de enzimas del CYP3A4 e inhibidor de CYP2C9 y CYP2C19 causando múltiples interacciones que deben ser consideradas antes de iniciar ETR. Debería no administrarse en combinación con TPV, FPV, ATV u otros inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleotídicos</p>
<p>Etravirina (ETR): comprimidos: 25, 100, 200 mg</p>	<p>Niños <6 años: consultar con un experto</p> <p>16 a <20 kg: 100 mg cada 12 horas</p> <p>20 a 25 kg: 125 mg cada 12 horas</p> <p>25 a <30 kg: 150 mg cada 12 horas</p> <p>>30 kg, adolescentes y adultos: 200 mg cada 12 horas</p>	<p>Frecuentes: náuseas, exantema, diarrea</p> <p>Menos frecuentes: reacciones de hipersensibilidad</p>	<p>Administrar siempre seguido de una comida para la absorción; tomarlo con el estómago vacío disminuye la absorción en un 50%</p> <p>Los comprimidos pueden dispersarse en agua</p> <p>Inductor de enzimas del CYP3A4 e inhibidor de CYP2C9 y CYP2C19 causando múltiples interacciones que deben ser consideradas antes de iniciar ETR. Debería no administrarse en combinación con TPV, FPV, ATV u otros inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleotídicos</p>

Tabla 302.4 Resumen de los tratamientos antirretrovirales disponibles en 2019 (cont.)

FÁRMACO (PRESENTACIÓN)	POSOLOGÍA	EFECTOS SECUNDARIOS	COMENTARIOS
<p>Nevirapina (NVP): comprimidos: 200 mg; comprimidos de liberación extendida (XR): 100, 400 mg; suspensión: 10 mg/ml</p>	<p>Profilaxis de alto riesgo: Serie de 3 dosis para lactantes de alto riesgo >32 semanas de gestación al nacer (incluyendo aquellos nacidos de madres que no toman TARGA) NOTA: LAS DOSIS SON UNA DOSIS PLANA, NO POR KG Intervalos de dosificación: 48 horas desde el nacimiento, 48 horas después de la primera dosis, 96 horas después de la segunda dosis Peso al nacer 1,5-2 kg: 8 mg/dosis v.o. Peso al nacer >2 kg: 12 mg/dosis v.o. Tratamiento (incluyendo profilaxis de alto riesgo con terapia empírica): <u>≥37 semanas de gestación al nacer:</u> <i>Desde el nacimiento hasta las 4 semanas de edad:</i> 6 mg/kg/ dosis cada 12 horas ENTONCES Edad >4 semanas: 200 mg/m²/ dosis cada 12 horas <u>34 a <37 semanas de gestación al nacer:</u> <i>Desde el nacimiento hasta la edad de 1 semana:</i> 4 mg/kg/dosis cada 12 horas Edades de 1 a 4 semanas: 6 mg/ kg/dosis cada 12 horas Edad >4 semanas: 200 mg/m²/ dosis cada 12 horas Tenga en cuenta que el ajuste de la dosis es opcional a las 4 semanas para la terapia empírica del VIH para los bebés de alto riesgo con pruebas negativas ≥1 mes a <8 años: 200 mg/m² una vez al día durante 14 días; después la misma dosis cada 12 horas (máx. 200 mg/dosis) ≥8 años: 120-150 mg/m² una vez al día durante 14 días; luego, cada 12 horas (máx. 200 mg/dosis) Adolescentes y adultos: 200 mg una vez al día durante 14 días; luego 200 mg cada 12 horas o XR 400 mg al día (después de 14 días de la dosis de entrada)</p>	<p>Frecuentes: exantema, cefalea, fiebre, náuseas, anomalías de las pruebas de función hepática Menos frecuentes: hepatotoxicidad (pocas veces potencialmente mortal), reacciones de hipersensibilidad</p>	<p>Puede darse con o sin comida Interacciones farmacológicas: induce la actividad del CYP450A hepático (incluidos CYP3A y CYP2B6) y disminuye la concentración de los inhibidores de la proteasa (IND, SQV, LPV). No debería administrarse con ATV. También disminuye las concentraciones de ketoconazol (debería usarse el fluconazol como alternativa). La rifampicina disminuye los niveles séricos de la nevirapina. Los anticomiales y psicotrópicos que usan la misma vía metabólica que la NVP deben monitorizarse. Los anticonceptivos orales también pueden verse afectados La formulación de XR debe ser ingerida entera Para los niños ≤2 años, algunos expertos empiezan con la dosificación cada 12 horas sin la entrada de 14 días de la dosificación diaria. La dosificación de entrada disminuye la aparición de la erupción cutánea al permitir la inducción de las enzimas metabolizadoras del citocromo p450</p>
<p>Rilpivirina (RPV): comprimidos: 25 mg Complera: combinación de RPV, FTC, TDF (25, 200, 300 mg) Odefsey: combinación de FTC, TAF, RPV (25, 200, 25 mg) Juluca: combinación de RPV, Dolutegravir (DTG) (25, 50 mg)</p>	<p>Pacientes pediátricos: consultar con el experto Adolescentes (>12 años y 35 kg) y adultos: 25 mg v.o. una vez al día Complera u Odefsey: 1 comprimido diario Juluca (>18 años): 1 comprimido diario; solo para uso en adultos con ≥6 meses de supresión viroológica sin resistencia para reemplazar la terapia actual</p>	<p>Cefalea, insomnio, exantema, depresión, cambios en el estado de ánimo</p>	<p>Administrar solamente con alimentos, con una comida de 500 kcal. No usar con inhibidores de la bomba de protones; los antiácidos tienen que espaciarse y tomarse 2 horas antes o 4 horas después No debe usarse si la carga viral es >100.000 copias/μl o con fármacos que pueden inducir el CYP3A o con inhibidores de la bomba de protones</p>

(Continúa)

Tabla 302.4 Resumen de los tratamientos antirretrovirales disponibles en 2019 (cont.)

FÁRMACO (PRESENTACIÓN)	POSOLOGÍA	EFFECTOS SECUNDARIOS	COMENTARIOS
INHIBIDORES DE LA PROTEASA			
Atazanavir (ATV): paquete en polvo: 50 mg/ paquete; capsula: 150, 200, 300 mg (nota: las capsulas y los paquetes no son intercambiables) Evotaz: combinación de ATV, COBI (300, 150 mg)	Lactantes y niños ≥ 3 meses y ≥ 5 kg: 5 a <15 kg: ATV 200 mg (4 paquetes) + RTV 80 mg al día 15 a <25 kg: ATV 250 mg (5 paquetes) + RTV 80 mg al día Nota: las cápsulas no están aprobadas para <6 años o <15 kg Dosificación de la capsula en niños ≥ 6 años y ≥ 15 kg: 15 a <35 kg: 200 mg + RTV 100 mg ≥ 35 kg: 300 mg + RTV 100 mg Adolescentes y adultos: 300 mg + RTV 100 mg Adultos (>18 años): Evotaz: 1 comprimido diario	Efectos adversos de la clase: gastrointestinales, hiperglucemia, hiperlipidemia (excepto el atazanavir y el darunavir), lipodistrofia, aumento de las transaminasas, aumento de los trastornos hemorrágicos en hemofílicos. Puede inducir el metabolismo del etinilestradiol; debe utilizarse una anticoncepción alternativa (distinta a los anticonceptivos orales que contengan estrógenos). Todos estos fármacos se eliminan por metabolismo hepático, sobre todo por CYP3A4, con muchas interacciones farmacológicas. Nota sobre el tratamiento: excepto en casos puntuales, siempre administrarlo con un potenciador (ritonavir [RTV] o cobicistat [COBI]) Frecuentes: elevación de la bilirrubina indirecta; cefalea, artralgia, depresión, insomnio, náuseas, vómitos, diarrea, parestesias Menos frecuentes: prolongación del intervalo PR en el ECG; exantema, en pocas ocasiones progresión a síndrome de Stevens-Johnson, diabetes mellitus, nefrolitiasis	Efectos adversos de la clase: gastrointestinales, hiperglucemia, hiperlipidemia (excepto el atazanavir y el darunavir), lipodistrofia, aumento de las transaminasas, aumento de los trastornos hemorrágicos en hemofílicos. Puede inducir el metabolismo del etinilestradiol; debe utilizarse una anticoncepción alternativa (distinta a los anticonceptivos orales que contengan estrógenos). Todos estos fármacos se eliminan por metabolismo hepático, sobre todo por CYP3A4, con muchas interacciones farmacológicas. Nota sobre el tratamiento: excepto en casos puntuales, siempre administrarlo con un potenciador (ritonavir [RTV] o cobicistat [COBI]) Administrar con alimentos para aumentar la absorción. Revisar las interacciones farmacológicas antes de iniciar su uso porque el ATV inhibe las enzimas de CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 y UGT1A1. Usar con precaución si existen trastornos de la conducción cardíaca o insuficiencia hepática. La combinación con EFV no debería utilizarse para tratamiento de pacientes ya tratados con ATV, dado que disminuye los niveles de este. El TDF, antiácidos, antagonistas de receptores H_2 e inhibidores de la bomba de protones disminuyen la concentración de ATV. En caso de administrarse formulación tamponada de ddl, esta debe darse al menos 2 horas antes de tomar ATV El COBI es un potenciador farmacocinético (agente potenciador) que se utiliza para optimizar los niveles de la droga; no es intercambiable con el ritonavir. Puede alterar la secreción tubular renal de Cr, dando lugar a una Cr elevada con una GFR normal.
Darunavir (DRV): comprimidos: 75, 150, 600, 800 mg; suspensión: 100 mg/ml Prezcobix: combinación de DRV, COBI (800, 150 mg)	<3 años o <10 kg: no utilizar 3 a <12 años: 10 a <11 kg: DRV 200 mg + RTV 32 mg cada 12 horas 11 a <12 kg: DRV 220 mg + RTV 32 mg cada 12 horas 12 a <13 kg: DRV 240 mg + RTV 40 mg cada 12 horas 13 a <14 kg: DRV 260 mg + RTV 40 mg cada 12 horas 14 a <15 kg: DRV 280 mg + RTV 48 mg cada 12 horas 15 a <30 kg: DRV 375 mg + RTV 48 mg cada 12 horas 30 a <40 kg: DRV 450 mg + RTV 100 mg cada 12 horas ≥ 40 kg: DRV 600 mg + RTV 100 mg cada 12 horas Adolescentes ≥ 40 kg y adultos sin mutaciones de DRV: DRV 800 mg + RTV 100 mg una vez al día Adultos (>18 años) sin mutaciones DRV: Prezcobix: 1 comprimido al día Adolescentes ≥ 40 kg y adultos con mutación(es) de DRV: DRV 600 mg + RTV 100 mg cada 12 horas	Frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, cefalea Menos frecuentes: exantema (incluido síndrome de Stevens-Johnson), elevación de lípidos y enzimas hepáticas, hiperglucemia, lipodistrofia	Se debe administrar el DRV con alimentos. Contraindicado para su uso simultáneo con cisaprida, ergotamínicos, benzodiazepinas, pimizida o cualquier sustrato esencial del CYP3A4. Usar con precaución en pacientes que tomen inhibidores potentes del CYP3A4 o inductores moderados/potentes del CYP3A4. Ajustar la dosis si se toma a la vez rifampicina Contiene residuo sulfa: posible sensibilidad cruzada con la clase de las sulfamidas

Tabla 302.4 Resumen de los tratamientos antirretrovirales disponibles en 2019 (cont.)

FÁRMACO (PRESENTACIÓN)	POSOLOGÍA	EFECTOS SECUNDARIOS	COMENTARIOS
Fosamprenavir (FPV): comprimidos: 700 mg; suspensión: 50 mg/ml	6 meses a 18 años: <11 kg: FPV 45 mg/kg/dosis + RTV 7 mg/kg/dosis cada 12 horas 11 a <15 kg: FPV 30 mg/kg/dosis + RTV 3 mg/kg/dosis cada 12 horas 15 a <20 kg: FPV 23 mg/kg/dosis + RTV 3 mg/kg/dosis cada 12 horas >20 kg: FPV 18 mg/kg/dosis (máximo 700 mg) + RTV 3 mg/kg/dosis (máximo 100 mg) cada 12 horas Adolescentes > 18 años y adultos: FPV 700 mg + RTV 100 mg cada 12 horas o FPV 1.400 mg + RTV 200 mg una vez al día Si se ha administrado un inhibidor de la proteasa (IP) previamente, la dosis una vez al día no se recomienda	Frecuentes: náuseas, vómitos, parestias periorales, cefalea, exantema, anomalías de los lípidos Menos frecuentes: síndrome de Stevens-Johnson, redistribución adiposa, neutropenia, elevación de la creatina cinasa, hiperglucemia, diabetes mellitus, aumento de enzimas hepáticas, angioedema, nefrolitiasis	Los comprimidos se deben administrar con alimentos. La FPV es un inhibidor del sistema CYP450 e inductor, inhibidor y sustrato de CYP3A4, que puede provocar múltiples interacciones farmacológicas. Usar con precaución en las personas alérgicas a las sulfas
Indinavir (IDV): cápsulas: 100, 200, 400 mg	No está aprobado su uso en lactantes o niños Adolescentes y adultos: IDV 800 mg + RTV (100 mg a 200 mg) cada 12 horas	Frecuentes: náuseas, dolor abdominal, hiperbilirrubinemia, cefalea, mareo, anomalías lipídicas, nefrolitiasis, sabor metálico Menos frecuentes: redistribución adiposa, hiperglucemia, diabetes mellitus, hepatitis, anemia hemolítica aguda	Reducir la dosis (600 mg IDV cada 8 horas) si hay disfunción hepática leve o moderada. Necesaria hidratación adecuada (al menos 1,5 l/día en adultos) para minimizar el riesgo de nefrolitiasis. El IDV es inhibidor y sustrato del citocromo P450 3A4 y puede causar múltiples interacciones; la rifampicina reduce sus concentraciones; el ketoconazol, el ritonavir y otros inhibidores de la proteasa aumentan la concentración del indinavir. No coadministrar con EFV, astemizol, cisaprida ni terfenadina
Lopinavir/ritonavir (LPV/r): comprimidos: 100/25 mg, 200/50 mg; solución: 80/20 mg/ml (contiene 42% de alcohol, 15% de propilenglicol)	14 días a 18 años: LPV 300 mg/m ² /dosis + RTV 75 mg/m ² /dosis cada 12 horas En los niños no iniciados en el tratamiento >1 año se puede utilizar una dosis de 230 mg/m ² /dosis cada 12 horas Adolescentes (> 18 años) y adultos: LPV 400 mg + RTV 100 mg cada 12 horas u 800 mg LPV + 200 mg RTV una vez al día Si se toma con NVP, EFV, FPV o NFV: LPV 600 mg + RTV 150 mg cada 12 horas	Frecuentes: diarrea, cefalea, náuseas y vómitos, elevación de los lípidos Menos frecuentes: redistribución adiposa, hiperglucemia, diabetes mellitus, pancreatitis, hepatitis, intervalo PR prolongado en ECG	No administrar antes de la edad posmenstrual de 42 semanas y de la edad posnatal de 14 días debido a posibles toxicidades graves Sin restricciones alimentarias, pero tiene mejor tolerancia gastrointestinal cuando se toma con la comida o después de las comidas Las pastillas deben tragarse enteras La solución oral debe tomarse con comidas ricas en grasas para aumentar la absorción. Poca palatabilidad de la solución oral difícil de enmascarar con sabores o comidas. Una dosis una vez al día es poco tolerada en la mayoría de los niños, y la variabilidad de la concentración plasmática hace que la dosificación de una vez al día esté contraindicada en los niños. Interactúa con los fármacos que usan el CYP3A4, por lo que puede tener múltiples interacciones
Nelfinavir (NFV): comprimidos: 250, 625 mg	<2 años: no recomendado Niños 2-13 años: 45-55 mg/kg/dosis cada 12 horas (máx. 1.250 mg/dosis) Adolescentes y adultos: 1.250 mg cada 12 horas	Frecuentes: diarrea, astenia, dolor abdominal, exantema, anomalías lipídicas Menos frecuentes: exacerbación de hepatopatías, redistribución adiposa, hiperglucemia, diabetes mellitus, elevación de enzimas hepáticas	Administrar con las comidas para optimizar la absorción; evitar comidas o bebidas ácidas (p. ej., zumo de naranja). Los comprimidos pueden triturarse o disolverse en agua para administrarlos como solución El nelfinavir inhibe la actividad de CYP3A4, lo que puede causar múltiples interacciones farmacológicas. La rifampicina, el fenobarbital y la carbamazepina reducen sus niveles. El ketoconazol, el ritonavir, el indinavir y otros inhibidores de la proteasa los aumentan. No coadministrar con astemizol, cisaprida ni terfenadina El VNF ya no se recomienda para el tratamiento del VIH debido a su menor potencia en comparación con los agentes más nuevos y a la impredecible farmacocinética, especialmente en los adolescentes

Tabla 302.4 Resumen de los tratamientos antirretrovirales disponibles en 2019 (cont.)

FÁRMACO (PRESENTACIÓN)	POSOLOGÍA	EFFECTOS SECUNDARIOS	COMENTARIOS
Ritonavir (RTV): cápsulas: 100 mg; comprimidos: 100 mg; solución: 80 mg/ml (contiene 43% de alcohol)	Se utiliza solo para potenciar la acción de otros IP; la dosis varía (v. información específica para cada IP)	Más frecuentes: náuseas, cefalea, vómitos, dolor abdominal, diarrea, aversión al sabor, anomalías de los lípidos, parestias periorales Menos frecuentes: redistribución adiposa, hiperglucemia, diabetes mellitus, pancreatitis, hepatitis, prolongación del intervalo PR, reacciones alérgicas	La administración con alimentos aumenta la disponibilidad y disminuye los efectos secundarios a nivel gastrointestinal. La solución de RTV no debe refrigerarse (guardar a 20-25 °C) El RTV es un potente inhibidor del CYP3A4 y CYP2D6 y además es inductor de CYP3A4 y CYP1A2, lo que provoca su interacción con múltiples fármacos (inhibidores de la proteasa, antiarrítmicos, antidepresivos, cisaprida). Usar con precaución con los corticoides inhalados (se han comunicado síndromes de Cushing)
Saquinavir (SQV): cápsulas de gelatina dura: 200 mg; comprimidos: 500 mg	Lactantes y niños <16 años: no está aprobado su uso Adolescentes y adultos: SQV 1.000 mg + RTV 100 mg cada 12 horas	Frecuentes: diarrea, dolor abdominal, cefalea, náuseas, exantema, anomalías lipídicas Menos frecuentes: exacerbación de hepatopatía crónica, diabetes mellitus, pancreatitis, elevación de las transaminasas, lipodistrofia, aumento de intervalos QT y PR en el ECG	La administración con comidas ricas en grasas aumenta la biodisponibilidad. El SQV se metaboliza por CYP3A4, lo que puede causar numerosas interacciones farmacológicas: la rifampicina, el fenobarbital y la carbamazepina disminuyen las concentraciones séricas. El saquinavir puede disminuir el metabolismo de antagonistas del calcio, azoles (p. ej., ketoconazol) y macrólidos. Se recomienda realizar un ECG antes de la terapia y está contraindicado en pacientes con intervalo QT prolongado
Tipranavir (TPV): cápsulas: 250 mg; solución: 100 mg/ml (contiene 116 UI de vitamina E/ml)	<2 años: no está aprobado 2-18 años (solo tratamiento experimental): TPV 375 mg/m ² / dosis + RTV 150 mg/m ² (máx. TPV 500 mg + RTV 200 mg) cada 12 horas o TPV 14 mg + RTV 6 mg/kg/dosis (máx. TPV 500 mg + RTV 200 mg) cada 12 horas Adolescentes (> 18 años) y adultos: TPV 500 mg + RTV 200 mg cada 12 horas	Frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos, fatiga, cefalea, exantema, elevación de las enzimas hepáticas, anomalías lipídicas Menos frecuentes: redistribución adiposa, hepatitis, hiperglucemia, diabetes mellitus, hemorragia intracraneal	No requiere restricciones alimentarias y se tolera mejor con alimentos. Puede inhibir la agregación de las plaquetas humanas: usar con precaución en pacientes con mayor riesgo de hemorragia (traumatismos, cirugía, etc.) o en los que toman medicaciones simultáneas que puedan incrementar dicho riesgo. El TPV se metaboliza por CYP3A4, lo que produce muchas interacciones farmacológicas. Contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática o que toman tratamiento simultáneo con amiodarona, cisaprida, ergotamínicos, benzodiazepinas o pimozida. El TPV contiene residuo de sulfonamida, debe evitarse su uso en pacientes con alergia a esta
INHIBIDORES DE LA FUSIÓN			
Enfuvirtida (ENF): inyección: el polvo liofilizado de 108 mg reconstituido en 1,1 ml de agua estéril aporta 90 mg/ml	<6 años: no está aprobada Niños ≥6 años a 16 años: 2 mg/ kg/dosis s.c. (máx. 90 mg) cada 12 horas Adolescentes (> 16 años) y adultos: 90 mg s.c. cada 12 horas	Frecuentes: reacciones locales en el sitio de la inyección en el 98% de los casos (p. ej., eritema, induración, nódulos, quistes, equimosis) Menos frecuentes: mayor incidencia de neumonía bacteriana, hipersensibilidad, fiebre, náuseas, vómitos, escalofríos, elevación de las enzimas hepáticas, hipotensión, reacciones mediadas por mecanismos inmunitarios (p. ej., glomerulonefritis, síndrome de Guillain-Barré, dificultad respiratoria)	Administrar por vía subcutánea La gravedad de los efectos secundarios aumenta si se aplica por vía intramuscular. Aplicar hielo después de la inyección y masajear la zona para reducir reacciones locales. Los sitios de inyección deben ir rotándose; los sitios recomendados son la parte superior del brazo, la parte superior del muslo o el abdomen

Tabla 302.4 Resumen de los tratamientos antirretrovirales disponibles en 2019 (cont.)

FÁRMACO (PRESENTACIÓN)	POSOLOGÍA	EFFECTOS SECUNDARIOS	COMENTARIOS
INHIBIDORES DE LA ENTRADA			
Maraviroc (MVC): solución oral: 20 mg/ml; comprimidos: 25, 75, 150, 300 mg	Neonatos/lactantes: no aprobado ≥2 años y ≥10 kg: dado con inhibidores de CYP3A (EVG, RTV, IP excepto TPV/r): 10 a <20 kg: 50 mg cada 12 horas 20 a <30 kg: 75 mg cada 12 horas 30 a <40 kg: 100 mg cada 12 horas >40 kg: 150 mg cada 12 horas Se administra con ITIN, T-20, TPV/r, NVP, RAL u otros medicamentos que no afectan a la CYP3A: 10 a <30 kg: no recomendado 30 a <40 kg: 300 mg cada 12 horas >40 kg: 300 mg cada 12 horas Dado con EFV, ETR: no recomendado Adolescentes >16 años y adultos: 150 mg cada 12 horas si se administra con inhibidor potente del CYP3A (p. ej., inhibidor de la proteasa, excepto TPV) 300 mg cada 12 horas si se administra con inhibidores no potentes de CYP3A4 (p. ej., ITIN, TPV, NVP, ENF, RAL) 600 mg cada 12 horas si se administra con inductores potentes de CYP3A4 (p. ej., EFV, ETR, rifampicina, fenobarbital)	Frecuentes: fiebre, síntomas similares a infecciones de vías respiratorias altas, erupciones cutáneas, dolor abdominal, síntomas osteomusculares, mareos Menos frecuentes: alteraciones cardiovasculares, ictericia colestásica, rabdomiólisis, miositis, osteonecrosis	Es necesario realizar pruebas para detectar el virus tropical CCR5; el virus no debe tener un tropismo mixto (p. ej., CCR5/CXC4) para que sea eficaz No hay restricciones alimentarias. El MVC es un sustrato de CYP3A4 y de la P-glucoproteína (Pgp), lo que puede causar muchas interacciones farmacológicas Realizar análisis de tropismo para excluir la presencia de CXCR4 VIH antes de administrar MVC. Debe tenerse precaución cuando se administra a pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad cardíaca o que reciban fármacos con actividad moduladora de CYP3A4 o glucoproteína P
INHIBIDORES DE LA INTEGRASA (INSTI)			
Bictegravir (BIC) Solo disponible como Biktarvy: combinación de BIC, TAF, FTC (50, 25, 200 mg) Dolutegravir (DTG): comprimidos: 10, 25, 50 mg Triumeq: combinación de ABC, 3TC, DTG (600, 300, 50 mg) Juluca: combinación de RPV, Dolutegravir (DTG) (25, 50 mg)	Biktarvy: ≥18 años 1 comprimido una vez al día; >12 años a 18 años y >35 kg: dosis en investigación 1 comprimido una vez al día basada en datos limitados Neonatos y lactantes: no aprobado ≥30 hasta <40 kg: 35 mg una vez al día (ARV-naïve o INSTI-naïve) >12 años y ≥40 kg, adolescentes y adultos: 50 mg una vez al día (INSTI-naïve) Si se toma con EFV, FPV/RTV, TPV/ RTV o rifampicina: 50 mg cada 12 horas Si el INSTI presenta experiencia con la resistencia asociada o la sospecha de resistencia: 50 mg cada 12 horas Triumeq: 1 comprimido una vez al día (INSTI-naïve, ≥40 kg) Juluca (>18 años): 1 comprimido una vez al día; solo para uso en adultos con ≥6 meses de supresión virológica sin resistencia para reemplazar el régimen actual Genvoya: no está aprobado para <25 kg. Dosis para niños y adolescentes (peso ≥25 kg; cualquier índice de madurez sexual [IMS]) y adultos: 1 comprimido cuatro veces al día Stribild: no está aprobado para <35 kg Dosis para adolescentes (peso ≥35 kg y IMS 4 o 5) y adultos: 1 comprimido una vez al día	Diarrea, náuseas, dolor de cabeza Insomnio, dolor de cabeza, enfermedad neuropsiquiátrica Poco frecuente: sarpullido, hepatotoxicidad, reacciones de hipersensibilidad Nauseas, diarrea y dolor de cabeza	No hay restricciones alimentarias Se metaboliza por UGT1A1 y CYP450 (CYP) 3A Sustrato de UGT1A1 y CYP450 (CYP) 3A. Debe tomarse 2 horas antes o 6 horas después de haber tomado laxantes, sucralfato, hierro o suplementos de calcio o medicaciones tamponadas El DTG disminuye la secreción tubular de Cr y aumenta ligeramente la Cr medida, pero no afecta a la FGR Administrar con alimentos. El EVG se metaboliza por CYP3A4 e induce modestamente a CYP2D6, que puede causar numerosas interacciones farmacológicas. Usar con precaución con fármacos nefrotóxicos. No usar Stribild o Genvoya con ritonavir El COBI es un potenciador de la farmacocinética (agente impulsor) que se usa para optimizar los niveles del fármaco; no es intercambiable con el ritonavir. Puede alterar la secreción tubular renal de Cr, dando lugar a una Cr elevada con una FGR normal
Elvitegravir (EVG): solo se encuentra en dos combinaciones coformuladas con dosis fijas (FDC) en comprimidos Stribild: combinación de EVG, FTC, TDF, COBI (150, 200, 300, 150 mg) Genvoya: combinación de FTC, TAF, EVG, COBI (200, 10, 150 mg)			

Tabla 302.4 Resumen de los tratamientos antirretrovirales disponibles en 2019 (cont.)

FÁRMACO (PRESENTACIÓN)	POSOLOGÍA	EFFECTOS SECUNDARIOS	COMENTARIOS
Raltegravir (RAL): comprimidos recubiertos: 400 mg; comprimido HD: 600 mg comprimidos masticables: 25, 100 mg (ranurados); suspensión de gránulos orales: 100 mg suspendidos en 10 ml de agua para obtener una concentración final de 10 mg/ml	<p>Tratamiento y profilaxis de alto riesgo (terapia empírica) para neonatos:</p> <p>>37 semanas de gestación al nacer y >2 kg (suspensión oral): <u>Desde el nacimiento hasta 1 semana de edad:</u> aproximadamente 1,5 mg/kg/dosis una vez al día</p> <p>2 a <3 kg: 4 mg una vez al día 3 a <4 kg: 5 mg una vez al día 4 a <5 kg: 7 mg una vez al día</p> <p>Si la madre está tomando raltegravir entre 2-24 horas antes del parto, retrasar la primera dosis 24 a 48 horas después del nacimiento. Inicie otro TAR lo antes posible</p> <p><u>Edad 1-4 semanas:</u> aproximadamente 3 mg/kg/dosis cada 12 horas</p> <p>2 a <3 kg: 8 mg cada 12 horas 3 a <4 kg: 10 mg cada 12 horas 4 a <5 kg: 15 mg cada 12 horas</p> <p>ENTONCES</p> <p>Dosificación en lactantes y pediatría (Suspensión oral)</p> <p>Niños de ≥4 semanas y ≥3 kg a <20 kg: aproximadamente 6 mg/kg/dosis cada 12 horas</p> <p>3 a <4 kg: 25 mg cada 12 horas 4 a <6 kg: 30 mg cada 12 horas 6 a <8 kg: 40 mg cada 12 horas 8 a <11 kg: 60 mg cada 12 horas 11 a <14 kg: 80 mg cada 12 horas 14 a <20 kg: 100 mg cada 12 horas</p> <p>Comprimido masticable:</p> <p>11 a <14 kg: 75 mg cada 12 horas 14 a <20 kg: 100 mg cada 12 horas 20 a <28 kg: 150 mg cada 12 horas 28 a <40 kg: 200 mg cada 12 horas ≥40 kg: 300 mg cada 12 horas</p> <p>Niño o adolescente ≥25 kg y adultos: comprimido recubierto de película 400 mg cada 12 horas</p> <p>Peso del niño y del adolescente ≥50 kg (comprimido HD): 1.200 mg una vez al día (2 comprimidos)</p> <p>Para pacientes sin tratamiento o con supresión virológica en un régimen inicial de 400 mg dos veces al día (comprimido HD): 1.200 mg una vez al día (2 comprimidos)</p>	<p>Frecuentes: náuseas, cefaleas, mareos, diarrea, fatiga</p> <p>Menos frecuentes: prurito, elevación de creatina fosfoquinasa, miopatía, rabdomiólisis, depresión, hipersensibilidad</p> <p>Raros: erupciones, incluyendo Stevens-Johnson, TEN y reacciones de hipersensibilidad</p>	<p>Sin restricciones con alimentos. Suspensión oral, comprimidos recubiertos y masticables no son intercambiables; los comprimidos masticables y suspensiones tienen una mejor biodisponibilidad oral que los comprimidos recubiertos; por tanto, los comprimidos recubiertos de película de alta dosis se pueden tomar a partir de 25 kg</p> <p>El RAL se metaboliza por glucuronidación UGT1A1 y los inductores de este sistema (p. ej., rifampicina, TPV) disminuyen los valores de RGV, mientras que los inhibidores de este sistema (p. ej., el ATV) aumentarán los niveles de RGV. No administrar rifampicina con raltegravir (HD) una vez al día. No se deben coadministrar antiácidos que contengan aluminio y magnesio. El metabolismo del UGT1A1 es bajo al nacer y aumenta rápidamente durante las primeras 4-6 semanas de vida. No hay datos para los recién nacidos prematuros</p>

Los fármacos antirretrovirales suelen presentar unas interacciones farmacológicas entre sí y con otras clases de medicamentos que deben revisarse antes de iniciar cualquier tratamiento.

La información de esta tabla no es exhaustiva. Pueden consultarse datos actualizados y adicionales sobre posología, interacciones farmacológicas y toxicidad en la página de internet de AIDSinfor en <http://www.aidsinfo.nih.gov>.

Modificada de *Guidelines for use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection*. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/pediatricguidelines.pdf>.

la **proteasa (IP)** son fármacos potentes, activos sobre buena parte del ciclo replicativo del virus. Los IP se unen al sitio donde los polipéptidos largos del virus se escinden en proteínas individuales, maduras y funcionales del núcleo vírico, encargadas de la producción de viriones infecciosos antes de salir de la célula. La entrada del virus en la célula es un proceso complejo que implica receptores celulares y su fusión. Se han desarrollado varios fármacos para impedir este proceso. El **inhibidor de la fusión**, la enfuvirtida (T-20), que se une a la gp41 viral, provoca cambios conformacionales que impiden la fusión y la entrada del virus en los linfocitos CD4⁺. El maraviroc es un ejemplo de un antagonista selectivo del correceptor CCR5 que impide la unión del virus

con esta quimiocina (un proceso fundamental en la unión y fusión virales con los linfocitos CD4⁺). Los **inhibidores de la integrasa (INSTI)** (como el raltegravir, dolutegravir, elvitegravir o bictegravir) bloquean la enzima que cataliza la incorporación del genoma viral al ADN del huésped.

Mediante la actuación sobre diferentes puntos del ciclo replicativo del virus, distintas fases de la activación celular y gracias a la llegada del fármaco a todos los tejidos, se puede conseguir la supresión vírica máxima. Las combinaciones de tres fármacos, que consisten en una columna vertebral de dos ITIN: 1) un ITIN análogo de la timidina (abacavir o zidovudina) o tenofovir y 2) un ITIN no análogo de la timidina (lamivudina o emtricitabina)

na) para suprimir la replicación en las células tanto activas como en reposo, añadido a 3) IP potenciado con ritonavir (lopinavir/ritonavir, atazanavir o darunavir), un ITIN (efavirenz o nevirapina) o un INSTI (raltegravir o dolutegravir) que pueden producir supresión a largo plazo del virus. El uso de tres fármacos de tres clases diferentes se debe evitar, pero puede ser necesario en niños con virus con alta resistencia; los fármacos de estos tratamientos solo pueden ser elegidos por un especialista en el VIH con autorización de los farmacéuticos. El tratamiento combinado aumenta la tasa de toxicidad (v. tabla 302.4) y se producen interacciones complejas entre muchos de los fármacos antirretrovirales. Muchos IP son inductores o inhibidores del sistema del citocromo P450, por lo que presentan interacciones serias con múltiples clases de fármacos, como los antihistamínicos no sedantes y los psicotrópicos, vasoconstrictores, antimicobacterianos, los de efecto cardiovascular, anestésicos, analgésicos y los de efecto gastrointestinal (p. ej., cisaprida). Siempre que se añadan medicamentos nuevos a un tratamiento antirretroviral, en especial un régimen que contenga IP, se debe consultar con un farmacéutico y/o un especialista en el VIH para resolver posibles interacciones farmacológicas. Se ha utilizado el efecto inhibidor del ritonavir (un IP) sobre el sistema citocromo P450 y se han añadido pequeñas dosis del fármaco a otros IP (p. ej., lopinavir, atazanavir, darunavir) para frenar su metabolismo por el sistema P450 y mejorar su perfil farmacocinético. Esta estrategia proporciona niveles farmacológicos más eficaces con menos toxicidad y una posología menos frecuente. Recientemente, el desarrollo del cobicistat proporciona una alternativa al ritonavir. Aunque el cobicistat es un inhibidor potente del citocromo P450 3A, es un inhibidor débil del CYP2D6 y otras isoformas del CYP (p. ej., CYP1A2), por lo que las interacciones farmacológicas con muchos fármacos son más predecibles que para el ritonavir, que también es activo contra estas isoformas. Los estudios preliminares con cobicistat sugieren que su perfil de tolerancia es bueno y que tiene menos efecto sobre los adipocitos (con una acumulación menor de lípidos y una respuesta a la insulina más leve). La mejor solubilidad del cobicistat comparado con el ritonavir puede ayudar al desarrollo de más regímenes combinados de un solo comprimido con cobicistat. Aunque el cobicistat actualmente está aprobado para adolescentes y adultos, no lo está para su uso en embarazadas.

Cumplimiento terapéutico

El cumplimiento del calendario y las dosis de la TARGA es fundamental para su éxito. Por tanto, la evaluación de la probabilidad del cumplimiento terapéutico es un factor esencial para decidir cuándo se debe comenzar el tratamiento. Numerosos estudios han demostrado que un cumplimiento inferior al 90% provoca una supresión menos satisfactoria de la carga viral. Además, varios estudios han demostrado que el cumplimiento terapéutico no llega al 50% de los pacientes pediátricos. A su vez, una adherencia escasa al tratamiento da lugar a concentraciones subterapéuticas de los fármacos y potencia el desarrollo de virus resistentes. Existen múltiples dificultades específicas de los niños para lograr un mejor cumplimiento. Los regímenes antirretrovirales combinados suelen ser incómodos de administrar, lo que requiere una dedicación extrema por parte del cuidador y del niño; la reticencia a revelar la enfermedad del niño a otras personas reduce el apoyo social; puede haber una tendencia a omitir dosis si el cuidador habitual no está presente o el niño está en la escuela. La adolescencia añade otros problemas que reducen el cumplimiento. La negación de su infección, el estilo de vida menos estructurado, trastornos de conducta o emocionales, el deseo de mantener un estilo de vida equivalente al de sus compañeros, la depresión, el cansancio que supone un régimen de por vida, la ansiedad y el consumo de alcohol y de sustancias son dificultades añadidas para el cumplimiento a largo plazo en esta población creciente. Por eso, la participación de la familia es esencial en la decisión de iniciar el tratamiento. La educación intensiva sobre la relación entre el cumplimiento terapéutico y la supresión viral, el entrenamiento en la administración del fármaco, las visitas de seguimiento frecuentes, el apoyo por los compañeros, los mensajes a móviles o buscas y la dedicación del cuidador y del paciente (a pesar de los inconvenientes de los efectos adversos, la pauta posológica, etc.) son fundamentales para el éxito del tratamiento antiviral. Para evaluar la adherencia deben usarse varios métodos, como la respuesta de la carga viral, la anotación de las dosis olvidadas durante más de 3-7 días y el recuento de farmacia/píldoras. La evaluación de la aparición de virus resistentes en la secuenciación (genotipo) también puede ser una herramienta útil.

Inicio del tratamiento

La decisión sobre cuándo iniciar el TARGA está evolucionando. Cuando se introdujo por primera vez el TARGA, los regímenes de medicamentos tuvieron efectos secundarios significativos. Esto llevó a decisiones de retrasar la terapia hasta que fuera más beneficiosa, generalmente después de que se hubiera desarrollado una supresión inmunológica avanzada. En una

cohorte adulta amplia, el ensayo Strategic Timing of Antiretroviral Treatment (START) demostró un gran beneficio al iniciar la terapia de forma precoz en los adultos, incluso antes de que los recuentos de CD4 cayeran en un rango de inmunosupresión; esto se hizo más factible con el desarrollo de medicamentos más seguros y mejor tolerados. En los adultos, también se ha encontrado que el hecho de recibir un TARGA supresor elimina el riesgo de transmisión sexual del VIH a otras personas. Las pautas actuales para adultos recomiendan el inicio del TARGA en todos los adultos con VIH. Al igual que las pautas para adultos, el Panel sobre Terapia Antirretroviral y Manejo Médico de Niños con VIH también recomienda el tratamiento para todos los niños con VIH. Sin embargo, la urgencia sobre cuándo iniciar el tratamiento y la solidez de las recomendaciones varían según la edad y el recuento de CD4 previo al tratamiento. Esto se debe a los limitados datos específicos pediátricos, así como al hecho de saber que una vez que los pacientes pediátricos comienzan a tomar los medicamentos, el tratamiento deberá continuar de por vida; esto significa que las posibles preocupaciones sobre la adherencia y las toxicidades continuarán durante un periodo prolongado. Para los niños de menos de 1 año de edad, el ensayo CHER ha demostrado claramente el beneficio del TAR temprano e inmediato. Los datos en niños mayores sugieren que las tasas de mortalidad son más bajas y el crecimiento es más normal en los niños menores de 10 años de edad que inician el TARGA inmediato. Sin embargo, se necesitan más estudios para confirmarlo.

Los niños menores de 1 año tienen un riesgo alto de progresión de la enfermedad, y las pruebas inmunológicas y virológicas para identificar a los que tienen probabilidad de desarrollar una enfermedad rápidamente progresiva tienen menos valor predictivo que en los niños mayores. Por tanto, estos lactantes deben ser tratados con TARGA tan pronto como se confirme el diagnóstico de infección por el VIH, sin importar la situación clínica o inmunológica, o la carga viral. Los datos sugieren que los lactantes con el VIH tratados antes de los 3 meses de edad controlan la infección mejor que aquellos en quienes el TARGA comienza después de los 3 meses.

Para niños de entre 1-6 años, se recomienda el tratamiento urgente si el niño tiene una infección oportunista definitoria de estadio 3 o estadio 3 de inmunodeficiencia (CD4 menor de 500 células/ μ l). Para los niños con VIH moderado y síntomas relacionados o recuentos de CD4 entre 500-999 células/ μ l, el tratamiento está fuertemente recomendado. El tratamiento también se recomienda para niños asintomáticos o poco sintomáticos con recuentos de 1.000 células/ μ l o más.

En los niños mayores de 6 años, el tratamiento urgente se recomienda si los niños tienen infecciones oportunistas o inmunodeficiencia en estadio 3 (CD4 menor de 200 células/ μ l). Para los niños con síntomas moderados relacionados con el VIH o recuentos de CD4 de 200-499 células/ μ l, se recomienda de nuevo encarecidamente el tratamiento. También se recomienda el tratamiento para los niños asintomáticos o ligeramente sintomáticos con recuentos de CD4 de 500 células/ μ l o mayores. Estas guías se revisan anualmente, y los profesionales de la salud deben consultar las actualizaciones regularmente en <http://aidsinfo.nih.gov>.

Posología

Los niños suelen ser tratados con dosis más altas (por kg de peso) que los adultos, debido a la menor absorción y mayor metabolismo del fármaco. Los datos sobre las dosis del TAR en los recién nacidos, en especial en los prematuros, son limitados. Dada la inmadurez del hígado neonatal, suele ser preciso aumentar el intervalo entre las dosis de los fármacos, cuyo aclaramiento se produce principalmente a través de glucuronidación hepática.

La posología en los adolescentes se debe basar en los estadios de la pubertad de Tanner, en vez de en la edad cronológica. Durante la pubertad temprana (estadios de Tanner I, II y III) se debe emplear el rango de posología pediátrica, mientras que al final de esta (estadios de Tanner IV y V) se han de utilizar las pautas posológicas de los adultos. El dolutegravir y el efavirenz deberían evitarse en las mujeres que puedan quedarse embarazadas y no usan anticonceptivos por su potencial de teratogenicidad; aunque, si una mujer VIH positiva se queda embarazada mientras toma un tratamiento que contenga dolutegravir o efavirenz, la pauta puede continuar, asumiendo que se mantiene la supresión virológica, porque para el momento en el que se determina normalmente el embarazo, el periodo de teratogénesis ha pasado, específicamente para los defectos del tubo neural. Como algunos de los TAR pueden modificar el metabolismo de los anticonceptivos hormonales y disminuir su eficacia, las interacciones deben tenerse en cuenta al escoger los agentes anticonceptivos. Una tabla completa de las interacciones de los medicamentos del VIH con anticonceptivos hormonales se puede encontrar en <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/htmltables/3/5803>. La medroxi-progesterona (DMPA) es una opción razonable fuera de los regímenes que contienen cobicistat. También se deben considerar opciones alternativas de anticoncepción, como el uso de un dispositivo intrauterino.

Cambio del tratamiento antirretroviral

La terapia se debe cambiar cuando el régimen actual se considera ineficaz, a juzgar por el aumento de la carga viral, el deterioro del recuento de linfocitos CD4 o la progresión clínica. El desarrollo de toxicidad o intolerancia a los fármacos es otra razón para contemplar un cambio del tratamiento. Cuando se baraja esta posibilidad, el paciente y la familia deben ser reevaluados sobre el cumplimiento terapéutico. Debido a que este cumplimiento es un problema significativo en esta población, las pruebas de resistencia (mientras se aplica el tratamiento antirretroviral) son esenciales para identificar problemas con el cumplimiento (p. ej., la comprobación de que el virus es sensible a los fármacos utilizados sugerirá falta de cumplimiento) o el desarrollo de resistencias (p. ej., mutaciones que causan resistencia antirretroviral a ciertos fármacos). En ambas situaciones, se deben considerar otros factores contribuyentes, como malabsorción, dosis incorrecta o interacciones farmacológicas. Mientras se consideran las nuevas opciones farmacológicas posibles, se deben tener en cuenta las reacciones cruzadas potenciales. Al iniciar una nueva pauta en un paciente con fracaso virológico, el nuevo régimen debe incluir al menos dos, pero preferentemente tres, medicamentos antirretrovirales completamente activos, con evaluación de la actividad anticipada basándose en la historia de tratamiento y las pruebas de resistencia genotípica o fenotípica. El objetivo es lograr y mantener la supresión virológica. Si no se puede lograr la supresión virológica, los objetivos de la terapia deben centrarse en la preservación de la función inmunológica y la prevención de la progresión de la enfermedad, así como en la prevención de la aparición de resistencia adicional a los medicamentos (que podría limitar las opciones de tratamiento futuras).

Monitorización del tratamiento antirretroviral

Para garantizar una monitorización adecuada debe realizarse un recuento de CD4, de la carga viral, un hemograma completo, un perfil de bioquímica, un análisis de orina y un perfil sérico de lípidos antes de instaurar o de modificar el TARGA para disponer de valores de base con los que hacer comparativas durante el tratamiento. En el momento del ingreso también se deben realizar pruebas de resistencia genotípica. Los niños deben ser vistos en consulta 1-2 semanas después del inicio del nuevo tratamiento para reforzar y aconsejar sobre la adherencia y detectar posibles efectos secundarios. La vigilancia virológica e inmunológica (PCR de ARN del VIH cuantitativa y recuento de linfocitos CD4) y la evaluación clínica deben realizarse periódicamente durante el tratamiento. La respuesta virológica inicial (es decir, una reducción de por lo menos cinco veces [$0,7 \log_{10}$] en la carga viral) se debe conseguir en las 4-8 semanas siguientes al comienzo del tratamiento antirretroviral. La respuesta terapéutica máxima suele producirse entre las 12 y las 16 semanas, pero puede ser más tardía (24 semanas) en los lactantes muy pequeños. Así pues, los niveles de ARN del VIH se deben medir a las 4 semanas y a los 3-4 meses después de iniciar el tratamiento. Una vez obtenida la respuesta óptima, hay que medir la carga viral por lo menos cada 3-6 meses. Si la respuesta es insatisfactoria, se debe medir otra vez la carga viral lo antes posible, para verificar los resultados antes de considerar un cambio en el tratamiento. El fracaso virológico se define como una carga viral plasmática repetida de 200 copias/ml o más después de 6 meses de terapia. Los linfocitos CD4 responden con más lentitud al tratamiento satisfactorio, particularmente en pacientes con infección de larga duración y supresión de CD4. Los recuentos de CD4 deben ser monitoreados cada 3-4 meses y potencialmente pueden hacerse con menos frecuencia en adolescentes y adultos con supresión virológica documentada. La toxicidad potencial se debe vigilar de cerca durante las 8-12 primeras semanas y, si no se documenta una toxicidad clínica ni analítica (con hemograma completo y bioquímica sérica), se considera adecuada la vigilancia cada 3-4 meses. Se deben monitorizar de forma específica los posibles efectos tóxicos de los medicamentos utilizados, que pueden ser hematológicos (p. ej., zidovudina), exantema por hipersensibilidad (p. ej., efavirenz), lipodistrofia (p. ej., redistribución de la grasa corporal como ocurre con los IP o los ITIN, pueden pasar años hasta que aparece), hiperlipidemia (elevación de las concentraciones de colesterol y triglicéridos), hiperglucemia y resistencia a la insulina (p. ej., inhibidores de la proteasa), así como toxicidad mitocondrial causante de acidosis láctica grave (estavudina, didanosina), alteraciones electrocardiográficas (atazanavir, lopinavir), anomalías del metabolismo mineral óseo (p. ej., tenofovir disoproxil fumarato pero no tenofovir alafenamida) y toxicidad hepática, incluyendo hepatomegalia grave con esteatosis. Después de que el paciente esté en una pauta estable, se pueden hacer análisis fuera del recuento de CD4 y de la carga viral cada 6-12 meses. Una parte importante de cada visita es el asesoramiento continuo sobre la adherencia, dada la necesidad de una excelente adherencia al TARGA para evitar la aparición de resistencia. Las pautas detalladas actuales para el monitoreo de los niños infectados con el VIH durante la terapia se pueden encontrar en <http://aidsinfo.nih.gov>.

Resistencia al tratamiento antirretroviral

Los niños presentan un mayor riesgo de desarrollar resistencias que los adultos, debido a una mayor carga viral y a la menor disponibilidad de opciones TAR. La alta tasa de mutaciones del VIH (debida sobre todo a la ausencia de mecanismos correctores de errores) da lugar a la producción de virus con múltiples mutaciones diarias en ausencia de TARGA. La incapacidad de reducir la carga viral hasta menos de 40 copias/ml con TARGA por una mala adherencia que conduce a niveles farmacológicos subterapéuticos aumenta el riesgo de desarrollar resistencia por la selección de aquellos virus mutados con una ventaja (p. ej., mutaciones resistentes a los fármacos). Ni siquiera los pacientes tratados con eficacia obtienen una supresión completa de la replicación viral, y la persistencia de la transcripción del VIH y la evolución de las secuencias de la envoltura continúan en reservorios celulares latentes, aunque los datos recientes muestran que esta evolución no parece afectar a la aparición de resistencias a los TAR en pacientes virológicamente suprimidos. La acumulación de mutaciones de resistencia, especialmente en pacientes poco cumplidores, disminuye de forma progresiva la potencia del TAR y plantea al médico la necesidad de encontrar nuevos regímenes terapéuticos. Para algunos fármacos (nevirapina, lamivudina), una sola mutación se asocia a resistencia, mientras que con otros (zidovudina, lopinavir) es necesario que haya varias mutaciones antes de que se desarrolle la resistencia. La evaluación de la resistencia a los fármacos cuando se diseña un nuevo régimen es un estándar de la asistencia. Se dispone de dos tipos de pruebas; el genotipo se utiliza con mayor frecuencia, pero el fenotipo puede ser útil en pacientes seleccionados con resistencia viral compleja debido a la exposición a múltiples regímenes de TARGA.

1. El **fenotipo**, que mide la susceptibilidad del virus a varias concentraciones del fármaco. Esto permite calcular la concentración del fármaco que inhibe la replicación viral en un 50% (IC_{50}). El cociente de la IC_{50} y un IC_{50} de un virus de referencia se denomina cambio de resistencia plegado. Hay que tener en cuenta que esta prueba generalmente se combina con un genotipo cuando se utiliza, pero se reserva en gran medida para pacientes con mutaciones extremadamente complejas.
2. El **análisis genotípico**, que predice la susceptibilidad del virus sobre la base de las mutaciones identificadas en el genoma del VIH aislado en el paciente y es la prueba más usada. Varias páginas en línea (p. ej., <http://hivdb.stanford.edu>) pueden ayudar a interpretar los resultados. Algunos estudios han demostrado que el éxito del tratamiento ha sido mayor en los pacientes cuyo TAR se ha guiado por la evaluación genotípica o fenotípica. Ningún método puede detectar resistencias farmacológicas si la cantidad del virus resistente es menor del 10% del total de la población circulante o si solo está presente en el reservorio latente. Se ha de considerar que, si un paciente no ha estado tomando TARGA durante varias semanas, la ausencia de presión selectiva del medicamento hará que la población dominante de virus circulantes revierta al tipo salvaje, y las mutaciones de resistencia pueden pasarse por alto.

Se recomienda realizar las pruebas de resistencia antes de instaurar el tratamiento y antes de cambiarlo porque haya fracasado. Al modificar el tratamiento, deben considerarse los resultados de las pruebas de resistencia en el contexto de los resultados de las pruebas de resistencia previas, en caso de que se hubieran realizado, y de los fármacos usados en los regímenes previos.

Medidas de soporte

Incluso cuando no se disponía de los nuevos fármacos TAR, los cuidados de soporte tenían un impacto significativo sobre la calidad de vida y la supervivencia de los niños infectados por el VIH. Para el éxito del tratamiento es deseable una estrategia multidisciplinaria. Tras la instauración o el cambio en el TARGA, las visitas o los contactos más frecuentes con el paciente/cuidadores para su apoyo y educación les ayudarán con la aceptación y los ajustes del nuevo régimen y contribuirán a un mejor cumplimiento terapéutico. Se debe prestar una atención estrecha al estado nutricional, cuyo equilibrio suele ser delicado y puede requerir suplementación enteral intensiva, especialmente en niños con enfermedad avanzada. Las lesiones orofaríngeas dolorosas y las caries dentales pueden interferir con la alimentación, por lo que se deben recomendar evaluaciones odontológicas periódicas y la atención cuidadosa a la higiene oral. Paradójicamente, un número creciente de adolescentes con enfermedad adquirida durante el periodo perinatal o por conductas de riesgo presentan obesidad. Algunos adolescentes tienen una acumulación central de grasa (normalmente relacionado con fármacos antiguos) en relación con el TAR; otros asocian malos hábitos dietéticos e inactividad como causa de su obesidad, en paralelo a la epidemia de sobrepeso de Estados Unidos. Hay que valorar su desarrollo de modo regular y se proporcionará fisioterapia, terapia ocupacional y/o logopedia cuando sean necesarias. El reconocimiento del dolor puede ser difícil en los niños pequeños, por lo que se deben implementar, cuando sean necesarios, protocolos farmacológicos y no farmacológicos eficaces para su control.

Vacuna	Nacimiento	1 mes	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses	15 meses	18 meses	24 meses	4-6 años	11-12 años	14-16 años
Hepatitis B	Hep B	Hep B			Hep B							
Sarampión, parotiditis, rubéola ^a						SPR ^b	SPR ^b					
Gripe					Gripe ^c							
Neumococo conjugada y Haemophilus ^d			VNP Hib	VNP Hib	VNP Hib	VNP Hib					Neumococo ^e	
Difteria, tetanos, tos ferina			DTap	DTap	DTap		DTap					
Polio (inactivada)			Polio	Polio	Polio							
Varicela						Varicela ^f						
Hepatitis A						Hep A ^g						
Rotavirus ^h			RV ⁱ	RV	RV							

^a Ver texto.

^b Contraindicada en niños con SIDA o recuento CD4 menor de 500 para niños entre 1 y 5 años o de menos del 15%. Administrar dos dosis separadas por 1-3 meses. En un niño con el sistema inmune reconstituido en tratamiento con TARGA, el recuento de CD4 tiene que mantenerse por encima del umbral al menos durante 6 meses antes de vacunarse con virus vivos.

^c Revacunación recomendada todos los años. Solo debe usarse la vacuna atenuada, no la LA/IV (vacuna intranasal viva contra influenza).

^d Revacunación con vacuna antineumocócica polisacárida (VNP) cada 5 años.

^e Dos dosis separadas al menos 6 meses.

^f Primera dosis a las 6-14 semanas de vida y dosis final no más tarde de los 6 meses. Si se usa Rotarix solo se precisan dos dosis (2 y 4 meses).

Fig. 302.5 Calendario de vacunación infantil de rutina para los niños y niñas infectados con el VIH.

Deben considerarse los riesgos y beneficios de la vacunación para rotavirus en los recién nacidos de madres infectadas por el VIH. Dado que en los países desarrollados menos del 1% de estos lactantes desarrollará la infección por el VIH, la vacuna debería administrarse. En otras situaciones, la atenuación considerable de las cepas de la vacuna debe tenerse en cuenta y, a menos que el niño tenga síntomas clínicos de SIDA o un porcentaje de CD4 menor del 15%, la vacunación parece ser adecuada. Otras vacunas con bacterias vivas atenuadas (p. ej., el bacilo de Calmette-Guérin [BCG]) deben evitarse, debido a la alta incidencia de enfermedades relacionadas con el BCG en lactantes infectados por el VIH. Las vacunas contra la varicela y el sarampión-parotiditis-rubéola (SPR) se recomiendan en niños que no tengan una inmunosupresión grave (es decir, porcentaje de células CD4 del 15% o mayor, recuento absoluto de CD4 de más de 500 células/ μ l para edades de 1 a 5 años), pero ni la vacuna de la varicela ni la de SPR deben administrarse a niños con inmunosupresión grave (es decir, porcentaje de células CD4 menor del 15%, recuento absoluto de células CD4 de menos de 500 células/ μ l para la edad de 1-5 años). Hay que destacar que las inmunizaciones previas no siempre proporcionan protección, como se demuestra por los brotes de sarampión y tos ferina en niños previamente inmunizados e infectados por el VIH. La duración de los anticuerpos inducidos por la vacuna suele ser breve, sobre todo si se administran vacunas cuando el recuento de linfocitos CD4 es bajo, y está indicada la reinmunización cuando el recuento de CD4 haya aumentado. Se recomienda que los niños con VIH reciban la vacuna conjugada meningocócica cuadrivalente a una edad más temprana que el programa de rutina. Las vacunas para adolescentes también son importantes, incluyendo el refuerzo de la DTPA y la vacuna contra el VPH. El calendario de vacunas comentadas que se recomienda actualmente para los niños infectados con el VIH se encuentra aquí: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/child-adolescent.html>.

Los regímenes profilácticos son una parte integral del cuidado de los niños infectados por el VIH. Todos los lactantes entre 4-6 semanas y 1 año infectados por el VIH deben recibir profilaxis para la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* con independencia del recuento o porcentaje de CD4 (tablas 302.5 y 302.6). Los lactantes expuestos a madres infectadas por el VIH deben recibir la misma profilaxis hasta que se descarte la infección; sin embargo, no se debe iniciar la profilaxis en caso de existir fuertes indicios de ausencia de infección vírica (p. ej., lactante alimentado con fórmula artificial con dos PCR para VIH negativas en niños de más de 14 días de edad y a las 4 semanas). Cuando el niño infectado por VIH cumpla 1 año

de edad, la profilaxis se realizará basándose en el recuento de linfocitos CD4 (v. tabla 302.5). El mejor régimen profiláctico es 150 mg/m²/día de TMP y 750 mg/m²/día de SMX (máximo de 329/1.600) en 1-2 dosis diarias 3 días por semana (consecutivamente o en días alternos). Para las reacciones adversas graves a la combinación TMP/SMX se han descrito terapias alternativas con dapsona, atovaquona o pentamidina en aerosol.

La profilaxis contra el MAC debe ofrecerse a los niños infectados por el VIH con inmunosupresión avanzada (recuento de linfocitos CD4 menor de 750 células/mm³ en niños menores de 1 año, menor de 500 células/mm³ para niños de 1-2 años, menor de 75 células/mm³ en niños de 2-5 años y menor de 50 células/mm³ en niños mayores de 6 años) (tabla 302.6). Los fármacos de elección son la azitromicina (20 mg/kg [máximo 1.200 mg] v.o. una vez por semana, o 5 mg/kg [máximo 250 mg] v.o. una vez al día) o claritromicina (7,5 mg/kg v.o. dos veces al día). En contadas ocasiones, la rifabutina a una dosis de 300 mg/día puede ser una alternativa para los niños mayores de 6 años a pesar de que los datos sobre la eficacia son limitados.

Basándose en los datos obtenidos en adultos, la profilaxis primaria contra la mayoría de las infecciones oportunistas puede suspenderse si los pacientes han experimentado una recuperación inmunitaria mantenida (más de 6 meses) mediante TARGA, incluso si los pacientes han tenido infecciones oportunistas, como la neumonía por *Pneumocystis* o MAC diseminado. Los niños infectados por VIH tienen más riesgo de desarrollar tuberculosis, y por tanto se les debe realizar una prueba cutánea para la tuberculosis (cinco unidades de derivado proteínico purificado de tuberculina) o un IGRA (ensayo de liberación de interferón gamma) al menos una vez al año; una induración de 5 mm o más debe considerarse positiva para el derivado proteico purificado (PPD). Si el niño vive en contacto estrecho con una persona con tuberculosis, la prueba se realizará con mayor frecuencia. Merece la pena señalar que la sensibilidad al PPD y al IGRA está disminuida en pacientes con inmunosupresión grave. Debe consultarse las Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections Among HIV-Exposed and HIV-Infected Children (<http://aidsinfo.nih.gov>) para estas y otras infecciones oportunistas que pueden aparecer en dichas poblaciones. Para reducir la incidencia de otras infecciones potenciales se debe aconsejar a los progenitores sobre: 1) la relevancia de lavarse bien las manos; 2) evitar los alimentos crudos o poco cocidos (*Salmonella*); 3) evitar beber agua de lagos o ríos o bañarse en ellos, y el contacto con animales de granja jóvenes (*Cryptosporidium*), y 4) el riesgo de jugar con mascotas (p. ej., *Toxoplasma* y *Bartonella* de los gatos, *Salmonella* de reptiles).

Tabla 302.5 Recomendaciones para la profilaxis contra la NPJ y la monitorización de linfocitos CD4 en lactantes expuestos al VIH y en niños infectados por este virus, en función de la edad y la situación de infección por el VIH

EDAD/SITUACIÓN DE INFECCIÓN POR EL VIH	PROFILAXIS CONTRA LA NPJ	MONITORIZACIÓN DE CD4
Expuesto al VIH desde el nacimiento hasta 4-6 semanas	No profilaxis	Ninguna
Infección por el VIH razonablemente excluida*	No profilaxis	Ninguna
<1 año, infección por el VIH o infección por el VIH indeterminada	Profilaxis, independientemente del recuento o el porcentaje de CD4	Según las prácticas locales para el inicio o el seguimiento del TARGA
Entre 1-5 años, infectado por el VIH	Profilaxis si: CD4 <500 células/μl o <15%†	Según las prácticas locales para el inicio o el seguimiento del TARGA
>6 años, infectado por el VIH	Profilaxis si: CD4 <200 células/μl o <15%†,‡	Según las prácticas locales para el inicio o el seguimiento del TARGA

En Estados Unidos, la National Perinatal HIV Hotline (1-888-448-8675) proporciona ayuda sobre los aspectos de atención perinatal del VIH.

NPJ, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*; TARGA, tratamiento antirretroviral de gran actividad.

*Véase el texto.

†Se recomienda la monitorización más frecuente (p. ej., mensual) para los niños cuyos recuentos o porcentajes de linfocitos CD4 se aproximan al umbral para recomendar la profilaxis.

‡Hay que considerar la administración de profilaxis de forma individual para los niños que en otro caso tendrían riesgo de NPJ, como los que sufren un descenso rápido de los recuentos o los porcentajes de linfocitos CD4, o trastornos incluidos en la categoría C. Los niños que han sufrido NPJ deben recibir profilaxis de NPJ hasta que su recuento de CD4 sea de 200 células/mm³ o mayor para pacientes de 6 años o más, el porcentaje de CD4 sea del 15% o mayor o el recuento de CD4 sea de 500 células/mm³ o más para pacientes de 1 a menos de 6 años durante más de 3 meses consecutivos después de recibir TARGA durante 6 meses o más.

Tabla 302.6 Profilaxis para prevenir el primer episodio de infección oportunista en recién nacidos expuestos o lactantes y niños infectados por el VIH en Estados Unidos*

PATÓGENO	RÉGIMEN PROFILÁCTICO		
	INDICACIÓN	PRIMERA ELECCIÓN	ALTERNATIVA
FUERTEMENTE RECOMENDADOS COMO ESTÁNDAR DE ASISTENCIA			
Neumonía por <i>Pneumocystis</i> †	Infectados por el VIH o VIH indeterminado con 1-12 meses; niños infectados por el VIH con 1-5 años y recuento de CD4 <500 células/μl o porcentaje de CD4 <15%; niños infectados por el VIH de 6-12 años con recuento de CD4 <200 células/μl o porcentaje de CD4 <15%; >13 años con un recuento de CD4 <200 o <15%	TMP-SMX , 150/750 mg/m ² de superficie corporal por día o 5-10 mg/kg/día (TPM)/25-50 mg/kg/día (SMX) (máx. 320-1.600 mg) v.o. en 1 o 2 dosis diarias y administradas tres veces semanales en días consecutivos o tres veces a la semana en días alternos en 1 o 2 dosis diarias	Dapsona : niños ≥1 mes: 2 mg/kg/día (máx. 100 mg) v.o.; o 4 mg/kg (máx. 200 mg) v.o. una vez a la semana Atovacuona : niños de 1-3 meses y >24 meses a 12 años: 30-40 mg/kg/día v.o. una vez al día con la comida; niños de 4-24 meses: 45 mg/kg/día v.o. una vez al día con la comida; ≥13 años: 1.500 mg una vez al día v.o. Pentamidina en aerosol : niños ≥5 años: 300 mg una vez al mes por nebulizador Respigard II (Marquest, Englewood, CO)
Paludismo	Niños que viven o viajan a zonas con paludismo endémico	Las recomendaciones son las mismas para los niños infectados por el VIH que para los no infectados. Consultar http://www.cdc.gov/malaria para recomendaciones más recientes basadas en la susceptibilidad regional a los fármacos Mefloquina , 5 mg/kg peso v.o. semanal (máx. 250 mg) Atovacuona/proguanil (Malarone) una vez al día 11-20 kg = 62,5 mg/25 mg (1 comprimido pediátrico) 21-30 kg = 2 comprimidos pediátricos 31-40 kg = 3 comprimidos pediátricos > 40 kg = 1 comprimido de adultos (250 mg/100 mg)	Doxiciclina , 2,2 mg/kg de peso corporal (máximo 100 mg) una vez al día v.o. para niños >8 años Cloroquina , 5 mg/kg (equivalente a 7,5 mg/kg de fosfato de cloroquina) v.o. hasta 300 mg semanales (solo para regiones donde el parásito es sensible)
Tuberculosis micobacteriana Sensible a isoniazida	PCT ≥5 mm o Resultado positivo previo de PCT sin tratamiento o Estrecho contacto con cualquier persona que tenga TB contagiosa. La TB debe excluirse antes del inicio del tratamiento	Isoniazida , 10-15 mg/kg/día (máx. 300 mg) v.o. durante 9 meses o 20-30 mg/kg (máx. 900 mg) v.o. dos veces por semana durante 9 meses; está altamente recomendado el TDO	Rifampicina , 10-20 mg/kg/día (máx. 600 mg) v.o. durante 4-6 meses
Resistente a isoniazida	Igual que el patógeno previo; mayor probabilidad de exposición a TB resistente a la isoniazida	Rifampicina , 10-20 mg/kg/día (máx. 600 mg) v.o. durante 4-6 meses	Consultar a un experto en TB

Tabla 302.6 Profilaxis para prevenir el primer episodio de infección oportunista en recién nacidos expuestos o lactantes y niños infectados por el VIH en Estados Unidos (cont.)

RÉGIMEN PROFILÁCTICO			
PATÓGENO	INDICACIÓN	PRIMERA ELECCIÓN	ALTERNATIVA
Multirresistente (isoniazida y rifampicina)	Igual que el patógeno previo; mayor probabilidad de exposición a TB multirresistente	La elección del fármaco requiere la consulta con las autoridades de salud pública y depende de la sensibilidad de la cepa del paciente fuente	
Complejo <i>Mycobacterium avium</i> [†]	Para niños ≥6 años con recuento de CD4 <50 células/μl; 2-5 años con recuento de CD4 <75 células/μl; 1-2 años con recuento de CD4 <500 células/μl; <1 año con recuento de CD4 <750 células/μl	Claritromicina , 7,5 mg/kg (máx. 500 mg) v.o. dos veces al día o Azitromicina , 20 mg/kg (máx. 1.200 mg) v.o. una vez a la semana	Azitromicina , 5 mg/kg/día v.o. (máx. 250 mg) o Niños ≥5 años
Virus de la varicela-zóster [§]	Exposición a varicela o herpes zóster sin antecedentes de varicela o Zóster o estado seronegativo para VVZ en análisis sensible y específico para anticuerpos o Falta de evidencia de vacunación adecuada para la edad	Inmunoglobulina para varicela-zóster (VariZIG), 125 UI por cada 10 kg (máx. 625 UI) i.m., administrada de forma óptima antes de 96 horas tras la exposición; beneficio potencial hasta 10 días después de la exposición	Rifabutina , 300 mg/día v.o. Si VariZIG no está disponible y han transcurrido >96 horas desde la exposición: aciclovir v.o. 20 mg/kg (máx. 800 mg) cuatro veces al día durante 5-7 días o IGIV, 400 mg/kg en dosis única
Patógenos prevenibles con vacunación	Recomendaciones estándar para los niños expuestos o infectados por el VIH	Vacunaciones de rutina (v. fig. 302.5)	
GENERALMENTE RECOMENDADO			
<i>Toxoplasma gondii</i> [†]	Anticuerpos IgG para <i>Toxoplasma</i> e inmunosupresión grave: niños <6 años con porcentaje de CD4 <15%; niños ≥6 años con recuento de CD4 <100 células/μl	TMP-SMX v.o., 150/750 mg/m ² v.o.; una vez al día o dos veces al día o Administración alternativa aceptada para la misma posología: dosis única v.o. tres veces por semana en días consecutivos o 2 dosis diarias v.o. tres veces por semana en días alternos IGIV (400 mg/kg cada 2-4 semanas)	Dapsona v.o. diaria (niños ≥1 mes), 2 mg/kg o 15 mg/m ² de superficie corporal (máx. 25 mg) más Pirimetamina , 1 mg/kg/día (máx. 25 mg) v.o. más Leucovorina , 5 mg v.o. cada 3 días
Infecciones bacterianas invasivas	Hipogammaglobulinemia (es decir, IgG <400 mg/dl)		
Citomegalovirus	Anticuerpos positivos para CMV e inmunosupresión grave (recuento de CD4 <50 células/μl para >6 años; porcentaje de CD4 <5% para ≤6 años) Para niños de 4 meses a 16 años de edad, valganciclovir solución oral 50 mg/ml a la dosis en miligramos = 7 × BSA × CrCl (hasta el máximo de CrCl de 150 ml/min/1,73 m ²) v.o. una vez al día con la comida (dosis máxima 900 mg/día)	Valganciclovir , 900 mg v.o. una vez al día con alimentos en niños mayores que puedan recibir la dosis de adulto	

*La información acerca de estas directrices podría no representar la aprobación de la FDA o el etiquetado de aprobado por la FDA para los productos e indicaciones. En concreto, los términos «seguro» y «eficaz» no deben considerarse sinónimos según las normas jurídicas definidas por la FDA para la aprobación de productos.

[†]La trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) diaria reduce la frecuencia de ciertas infecciones bacterianas. En comparación con la dapsona semanal, la dapsona diaria se asocia con menor incidencia de NPJ, pero mayor toxicidad hematológica y ratio de mortalidad. Los pacientes que reciben tratamiento para toxoplasmosis con sulfadiazina-pirimetamina están protegidos contra la NPJ y no necesitan TMP-SMX. La TMP-SMX, la dapsona-pirimetamina y, posiblemente, la atovacuona (con o sin pirimetamina) protegen contra toxoplasmosis; sin embargo, no se han recogido datos prospectivos.

[‡]Pueden producirse interacciones farmacológicas considerables entre rifamicinas (es decir, rifampicina y rifabutina) e inhibidores de proteasa o inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos. Se debe consultar con un especialista.

[§]Los niños que reciben rutinariamente inmunoglobulina intravenosa (IGIV) deben recibir VariZIG si la última dosis de esta se administró más de 21 días antes de la exposición.

^{||}La protección contra la toxoplasmosis se obtiene mediante las pautas anti-*Pneumocystis* de elección y posiblemente por atovacuona.

CMV, citomegalovirus; FDA, Food and Drug Administration; i.m., por vía intramuscular; IgG, inmunoglobulina G; IGIV, inmunoglobulina intravenosa; NPJ, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*; PCT, prueba cutánea de tuberculina; TB, tuberculosis; TMP-SMX, trimetoprima-sulfametoxazol; v.o., vía oral; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; VVZ, virus de la varicela-zóster.

De los Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections among HIV-exposed and HIV-infected children, *MMWR Recomm Rep* 58(RR-11):127-128, 2009, Table 1.

PRONÓSTICO

La mejor comprensión de la patogenia de la infección por el VIH en los niños y la disponibilidad de fármacos antirretrovirales más eficaces han modificado el pronóstico considerablemente en niños con infección por el VIH. Cuanto antes se instaure el TARGA, mejor será el pronóstico. En los lugares donde son posibles el diagnóstico y el tratamiento antirretroviral precoces, ha disminuido la progresión de la enfermedad hacia el SIDA de

forma considerable. Desde la aparición del TARGA a mediados de la década de 1990, las tasas de mortalidad en los niños infectados en la etapa perinatal han disminuido más de un 90%, y muchos de estos niños sobreviven hasta la adolescencia o la edad adulta. Incluso aunque solo se logre una reducción parcial de la carga viral, los niños pueden obtener beneficios clínicos e inmunológicos significativos. En general, el mejor indicador pronóstico individual es la supresión mantenida de la carga viral plasmática y la normalización del

recuento de linfocitos CD4⁺. Si se dispone de las determinaciones de la carga viral y de la cifra de linfocitos CD4, los resultados pueden emplearse para evaluar el pronóstico. Es infrecuente observar una progresión rápida en un lactante con una carga viral inferior a 100.000 copias/ml. Por el contrario, una carga viral elevada (de más de 100.000 copias/ml) persistente se asocia con un mayor riesgo de progresión de la enfermedad y de muerte. El recuento de linfocitos CD4 es otro indicador pronóstico, con una tasa de mortalidad más alta en los pacientes profundamente inmunodeprimidos. Para definir el pronóstico con más exactitud, se recomienda el uso de ambos marcadores (porcentaje de linfocitos CD4 y carga viral plasmática).

Incluso en los países con pocos recursos, donde el TARGA y las pruebas diagnósticas moleculares son escasos, la utilización de TARGA ha aportado beneficios sustanciales a la supervivencia de los niños infectados por el VIH y ha disminuido el riesgo de mortalidad en más de un 75%. Los niños con infecciones oportunistas (neumonía por *Pneumocystis*, MAC), encefalopatía o síndrome de emaciación, que son las condiciones definitorias del SIDA, tienen el peor pronóstico, y el 75% de ellos fallece antes de cumplir 3 años. Se documentó un aumento del riesgo de muerte en los niños que no recibieron TMP-SMX como tratamiento preventivo. La fiebre y/o la candidiasis oral persistentes, las infecciones bacterianas graves (p. ej., meningitis, neumonía, sepsis), la hepatitis, la anemia persistente (menos de 8 g/dl) y/o la trombocitopenia (menos de 100.000/mm³) también indican un mal pronóstico, y más del 30% de estos niños fallece antes de cumplir 3 años. Por el contrario, la linfadenopatía, la esplenomegalia, la hepatomegalia, el NIL y la parotiditis están asociados con una progresión más lenta de la enfermedad y un mejor pronóstico. Con una supresión virológica sostenida y una función inmunológica mantenida, la esperanza de vida es bastante buena. Para los adultos y adolescentes que adquieren el VIH, un TARGA eficaz puede restablecer la esperanza de vida a un nivel casi normal.

PREVENCIÓN

La interrupción de la transmisión perinatal entre madre e hijo mediante el tratamiento antirretroviral ha sido uno de los mayores logros en la investigación del VIH. El TARGA materno disminuyó la transmisión perinatal del VIH-1 a menos del 2% y a menos del 1% si la carga viral era menor de 1.000 copias/ml en el momento del parto. Por tanto, la recomendación actual de los CDC establece que **todas las mujeres gestantes** con pruebas para VIH positivas deben recibir TARGA con independencia de la carga viral o del recuento de CD4 durante el embarazo. Todos los lactantes nacidos de madres infectadas por el VIH deben recibir profilaxis con zidovudina durante 6 semanas; la profilaxis durante 4 semanas puede realizarse en lactantes de bajo riesgo. Debe considerarse la posibilidad de administrar una terapia antirretroviral adicional si el riesgo de que el recién nacido adquiera el VIH es alto. Los escenarios de alto riesgo incluyen a los lactantes nacidos de madres que no recibieron medicamentos antirretrovirales ni antes ni después del parto, o que solo recibieron medicamentos antirretrovirales durante el parto; los lactantes nacidos de madres con una carga viral detectable significativa (más de 1.000 copias/ml) cerca del momento del parto a pesar del TAR (particularmente si fue un parto vaginal); los lactantes nacidos de madres cuya situación en cuanto al VIH se desconoce y que dan positivo en el parto o después de este; o los lactantes que tienen un resultado positivo en la prueba de detección de anticuerpos contra el VIH después del parto. En estos casos se pueden considerar tres opciones de tratamiento: 1) la adición de tres dosis de nevirapina (al nacer, a las 48 horas y a las 144 horas de vida); 2) un régimen de terapia empírica contra el VIH de zidovudina, lamivudina y nevirapina en dosis de tratamiento, o 3) un régimen de terapia empírica contra el VIH de zidovudina, lamivudina y raltegravir en dosis de tratamiento (adviértase que las dosis de tratamiento de raltegravir para los recién nacidos son diferentes a las de los niños mayores con una dosis creciente durante las 6 semanas de terapia debido a la evolución del metabolismo hepático en los recién nacidos). El entusiasmo y el apoyo a las pautas de tratamiento (particularmente la opción 2) han sido impulsados por un caso de una aparente cura funcional en un bebé en el 2013 que pasó 2 años sin TAR con supresión virológica antes de que se produjera el rebote de la infección (el llamado bebé del Misisipi), así como una gran cohorte de bebés de alto riesgo y expuestos en Canadá. La mayoría de la experiencia y de los datos que existen son sobre la zidovudina, que puede causar anemia transitoria o neutropenia en los bebés expuestos. También hay un sólido conjunto de datos que respaldan la seguridad de la lamivudina. En cuanto al resto de los medicamentos para el tratamiento de los lactantes de alto riesgo, la nevirapina es la que tiene más experiencia de uso, pero tampoco hay datos sólidos sobre los lactantes prematuros. Existen recomendaciones de dosificación para la nevirapina hasta las 32 semanas, pero el raltegravir solo puede utilizarse a partir de las 37 semanas. *En el caso de los lactantes de alto riesgo, se recomienda encarecidamente consultar a un especialista en el*

VIH. La línea telefónica nacional sobre el VIH perinatal (888-448-8765) ofrece apoyo las 24 horas del día, los 7 días de la semana, por parte de especialistas en el VIH experimentados para ayudar a manejar a los lactantes de alto riesgo. Las pautas y las dosis actuales recomendadas para la profilaxis en los recién nacidos se actualizan al menos una vez al año y se pueden consultar en <http://www.aidsinfo.nih.gov>. Se debe realizar un recuento sanguíneo completo, un recuento diferencial de leucocitos y un recuento de plaquetas a las 4-8 semanas de edad para monitorear la toxicidad de la zidovudina. Esto debe ser en conjunto con 4-6 semanas de profilaxis con zidovudina para el lactante. Si se descubre que el niño está infectado con el VIH, se debe realizar una evaluación en el laboratorio de referencia (p. ej., recuento de CD4, ARN del VIH, recuento sanguíneo completo, química, lípidos, genotipo) y se ha de iniciar el TARGA tan pronto como sea posible. La carga viral y el recuento de linfocitos CD4 deben determinarse al 1^{er} y 3^{er} mes de edad y repetirse cada 3 meses. La cesárea como estrategia de prevención se ha evaluado en un metaanálisis internacional que mostró que la combinación de cesárea programada y tratamiento materno con zidovudina redujo la transmisión en un 87%. Sin embargo, estos datos fueron obtenidos antes del inicio del TARGA, y el beneficio adicional de la cesárea programada en gestantes que ya reciben TARGA y cuya carga viral es menor de 1.000 copias/ml es inapreciable. Así pues, la cesárea programada a las 38 semanas de gestación solo debería considerarse en las mujeres cuya carga viral en el momento del parto sea mayor de 1.000 copias/ml al final de la gestación para disminuir aún más el riesgo de transmisión vertical.

La OMS recomienda que todas las mujeres reciban un régimen de TARGA adecuado para su propia salud, que deberá continuarse durante el resto de sus vidas. Esta estrategia tiene el potencial de disminuir la transmisión durante la lactancia y en embarazos futuros reduce el riesgo de transmisión a los compañeros sexuales, mejora la supervivencia materna y favorece la adopción de regímenes de tratamiento universales simplificados. En la actualidad no se recomienda que las mujeres VIH positivas amamenten a sus hijos en los países ricos en recursos, y se ha producido al menos un caso de transmisión de madre a hijo a través de la lactancia materna en una madre suprimida virológicamente.

Aunque la forma más eficaz para prevenir la transmisión del VIH posparto es eliminar la lactancia por completo y sustituirla por fórmulas de inicio, existen pruebas de que el destete temprano puede no ser seguro en contextos con recursos muy limitados, debido al alto riesgo de desnutrición y diarrea dada la ausencia de agua limpia para la preparación de biberones. Además, una lactancia materna exclusiva (sin sólidos ni líquidos adicionales aparte del agua) disminuye la transmisión más que la lactancia mixta. Las normas han evolucionado y, actualmente, se recomienda que las madres infectadas por el VIH y que viven en áreas con pocos recursos amamenten a sus hijos hasta los 12 meses de vida, con una lactancia materna exclusiva durante los 6 primeros meses, y mantener el TARGA a la madre. En los contextos en los que haya alternativas seguras a la lactancia materna, se recomienda la lactancia artificial. *Las directrices estadounidenses para la prevención de la transmisión desde la madre al niño se actualizan de forma regular en la página <https://aidsinfo.nih.gov/>, y las normas internacionales se actualizan con regularidad en la página de la OMS (<http://www.who.int/hiv/topics/mtct/en>).*

Debido a que se puede reducir de forma drástica la transmisión perinatal mediante el tratamiento de las madres embarazadas, las pruebas y la identificación de infecciones por VIH en la madre tan pronto como sea posible es extremadamente importante. Nunca se hará suficiente hincapié en los beneficios del tratamiento, tanto para la salud de la madre como para prevenir la transmisión al lactante. El consejo prenatal a todas las embarazadas sobre el VIH-1 y la prueba diagnóstica con consentimiento en todas ellas han reducido en gran medida el número de infecciones nuevas en muchas zonas de Estados Unidos y Europa. Para las mujeres que no se han hecho pruebas diagnósticas durante el embarazo, la prueba rápida de anticuerpos anti-VIH durante el parto o durante el primer día de vida del niño permite proporcionar profilaxis perinatal a un grupo adicional de lactantes de riesgo. Las recomendaciones perinatales actualmente también respaldan la realización de pruebas a las parejas de las mujeres embarazadas para identificar a las parejas seropositivas que pudieran transmitir el virus, lo que conduciría a una infección aguda del VIH que conllevaría un riesgo extremadamente alto de transmisión de madre a hijo.

La prevención de la transmisión sexual conlleva evitar el intercambio de líquidos corporales. En los adolescentes sexualmente activos, los preservativos deben ser una parte integral de los programas para reducir las enfermedades de transmisión sexual, incluido el VIH-1. Las relaciones sexuales sin protección con parejas mayores o con múltiples parejas y el consumo de drogas ilícitas están habitualmente asociados con la adquisición de la infección por el VIH en adolescentes y adultos jóvenes. Son esenciales los esfuerzos educativos sobre el modo de evitar los factores de riesgo, que deben dirigirse a los escolares de más edad y a los adolescentes, e

iniciarse antes del comienzo de la actividad sexual. Además, las nuevas y prometedoras investigaciones para los adultos sexualmente activos pueden traducirse en una mayor prevención para los adolescentes. Tres ensayos clínicos realizados en África han demostrado que la circuncisión masculina se asocia con una reducción del 50-60% del riesgo de adquisición de VIH en los hombres jóvenes. Para las mujeres, el uso de una formulación de gel vaginal de tenofovir al 1% durante las relaciones sexuales redujo la adquisición del VIH en aproximadamente un 40% en un estudio, aunque otros ensayos subsiguientes obtuvieron una eficacia variable; se están investigando otros microbicidas tópicos. Recientemente, un estudio con doble enmascaramiento sobre la profilaxis preexposición (PrEP) en hombres que tienen relaciones homosexuales mediante una dosis diaria de tenofovir y emtricitabina combinados redujo un 44% la incidencia del VIH. La incidencia de transmisión del VIH se redujo un 73% en los participantes que tomaron el fármaco durante al menos el 90% de los días. Los estudios de este régimen en otros grupos, incluyendo parejas heterosexuales serodiscordantes, individuos heterosexuales no comprometidos y usuarios de drogas intravenosas, también mostraron una excelente eficacia (70-92%). Todos los estudios realizados hasta la fecha sobre la PrEP se han realizado en individuos mayores de 18 años, sin embargo, en pacientes adolescentes con un riesgo suficientemente alto de adquirirla, se debe considerar el uso de la PrEP para la prevención del VIH. Además, en un estudio clínico aleatorizado multinacional a gran escala de adultos con discordancia serológica para el VIH se demostró que un tratamiento antirretroviral eficaz en el compañero sexual infectado por el VIH disminuía la transmisión secundaria al compañero sexual no infectado en un 96%. Los ensayos adicionales han confirmado que la supresión virológica elimina la transmisión sexual en las parejas heterosexuales, así como en los hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres, por lo que no se utiliza la frase «U = U» o indetectable = no transmisible. La mayoría de estos ensayos se han realizado en adultos, con una participación limitada de adolescentes y adultos jóvenes. Aunque es probable que gran parte de la eficacia también se observe en los jóvenes, se deben realizar estudios adicionales sobre la eficacia y la aceptabilidad en este grupo de edad.

El curso y el pronóstico de la infección del VIH ha mejorado radicalmente con el TARGA para todas las edades, particularmente debido a los agentes más nuevos con menos efectos secundarios. Con una buena adherencia se puede lograr una supresión virológica prolongada y se puede preservar o reconstituir la función inmunológica. Sin embargo, la adherencia de por vida y los efectos secundarios de los medicamentos son retos importantes que hay que reconocer y que pueden impedir que los pacientes logren buenos resultados. A nivel mundial se han hecho grandes progresos en la prevención de la transmisión de madre a hijo y en el aumento del acceso al TARGA para niños y adultos, lo que es importante para mantener la salud y reducir la transmisión sexual y vertical con supresión virológica. Sin embargo, todavía queda mucho trabajo por hacer para garantizar el fin de la epidemia mundial del VIH, incluido el avance continuo de nuestra comprensión de la latencia inmunológica y los reservorios del VIH, las vacunas contra el VIH y el aumento continuo del acceso al TARGA en todo el mundo.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 303

Virus linfotrópicos T humanos I y II

Paul Spearman y Lee Ratner

ETIOLOGÍA

Los virus linfotrópicos T humanos tipo I (HTLV-1) y tipo II (HTLV-2) pertenecen al género *Deltaretrovirus* de la familia *Retroviridae*. Se trata de virus de ARN monocatenario que codifican transcriptasa inversa, una ADN polimerasa dependiente de ARN, que transcribe el ARN vírico monocatenario en una copia de ADN bicatenario. El HTLV-1 fue el primer retrovirus humano descubierto, aislado en 1979 por el laboratorio Gallo desde un linfoma cutáneo de células T. El virus HTLV-2, estrechamente relacionado

con el anterior, fue identificado posteriormente en 1981. El HTLV-1 está asociado con la leucemia/linfoma de células T del adulto (LTA) y la mielopatía asociada al HTLV-1/paraparesia espástica tropical (MAH/PET), mientras que el HTLV-2 es menos patógeno y raramente está asociado con la leucemia o enfermedades neurológicas.

El HTLV-1 y el HTLV-2 comparten alrededor del 65% de la homología del genoma. El genoma contiene genes *gag*, *pol* y *env* y la región *pX*, que codifica proteínas no estructurales, como las proteínas reguladoras Tax y Rex, proteínas nuevas esenciales para la propagación del virus (p30, p12 y p13) y el factor de cremallera de leucina básica HTLV-1 codificado en sentido negativo HBZ. El HTLV-1 y el HTLV-2 infectan células a través del transportador de glucosa ubicuo o a través de la neuropilina 1, que sirven como receptores del virus. El HTLV-1 y el HTLV-2 pueden infectar distintas células, siendo el HTLV-1 el que se encuentra más frecuentemente en los linfocitos T CD4⁺ y el HTLV-2 muestra preferencia por los linfocitos T CD8⁺. Tras la entrada del virus a la célula, se produce una doble cadena de ADN, copia del genoma de ARN por transcripción inversa que se transporta al núcleo y se integra en el ADN cromosómico (el provirus), y evade así los mecanismos usuales de vigilancia inmunológica y provoca una infección de por vida.

EPIDEMIOLOGÍA Y FORMAS DE TRANSMISIÓN

El HTLV-1 infecta a 10-20 millones de personas en todo el mundo. Es endémico en el suroeste de Japón (donde más del 10% de los adultos son seropositivos), ciertas áreas del Caribe como Jamaica y Trinidad (6% o menos) y determinadas zonas de África subsahariana (5% o menos). Se encuentran cifras más bajas de seroprevalencia en Sudamérica (2% o menos) y Taiwán (0,1-1%). Existe una microagrupación con una variabilidad destacada dentro de las regiones geográficas.

La seroprevalencia del HTLV-1 y del HTLV-2 en la población general de Estados Unidos es del 0,01-0,03% para cada virus, y las tasas aumentan con la edad. La infección por el HTLV-1 se correlaciona en mayor medida con el nacimiento en áreas endémicas o con el contacto sexual con personas de áreas endémicas. La prevalencia de la infección por el HTLV-2 es mayor en usuarios de drogas intravenosas, con una seroprevalencia del 8,8-17,6% en esta población.

El HTLV-1 y el HTLV-2 se transmiten de la madre a su hijo como virus asociados a células y también a través de secreciones genitales, hemoderivados contaminados y consumo de drogas. La **transmisión de madre a hijo** durante el periodo intrauterino o durante el parto supone menos del 5% de los casos, pero aumenta hasta aproximadamente un 20% con la lactancia materna. Una carga proviral HTLV-1 materna más elevada y una lactancia prolongada están asociadas con un mayor riesgo de transmisión de madre a hijo. En Japón se infectan alrededor del 20-25% de los hijos de madres infectadas por HTLV-1 antes de las recomendaciones que indican a las madres seropositivas que eviten la lactancia materna, con una marcada reducción de transmisión, hasta el 2,5%, después de la restricción de la lactancia materna. El HTLV-2 también se puede transmitir a través de la lactancia materna, pero la tasa de transmisión por esta vía es más baja, cercana al 14%.

DIAGNÓSTICO

Las infecciones por el HTLV-1 y el HTLV-2 se diagnostican mediante cribado con inmunoanálisis enzimáticos de segunda generación y confirmación posterior mediante inmunotransferencia, inmunofluorescencia indirecta o inmunoanálisis lineales. La reacción en cadena de la polimerasa también puede utilizarse para distinguir entre infección por el HTLV-1 o el HTLV-2.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El riesgo de por vida de enfermedad asociada a infección por el HTLV-1 se estima en un 5-10% y es máximo si se produce por transmisión vertical. El HTLV-1 fue el primer retrovirus humano que se asoció con la LTA y varias enfermedades no oncológicas, como la enfermedad neurodegenerativa denominada mielopatía asociada al HTLV-1 (MAH), también conocida como *paraparesia espástica tropical* (PET) y a menudo denominada MAH/PET. La epidemiología geográfica de la LTA y la de la MAH son similares. La **artropatía asociada al HTLV-1** es semejante a la artritis reumatoide, incluida la presencia de factor reumatoide positivo. El tratamiento consiste en antiinflamatorios. La **uveítis asociada al HTLV-1** puede ser unilateral o bilateral, resulta más común entre las mujeres y se resuelve de forma espontánea con frecuentes recidivas durante 1-3 años. Los corticoides tópicos aceleran la recuperación. La **dermatitis infecciosa asociada al HTLV-1** es una enfermedad eczematosa crónica y recidivante que se produce durante la infancia y la adolescencia y que predispone a la infección por estafilococos. La infección por HTLV-1 predispone a la infección diseminada y recidivante por *Strongyloides stercoralis*, a un mayor riesgo de enfermedad tuberculosa tras infección latente y a sarna grave.

LEUCEMIA/LINFOMA T DEL ADULTO (LTA)

La distribución por edades de la LTA alcanza el máximo más o menos a los 50 años, lo que subraya el largo periodo de latencia de la infección por el HTLV-1. Las personas infectadas mantienen un riesgo de desarrollar LTA aunque se trasladen a un área con prevalencia baja del virus, y el riesgo de esa enfermedad a lo largo de su vida se estima en el 2-4%. La mayoría de los casos de LTA se asocian con la integración monoclonal del provirus HTLV-1 en el genoma celular de los linfocitos CD4, con una proliferación incontrolada posterior de estos. Existen diversas formas de enfermedad: aguda, linfomatosa, crónica, cutánea latente primaria y cutánea tumoral primaria. La forma aguda de la LTA supone el 55-75% de todos los casos. La linfoproliferación subclínica latente puede resolverse de forma espontánea (el resultado en cerca de la mitad de los casos) o progresar hacia la leucemia crónica, linfomatosa o incluso a LTA aguda. La **linfoproliferación crónica de bajo grado, asociada al HTLV-1 (pre-LTA)**, puede persistir durante años con linfocitos anómalos y con o sin adenopatías periféricas antes de progresar hasta la forma aguda. La LTA aguda se caracteriza por hipercalcemia, lesiones osteolíticas, linfadenopatía que respeta el mediastino, hepatomegalia, esplenomegalia, linfomas cutáneos e infecciones oportunistas. Es posible que se desarrolle leucemia con linfocitos malignos polilobulados circulares, denominados *células en flor*, que poseen marcadores de linfocitos T maduros. La terapia antiviral con zidovudina e interferón α es el tratamiento estándar para la LTA de tipo leucémico en Estados Unidos y Europa. En la LTA linfomatosa, las tasas de respuesta se pueden mejorar usando el anticuerpo monoclonal mogamulizumab anti-CCR4 con quimioterapia. A veces se emplea el trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas.

MIELOPATÍA ASOCIADA A HTLV-1 (MAH)

La MAH es más frecuente en mujeres que en hombres, y tiene un periodo de incubación breve de 1-4 años tras la infección por el HTLV-1 (frente a los 40-60 años para LTA). La MAH aparece hasta en el 4% de las personas con infección por el HTLV-1, por lo general en la época media de la vida. Se caracteriza por infiltración de células mononucleares en las sustancias gris y blanca de la porción torácica de la médula espinal, lo que provoca una degeneración grave y fibrosis de la sustancia blanca. El HTLV-1 se encuentra en las cercanías de las lesiones, pero no en su interior, lo que sugiere que la reacción inflamatoria reactiva es un mecanismo principal de la enfermedad. El líquido cefalorraquídeo suele tener una hiperproteíorraquia leve y una pleocitosis monocítica modesta, junto con anticuerpos frente al HTLV-1. Las pruebas de neuroimagen son normales o muestran lesiones periventriculares en la sustancia blanca. Desde el punto de vista clínico se observa un comienzo gradual y una progresión lenta de degeneración neurológica simétrica de los tractos corticoespinales y, en menor grado, del sistema sensitivo, lo que culmina en espasticidad o debilidad de las extremidades, lumbalgia e hiperreflexia de las extremidades inferiores, con respuesta plantar en extensión. Puede producirse disfunción vesical e intestinal, e impotencia en los hombres. Algunos pacientes presentan disestesias de las extremidades inferiores, con una disminución de la sensibilidad a la vibración y el dolor. Se suelen conservar la sensibilidad y la función de las extremidades superiores, los nervios craneales y la función cognitiva. Se han intentado regímenes de tratamiento con corticoides, danazol, interferón, plasmáferesis, dosis elevadas de vitamina C y antivirales, todos ellos con mínima eficacia.

HTLV-2

Este virus se identificó por primera vez en pacientes con tricoleucemia, aunque la mayoría de quienes sufren este tipo de leucemia son seronegativos para la infección por el HTLV-2. El virus se ha aislado de forma esporádica en casos de leucemias o mielopatías similares a la MAH, pero existen pocas pruebas de relaciones específicas entre infección por el HTLV-2 y cualquier enfermedad.

PREVENCIÓN

El análisis sistemático de anticuerpos de todos los hemoderivados para el HTLV-1 y el HTLV-2 se realiza en muchos países desarrollados y es eficaz para prevenir las infecciones asociadas a transfusiones sanguíneas. Desafortunadamente, este análisis sistemático no siempre está disponible en países con ingresos bajos o medios con mayor endemidad. El cribado prenatal y evitar la lactancia materna de madres infectadas por el HTLV-1 es un medio eficaz para reducir la transmisión de madre a hijo del HTLV-1. Las prácticas sexuales seguras para evitar infecciones transmitidas sexualmente, como el uso de preservativo y evitar múltiples parejas sexuales, pueden reducir la transmisión del HTLV-1 y del HTLV-2. No se dispone de vacunas.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 304

Encefalopatías espongiformes transmisibles

David M. Asher

Las encefalopatías espongiformes transmisibles (EET, enfermedades por priones) son infecciones lentas del sistema nervioso humano. Existen al menos cuatro enfermedades humanas (v. [tabla 304.1](#)): kuru, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) con sus variantes [ECJ] esporádica [ECJe], [ECJ] familiar [ECJf], [ECJ] iatrogénica [ECJi] y [ECJ] variante [ECJv] o nueva variante), síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) e insomnio familiar mortal (IFF), o el aún más infrecuente síndrome de insomnio mortal esporádico. Las EET afectan también a los animales, de las que las más comunes y mejor conocidas son la encefalopatía espongiforme ovina (EEO, tembladera o *scrapie*), la encefalopatía espongiforme bovina (EEB, o «enfermedad de las vacas locas») en el ganado bovino y una enfermedad de adelgazamiento crónico (EAC) del ciervo y el alce, que se encuentra en ciertas regiones de Estados Unidos, Canadá Noruega y Finlandia. Todas las EET tienen manifestaciones clínicas e histopatológicas similares, y todas son infecciones «lentas», con unos periodos de incubación asintomáticos muy largos (a veces años), una duración de varios meses o más y una enfermedad franca limitada al sistema nervioso. Las EET son implacablemente progresivas una vez que empieza la enfermedad y son invariablemente mortales. La alteración neuroanatomopatológica más destacada que se produce en todas las EET, en mayor o menor grado, es la degeneración espongiforme de la sustancia gris cortical cerebral.

ETIOLOGÍA

Todas las EET pueden transmitirse a animales susceptibles mediante inoculación de tejidos de individuos afectados. Aunque los patógenos infecciosos se replican en algunos cultivos celulares, no alcanzan los títulos altos de infecciosidad que se encuentran en los tejidos encefálicos, ni causan efectos citopáticos reconocibles en los cultivos. La mayoría de los estudios previos sobre los patógenos de las EET ha utilizado análisis *in vivo*, usando el aspecto de la enfermedad neurológica típica en animales como demostración de que el patógeno estaba presente e intacto. La inoculación de pequeñas cantidades de patógenos de EET infecciosos en animales receptores susceptibles origina, meses más tarde, la acumulación en los tejidos de grandes cantidades de estos patógenos, con las mismas propiedades físicas y biológicas que el patógeno original. Los patógenos de EET muestran un espectro de resistencia extrema a la inactivación con diversos tratamientos químicos y físicos que es desconocida entre los patógenos convencionales. Esta característica, así como su sensibilidad parcial a los tratamientos proteolíticos y su asociación constante con isoformas anómalas de una proteína normal codificada por el huésped (proteína priónica o PrP), hicieron surgir la hipótesis de que los patógenos de EET probablemente tengan un tamaño subviral, se compongan de proteínas y carezcan de ácidos nucleicos.

El término **prion** (acrónimo inglés de «agente infeccioso proteináceo»), acuñado por S.B. Prusiner, se ha sugerido como un nombre apropiado para dichos patógenos. La hipótesis del prion propone que el mecanismo molecular por el que se propaga la información específica patógena de los agentes de EET conlleva un cambio autorreplicativo en el plegado de la proteína PrP codificada por el huésped. Este cambio se asocia con una transición desde una estructura rica en hélices α en la conformación sensible a la proteasa nativa (PrP celular o PrP^C) hasta una estructura rica en láminas β , en la conformación resistente a la proteasa, que se relaciona con la capacidad de contagio. También se ha propuesto la existencia de una segunda proteína codificada por el huésped, la «proteína X», que participaría en la transformación, para explicar ciertos hallazgos que en otro caso resultarían desconcertantes.

La hipótesis del prion no se ha aceptado de forma generalizada; se basa en la supuesta existencia de un mecanismo codificador similar al genoma, fundamentado en diferencias de plegado de las proteínas, que no se ha explicado de forma satisfactoria a un nivel molecular. Además, la teoría no ha aclarado todavía de forma convincente las numerosas cepas biológicas del agente de EET que se han observado, aunque se han encontrado diferencias

Tabla 304.1 Características clínicas y epidemiológicas de las enfermedades priónicas humanas

ENFERMEDAD	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	FUENTE DE INFECCIÓN	DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA Y PREVALENCIA	PRUEBAS COMPLEMENTARIAS ÚTILES	DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD
ECJe	Demencia, mioclonías, ataxia	Desconocida	Mundial; ≈1/1 millón/año; 85-95% de todos los casos de ECJ en Estados Unidos	EEG-CPOA; proteína 14-3-3 en LCR; RM/IPD	1-24 meses (media 4-6 meses)
ECJf	Demencia, mioclonías, ataxia	Asociación genética (mutaciones del gen <i>PRNP</i>) ¿Origen exógeno de la infección?	Mundial-grupos geográficos; >100 familias conocidas; 5-15% de casos de ECJ	Pruebas genéticas; EEG-CPOA infrecuentes; RM/IPD (¿?)	Media ≈15 meses
ECJi	Incoordinación, demencia (tardía)	Injertos de duramadre de cadáver, hormonas hipofisarias humanas, trasplante de córnea, instrumentos neuroquirúrgicos, electrodos profundos de EEG	≈1% de casos de ECJ globales; >100 casos (por injertos de duramadre de cadáver); >100 casos por hormonas hipofisarias humanas; 3 casos por trasplante de córnea; 6 casos por instrumentos neuroquirúrgicos, de ellos 2 por electrodos corticales profundos; 4 casos de ECJv en Reino Unido, 3 clínicos y 1 preclínico, por transfusiones de eritrocitos; 1 caso preclínico de ECJv en Reino Unido por administración de factor VIII derivado de plasma humano		1 mes-10 años
ECJv	Anomalías del estado de ánimo y conductuales, parestesias, demencia	Relacionada con la EEB bovina, administración de plasma	>230 casos (v. casos iatrogénicos de ECJv anteriormente): ninguno vivo, mayo de 2017	La biopsia amigdalina puede mostrar PrP ^{ECT} ; RM/FLAIR	8-36 meses (media 14 meses)
Kuru	Incoordinación, ataxia, temblores, demencia (tardía)	Relacionada con el canibalismo	Personas de la tribu fore de Papúa-Nueva Guinea (unos 2.600 casos conocidos)	EEG-no CPOA; proteína 14-3-3 en LCR a menudo negativa; RM (¿?)	3-24 meses
GSS	Incoordinación, ataxia crónica progresiva, signos del tracto corticoespinal, demencia (tardía), mioclonías (infrecuentes)	90% genética (mutaciones del gen <i>PRNP</i>)	Mundial; >50 familias; ≈1-10/100 millones/año	Secuenciación del gen <i>PRNP</i>	2-12 años (media ≈57 meses)
IFF	Alteraciones del sueño, insomnio refractario, hiperactivación neurovegetativa, mioclonías, ataxia, signos del tracto corticoespinal, demencia	Mutación del gen <i>PRNP</i> (D 178L); casos esporádicos excepcionales	Unas 27 familias en Europa, Reino Unido, Estados Unidos, Finlandia, Australia, China y Japón	EEG-CPOA pocas veces positivos; RM-sin anomalías en IPD; proteína 14-3-3 en LCR positiva en ≈50%	8 meses-6 años (media: <i>PRNP</i> 129 MM 12 ± 4 meses 129 MV 21 ± 15 meses)

CPOA, complejos periódicos de ondas agudas; ECJe, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica; ECJf, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob familiar; ECJi, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob iatrogénica; ECJv, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob variante; EEB, encefalopatía espongiforme bovina; EEG, electroencefalograma; FLAIR, RM con recuperación de la inversión de fluido atenuado; GSS, síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker; IFF, insomnio familiar mortal; IPD, imagen potenciada en difusión; LCR, líquido cefalorraquídeo; PrP^{Sc}, proteína priónica scrapie.

NOTA: *PRNP* 120 MM, homocigoto, codifica el aminoácido metionina en ambos codones 129 del gen codificador de la proteína priónica (*PRNP*) en el cromosoma 20; 129 MV, heterocigoto en el codón 129, codifica la metionina en un cromosoma 20 y la valina en el otro.

Modificada de Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors: *Principles and practice of infectious diseases*, ed 6, Philadelphia, 2005, Elsevier, p. 2222; y Love S, Louis DN, Ellison DW, editors: *Greenfield's neuropathology*, ed 8, London, 2008, Hodder Arnold, p. 1239.

específicas de cepas en las formas anómalas de la PrP y se ha propuesto que representan una base molecular para la codificación. Esto no logra explicar por qué una PrP pura no contaminada con ácido nucleico de un huésped infectado no ha transmitido la encefalopatía espongiforme típica asociada consistentemente a este agente capaz de autopropagarse. Un hallazgo que también resulta inquietante, según se ha visto en varios modelos experimentales, es que la PrP anómala y la infectividad no presentan una asociación constante. Especialmente problemático es el hecho de que algunas enfermedades asociadas a mutaciones en el gen *PRNP* y acompañadas de una PrP anómala no transmiten la infección a los animales. Si al final se demuestra que los agentes de EET consisten solo en proteína, sin ningún componente

de ácido nucleico, entonces el término *prion* será el apropiado y los primeros impulsores de la hipótesis de los priones demostrarán que fueron unos visionarios. Si los agentes finalmente contienen genomas pequeños de ácido nucleico, sería mejor considerarlos virus atípicos, por lo que se ha sugerido el término *virino*. Hasta que su estructura molecular real y la presencia o ausencia de genoma de ácido nucleico se aclaren con rigor, parece menos polémico denominarlos agentes causantes de EET, aunque la mayoría de los expertos han aceptado el término *prion* (refiriéndose al patógeno de las EET y a veces a la proteína anómala, incluso aunque no sea transmisible).

La primera prueba de que las proteínas anómalas se asocian con las EET fue morfológica: se encontraron fibrillas relacionadas con la EEO (SAF,

scrapie-associated fibrils) en extractos de tejidos de pacientes y animales con encefalopatías espongiformes, pero no en los tejidos sanos. Las SAF se asemejan a las fibrillas amiloides que se acumulan en el cerebro de los pacientes con enfermedad de Alzheimer, pero pueden distinguirse de ellas. Se ha demostrado que un grupo de proteínas resistentes a la proteasa antigénicamente relacionadas son componentes de las SAF y están presentes en las placas amiloides halladas en el cerebro de pacientes y animales con EET. Las formas anómalas de PrP se denominan PrP^{Sc} (proteína priónica *scrapie*), PrP-res (proteína priónica resistente a la proteasa), PrP^{EET} (proteína priónica asociada a EET) o PrP^D (proteína priónica asociada a enfermedad).

Todavía no está claro si la PrP anómala constituye la partícula infecciosa completa de las encefalopatías espongiformes, si es un componente de esas partículas o simplemente una proteína huésped patológica que no suele separarse de la entidad infecciosa real con las técnicas usadas en la actualidad. La demostración de que la PrP está codificada por un gen del huésped normal parece apoyar la última posibilidad. Sin embargo, varios estudios han sugerido que la información patogénica específica del agente se puede transmitir y replicar por diferentes conformaciones de una proteína con la misma secuencia primaria de aminoácidos, en ausencia de ácidos nucleicos específicos del agente. Se ha comprobado que las propiedades de dos proteínas micóticas son hereditarias sin codificación en ácido nucleico, aunque esas propiedades no se han transmitido de forma natural a los hongos receptores como elementos infecciosos. Cualquiera que sea su relación con las partículas de EET infecciosas reales, está claro que la PrP tiene una función central en la susceptibilidad a la infección, puesto que la PrP normal se debe expresar en los ratones para que estos adquieran una EET o permitan la replicación de los agentes infecciosos. Además, las variaciones heredadas en el fenotipo de PrP se asocian a una mayor susceptibilidad a ECJv y, en menor grado, a la aparición de EET familiar (ECJf y GSS).

Las PrP son glucoproteínas; las PrP resistentes a la proteasa tienen las propiedades físicas de proteínas amiloides. Las PrP de varias especies animales son muy similares en sus secuencias de aminoácidos y su antigenicidad, pero no tienen estructuras idénticas. El huésped codifica la estructura primaria de la PrP, y la fuente del agente infeccioso que provoca su formación no la altera. Se desconoce la función del ubicuo precursor de la PrP sensible a la proteasa (denominado PrP^C o PrP-sen, en el caso de la PrP sensible a la proteasa) en las células normales. Se une al cobre y puede participar en la transmisión sináptica normal, pero no es necesario para la vida ni para una función cerebral relativamente normal en ratones y en el ganado. Como ya se ha dicho anteriormente, los animales deben expresar PrP para desarrollar la EEO y para la replicación del agente de la EET. El grado de homología entre las secuencias de aminoácidos de las PrP de diferentes especies animales puede relacionarse con la «barrera de especie», que influye en la susceptibilidad de los animales de una especie a la infección por un agente EET adaptado para crecer en otra especie, aunque el grado de homología entre secuencias no siempre predice la susceptibilidad al mismo agente de EET.

Los intentos de encontrar partículas similares a las víricas o agentes parecidos a virus en los tejidos cerebrales de humanos o animales con encefalopatías espongiformes han fracasado. Se han observado de forma repetida estructuras tubulovesiculares peculiares que recuerdan a algunos virus en cortes finos de tejido cerebral infectado y cultivos celulares, pero no en células normales. Nunca se ha demostrado que esas estructuras se relacionen con la infectividad.

EPIDEMIOLOGÍA

El kuru afectaba hace tiempo a muchos niños a partir de los 4 años, adolescentes y adultos jóvenes, sobre todo mujeres, que habitaban en un área concreta de Papúa-Nueva Guinea. Su desaparición completa en personas nacidas después de 1957 sugiere que la práctica del canibalismo ritual (finalizada ese año) era probablemente el único mecanismo por el que la infección se contagiaba en Papúa-Nueva Guinea.

Antes se creía que la ECJ, la encefalopatía espongiforme humana más común, solo se daba en adultos mayores. Sin embargo, la ECJi y, con mucha menor frecuencia, la ECJe (hasta la fecha, siete casos en adolescentes, uno de ellos una niña de 14 años), se han producido en gente joven. En una adolescente estadounidense se mencionó un caso de insomnio mortal esporádico. El GSS y los síndromes de insomnio no se han diagnosticado en niños ni en adolescentes. La ECJv muestra una predilección especial por las personas jóvenes; de los 174 casos de ECJ descritos hasta la fecha en Reino Unido hasta 2010, todos excepto 23 eran personas menores de 40 años, y 22 eran menores de 20 años; la edad de inicio más joven fue a los 12 años. Se han identificado casos de ECJ en todo el mundo, con tasas anuales de 0,25-2 casos por millón de habitantes (no ajustadas en función de la edad), y focos de incidencia bastante más alta entre los judíos libios de Israel, en aldeas aisladas de Eslovaquia y en otras zonas circunscritas. La ECJe no se ha relacionado de forma convincente con ninguna exposición común y la

fuentes de infección sigue siendo desconocida. Los defensores de la hipótesis de priones están convencidos de que la PrP puede plegarse erróneamente de forma espontánea, autorreplicándose y causando ECJe; los escépticos están a favor de algunos agentes ubicuos de la EET, que afortunadamente causan tasas de ataque sumamente bajas, salvo en personas con ciertas mutaciones en el gen *PRNP*. Ninguna de estas etiologías se ha demostrado. El contagio interpersonal solo se ha confirmado en los casos iatrogénicos. Los cónyuges y contactos domiciliarios de pacientes no presentan riesgo de adquirir la ECJ, aunque se han descrito dos casos de ECJ conyugales. Sin embargo, el personal médico expuesto a cerebros de pacientes con ECJ puede tener un riesgo mayor; al menos 20 trabajadores sanitarios han contraído la enfermedad.

La sorprendente semejanza de la ECJ con la EEO hizo temer que los tejidos de ovejas infectadas podían ser una fuente de encefalopatía espongiforme para los humanos. Sin embargo, ningún dato epidemiológico fiable sugiere que la exposición a animales, carnes o productos cárnicos potencialmente contaminados, o a preparados experimentales del agente de la EEO, haya transmitido la EET a personas. El potencial del agente de la EAC para infectar a seres humanos no se ha demostrado y sigue bajo investigación; venados, ciervos y alces en 15 estados de Estados Unidos y dos provincias canadienses se han infectado de forma natural; recientemente se han detectado casos de EAC en renos salvajes y en alces (alce europeo) en Noruega y en Finlandia. El consumo de carne contaminada, incluida la carne de animales infectados por el agente EAC, no se ha implicado como factor de riesgo para la EET humana por estudios epidemiológicos. Sin embargo, un estudio reciente no publicado que requirió varios años mostró evidencia de que la EAC fue transmitida experimentalmente a monos alimentados con carne de ciervos infectados por otro lado sanos, provocando una advertencia de salud de las autoridades canadienses. El brote de EEB en el ganado vacuno (probablemente infectado al comer harina de carne y de huesos contaminados con el agente de la EEO añadida al pienso) fue identificado por primera vez en Reino Unido en 1986, y desde allí se extendió al ganado nativo de al menos otros 27 países (incluidos Canadá y Estados Unidos). Se han notificado más de 190.000 casos de EEB a la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE), y casi el 97% de ellos procede del Reino Unido. Los casos en el Reino Unido disminuyeron progresivamente después de 1992 y más tarde en otros países; en 2016 solo se notificaron a la OIE dos casos en todo el mundo (en Francia y en España) y ninguno en Reino Unido. El hallazgo de una nueva EET en los ungulados y los felinos de zoológicos británicos, y después en gatos domésticos, hizo temer que algún agente de EEB hubiese adquirido una gama más amplia de huéspedes susceptibles que la EEO y supusiese un riesgo potencial para los humanos. Esta parece ser la explicación más probable para la aparición de la ECJv, descrita por primera vez en adolescentes en Reino Unido en 1996 y que, hasta mayo de 2017, había afectado al menos a 178 personas en dicho país (sin contar aquellas con datos de infección «preclínica» o asintomática por ECJv), y a más de 50 en otros 11 países (un total de 231 casos en todo el mundo): 27 en Francia, 5 en España, 4 en Irlanda, 3 en Holanda, 2 en Italia, 2 en Portugal y casos aislados en Japón y Arabia Saudí. La ECJv se ha observado también en británicos emigrados (más de 6 meses) a Irlanda (dos casos), Francia (un caso), Canadá (un caso), Taiwán (un caso) y Estados Unidos (dos casos). Dos casos adicionales de ECJv (uno en Estados Unidos y otro en Canadá) se han descrito en habitantes de origen saudí (país que no tiene casos reconocidos de EEB, pero que podría haber importado productos cárnicos contaminados de Reino Unido). Un tercer caso de ECJv se confirmó previamente en un ciudadano saudí que residía en Arabia Saudí. El caso más reciente de ECJv diagnosticado en Estados Unidos se dio en un inmigrante que, según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), es muy probable que fuera infectado durante los primeros años de su estancia en Kuwait.

No se ha confirmado ningún caso de ECJv en ninguna persona nacida en Reino Unido después de 1989. Sin embargo, el examen de los apéndices resecados en Reino Unido en busca de evidencia de infección subclínica con priones sugirió que cerca de 1 de cada 2.000 personas examinadas tenía una acumulación detectable de PrP^{EET} en los folículos linfoides. Sigue siendo controvertido si esas acumulaciones fueron el resultado de una ECJv subclínica o de otra EET; ninguno de los sujetos hasta la fecha ha precisado atención sanitaria con una EET clínicamente manifiesta.

La transmisión iatrogénica de la ECJ se conoce desde hace más de 30 años (tabla 304.2). Se han producido transmisiones accidentales de ECJ por diversos medios: instrumentos neuroquirúrgicos (ningún caso publicado desde 1980) o quirófanos contaminados; electrodos corticales contaminados durante la cirugía de la epilepsia; inyecciones de hormona del crecimiento y gonadotropina de hipófisis de cadáveres humanos (ya no comercializada en Estados Unidos) y trasplantes de córneas contaminadas y aloinjertos de duramadre humana todavía de uso limitado en Estados Unidos, como los parches biológicos. Los productos farmacéuticos y los injertos tisulares derivados de tejidos neurales humanos o contaminados con ellos, sobre

Tabla 304.2 Transmisión iatrogénica de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob por productos de origen humano

PRODUCTO	NÚMERO DE PACIENTES	TIEMPO DE INCUBACIÓN	
		Media	Rango
Córnea	3	17 meses	16-18 meses
Aloinjerto de duramadre	>100	7,4 años	1,3-16 años
Extracto de hipófisis			
Hormona de crecimiento	>100*	12 años	5-38,5 años
Gonadotropina	4	13 años	12-16 años
Transfusión de eritrocitos	4	¿6 años?	6,3-8,5 años†
Factor VIII de la coagulación derivado de plasma	1	¿>11 años?‡	

*Se han descrito 28 casos entre unos 8.000 receptores de hormona de crecimiento de cadáver en Estados Unidos (el resto de los casos se han descrito en otros países).

†El segundo caso de ECJv transmitido por transfusión (Peden AH, Head MW, Ritchie DL, et al: Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient, *Lancet* 364:527-529, 2004) falleció por causas no relacionadas unos 5 años después de la transfusión, pero se encontró que tenía acumulaciones de PrP anómala en el bazo y en los ganglios cervicales, hallazgo que es específico de la ECJv y que se interpreta como una probable infección preclínica.

‡El diagnóstico de infección por ECJv atribuido a la administración de factor VIII obtenido de plasma (UK Health Protection Agency: se detectó proteína priónica anómala de ECJv en un paciente con hemofilia en el examen post mortem, comunicado del 17 de febrero de 2009, http://web.archive.nationalarchives.gov.uk/20140714084352/http://www.hpa.org.uk/webw/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb_C/1234859690542?p=1231252394302) también fue avalado mediante tinción histoquímica para PrP anómala en el bazo de una persona que falleció de otras causas. Ambos pacientes con infecciones «preclínicas» parecían haber fallecido durante el periodo de incubación asintomático de la ECJv.

todo si se obtienen de donantes no seleccionados y de grandes conjuntos de donantes, plantean riesgos especiales.

Los estudios realizados en animales infectados de forma experimental con agentes de la EET sugirieron que la sangre y hemoderivados procedentes de pacientes con infección por ECJ preclínica pueden transmitir la enfermedad a los receptores; como medida preventiva, en la década de 1980 estos productos se retiraron al comprobarse que un donante desarrolló después ECJ y su sangre donada aún no había caducado. Un programa británico de vigilancia ha comunicado ECJv en tres receptores de eritrocitos de donantes que después fueron diagnosticados con la enfermedad y la evidencia en la autopsia de infección preclínica por ECJv en un cuarto receptor de eritrocitos que falleció por otra enfermedad. (La ECJv no se ha presentado en ningún receptor de glóbulos rojos leucorreducidos de un donante que posteriormente haya desarrollado ECJv.) Un estudio realizado durante más de 20 años por la Cruz Roja Americana y los CDC no encontró que ningún receptor de componentes sanguíneos obtenidos de donantes diagnosticados posteriormente con ECJ esporádica (y de un donante con ECJ familiar) desarrollara una EET.

Se objetivó infección preclínica por ECJv en la autopsia de un paciente de Reino Unido con hemofilia A que recibió factor VIII de coagulación derivado de plasma procedente de al menos un donante infectado por ECJv. El factor de coagulación implicado en este hecho no está autorizado en Estados Unidos. Las autoridades de Reino Unido han descrito dos casos de receptores de factores de coagulación derivados del plasma (ambos con antecedentes de transfusión de componentes sanguíneos también) que luego desarrollaron ECJ esporádica, concluyendo que el hallazgo, aunque preocupante, podría ser una coincidencia.

PATOGENIA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

Se cree que la puerta de entrada probable para el agente del kuru es el aparato digestivo o las lesiones de la boca o los tegumentos expuestos de forma accidental al agente durante el canibalismo. Se piensa que las personas con ECJv (y los animales con EEB y EET relacionadas con EEB) se han infectado de modo similar con el agente de la EEB, mediante el consumo de algún producto vacuno contaminado. A excepción de la introducción directa en el sistema nervioso, el primer sitio de replicación de los agentes de EET parece estar en los tejidos del sistema reticuloendotelial. Se han detectado títulos bajos de los agentes de EET en la sangre de animales

con infección experimental (ratones, monos, hámsteres y ovejas, y en la sangre de personas con ECJv y quizás ECJe); la infectividad se asociaba fundamentalmente a células nucleadas, aunque el plasma es responsable de una proporción considerable de la infectividad total de la sangre. Las células linfoides circulantes parecen ser necesarias para infectar a los ratones por vías periféricas. Algunos indicios limitados sugieren que el agente de la EET se extiende también al sistema nervioso central (SNC) de los ratones por los nervios periféricos ascendentes. Varios investigadores afirmaban haber detectado el agente de ECJ en la sangre humana, aunque la mayoría de los intentos ha fracasado.

En el kuru humano parece probable que la única puerta de salida del agente, al menos en cantidades suficientes para infectar a otras personas, fuesen los tejidos infectados expuestos durante el canibalismo. En la ECJ transmitida de forma iatrogénica, el cerebro y los ojos de pacientes afectados han sido las fuentes probables de contagio. Los riñones, el hígado, los pulmones, los ganglios linfáticos, el bazo y el líquido cefalorraquídeo (LCR) también pueden contener este agente; ninguna de estas fuentes se ha implicado en la transmisión accidental de la ECJ a los seres humanos. En ningún momento durante la evolución de cualquier EET se ha demostrado de manera convincente la presencia de anticuerpos o de inmunidad celular contra los agentes infecciosos, ni en los pacientes ni en los animales. Los ratones deben tener competencia inmunológica para ser infectados por el agente de la EEO a través de rutas de inoculación periféricas.

Entre los cambios típicos de la EET se encuentran la vacuolación y pérdida de neuronas con hipertrofia y proliferación de las células gliales, más notorias en la corteza cerebral de pacientes con ECJ y en el cerebelo de los afectados por kuru. Las lesiones del SNC suelen ser más graves en la sustancia gris, por lo menos al principio de la enfermedad. La pérdida de mielina parece ser secundaria a la degeneración de las neuronas. Por lo general, no existe inflamación, pero a menudo se aprecia un aumento destacado del número y el tamaño de los astrocitos. Los cambios espongiformes no son un hallazgo autopsico llamativo en los pacientes con IFF, y la degeneración neuronal y la gliosis se limitan en gran parte a los núcleos talámicos.

Se encuentran placas amiloides en el encéfalo de todos los pacientes con GSS y, por lo menos, en el 70% de los que tienen kuru; son menos comunes en los casos de ECJ. Estas placas se encuentran con más frecuencia en el cerebelo, pero también aparecen en cualquier lugar del cerebro. En el cerebro de los pacientes con ECJv se han encontrado de forma constante placas rodeadas por halos de vacuolas (descritas como placas floridas o similares a flores). Las placas amiloides de EET reaccionan con antisuero preparado contra PrP, e incluso en ausencia de placas se puede detectar PrP extracelular en el parénquima encefálico mediante inmunotinción.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El kuru es una enfermedad degenerativa progresiva del cerebelo y del tronco del encéfalo, con una afectación menos obvia de la corteza cerebral, aunque ya no se ve. El primer signo de kuru suele ser la ataxia cerebelosa, que da paso a una incoordinación progresiva. Los temblores gruesos, similares a escalofríos, son característicos. Aparecen anomalías variables de la función de los pares craneales, con afectación frecuente de la mirada conjugada y la deglución. Los pacientes mueren de inanición y neumonía, o de las quemaduras producidas en incendios al cocinar, por lo general a partir de 1 año después del comienzo. Aunque son comunes los cambios cognitivos, no existe demencia franca ni progresión a un estado de coma, como en la ECJ. No existen signos de encefalitis aguda, como fiebre, cefalea y crisis comiciales.

Se producen casos de ECJ en todo el mundo. Los pacientes presentan al principio anomalías sensoriales (más a menudo visuales) o confusión y conducta inapropiada, con progresión a lo largo de semanas o meses hasta la demencia franca, mutismo acinético y, en último término, coma. En algunos casos se presenta ataxia cerebelosa al comienzo de la enfermedad, y la mayoría de los pacientes tiene movimientos mioclónicos. La supervivencia media de los pacientes con ECJe ha sido menor de 1 año desde los primeros signos de enfermedad, aunque alrededor del 10% vive durante 2 años. La ECJv (tabla 304.3) difiere de la más frecuente ECJe: los pacientes con ECJv son mucho más jóvenes en el momento de la aparición (hasta 12 años) y presentan más a menudo disestesia y cambios conductuales sutiles, que muchas veces se confunden con una enfermedad psiquiátrica. El deterioro mental grave aparece más tarde en la ECJv. Estos pacientes han sobrevivido bastante más que los afectados por ECJe. Se han hecho intentos por subclasificar los casos de ECJ a partir de las diferencias electroforéticas en la PrP^{EET} y la variación en su sensibilidad a la digestión con enzima proteolítica proteinasa (PK); se dice que las diferentes variantes tienen rasgos clínicos en cierto modo diferentes, como la duración de la enfermedad, aunque a la larga todas son mortales.

Tabla 304.3 Características clínicas e histopatológicas de los pacientes con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica variante y típica

CARACTERÍSTICA	ECJ VARIANTE (PRIMEROS 10 PACIENTES)	ECJ ESPORÁDICA (185 PACIENTES)
Edad al morir, años* (rango)	29 (19-74)	65
Duración de la enfermedad, meses (rango)	12 (8-23)	4
Signos de presentación	Conducta anómala, disestesias	Demencia
Signos posteriores	Demencia, ataxia, mioclonía	Ataxia, mioclonía
Complejos periódicos en el EEG	Infrecuentes	La mayoría
PRNP 129 Met/Met	Todos los analizados (salvo un caso transmitido por transfusión, un caso transmitido por administración de plasma; un posible caso clínico en Reino Unido sin muestra de tejido para comprobación)	83%
Alteraciones histopatológicas	Vacuolización, pérdida neuronal, astrocitosis, placas (100%)	Vacuolización, pérdida neuronal, astrocitosis, placas ($\leq 15\%$)
Placas PrP floridas [†]	100%	0
Patrón de glucosilación PrP ^{EET}	Similar a la EEB [‡]	No similar a la EEB

*Media de edad y duración de ECJv; medias para ECJ esporádica típica.

[†]Placas densas con periferia pálida formada por células vacuoladas.

[‡]Caracterizada por un exceso de banda de masa molecular alta (diglucosilada) y banda no glucosilada de 19 kDa glucóforme de PrP-res (Collinge J, Sidle KC, Meads J, et al: Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of «new variant» CJD, *Nature* 383:685-690, 1996).

EEB, encefalopatía espongiforme bovina; EEG, electroencefalograma; Met, codón 129 de un gen PRNP codificador de la metionina; PRNP, gen codificador de la proteína priónica.

Modificada de Will RG, Ironside JW, Zeidler M, et al: A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK, *Lancet* 347:921-925, 1996.

El GSS es una enfermedad familiar similar a la ECJ, pero con ataxia cerebelosa y placas amiloides más destacadas. La demencia puede surgir solo en fases avanzadas de la evolución, y la duración media de la afección es más larga que en la ECJ típica. El IFF y el insomnio mortal esporádico se caracterizan por insomnio de gravedad progresiva y disautonomía, así como ataxia, mioclonía y otros signos semejantes a los de la ECJ y el GSS. Se ha descrito un caso de **insomnio mortal** esporádico en un adolescente joven. Ni este último síndrome ni los de insomnio se han diagnosticado en niños ni en adolescentes.

Se ha comunicado una «enfermedad por priones» novedosa que se expresa en varias generaciones con un patrón autosómico dominante asociado a una mutación singular en el gen PRNP. Las personas afectadas son de mediana edad y tienen antecedentes de diarrea crónica durante años más neuropatía autónoma y un deterioro mental modesto, pero sin demencia florida; aparecen depósitos de PrP resistente a PK con propiedades amiloides en el cerebro, los tejidos linfoides, el riñón, el bazo y el sistema digestivo. La enfermedad no se transmitió con éxito a tres líneas de ratones susceptibles a varias EET. No está claro que dicho síndrome, que no es una encefalopatía espongiforme y que aparentemente no se asocia a un patógeno infeccioso, se agrupe con las EET. Podría ser resultado del producto génico PRNP anómalo propiamente dicho; en caso afirmativo, supondría la misma amenaza potencial para la salud pública que las EET.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las encefalopatías espongiformes se determina la mayoría de las veces por los datos clínicos, después de excluir otras enfermedades. La presencia de proteína 14-3-3 (v. más adelante en «Pruebas de laboratorio») en el LCR puede contribuir a distinguir entre la ECJ y la enfermedad de Alzheimer, aunque esta posibilidad no se considera en los niños. Las elevaciones de la concentración de proteína 14-3-3 en el LCR no son específicas de las EET, y son habituales en la encefalitis vírica y otras enfermedades que causan una necrosis rápida del tejido cerebral. La biopsia cerebral puede ser diagnóstica para la ECJ, pero solo se puede recomendar si todavía no se ha excluido una enfermedad que pueda ser tratable, o si existe alguna otra razón de peso para establecer un diagnóstico *ante mortem*. El diagnóstico definitivo requiere el estudio microscópico del tejido encefálico obtenido en la autopsia. La demostración de PrP resistentes a la proteasa en extractos cerebrales aumenta el diagnóstico histopatológico. La acumulación de la PrP anómala en los tejidos linfoides, incluso antes del comienzo de los signos neurológicos, es típica de la ECJv. La biopsia de amígdala palatina puede evitar la necesidad de una biopsia cerebral cuando el diagnóstico *ante mortem* de ECJv está indicado. Hasta la fecha no se ha validado ninguna prueba basada en sangre para

pruebas en humanos vivos o animales. La transmisión de la enfermedad a animales susceptibles mediante inoculación de suspensión de cerebro, a pesar de su sensibilidad, especificidad y fiabilidad, se debe reservar para casos de especial interés para la investigación.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Casi todos los pacientes con formas esporádicas típicas, iatrogénicas y familiares de ECJ tienen electroencefalogramas (EEG) anómalos conforme progresa la enfermedad; la actividad de fondo se vuelve lenta e irregular, con amplitud disminuida. También puede aparecer una serie de descargas paroxísticas (ondas lentas, ondas agudas, complejos de puntas y ondas) que pueden ser unilaterales o focales, así como bilateralmente sincrónicas. Un ruido fuerte puede precipitar descargas paroxísticas. En el EEG, muchos pacientes presentan complejos periódicos típicos de salvasupresión o de actividad lenta con alto voltaje en algún momento de la enfermedad. Los pacientes con ECJv solo presentaban un enlentecimiento generalizado, sin episodios periódicos de salvas de alto voltaje en el EEG. La TC o la RM pueden mostrar atrofia cortical y ventriculomegalia en fases avanzadas de la ECJ; muchos pacientes con ECJv tienen un aumento de la densidad del pulvinar en la RM. La fiabilidad de la interpretación de las imágenes debería dejarse en manos de radiólogos experimentados.

Puede existir una hiperproteíorraquia modesta en el LCR de los pacientes con EET. Se observaron manchas proteínicas inusuales en las muestras de LCR después de la separación bidimensional en geles y tinción con plata. Las manchas se identificaron como proteínas 14-3-3, que son proteínas normales (sin relación con la PrP) abundantes en las neuronas, pero que no suelen detectarse en el LCR. Sin embargo, el hallazgo de esta proteína en el LCR no es específico de la ECJ, pues también se ha detectado en las muestras de LCR de algunos pacientes con encefalitis víricas agudas e infartos cerebrales recientes. La presencia de proteína 14-3-3 en el LCR no es sensible ni específica, pero es de cierta ayuda para confirmar el diagnóstico de ECJv, sobre todo cuando se acompaña de incrementos de otras proteínas celulares. El diagnóstico suele basarse en reconocer la serie típica de hallazgos clínicos, el curso de la enfermedad y los hallazgos en las pruebas complementarias (examen del LCR, TC o RM, EEG); siempre será confirmado por la histopatología y la detección de PrP^{EET} en la autopsia (o, con menos frecuencia, en la biopsia de amígdala palatina o cerebral). Las técnicas de investigación que amplifican la PrP^{EET} en el LCR, el frotis nasal y la sangre pueden eventualmente mejorar el diagnóstico en vivos, pero permanecen inadecuadamente validadas para el uso sistemático.

TRATAMIENTO

Ningún tratamiento se ha mostrado eficaz. Los estudios realizados con cultivos celulares y roedores infectados experimentalmente con agentes de EET sugirieron que el tratamiento con clorpromazina, quinacrina y tetraciclina puede ser beneficioso, sobre todo durante el periodo de incubación de las EET. Los resultados de ensayos clínicos basados en esos estudios no han sido esperanzadores, y no parece probable que dicho tratamiento pueda revertir el daño encefálico grave que se observa en las fases avanzadas de la enfermedad. Las infusiones de pentosano polisulfato directamente en los ventrículos cerebrales parecen haber retrasado la progresión de la ECJv al menos en un paciente, pero no revirtieron la lesión cerebral más precoz. Se deben proporcionar cuidados de soporte apropiados a todos los pacientes con ECJ, al igual que para otras enfermedades neurológicas progresivas mortales. Basándose en estudios experimentales en animales, se han sugerido varios regímenes terapéuticos de profilaxis postexposición, pero ninguno ha sido ampliamente aceptado.

CONSEJO GENÉTICO

La EET a veces aparece en familias con un patrón compatible con una herencia autosómica dominante. En pacientes con antecedentes familiares de ECJ, los hallazgos clínicos e histopatológicos son similares a los observados en los casos esporádicos. En Estados Unidos, solo cerca del 10% de los casos de ECJ son familiares. El GSS y el IFF son siempre familiares. En algunas familias afectadas, alrededor del 50% de los hermanos y los hijos de un paciente con EET familiar acaban desarrollando la enfermedad; en otras familias, la «penetrancia» de la enfermedad puede ser menor.

El gen que codifica la PrP está íntimamente relacionado con el que controla los periodos de incubación de la EEO en las ovejas y de la EEO y la ECJ en los ratones, o es idéntico a él. El gen que codifica la PrP en el ser humano se denomina *PRNP* y se localiza en el brazo corto del cromosoma 20. Tiene un marco de lectura abierto de 759 nucleótidos (253 codones), en los que más de 20 mutaciones puntuales diferentes, así como una variedad de secuencias insertadas que codifican octapéptidos repetidos en tándem adicionales, se han relacionado con la aparición de encefalopatía espongiforme en las familias, con un patrón concordante con una dominancia autosómica de penetrancia variable.

La misma sustitución de nucleótidos en el codón 178 del gen *PRNP* asociada con la ECJ en algunas familias se ha encontrado en todos los pacientes con IFF. La homocigosidad para la valina (V), y sobre todo para la metionina (M) en el codón 129, parece aumentar la susceptibilidad a la ECJi y la ECJe. Casi todos los pacientes con ECJv en los que se estudió el genotipo han sido homocigotos para la M en el codón 129 del gen *PRNP*. Se han producido unas formas poco probables de infección preclínica por ECJv y dos casos de enfermedad típica (uno confirmado y otro no evaluado completamente) en personas con el genotipo heterocigoto 129 MV. Es interesante señalar que, cuando se secuenciaron los genes *PRNP* de apéndices que contienen acumulaciones de lo que parece ser PrP^{EET} en Reino Unido, un número sorprendente de ellos eran homocigotos para V, el genotipo de solo el 10% de los individuos británicos, y nunca se detectó en un caso de ECKv. No está clara la relevancia de este hallazgo. Las autoridades británicas han adoptado la suposición precavida de que algunas personas con PrP^{EET} en los tejidos linfoides pueden tener infecciones latentes. Se sigue sin conocer si la sangre y los tejidos de dichas personas son contagiosos.

Aunque se debate la interpretación de esos datos en lo que respecta a la hipótesis priónica, en las familias afectadas por ECJ o GSS, las personas heterocigotas para mutaciones relacionadas en el gen *PRNP* tienen claramente una probabilidad elevada de desarrollar la encefalopatía espongiforme. Los portadores de mutaciones asociadas a la EET han empleado un diagnóstico genético preimplantacional y una selección *in vitro* de embriones para evitar transmitir el gen mutante a la descendencia. No se conoce el significado de las mutaciones de los genes *PRNP* de las personas que pertenecen a familias sin antecedentes de encefalopatía espongiforme. Parece sensato no alarmar a quienes tengan diversas mutaciones en el gen *PRNP*, puesto que las implicaciones todavía no están claras; en Estados Unidos, dichas personas no pueden donar sangre si un pariente sanguíneo ha sido diagnosticado de EET, a menos que el donante no tenga una mutación relacionada con la EET.

PRONÓSTICO

El pronóstico de todas las encefalopatías espongiformes es siempre negativo. Alrededor del 10% de los pacientes puede sobrevivir más de 1 año, pero con una mala calidad de vida.

APOYO FAMILIAR

La CJD Foundation (<http://www.cjdfoundation.org>), organizada y mantenida por familiares y amigos de pacientes con ECJ o trastornos relacionados, trabaja estrechamente con los CDC (www.cdc.gov/prions/index.html) y con el National Prion Disease Pathology Surveillance Center, Case Western Reserve University (Cleveland, <http://www.cjdsurveillance.com>), y es un grupo educativo y de apoyo que supone una fuente útil de información sobre los recursos disponibles para estas enfermedades.

PREVENCIÓN

La exposición al agente de la EEB en productos cárnicos plantea claramente un peligro especial, ahora muy reducido. Las autoridades de Canadá, Estados Unidos y otros países han respondido aplicando progresivamente medidas agrícolas y de salud pública más estrictas durante los últimos 20 años, siendo la medida más eficaz la eliminación de la mayoría de los piensos animales de la mayoría de los materiales procedentes del ganado bovino. Desde 2004 hasta 2012 se declararon tres casos de EEB en ganado vacuno, en Canadá se detectó un caso en una vaca importada de Estados Unidos en 2003. Entre 2003 y 2015 se diagnosticaron 20 casos de EEB en ganado vacuno (un caso importado de Reino Unido en 1993). A pesar de que los estudios epidemiológicos realizados no implican la exposición a agentes de EEO o EAC en las EET humanas, parece prudente evitar la exposición infantil a carne y otros productos que puedan estar contaminados por cualquiera de estos agentes.

La seguridad de la sangre humana, los hemoderivados y componentes plasmáticos en Estados Unidos y Canadá se logra evitando la donación de personas con antecedentes sugestivos de un mayor riesgo de EET: pacientes tratados con hormonas hipofisarias de cadáver (ya no utilizadas) o aloinjertos de duramadre, pacientes con antecedentes familiares de ECJ (a menos que se demuestre que en la sangre del paciente o del donante afectado por EET no existe mutación en ningún gen *PRNP*) y personas que pasaron mucho tiempo en países concretos durante los años de prevalencia de EEB. Las personas transfundidas con sangre en Reino Unido y Francia después de 1980 deberían descartarse como candidatos para donar sangre (se aplican políticas similares para los donantes de tejidos y células humanas). Las autoridades de Reino Unido advirtieron recientemente de que las personas tratadas con concentrados de factores de coagulación o antitrombina entre 1989 y 2001 pueden «suponer un riesgo de salud pública por ECJv» y requieren «precauciones de control de infecciones especiales».

En principio, sería mejor identificar a los pocos donantes de sangre y tejidos realmente infectados por una EET en lugar de evitar la donación de todos aquellos con riesgo de exposición, dado que es improbable que la mayoría se haya infectado. Las pruebas de cribado de donantes *ante mortem* para identificar a donantes con infecciones preclínicas por EET se encuentran actualmente en desarrollo, aunque no se han validado. Es poco probable que se adopte alguna prueba para el cribado de donantes de sangre sin implementar simultáneamente una prueba confirmatoria validada altamente específica para evitar las graves implicaciones adversas de los inevitables resultados falsos positivos del cribado.

Se deben tomar precauciones estándar para la manipulación de todos los tejidos, la sangre y los líquidos corporales humanos. Los materiales y las superficies con contaminación por tejidos o líquidos de pacientes con posible ECJ se deben tratar con gran cuidado. Siempre que sea posible, los instrumentos contaminados deben desecharse mediante su envasado cuidadoso e incineración. Los tejidos y los productos biológicos contaminados probablemente no puedan ser liberados completamente de la infectividad sin destruir su integridad estructural y su actividad biológica. Por tanto, los antecedentes médicos y familiares de los donantes de tejidos deben revisarse con cuidado para excluir el diagnóstico de EET. Siempre que sea posible, se debe proceder a un examen histopatológico de los tejidos cerebrales de los donantes fallecidos y a pruebas para detectar PrP anómalas, con el fin de aumentar la seguridad. Aunque no se puede confiar en ningún método de esterilización para eliminar toda la infectividad de las superficies contaminadas, la exposición al calor húmedo, el hidróxido sódico, la lejía, el ácido fórmico concentrado, el detergente acidificado y las sales de guanidina la reducen de forma notable en estudios experimentales.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Sección 14

Tratamiento antiparasitario

Capítulo 305

Fundamentos de tratamiento antiparasitario

Beth K. Thielen y Mark R. Schleiss

Los parásitos se dividen en dos grandes grupos taxonómicos: **protozoos**, unicelulares, y **helmintos**, multicelulares. Los agentes quimioterápicos apropiados para un grupo pueden no serlo para el otro, y no todos los fármacos se encuentran fácilmente (tabla 305.1). Algunos fármacos no están disponibles en Estados Unidos, otros lo están solo por solicitud al propio fabricante, a farmacias especializadas o a través de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). La información sobre la disponibilidad de los fármacos y las directrices de los expertos en el control pueden obtenerse contactando con el Centro de Información sobre Enfermedades Públicas Parasitarias de los CDC en el número de teléfono 1-404-718-4745, o mediante correo electrónico en parasites@cdc.gov (L-V, 8 de la mañana a 4 de la tarde, horario occidental). Si se necesita ayuda sobre el tratamiento del paludismo, el profesional sanitario debería llamar a la Malaria Hotline de los CDC marcando el 1-770-488-7788 o 1-855-856-7413, sin coste alguno (L-V, de 9 de la mañana a 5 de la tarde, horario occidental). Si es preciso realizar una consulta urgente fuera de hora, los clínicos podrán contactar con el Centro de Operaciones Urgentes de los CDC en el 1-770-488-7100 y solicitar hablar con un médico experto en paludismo o enfermedades parasitarias. El uso de algunos fármacos antiparasitarios no está autorizado en Estados Unidos, pero pueden conseguirse como nuevos fármacos de investigación (IND) en los CDC llamando al número 1-404-639-3670 del Servicio de Farmacología, División de Recursos Científicos y División Global de Migración y Cuarentena.

FÁRMACOS ANTIPARASITARIOS PARA PROTOZOOS SELECCIONADOS

Nitazoxanida

La nitazoxanida es una nitrotriazol benzamida, desarrollada inicialmente como vermífugo en veterinaria. Inhibe la piruvato-ferrodoxina oxidoreductasa, la cual es una enzima necesaria para el metabolismo energético anaerobio. En humanos, la nitazoxanida es eficaz contra muchos protozoos y helmintos. Se ha aprobado el uso de nitazoxanida para el tratamiento de la diarrea producida por *Cryptosporidium parvum* y por *Giardia intestinalis* en niños de 1 año o más.

La nitazoxanida está disponible en forma de comprimido y de suspensión oral (100 mg/5 ml) de color rosado y sabor a fresa. La biodisponibilidad de la suspensión es aproximadamente el 70% si se compara con la pastilla. El fármaco se absorbe bien a nivel gastrointestinal, pero debería tomarse con comida, ya que de este modo se duplica su biodisponibilidad. Un tercio se excreta por la orina y dos tercios por las heces en forma del metabolito activo tizoxanida. Aunque estudios metabólicos *in vitro* no han demostrado efectos de la enzima citocromo P450, no se ha realizado todavía ningún estudio farmacocinético en pacientes con alteración de la función renal o hepática. Además, tampoco se han llevado a cabo aún estudios en embarazadas ni en mujeres lactantes. Los efectos adversos más comunes son dolor abdominal, diarrea, náuseas y cambios de color de la orina. Otros efectos secundarios raros incluyen anorexia, flatulencia, aumento del apetito, fiebre, prurito y vértigo. Curiosamente, la nitazoxanida ha demostrado tener actividad *in vitro* frente a muchos otros patógenos como el virus de la gripe, rotavirus y hepatitis C, aunque el uso clínico frente a estos virus está en investigación.

Tinidazol

El tinidazol es un nitroimidazol sintético con una estructura química parecida al metronidazol. Fue aprobado por la Food and Drug Adminis-

tration (FDA) para el tratamiento de la tricomoniasis, y para la giardiasis y amebiasis en niños de 3 o más años de edad. Como tratamiento de la giardiasis aporta la ventaja de tener muy pocos efectos secundarios y necesitar una única dosis. Está disponible como comprimido, que puede ser machacado y administrado con la comida. Su mecanismo de acción contra *Trichomonas* puede ser secundario a la generación de radicales nitró libres por el **protozoo**. Se desconoce el mecanismo de acción contra *Giardia lamblia* y *Entamoeba histolytica*. Al igual que el metronidazol, puede provocar una reacción similar al disulfiram si se combina con alcohol. Tras su administración oral, el tinidazol se absorbe de forma rápida y completa y se distribuye por casi todos los tejidos y fluidos corporales, y cruza incluso la barrera hematoencefálica y la barrera placentaria. Se excreta a través de la orina y las heces. La hemodiálisis aumenta el aclaramiento del fármaco. No se ha realizado ningún estudio con enfermos sometidos a diálisis peritoneal ni en pacientes con función hepática alterada. El tinidazol tiene asignada una categoría C en la clasificación del embarazo y puede detectarse en la leche materna. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento y hasta 3 días después de su finalización.

Atovacuona/proguanil

La atovacuona es una hidroxinaftoquinona que ha sido utilizada en el pasado, fundamentalmente para la neumonía por *Pneumocystis* en enfermos de SIDA. Su mecanismo de acción es el colapso del potencial de membrana de la mitocondria por interacción con el citocromo B. La atovacuona puede inhibir de forma efectiva la fase hepática de todas las especies de *Plasmodium*, y en 2000 la FDA aprobó la atovacuona/proguanil para la prevención y tratamiento agudo de paludismo no complicado por *Plasmodium falciparum* en adultos y en niños mayores de 11 años. La atovacuona sola y en combinación con proguanil es el único fármaco que inhibe completamente la fase hepática, lo que ofrece la ventaja de necesitar solamente el uso del fármaco durante 7 días después de abandonar un área endémica de paludismo (en comparación con las varias semanas necesarias de otros fármacos).

El proguanil inhibe la enzima dihidrofolatorreductasa del parásito por el cicloguanil, la forma activa del fármaco. Cuando se utiliza solo tiene una escasa eficacia en la profilaxis, pero cuando es administrado con atovacuona, actúa de modo sinérgico sobre la enzima citocromo B en la mitocondria de los plasmodios, aunque el mecanismo de acción no es conocido.

Dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, para evaluar la profilaxis del paludismo, demostraron que la atovacuona/proguanil era al menos similar (y quizá mejor) a la cloroquina más proguanil, y que la atovacuona/proguanil era también similar a la mefloquina. La combinación atovacuona/proguanil fue mejor tolerada que la de cloroquina más proguanil y que la mefloquina. El tratamiento con atovacuona/proguanil de la infección aguda no complicada por *P. falciparum* ha demostrado tasas de curación similares o mayores cuando se comparó con otros fármacos utilizados para el tratamiento de *P. falciparum*. Si se compara con otros tratamientos antimaláricos, el tratamiento con atovacuona/proguanil es el de mayor coste.

Derivados de la artemisinina (artemeter, artesunato) y terapias combinadas (artemeter/lumefantrina o Coartem)

La artemisinina es una sesquiterpenolactona aislada de la planta herbácea *Artemisia annua*. Se desarrolló en China, donde se conoce como *qinghaosu*. Las artemisininas y sus derivados actúan muy rápidamente contra *Plasmodium vivax*, así como frente a cepas cloroquina-sensible y cloroquina-resistente de *P. falciparum*. Las artemisininas también se eliminan rápidamente. Se ha observado la aparición de resistencia a artemisininas en Camboya, Laos, Myanmar, Tailandia y Vietnam. El Coartem es el primer fármaco que contiene artemisinina aprobado para por la FDA para su uso en pacientes de 5 kg o más. Tiene una dosis combinada fija de dos nuevos antipalúdicos, artemeter (20 mg) y lumefantrina (120 mg). Es altamente efectivo frente al paludismo, con 3 días de tratamiento con tasas de curación superiores al 96% en áreas de multiresistencia. El artesunato está disponible a través de los CDC en un protocolo IND como tratamiento intravenoso para malaria grave.

FÁRMACOS ANTIPARASITARIOS ESPECÍFICOS FRENTE A HELMINTOS

Albendazol

El albendazol es un benzimidazol carbamato estructuralmente relacionado con el mebendazol y tiene similar actividad vermífuga. Su absorción por el tracto gastrointestinal es escasa, pero mejora cuando se administra con una comida rica en grasas. El albendazol sulfóxido, el principal metabolito con

Tabla 305.1 Medicamentos para las infecciones parasitarias

Las infecciones parasitarias se encuentran en todo el mundo. Con el aumento de los viajes, la inmigración, el uso de fármacos inmunosupresores y la propagación del VIH, los médicos pueden ver en cualquier lugar las infecciones causadas por parásitos desconocidos antes. La siguiente tabla muestra los fármacos de primera elección y alternativas para la mayoría de las infecciones parasitarias.

INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
Queratitis por <i>Acanthamoeba</i>			
Fármaco de elección:	Véase la nota ¹ (a pie de página)		
Amebiasis (<i>Entamoeba histolytica</i>)			
Asintomática			
Fármaco de elección:	Yodoquinol ²	650 mg v.o. cada 8 horas × 20 días	30-40 mg/kg al día v.o. (máx. 1.950 mg) en 3 dosis × 20 días
o	Paromomicina	25-35 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 7 días	25-35 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 7 días
Alternativa:	Furoato de diloxanida ³	500 mg v.o. cada 8 horas × 10 días	20 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 10 días
Enfermedad intestinal leve a moderada			
Fármaco de elección:	Metronidazol	500-750 mg cada 8 horas v.o. × 7-10 días	35-50 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 7-10 días
o	Tinidazol ⁴	2 g en dosis única al día v.o. × 3 días	50 mg/kg al día v.o. (máx. 2 g) en dosis única × 3 días
Seguido de:	Yodoquinol ²	650 mg v.o. cada 8 horas × 20 días	30-40 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 20 días (máx. 2 g)
o	Paromomicina	25-35 mg/kg al día v.o. cada 8 horas × 7 días	25-35 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 7 días
Alternativa:	Nitazoxanida ⁵	500 mg cada 12 horas × 3 días	1-3 años: 100 mg dos veces al día × 3 días 4-11 años: 100 mg dos veces al día × 3 días >12 años: véase dosis de adulto
Enfermedad intestinal y extraintestinal grave			
Fármaco de elección:	Metronidazol	750 mg v.o. cada 8 horas × 7-10 días	35-50 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 7-10 días
o	Tinidazol ⁴	2 g v.o. en dosis única × 5 días	50 mg/kg al día v.o. (máx. 2 g) en dosis única × 5 días
Seguida de:	Yodoquinol ²	650 mg v.o. cada 8 horas × 20 días	30-40 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 20 días (máx. 2 g)
o	Paromomicina	25-35 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 7 días	25-35 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 7 días
Meningoencefalitis amebiana, primaria y granulomatosa			
<i>Naegleria fowleri</i>			
Fármaco de elección:	Anfoterina B deoxicolato ^{6,7}	1,5 mg/kg al día i.v. en 2 dosis × 3 días, luego 1 mg/kg al día i.v. × 11 días	1,5 mg/kg al día i.v. en 2 dosis × 3 días, luego 1 mg/kg al día i.v. × 11 días
	más Anfoterina B deoxicolato ^{6,7}	1,5 mg/kg intratecal al día × 2 días, luego 1 mg/kg intratecal cada 48 horas × 8 días	1,5 mg/kg intratecal al día × 2 días, luego 1 mg/kg intratecal cada 48 horas × 8 días
	más Rifampicina ⁷	10 mg/kg (máx. 600 mg) i.v. o v.o. una vez al día × 28 días	10 mg/kg (máx. 600 mg) i.v. o v.o. una vez al día × 28 días
	Fluconazol ⁷	10 mg/kg (máx. 600 mg) i.v. o v.o. una vez al día × 28 días	10 mg/kg (máx. 600 mg) i.v. o v.o. una vez al día × 28 días
	más Azitromicina ⁷	500 mg i.v. o v.o. una vez al día × 28 días	10 mg/kg (máx. 500 mg) i.v. o v.o. una vez al día × 28 días
	más Miltefosina ^{6,7,8}	50 mg v.o. cada 8 horas × 28 días	<45 kg: 50 mg dos veces al día (máx. 2,5 mg/kg) × 28 días ≥45 kg: usar dosificación de adulto
	más Dexametasona	0,6 mg/kg/día i.v. dividido en 4 dosis × 4 días	0,6 mg/kg/día i.v. dividido en 4 dosis × 4 días

¹Para el tratamiento de la queratitis producida por *Acanthamoeba*, ha tenido éxito el uso tópico de polihexametileno biguanida (PHMB) al 0,02% y de clorhexidina al 0,02% por separado o en combinación en un número importante de pacientes (Tabin G, et al: *Cornea* 20:757, 2001; Wysesbeek YS, et al: *Cornea* 19:464, 2000). La duración esperada del tratamiento es de 6 a 12 meses. El PHMB ya no está disponible en Leiter's Park Avenue Pharmacy pero sí en the O'Brien Pharmacy (1-800-627-4360; distribuida en muchos estados) y en Greenpark Pharmacy (1-713-432-9855; solamente en Texas). Se han utilizado con éxito combinaciones con propamida isetionato y con hexamidina, pero ahora no están disponibles en Estados Unidos. La neomicina ya no está recomendada debido a los altos niveles de resistencias (*Acanthamoeba* keratitis: Treatment Guidelines from The Medical Letter 143, 8/01/2013). También ha tenido éxito la combinación de clorhexidina, natamicina (pimaricina) y desbridamiento quirúrgico (Kitagawa K, et al: *Jpn J Ophthalmol* 47:616, 2003).

²El fármaco no está disponible comercialmente, pero puede ser preparado por cortesía de Expert Compounded Pharmacy, 6744 Balboa Blvd, Lake Balboa, CA 91406 (1-800-247-9767 o 1-818-988-7979 o info@expertpharmacy.org).

³El fármaco no está disponible comercialmente en Estados Unidos.

⁴Un nitroimidazol similar al metronidazol, el tinidazol, fue aprobado por la FDA en 2004 y parece ser tan eficaz como el metronidazol y mejor tolerado. Debería administrarse con comida para minimizar los efectos adversos gastrointestinales. Para niños y pacientes que no sean capaces de tomar pastillas, un farmacéutico puede triturar los comprimidos y mezclarlos con jarabe de cereza. Esta suspensión se mantiene estable durante 7 días a temperatura ambiente y deber ser agitada antes de utilizarse. El ornidazol, un fármaco similar, también es utilizado fuera de Estados Unidos.

⁵La nitazoxanida ha sido aprobada por la FDA como suspensión oral pediátrica para el tratamiento de *Cryptosporidium* en niños inmunocompetentes de 1 año o mayores. También ha sido utilizada en pequeños estudios para infecciones por *Balantidium coli*. Además puede ser eficaz para la amebiasis leve a moderada (Diaz E, et al: *Am J Trop Med Hyg* 68:384, 2003; Rossignol JF, et al: *Trans R Soc Trop Med Hyg* 101:1025, 2007). La nitazoxanida está disponible en tabletas de 500 mg y en suspensión oral; se debe tomar con alimentos.

⁶La infestación por *Naegleria* se ha tratado con éxito por vía intravenosa e intratecal tanto con anfoterina B o miconazol, más rifampicina, como con anfoterina B, rifampicina y ornidazol (Seidel J, et al: *N Engl J Med* 306:346, 1982; Jain R, et al: *Neural India* 50:470, 2002). Se han publicado otros informes que indican beneficios del tratamiento, pero están peor documentados.

⁷Un fármaco aprobado, pero considerado en investigación para esta patología por la FDA.

⁸Si usted tiene un paciente con sospecha de infestación por amebas de vida libre, por favor póngase en contacto con el CDC Centro de Operaciones Urgentes en el 1-800-CDC-INFO y consulte con un experto el uso de este fármaco. Se ha descrito el tratamiento con éxito de la meningitis amebiana primaria debida a *Naegleria fowleri* con miltefosina, aunque no se han realizado ensayos controlados (Linam M, et al: *Pediatrics* 135:e744-e748, 2015).

(Continúa)

Tabla 305.1 Medicamentos para las infecciones parasitarias (cont.)

INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
Acanthamoeba			
Fármaco de elección:	Véanse las notas 7 y 8		
Balamuthia mandrillaris			
Fármaco de elección:	Véanse las notas 7, ^{9a} y ^{9b}		
Sappinia diploidea			
Fármaco de elección:	Véase la nota ¹⁰		
Ancylostoma caninum (enterocolitis eosinofílica)			
Fármaco de elección:	Albendazol ⁷	400 mg v.o. en dosis única	<10 kg/2 años ¹¹ ≥2 años: véase dosis de adulto
o	Mebendazol	100 mg v.o. cada 12 horas × 3 días	100 mg v.o. cada 12 horas × 3 días ¹²
o	Pamoato de pirantel ⁷	11 mg/kg v.o. (máx. 1 g) × 3 días	11 mg/kg v.o. (máx. 1 g) × 3 días
o	Extracción endoscópica		
Ancylostoma duodenale, véase Anquilostoma			
Angiostrongiliasis (Angiostrongylus cantonensis y Angiostrongylus costaricensis)			
Fármaco de elección:	Véase la nota ¹³		
Anisakiasis (Anisakis spp.)			
Tratamiento de elección:	Cirugía o extracción endoscópica		
Alternativa:	Albendazol ^{7,14}	400 mg v.o. cada 12 horas × 6-21 días	<10 kg/2 años ¹¹ 2 años o más: véase dosis de adulto
Ascariasis (Ascaris lumbricoides, vermes redondo)			
Fármaco de elección:	Albendazol ⁷	400 mg v.o. en dosis única	<10 kg/2años ¹¹ ≥2 años: véase dosis de adulto
o	Mebendazol	100 mg v.o. cada 12 horas × 3 días o 500 mg v.o. en dosis única	100 mg v.o. cada 12 horas × 3 días o 500 mg v.o. en dosis única ¹²
o	Ivermectina ⁷	150-200 µg/kg v.o. en dosis única	<15 kg: no indicada >15 kg: véase dosis de adulto
Babesiosis (Babesia microti)			
Fármaco de elección ¹⁵ :	Atovacuona ⁷	750 mg v.o. cada 12 horas × 7-10 días	20 mg/kg al día (máx. 750 mg) v.o. en 2 dosis × 7-10 días
	más Azitromicina ⁷	500-1.000 una vez, luego 250 mg v.o. diarios × 7-10 días. Pueden necesitarse dosis más altas (600-1.000 mg) o tratamientos prolongados (6 semanas o más) en pacientes inmunosuprimidos	10 mg/kg v.o. el día 1 (máx. 500 mg/dosis), luego 5 mg/kg al día (máx. 250 mg/dosis) v.o. días 2-10
o	Clindamicina ⁷	300-600 mg i.v. cada 6 horas o 600 mg cada 8 horas v.o. × 7-10 días	20-40 mg/kg i.v. o v.o. en 3-4 dosis × 7-10 días (máx. 600 mg/dosis)
	más Quinina ⁷	648 mg v.o. cada 8 horas × 7-10 días	10 mg/kg (máx. 648 mg) v.o. tres veces al día × 7-10 días

^{9a}Las cepas de *Acanthamoeba* aisladas en casos de encefalitis amebiana granulomatosa mortal son habitualmente susceptibles *in vitro* a pentamidina, ketoconazol, flucitosina y (algo menos) a anfotericina B. En dos niños se trató con éxito una meningitis crónica por *Acanthamoeba* con una combinación oral de trimetoprima-sulfametoxazol, rifampicina y ketoconazol (Singhal T, et al: *Pediatr Infect Dis J* 20:623, 2001), y en un enfermo de SIDA con fluconazol, sulfadiazina y pirimetamina combinados con resección quirúrgica de la lesión del SNC (Seijo Martinez M, et al: *J Clin Microbiol* 38:3892, 2000). Se ha tratado con éxito una infección cutánea diseminada en un enfermo inmunodeficiente con pentamidina isetonato por vía intravenosa, clorhexidina tópica y ketoconazol 2% en crema, seguidos por itraconazol oral (Slater CA, et al: *N Engl J Med* 331:85, 1994).

^{9b}Una ameba leptomixida de vida libre que produce enfermedad subaguda granulomatosa mortal del SNC. Varios casos de encefalitis por *Balamuthia* han sido tratados con éxito con flucitosina, pentamidina, fluconazol y sulfadiazina más azitromicina o claritromicina (también se han utilizado fenotiazinas) combinadas con resección quirúrgica de las lesiones del SNC (Deetz TR, et al: *Clin Infect Dis* 37:1304, 2003; Jung S, et al: *Arch Pathol Lab Med* 128:466, 2004). Los casos publicados y los datos *in vitro* sugieren que la miltefosina puede tener algo de actividad antiamebiana (Aichelburg AC, et al: *Emerg Infect Dis* 14:1743, 2008; Martinez DY, et al: *Clin Infect Dis* 51:e7, 2010; Schuster FL, et al: *J Eukaryot Microbiol* 2006; 53:121). La miltefosina ahora está disponible comercialmente. Contactar con los CDC y la Agencia de Sustancias Tóxicas y Enfermedades en el 1-770-488-7100 o 1-800-232-4636 (número principal) para asistencia en el tratamiento.

¹⁰Una ameba de vida libre no conocida anteriormente como patógena en humanos. Se ha tratado satisfactoriamente con azitromicina, pentamidina vía intravenosa, itraconazol y flucitosina, junto con resección quirúrgica de la lesión del SNC (Gelman BB, et al: *J Neuropathol Exp Neurol* 62:990, 2003).

¹¹Datos limitados en niños menores de 2 años, pero se ha utilizado con éxito en el tratamiento de la larva migratoria cutánea en niños de tan solo 8 meses a una dosis de 200 mg al día durante 3 días (Black MD, et al: *Australas J Dermatol* 51:281-284, 2010). La OMS también recomienda albendazol en niños menores de 2 años para el tratamiento de las teniasis, estrongiloidiasis, filariasis, anquilostomas, vermes redondos, lombrices intestinales y oxiuros.

¹²Datos limitados en niños menores de 2 años.

¹³La mayoría de los enfermos tiene un curso autolimitado y se recupera por completo. Los analgésicos, los corticoides y la extracción cuidadosa de LCR a intervalos frecuentes pueden aliviar los síntomas de aumento de la presión intracraneal (Lo Re V III, Gluckman, SJ: *Am J Med* 114:217, 2003). Ningún fármaco vermífugo ha resultado eficaz, y algunos enfermos han empeorado con el tratamiento (Slom TJ, et al: *N Engl J Med* 346:668, 2002). El mebendazol o el albendazol más un corticoide pareció acortar el curso de la infección (Sawanyawisuth K, Sawanyawisuth K: *Trans R Soc Trop Med Hyg* 102:990, 2008; Chotmongkol V, et al: *Am J Trop Med Hyg* 81:443, 2009).

¹⁴(Repiso Ortega A, et al: *Gastroenterol Hepatol* 26:341, 2003.) Se ha informado del tratamiento satisfactorio con albendazol de un enfermo con anisakiasis (Moore DA, et al: *Lancet* 360:54, 2002).

Tabla 305.1 Medicamentos para las infecciones parasitarias (cont.)

INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
<i>Balamuthia mandrillaris</i> , véase Meningoencefalitis amebiana primaria			
Balantidiasis (<i>Balantidium coli</i>)			
Fármaco de elección:	Tetraciclina ^{7,16}	500 mg v.o. cada 6 horas × 10 días	<8 años: no indicada ≥8 años: 10 mg/kg (máx. 500 mg) v.o. cuatro veces × 10 días
Alternativas:	Metronidazol ⁷	750 mg v.o. cada 8 horas × 5 días	35-50 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 5 días
	Yodoquinol ^{2,7}	650 mg v.o. cada 8 horas × 20 días	30-40 mg/kg al día (máx. 2 g) v.o. en 3 dosis × 20 días
o	Nitazoxanida ^{4,7}	500 mg v.o. cada 12 horas × 3 días	1-3 años: 100 mg v.o. dos veces al día × 3 días 4-11 años: 200 mg v.o. dos veces al día × 3 días +12 años: véase dosis de adulto
Bailisascariasis (<i>Baylisascaris procyonis</i>)			
Fármaco de elección:	Albendazol ^{7,17}	400 mg v.o. cada 12 horas × 10-20 días	<10 kg/2 años: 25-50 mg/kg/día v.o. en 1-2 dosis × 10-20 días ¹¹ ≥2 años: 25-50 mg/kg/día v.o. en 1-2 dosis × 10-20 días
Infección por <i>Blastocystis hominis</i>			
Fármaco de elección:	Véase la nota ¹⁸		
Capilariasis (<i>Capillaria philippinensis</i>)			
Fármaco de elección:	Mebendazol ⁷	200 mg v.o. cada 12 horas × 20 días	200 mg v.o. dos veces al día × 20 días ¹²
Alternativa:	Albendazol ⁷	400 mg v.o. al día × 10 días	<10 kg/2 años: ¹¹ ≥2 años: véase dosis de adulto
Enfermedad de Chagas, véase Tripanosomiasis			
<i>Clonorchis sinensis</i> , véase Infestación por duelas			
Criptosporidiosis (<i>Cryptosporidium parvum</i>)			
Inmunocompetentes			
Fármaco de elección:	Nitazoxanida ⁴	500 mg v.o. cada 12 horas × 3 días	1-3 años: 100 mg v.o. cada 12 horas × 3 días 4-11 años: 200 mg v.o. cada 12 horas × 3 días +12 años: véase dosis de adulto
Infectados por VIH			
Fármaco de elección:	Véase la nota ¹⁹		

¹⁵Se ha utilizado la exanguinotransfusión en pacientes muy graves y en aquellos con elevada (>10%) parasitemia (Hatcher JC, et al: *Clin Infect Dis* 32:1117, 2001). En pacientes gravemente enfermos, el tratamiento preferido es la clindamicina y la quinina. En pacientes no demasiado graves, el tratamiento combinado con atovacuona y azitromicina fue tan eficaz como aquel con clindamicina y quinina, y podría ser mejor tolerado (Krause PJ, et al: *N Engl J Med* 343:1454, 2000). Los pacientes muy inmunodeprimidos deberían recibir tratamiento durante 6 semanas como mínimo y al menos 2 semanas después del último frotis positivo (Krause PJ, et al: *Clin Infect Dis* 46:370, 2008). Se han empleado dosis altas de azitromicina (600-1.000 mg) combinadas con atovacuona para tratar a los pacientes inmunodeprimidos (Weiss LM, et al: *N Engl J Med* 344:773, 2001). Se ha descrito resistencia a la atovacuona más azitromicina en pacientes inmunodeprimidos tratados con un solo ciclo subcurativo de este régimen (Wormser GP, et al: *Clin Infect Dis* 50:381, 2010). La mayoría de los pacientes asintomáticos no necesitan tratamiento a menos que la parasitemia persista durante más de 3 meses (Wormser GP, et al: *Clin Infect Dis* 43:1089-1134, 2006).

¹⁶El uso de tetraciclinas está contraindicado o en el embarazo y en niños menores de 8 años.

¹⁷No se ha demostrado la eficacia de ningún fármaco de forma constante. La combinación de albendazol a 37 mg/kg v.o. y dosis altas de esteroides se ha empleado con buenos resultados (Peters JM, et al: *Pediatrics* 129:e806, 2012; Haider S: *Emerg Infect Dis* 18:347, 2012). El tratamiento con albendazol 25 mg/kg al día v.o. durante 20 días iniciado lo antes posible (hasta 3 días tras la potencial infección) podría evitar la aparición de enfermedad clínica y se recomienda en niños con exposición conocida, como la ingestión de heces de mapache o de tierra contaminada (Murray WJ, Kazacos KR: *Clin Infect Dis* 39:1484, 2004). Si no estuviera disponible el albendazol, podría tratarse con mebendazol, levamisol o ivermectina. La bailisascariasis ocular se ha tratado satisfactoriamente con terapia de fotocoagulación con láser para destruir las larvas intrarretinianas.

¹⁸La importancia clínica de estos organismos es discutible; se ha observado eficacia con metronidazol, 750 mg cada 8 horas durante 10 días; yodoquinol, 650 mg cada 8 horas durante 20 días; o trimetoprima-sulfametoxazol, un comprimido de LM cada 12 horas durante 7 días (Stenzel DJ, Borenham, PFL: *Clin Microbiol Rev* 9:563, 1996; Ok UZ, et al: *Am J Gastroenterol* 94:3245, 1999). Puede ser habitual la resistencia a metronidazol (Haresh K, et al: *Trop Med Int Health* 4:274, 1999). La nitazoxanida ha sido eficaz en niños (Diaz E, et al: *Am J Trop Med Hyg* 68:384, 2003).

¹⁹No se ha mostrado de forma consistente que la nitazoxanida sea superior a placebo en pacientes infectados por VIH (Amadi B, et al: *Lancet* 360:1375, 2002). En los enfermos infectados por VIH, la base de la terapia es el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA). Se puede probar la nitazoxanida, 500-1.000 mg durante 14 días; la paromomicina, 500 mg cuatro veces al día durante 14-21 días; o una combinación de paromomicina y azitromicina para reducir la diarrea y la malabsorción recalcitrante de los fármacos antimicrobianos, que puede producirse en la criptosporidiosis crónica (Pantenburg B, et al: *Expert Rev Anti Infect Ther* 7:385, 2009).

(Continúa)

Tabla 305.1 Medicamentos para las infecciones parasitarias (cont.)

INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
Larva cutánea migratoria (<i>Ancylostoma braziliense</i>, <i>A. caninum</i>, anquilostoma en perro y gato, erupción progresiva)			
Fármaco de elección:	Albendazol ^{7,20}	400 mg v.o. al día × 3-7 días	<10 kg/2 años: 200 mg v.o. al día × 3 días ¹¹ ≥2 años: véase dosis de adulto
o	Ivermectina ⁷	200 µg/kg v.o. al día × 1-2 días	<15 kg: no indicada ≥15 kg: véase dosis de adulto
Alternativa:	Tiabendazol	Aplicar tópicamente cada 8 horas × 7 días	Aplicar tópicamente tres veces al día × 7 días
Ciclosporiasis (<i>Cyclospora cayetanensis</i>)			
Fármaco de elección:	Trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) ^{7,21}	160 mg de TMP/800 mg de SMX (un comprimido de LM) v.o. cada 12 horas × 7-10 días	4-5 mg/kg TMP (máx. 160 mg) v.o. dos veces al día × 7-10 días
Cisticercosis, véase Infección por cestodos			
Cistoisporiasis (<i>Cystoisospora belli</i>, denominada antes <i>Isospora</i>)			
Fármaco de elección:	Trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) ⁷	160 mg de TMP/800 mg de SMX (un comprimido de LM) v.o. cada 12 horas × 10 días	4-5 mg/kg TMP (máx. 160 mg) v.o. dos veces al día × 10 días
Alternativa:	Pirimetamina más leucovorina	50-75 mg v.o. cada 12 horas × 10 días 10-25 mg v.o. al día × 10 días	— —
o	Ciprofloxacina ⁷	500 mg v.o. cada 12 horas × 7-10 días	—
Infección por <i>Dientamoeba fragilis</i>²²			
	Paromomicina ⁷	25-35 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 7 días	25-35 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 7 días
o	Yodoquinol ²	650 mg v.o. cada 8 horas × 20 días	30-40 mg/kg al día v.o. (máx. 2 g) en 3 dosis × 20 días
o	Metronidazol ⁷	500-750 mg v.o. cada 8 horas × 10 días	35-50 mg/kg al día en 3 dosis × 10 días
<i>Diphyllobothrium latum</i>, véase Infección por tenia			
Infección por <i>Dracunculus medinensis</i> (gusano de Guinea)			
Fármaco de elección:	Extracción mecánica lenta del gusano ²³		
<i>Equinococcus</i>, véase Infección por tenia			
<i>Entamoeba histolytica</i>, véase Amebiasis			
Infección por <i>Enterobius vermicularis</i> (lombriz intestinal)²⁴			
Fármaco de elección:	Albendazol ⁷	400 mg v.o. en dosis única; repetir en 2 semanas	<10 kg/2 años: 200 mg v.o. en dosis única; repetir en 2 semanas ¹¹ ≥2 años: véase dosis de adulto
o	Mebendazol	100 mg v.o. en dosis única; repetir en 3 semanas	100 mg v.o. en dosis única; repetir en 3 semanas ¹²
o	Pamoato de pirantel	11 mg/kg base v.o. en dosis única (máx. 1 g); repetir en 2 semanas	11 mg/kg base v.o. en dosis única (máx. 1 g); repetir en 2 semanas
<i>Fasciola hepatica</i>, véase Infestación por duelas			
Filariasis²⁵			

²⁰Albanese G, et al: *Int J Dermatol* 40:67, 2001.²¹Pacientes infectados con VIH pueden necesitar dosis más altas y mantenimiento a largo plazo (Kansouzidou A, et al: *J Trav Med* 11:61, 2004).²²Norberg A, et al: *Clin Microbiol Infect* 9:65, 2003.²³El tratamiento de elección consiste en la lenta extracción del gusano junto con el cuidado de la herida (MMWR Morbid Mortal Wkly Rep 2011; 60:1450). Pueden encontrarse las instrucciones en <https://www.cdc.gov/parasites/guineaworm/treatment.html>. Un tratamiento de 10 días con metronidazol, 250 mg cada 8 horas en adultos, y 25 mg/kg al día en tres dosis en niños, no es curativo, pero disminuye la inflamación y facilita la extracción del gusano. Se ha descrito que el mebendazol, 400-800 mg/día durante 6 días, mata al gusano directamente.²⁴Como habitualmente se infectan todos los miembros de la familia, se recomienda el tratamiento de todos los familiares.²⁵Para disminuir las reacciones alérgicas secundarias a la muerte de las microfilarias durante el tratamiento de las infestaciones por filarias, puede ser necesario administrar antihistamínicos o corticoides, especialmente en las producidas por *Loa loa*. Las bacterias endosimbióticas *Wolbachia* pueden desempeñar un importante papel en el desarrollo de las filarias y en la respuesta del huésped, y constituir una nueva diana terapéutica. El tratamiento con doxiciclina, 100 o 200 mg/día durante 4-6 semanas, en las filariasis linfáticas y en la oncocercosis tiene como consecuencia una considerable disminución de *Wolbachia*, con el subsiguiente bloqueo de la producción de microfilarias y la ausencia de estas cuando se realizó un seguimiento del enfermo durante 24 meses después del tratamiento (Hoerauf A, et al: *Med Microbiol Immunol* 192:211, 2003; Hoerauf A, et al: *BMJ* 326:207, 2003).

Tabla 305.1 Medicamentos para las infecciones parasitarias (cont.)

INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
Filariasis linfática (<i>Wuchereria bancrofti</i>, <i>Brugia malayi</i> y <i>Brugia timori</i>)			
Fármaco de elección ²⁶ :	Dietilcarbamazina ^{27,28}	6 mg/kg una vez o 6 mg/kg v.o. en 3 dosis × 12 días ²⁹	<18 meses: no indicado ≥18 meses: véase dosis de adulto
<i>Loa loa</i>			
<8.000 microfilarias/ml ²⁸			
Fármaco de elección:	Dietilcarbamazina ^{27,28}	9 mg/kg v.o. en 3 dosis × 14 días ²⁹	<18 meses: no indicado ≥18 meses: véase dosis de adulto
Alternativa:	Albendazol ²⁷	200 mg v.o. cada 12 horas × 21 días	<10 kg/2 años: ¹¹ ≥2 años: véase dosis de adulto
≥8.000 microfilarias/ml ^{28,30}			
Tratamiento de elección:	Aféresis		
o	Albendazol ²⁷	200 mg v.o. cada 12 horas × 21 días	<10 kg/2 años: ¹¹ ≥2 años: véase dosis de adulto
Cualquiera seguido de:	Dietilcarbamacina ^{27,28}	8-10 mg/kg v.o. en 3 dosis × 21 días ²⁹	<18 meses: no indicado ≥18 meses: véase dosis de adulto
<i>Mansonella ozzardi</i>			
Fármaco de elección:	Véase la nota ³¹		
<i>Mansonella perstans</i>			
Fármaco de elección:	Doxiciclina ^{7,16,32}	100 mg v.o. cada 12 horas × 6 semanas	4 mg/kg al día v.o. en 2 dosis × 6 semanas
<i>Mansonella streptocerca</i>³³			
Fármaco de elección:	Dietilcarbamazina	6 mg/kg al día v.o. × 14 días	6 mg/kg al día v.o. × 14 días
o	Ivermectina ⁷	150 µg/kg al día v.o. en dosis única	<15 kg: no indicada ≥15 kg: véase dosis de adulto
Eosinofilia pulmonar tropical (EPT)³⁴			
Fármaco de elección:	Dietilcarbamazina ²⁷	6 mg/kg una vez o 6 mg/kg v.o. en 3 dosis × 14-21 días ²⁶	<18 meses: no indicado ≥18 meses: véase dosis de adulto
<i>Onchocerca volvulus</i> (ceguera de los ríos)			
Fármaco de elección:	Ivermectina ³⁵	150 µg/kg v.o. en dosis única, repetir cada 6-12 meses hasta que esté asintomático	<15 kg: no indicada ≥15 kg: véase dosis de adulto

²⁶La mayoría de los síntomas están producidos por el gusano adulto. Una combinación en dosis única de albendazol (400 mg) con ivermectina (200 µg/kg) o dietilcarbamazina (6 mg/kg) es eficaz para la reducción o la supresión de microfilarias de *Wuchereria bancrofti*, pero no elimina las formas adultas (Addiss D, et al: *Cochrane Database Syst Rev* (1):CD003753, 2004).

²⁷Este fármaco no está aprobado por la FDA y no está comercialmente disponible, pero sí lo está bajo aplicación de IND a través del servicio de farmacología de los CDC (Servicio de Farmacología, División de Recursos Científicos de los CDC, teléfono 1-404-639-3670).

²⁸La dietilcarbamazina está contraindicada en pacientes con *Onchocerca volvulus*, debido al riesgo de reacción de Mazzotti potencialmente mortal, y en enfermos con infección por *Loa loa* y con niveles de filaremia iguales o superiores a 8.000 mm³, debido al riesgo de encefalopatía e insuficiencia renal. Algunos expertos usan un nivel de corte igual o superior a 2.500 mm³.

²⁹Para enfermos con microfilarias en sangre, consultores del *Medical Letter* recomiendan comenzar con dosis más bajas que seguirán subiendo progresivamente: el día 1, 50 mg; el día 2, 50 mg cada 8 horas; el día 3, 100 mg cada 8 horas; del día 4 al 14, 6 mg/kg en tres dosis (para *Loa loa* del día 4 al 14, 9 mg/kg en tres dosis). Los regímenes multidosis han mostrado que proporcionan una reducción más rápida de las microfilarias que la dietilcarbamazina en dosis únicas, pero los niveles de microfilarias son similares 6-12 meses después del tratamiento (Andrade LD, et al: *Trans R Soc Trop Med Hyg* 89:319, 1995; Simonsen PE, et al: *Am J Trop Med Hyg* 53:267, 1995). En áreas endémicas se utiliza una dosis única de 6 mg/kg para el tratamiento masivo de la población (Figueredo-Silva J, et al: *Trans R Soc Trop Med Hyg* 90:192, 1996; Noroes J, et al: *Trans R Soc Trop Med Hyg* 91:78, 1997).

³⁰En infecciones intensas con *Loa loa*, la rápida destrucción de las microfilarias puede provocar encefalopatía. Se ha descrito que la aféresis es eficaz para disminuir el número de microfilarias en enfermos muy infectados con *Loa loa* (Ottesen EA: *Infect Dis Clin North Am* 7:619, 1993). Para reducir la microfilaremia también se han utilizado albendazol o ivermectina; se suele preferir el albendazol por su inicio más lento de acción y menor riesgo de encefalopatía (Klion AD, et al: *J Infect Dis* 168:202, 1993; Kombila M, et al: *Am J Trop Med Hyg* 58:458, 1998). El albendazol puede ser útil para el tratamiento de la loasis cuando la dietilcarbamazina es ineficaz o no puede ser utilizada, pero pueden ser necesarios cursos repetidos (Klion AD, et al: *Clin Infect Dis* 29:680, 1999). Para la prevención de loasis se ha recomendado dietilcarbamazina, 300 mg a la semana (Nutmán TB, et al: *N Engl J Med* 319:752, 1988).

³¹La dietilcarbamazina no tiene efecto. La ivermectina 200 µg/kg en dosis única ha sido eficaz.

³²Para cepas que lleven la bacteria *Wolbachia* se prefiere la doxiciclina. En cepas que no llevan *Wolbachia* se ha utilizado con éxito el tratamiento combinado con dietilcarbamacina y mebendazol y la monoterapia con mebendazol. Las evidencias son limitadas y el tratamiento óptimo desconocido. La ivermectina y el albendazol parecen no ser eficaces.

³³La dietilcarbamazina es potencialmente curativa por su actividad tanto contra los gusanos adultos como contra las microfilarias. La ivermectina es solo activa contra las microfilarias. (*The Medical Letter: Drugs for parasitic infections*, vol 11, 2013.)

³⁴Se produce recidiva que puede tratarse con dietilcarbamazina.

³⁵El tratamiento anual con ivermectina, 150 µg/kg, puede evitar la aparición de ceguera secundaria a oncocercosis ocular (Mabey D, et al: *Ophthalmology* 103:1001, 1996). La ivermectina mata solo las microfilarias, pero no los gusanos adultos; están apareciendo evidencias que sugieren que la doxiciclina es eficaz a la hora de matar gusanos adultos y de esterilizar a las hembras. El protocolo recomendado por los CDC es doxiciclina, 100-200 mg v.o. al día durante 6 semanas comenzando 1 semana después de una dosis de ivermectina utilizada para reducir la carga de microfilarias. La dietilcarbamacina y la suramina han sido usadas anteriormente en el tratamiento de esta enfermedad, pero no se deberían seguir empleando debido a la disponibilidad de tratamientos menos tóxicos.

(Continúa)

Tabla 305.1 Medicamentos para las infecciones parasitarias (cont.)

INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
Duelas, hermafroditas, infestación			
<i>Clonorchis sinensis</i> (duela hepática china)			
Fármaco de elección:	Prazicuantel	25 mg/kg v.o. cada 8 horas × 2 días	25 mg/kg v.o. tres veces al día × 2 días ³⁶
o	Albendazol ⁷	10 mg/kg v.o. × 7 días	<10 kg/2 años: ¹¹ ≥2 años: véase dosis de adulto
<i>Fasciola hepatica</i> (duela hepática de ovejas)			
Fármaco de elección:	Triclabendazol ^{7,37,38}	10 mg/kg v.o. una o dos veces	10 mg/kg v.o. una o dos veces
Alternativa:	Nitazoxanida ⁷	500 mg v.o. dos veces al día × 7 días	1-3 años: 100 mg v.o. cada 12 horas 4-11 años: 200 mg v.o. cada 12 horas ≥12 años: véase dosis de adulto
o	Bitionol ^{3,7}	30-50 mg/kg v.o. en días alternos × 10-15 dosis	30-50 mg/kg v.o. en días alternos × 10-15 dosis
<i>Fasciolopsis buski</i> , <i>Heterophyes heterophyes</i> y <i>Metagonimus yokogawai</i> (trematodos intestinales)			
Fármaco de elección:	Prazicuantel ⁷	25 mg/kg v.o. cada 8 horas × 1 día	25 mg/kg v.o. tres veces al día × 1 día ³⁶
<i>Metorchis conjunctus</i> (duela hepática de Norteamérica) ³⁹			
Fármaco de elección:	Prazicuantel ⁷	25 mg/kg v.o. cada 8 horas × 1 día	25 mg/kg v.o. tres veces al día × 1 día ³⁶
<i>Nanophyetus salmincola</i>			
Fármaco de elección:	Prazicuantel ⁷	20 mg/kg v.o. cada 8 horas × 1 día	20 mg/kg v.o. tres veces al día × 1 día ³⁶
<i>Opisthorchis viverrini</i> (duela hepática del sudeste asiático), <i>O. felinus</i> (duela hepática del gato)			
Fármaco de elección:	Prazicuantel	25 mg/kg v.o. cada 8 horas × 2 días	25 mg/kg v.o. tres veces al día × 2 días ³⁶
o	Albendazol ⁷	10 mg/kg al día v.o. × 7 días	<10 kg/2 años: ¹¹ ≥2 años: véase dosis de adulto
<i>Paragonimus westermani</i> (duela pulmonar)			
Fármaco de elección:	Prazicuantel ⁷	25 mg/kg v.o. cada 8 horas × 2 días	25 mg/kg v.o. tres veces al día × 2 días ³⁶
o	Triclabendazol ^{7,40}	10 mg/kg v.o. cada 12 horas × 1 día o 5 mg/kg diarios × 3 días	10 mg/kg v.o. dos veces al día × 1 día o 5 mg/kg diarios × 3 días
o	Bitionol ^{3,7}	30-50 mg/kg v.o. en días alternos × 10-15 dosis	30-50 mg/kg v.o. en días alternos × 10-15 dosis
Giardiasis (<i>Giardia intestinalis</i>, <i>duodenalis</i> o <i>lamblia</i>)			
Fármaco de elección:	Metronidazol ⁷	250 mg v.o. cada 8 horas × 5 días	5 mg/kg (máx. 250 mg) v.o. tres veces al día × 5 días
o	Nitazoxanida ⁵	500 mg v.o. cada 12 horas × 3 días	1-3 años: 100 mg v.o. cada 12 horas × 3 días 4-11 años: 200 mg v.o. cada 12 horas × 3 días +12 años: véase dosis de adulto
o	Tinidazol ⁴	2 g v.o. en dosis única	50 mg/kg v.o. en dosis única (máx. 2 g)
Alternativas ⁴¹ :	Paromomicina ^{7,42}	25-35 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 7 días	25-35 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 7 días
o			
o	Furazolidona ³	100 mg v.o. cada 6 horas × 7-10 días	6 mg/kg v.o. en 4 dosis × 7-10 días
	Quinacrina ²	100 mg v.o. cada 8 horas × 5 días	2 mg/kg v.o. tres veces al día × 5 días (máx. 300 mg/día)

³⁶Los datos de la seguridad en niños menores de 4 años son limitados, pero han sido utilizados en masa en campañas de prevención sin que se hayan descrito efectos adversos.

³⁷Al contrario que en las infestaciones por otras duelas, la infección por *Fasciola hepatica* puede no responder al prazicuantel. El triclabendazol puede ser seguro y eficaz, pero solo se dispone de datos muy limitados (Graham CS, et al: *Clin Infect Dis* 33:1, 2001). En Estados Unidos, el fármaco no está aprobado por la FDA y todavía no está disponible comercialmente. No obstante, está disponible para los médicos con licencia en Estados Unidos a través del Servicio de Farmacología de los CDC, bajo un protocolo especial, que requiere que tanto la FDA como los CDC estén de acuerdo en que el fármaco está indicado para el tratamiento del paciente en particular. Se puede contactar con el servicio de farmacología de los CDC, División de Recursos Científicos, en el 1-404-639-3670. Está disponible en Victoria Pharmacy, Zúrich, Suiza (www.pharmaworld.com). Debe administrarse con alimentos para una mejor absorción. Un único estudio ha encontrado que la nitazoxanida presenta una limitada eficacia para el tratamiento de la fascioliasis en adultos y niños (Favennec L, et al: *Aliment Pharmacol Ther* 17:265, 2003).

³⁸Richter J, et al: *Curr Treat Option Infect Dis* 4:313, 2002.

³⁹MacLean JD, et al: *Lancet* 347:154, 1996.

⁴⁰El triclabendazol podría ser eficaz en dosis de 5 mg/kg una vez al día durante 3 días, o de 10 mg/kg dos veces al día durante 1 día (Calvopiña M, et al: *Trans R Soc Trop Med Hyg* 92:566, 1998). En Estados Unidos, el fármaco no está aprobado por la FDA y todavía no está disponible comercialmente. No obstante, está disponible para los médicos con licencia en Estados Unidos a través del Servicio de Farmacología de los CDC, bajo un protocolo especial, que requiere que tanto la FDA como los CDC estén de acuerdo en que el fármaco está indicado para el tratamiento del paciente en particular. Se puede contactar con el Servicio de Farmacología de los CDC, División de Recursos Científicos, en el 1-404-639-3670. Ahora el fármaco está disponible en Victoria Pharmacy, Zúrich, Suiza (teléfono: 41 43 344 60 60; fax: 41 43 344 60 69; <http://www.pharmaworld.com>; correo electrónico: info@pharmaworld.com).

⁴¹El albendazol, 400 mg diarios durante 5 días, solo o en combinación con metronidazol, también puede ser eficaz (Hall A, Nahar Q: *Trans R Soc Trop Med Hyg* 87:84, 1993; Dutta AK, et al: *Indian J Pediatr* 61:689, 1994; Cacopardo B, et al: *Clin Ter* 146:761, 1995). El tratamiento combinado con dosis estándar de metronidazol y quinacrina durante 3 semanas ha sido eficaz en un pequeño número de infecciones refractarias (Nash TE, et al: *Clin Infect Dis* 33:22, 2001). En un estudio, la nitazoxanida fue utilizada satisfactoriamente en dosis elevadas para tratar un caso de *Giardia* resistente a metronidazol y albendazol (Abboud P, et al: *Clin Infect Dis* 32:1792, 2001).

⁴²No se absorbe; puede ser útil para el tratamiento de la giardiasis durante el embarazo.

Tabla 305.1 Medicamentos para las infecciones parasitarias (cont.)

INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
Gnathostomiasis (<i>Gnathostoma spinigerum</i>)			
Tratamiento de elección ⁴³ :	Albendazol ⁷	400 mg v.o. cada 12 horas × 21 días	<10 kg/2 años: ¹¹ ≥2 años: véase dosis de adulto
o	Ivermectina ⁷	200 µg/kg al día v.o. × 2 días	<15 kg: no indicada ≥15 kg: véase dosis de adulto
±	Extirpación quirúrgica		
Gongylonemiasis (<i>Gongylonema</i> sp.)⁴⁴			
Tratamiento de elección:	Extirpación quirúrgica		
o	Albendazol ⁷	400 mg al día v.o. × 3 días	10 mg/kg al día v.o. × 3 días
Anquilostomiasis (<i>Ancylostoma duodenale</i> y <i>Necator americanus</i>)			
Fármaco de elección:	Albendazol ⁷	400 mg v.o. en dosis única	<10 kg/2 años: ¹¹ ≥2 años: véase dosis de adulto
O	Mebendazol	100 mg v.o. cada 12 horas × 3 días o 500 mg en dosis única	100 mg v.o. dos veces al día × 3 días o 500 mg en dosis única ¹²
O	Pamoato de pirantel ⁷	11 mg/kg (máx. 1 g) v.o. × 3 días	11 mg/kg (máx. 1 g) v.o. × 3 días
Quiste hidatídico, véase Infección por tenia			
<i>Hymenolepis nana</i>, véase Infección por tenia			
Infección por <i>Leishmania</i>⁴⁵			
Visceral⁴⁶			
Fármaco de elección:	Anfotericina B liposomal ^{47,48}	3 mg/kg al día i.v. días 1-5, 14 y 21 (dosis total 21 mg/kg)	3 mg/kg al día i.v. días 1-5, 14 y 21 (dosis total 21 mg/kg)
o	Miltefosina ⁴⁹	30-44 kg: 50 mg v.o. cada 12 horas × 28 días ≥45 kg: 50 mg v.o. cada 8 horas × 28 días	<12 años: 2,5 mg/kg al día × 28 días ⁷ 12 años: véase dosis de adulto
o	Estibogluconato sódico ^{27,50}	20 mg/kg al día i.v. o i.m. × 28 días	20 mg/kg al día i.v. o i.m. × 28 días
o	Anfotericina B deoxicolato ⁷	1 mg/kg i.v. al día o cada 2 días durante 15-20 dosis	1 mg/kg i.v. al día o cada 2 días i.v. durante 15-20 dosis
Alternativa:	Antimoniato de meglumina ^{3,50}	20 mg de antimonio pentavalente/kg al día i.v. o i.m. × 28 días	20 mg de antimonio pentavalente/kg al día i.v. o i.m. × 28 días
o	Pentamidina ⁷	4 mg/kg i.v. o i.m. diarios o cada 2 días durante 15-30 dosis	4 mg/kg i.v. o i.m. diarios o cada 2 días durante 15-30 dosis
Cutánea^{51,52}			
Fármaco de elección:	Estibogluconato sódico ^{27,50}	20 mg/kg al día i.v. o i.m. × 20 días	20 mg/kg al día i.v. o i.m. × 20 días
o	Anfotericina B liposomal ⁷	3 mg/kg al día i.v. días 1-5, y 10 o 1-7 (dosis total 18-21 mg/kg)	3 mg/kg al día i.v. días 1-5, y 10 o 1-7 (dosis total 18-21 mg/kg)
o	Anfotericina B deoxicolato ⁷	0,5-1 mg/kg i.v. diario o cada dos días (dosis total 15-30 mg/kg)	0,5-1 mg/kg i.v. diario o cada dos días (dosis total 15-30 mg/kg)
o	Miltefosina ⁴⁹	30-44 kg: 50 mg v.o. cada 12 horas × 28 días ≥45 kg: 50 mg v.o. cada 8 horas × 28 días	<12 años: 2,5 mg/kg al día × 28 días ⁷ 12 años: véase dosis de adulto

⁴³De Gorgolas M, et al: *J Travel Med* 10:358, 2003. Todos los enfermos deberían tratarse con alguna medicación, independientemente de si se va a realizar o no cirugía.

⁴⁴Eberhard ML, Busillo C: *Am J Trop Med Hyg* 61:51, 1999; Wilson ME, et al: *Clin Infect Dis* 32:1378, 2001.

⁴⁵Se recomienda consultar con médicos expertos en el tratamiento de esta enfermedad. Para aumentar al máximo la eficacia y reducir la toxicidad, se debería individualizar la elección del fármaco, la dosis y la duración del tratamiento en función de la región en la que se contrajo la enfermedad, la especie que probablemente produjo la infección, el número, la importancia y la localización de las lesiones y los factores del huésped, así como la situación inmunitaria (Murray, HW: *Lancet* 366:1561, 2005; Aronson N, et al: *Clin Infect Dis* 63:202, 2016). Algunos de los fármacos y regímenes enumerados solo son eficaces frente a determinadas cepas/especies de *Leishmania* y en determinadas regiones del mundo (Sundar S, Chakravarty J: *Expert Opin Pharmacother* 14:53, 2013).

⁴⁶La infección visceral se debe, la mayoría de las veces, a las especies del Viejo Mundo *Leishmania donovani* (kala-azar) y *Leishmania infantum*, y a la especie *Leishmania chagasi* del Nuevo Mundo. La duración del tratamiento puede variar dependiendo de los síntomas, de la situación inmunitaria del huésped, de las especies y del área geográfica donde se adquirió la infección. La anfotericina B liposomal es el tratamiento de elección en las recomendaciones para leishmaniasis en pacientes con SIDA (Aronson N, et al: *Clin Infect Dis* 63:202, 2016).

⁴⁷Se han utilizado tres formulaciones lipídicas de anfotericina B en el tratamiento de la leishmaniasis visceral. Ampliamente apoyada por ensayos clínicos, la FDA aprobó la anfotericina B para el tratamiento de la leishmaniasis visceral en pacientes con infecciones por *Leishmania infantum* (Meyerhoff A: *Clin Infect Dis* 28:42, 1999). El complejo lipídico de anfotericina B y la anfotericina B colesteryl sulfato también se han empleado con buenos resultados, pero la FDA los considera de investigación.

⁴⁸El protocolo de dosificación aprobado por la FDA para pacientes inmunodeprimidos (p. ej., infección por VIH) es de 4 mg/kg/día los días 1-5, y 4 mg/kg/día los días 10, 17, 24, 31 y 38. El índice de recaídas es alto; puede estar indicado el tratamiento de mantenimiento, aunque no existe consenso sobre la dosis y la duración (Russo R, Nigro LC, Minniti S, et al: Visceral leishmaniasis in HIV infected patients: treatment with high dose liposomal amphotericin B [AmBisome], *J Infect* 32:133-137, 1996).

⁴⁹Para el tratamiento del kala-azar en adultos en India, la miltefosina oral, 100 mg/día (~205 mg/kg/día) durante 3-4 semanas, tuvo una eficacia del 97% después de 6 meses (Jha TK, et al: *N Engl J Med* 341:1795, 1999; Sangraula J, et al: *J Assoc Physicians India* 51:686, 2003). Son frecuentes los efectos adversos GI, y el fármaco está contraindicado en gestantes. La dosis de la miltefosina en un ensayo fuera de registro en niños en India fue de 2,5 mg/kg/día durante 28 días (Bhattacharya SK, et al: *Clin Infect Dis* 38:217, 2004). La miltefosina ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento de la leishmaniasis debido a *Leishmania donovani*; leishmaniasis cutánea debida a *L. braziliensis*, *L. guyanensis* y *L. panamensis*; y en leishmaniasis mucosa debida a *L. braziliensis* desde 2014, y ahora está disponible comercialmente.

(Continúa)

Tabla 305.1 Medicamentos para las infecciones parasitarias (cont.)

INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
Alternativas:	Antimoniato de meglumina ^{3,50}	20 mg de antimonio pentavalente/kg al día i.v. o i.m. × 20 días	20 mg de antimonio pentavalente/kg al día i.v. o i.m. × 20 días
o	Pentamidina ^{7,53}	3-4 mg/kg i.v. o i.m. días alternos × 3-4 dosis	2-3 mg/kg i.v. o i.m. diarios o días alternos × 4-7 dosis
o	Paromomicina ^{7,54}	Tópico dos veces por día × 10-20 días	Tópico dos veces por día × 10-20 días
o	Ketoconazol ⁷	600 mg diarios × 28 días	
o	Fluconazol ⁷	200 mg diarios × 6 semanas	
o	Tratamiento local, incluyendo crioterapia, termoterapia, Sb ^v intralesión, paromomicina tópica, terapia fotodinámica o láser		
De las mucosas^{54,55}			
Fármaco de elección:	Estibogluconato sódico ^{27,50}	20 mg/kg al día i.v. o i.m. × 28 días	20 mg/kg al día i.v. o i.m. × 28 días
o	Anfotericina B liposomal ⁷	3 mg/kg al día i.v. × 10 días o 4 mg/kg los días 1-5, 10, 17 y 24, 31 y 38 (dosis total 20-60 mg/kg)	2-4 mg/kg al día i.v. × 10 días o 4 mg/kg los días 1-5, 10, 17, 24, 31 y 38 (dosis total 20-60 mg/kg)
o	Anfotericina B deoxicolato ⁷	0,5-1 mg/kg i.v. diario o cada 2 días (dosis total 20-45 mg/kg)	0,5-1 mg/kg i.v. diario o cada 2 días (dosis total 20-45 mg/kg)
o	Miltefosina ⁴⁹	30-44 kg: 50 mg v.o. cada 12 horas × 28 días ≥45 kg: 50 mg v.o. cada 8 horas × 28 días	<12 años: 2,5 mg/kg al día × 28 días ⁷ 12 años: véase dosis de adulto
Alternativa:	Antimoniato de meglumina ^{3,50}	20 mg de antimonio pentavalente/kg al día i.v. o i.m. × 28 días	20 mg de antimonio pentavalente/kg al día i.v. o i.m. × 28 días
Infestación por piojos (del cuerpo y de la cabeza) (<i>Pediculus humanus capitis</i> y <i>Pediculus humanus humanus</i>)			
Fármaco de elección:	Malatión 0,5% ⁵⁶	Tópico × 2, con una semana de intervalo	Tópico × 2, con una semana de intervalo, aprobado a partir de 6 años
o	Permetrina 1% ⁵⁶	Tópico × 2, con una semana de intervalo	Tópico × 2, con una semana de intervalo, aprobado a partir de 2 meses
o	Piretrinas con butóxido de piperonilo ⁵⁷	Tópico × 2, con una semana de intervalo	Tópico × 2, con una semana de intervalo, aprobado a partir de 2 años
o	Loción de ivermectina al 0,5%	Tópico, una sola vez	Tópico, una sola vez, aprobado a partir de 6 meses
o	Suspensión de spinosad al 0,9%	Tópico una sola vez, segunda dosis en una semana si se ven piojos adultos vivos	Tópico una sola vez, segunda dosis en una semana si se ven piojos adultos vivos, aprobado a partir de 6 meses
o	Ivermectina ^{7,58}	200-400 µg/kg v.o. × 2, con una semana de intervalo	<15 kg: no indicado ≥15 kg: véase dosis de adulto
o	Loción de alcohol bencílico al 5%	Tópico × 2, con una semana de intervalo	Tópico × 2, con una semana de intervalo

⁵⁰Puede ser repetido o continuado; algunos enfermos pueden necesitar una duración más prolongada (Herwaldt BL: *Lancet* 354:1191, 1999).

⁵¹La infección cutánea está producida, la mayoría de las veces, por las especies del Viejo Mundo *Leishmania major* y *Leishmania tropica*, y por las especies del Nuevo Mundo *Leishmania mexicana*, *Leishmania (Viannia) braziliensis* y otras. La duración del tratamiento puede variar dependiendo de los síntomas, la situación inmunitaria del huésped, las distintas especies y el área geográfica donde se adquirió la infección.

⁵²En un ensayo controlado con placebo en enfermos de 12 años de edad o mayores, la miltefosina oral fue eficaz para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea por *Leishmania (Viannia) panamensis* en Colombia, pero no por *L. (V.) braziliensis* en Guatemala, en dosis de unos 2,5 mg/kg al día durante 28 días. Los mareos por cinetosis, las náuseas, el dolor de cabeza y la elevación de la creatinina fueron los acontecimientos adversos más frecuentes (Soto J, et al: *Clin Infect Dis* 38:1266, 2004). Para el tratamiento de lesiones cutáneas por *L. major*, un estudio en Arabia Saudí encontró que el fluconazol oral, 200 mg una vez al día durante 6 semanas, parecía acelerar la curación (Alrajhi AA, et al: *N Engl J Med* 346:891, 2002).

⁵³A esta dosis, la pentamidina ha sido eficaz para la leishmaniasis en Colombia, donde el organismo era probablemente *L. (V.) panamensis* (Soto-Mancipe J, et al: *Clin Infect Dis* 16:417, 1993; Soto J, et al: *Am J Trop Med Hyg* 50:107, 1994); no se ha establecido adecuadamente su efecto frente a otras especies. Actualización basada en las directrices sobre la práctica en *Leishmania* (Aronson N, et al: *Clin Infect Dis* 63:202-264, 2016).

⁵⁴La paromomicina tópica debe ser utilizada solo en regiones geográficas donde las especies productoras de leishmaniasis cutáneas tengan un potencial escaso de diseminación a las mucosas. Se ha descrito una formulación de 15% paromomicina/12% cloruro de metilbencetonio (Leshcutan) en parafina líquida blanca para uso tópico que es parcialmente eficaz en algunos enfermos con leishmaniasis cutánea debida a *L. major* en Israel y con *L. mexicana* y *L. (V.) braziliensis* en Guatemala, donde la diseminación a las mucosas es muy poco frecuente (Arana BA, et al: *Am J Trop Med Hyg* 65:466, 2001). El metilbencetonio es irritante para la piel; las lesiones pueden empeorar incluso antes de que mejoren.

⁵⁵La afectación de las mucosas suele deberse a las especies del Nuevo Mundo *L. (V.) braziliensis*, *L. (V.) panamensis* o *L. (V.) guyanensis*. La duración del tratamiento puede variar dependiendo de los síntomas, la situación inmunitaria del huésped, las distintas especies y el área geográfica donde se adquirió la infección.

⁵⁶Yoon KS, et al: *Arch Dermatol* 139:994, 2003.

⁵⁷Se recomienda una segunda aplicación al cabo de 1 semana para eliminar la progenie que se encuentra en fase de incubación. Los piojos están aumentando su resistencia a las piretrinas y a la permetrina (Meinking TL, et al: *Arch Dermatol* 138:220, 2002). En 2012, la FDA aprobó la loción de ivermectina al 0,5% para el tratamiento del piojo de la cabeza en personas de 6 meses o mayores. No es ovicida, pero parece que evita que las ninfas sobrevivan. Es eficaz en la mayoría de los pacientes cuando se administra una única aplicación sobre el pelo seco sin peine de liendres (www.cdc.gov/lice/head/treatment.html).

⁵⁸La ivermectina es eficaz contra los piojos adultos, pero no tiene efecto sobre las liendres (Jones KN, English JC III: *Clin Infect Dis* 36:1355, 2003).

Tabla 305.1 Medicamentos para las infecciones parasitarias (cont.)

INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
Infestación por piojos (pubis) (<i>Pthirus pubis</i>)⁵⁹			
Fármaco de elección:	Permetrina 1% ⁵⁶	Tópico × 2, con una semana de intervalo	Tópico × 2, con una semana de intervalo, aprobado a partir de 2 meses
o	Piretrinas con butóxido de piperonilo ⁵⁷	Tópico × 2, con una semana de intervalo	Tópico × 2, con una semana de intervalo, aprobado a partir de 2 años
o	Malatión 0,5% ⁵⁶	Tópico × 2, con una semana de intervalo	Tópico × 2, con una semana de intervalo, aprobado a partir de 6 años
o	Loción de ivermectina al 0,5%	Tópico, una sola vez	Tópico, una sola vez, aprobado a partir de 6 meses
o	Ivermectina ^{7,58}	200-400 µg/kg v.o. × 2, con una semana de intervalo	<15 kg: no indicado ≥15 kg: véase dosis de adulto
Loa loa, véase Filariasis			
Malaria (<i>Plasmodium falciparum</i>, <i>Plasmodium ovale</i>, <i>Plasmodium vivax</i> y <i>Plasmodium malariae</i>): tratamiento			
Infección no complicada por <i>P. falciparum</i> o especies no identificadas adquiridas en áreas resistentes a la cloroquina o de resistencia desconocida⁶⁰			
Fármaco de elección ⁶¹ :	Atovacuona/proguanil Comprimidos de adulto: 50 mg atovacuona/100mg proguanil Comprimidos pediátricos: 62,5 mg atovacuona/25 mg proguanil ⁶²	4 comp. adulto v.o. una vez al día o 2 comp. adulto v.o. cada 12 horas × 3 días ⁶³	<5 kg: no indicado 5-8 kg: 2 comp. pediátricos v.o. una vez al día × 3 días 9-10 kg: 3 comp. pediátricos v.o. una vez al día × 3 días 11-20 kg: 1 comp. adulto v.o. una vez al día × 3 días 21-30 kg: 2 comp. adulto v.o. una vez al día × 3 días 31-40 kg: 3 comp. adulto v.o. una vez al día × 3 días >40 kg: 4 comp. adulto v.o. una vez al día × 3 días
o	Coartem (artemeter-lumefantrina) Dosis fija de 20 mg de artemeter y 120 mg de lumefantrina por comprimido	4 comprimidos por dosis. Se recomienda un protocolo terapéutico de 3 días con 6 dosis orales en total para los pacientes adultos y pediátricos en función del peso. Estas 6 dosis se deberían administrar en 3 días (4 comp./dosis a las 0, 8, 24, 36, 48 y 60 horas)	5 a <15 kg: 1 comp. v.o. por dosis 15 a <25 kg: 2 comp. v.o. por dosis 25 a <35 kg: 3 comp. v.o. por dosis ≥35 kg: 4 comp. v.o. por dosis
o	Sulfato de quinina más Doxiciclina ^{7,16} o más Tetraciclina ^{7,16} o más Clindamicina ^{7,65}	648 mg sal v.o. cada 8 horas × 3-7 días ⁶³ 100 mg v.o. cada 12 horas × 7 días 250 mg v.o. cada 6 horas × 7 días 20 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 7 días ⁶⁶	10 mg sal/kg al día v.o. en 3 dosis × 3-7 días ⁶⁴ 4 mg/kg al día v.o. en 2 dosis × 7 días 6,25 mg/kg v.o. cuatro veces al día × 7 días 20 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 7 días
Alternativa:	Mefloquina ^{67,68}	750 mg v.o. seguidos a las 12 horas de 500 mg	15 mg/kg v.o. seguidos a las 12 horas de 10 mg/kg

⁵⁹En la infestación de las pestañas por piojos *Pthirus pubis*, se utiliza vaselina; también se ha utilizado TMP-SMX (Meinking TL: *Curr Probl Dermatol* 24:157, 1996). Para los piojos del pubis, se ha de tratar con permetrina 5% o ivermectina, del mismo modo que en la sarna. Para el piojo de la cabeza también ha sido eficaz el uso de TMP-SMX junto con permetrina (Hipolito RB, et al: *Pediatrics* 107:E30, 2001).

⁶⁰Existe *P. falciparum* resistente a cloroquina en todas las áreas con paludismo, excepto en Centroamérica al oeste de la zona del canal de Panamá, México, Haití, República Dominicana y la mayoría de Oriente Medio (se ha informado resistencia a la cloroquina en Yemen, Omán, Arabia Saudí e Irán). Para el tratamiento de *P. falciparum* multiresistente en el sudeste de Asia, especialmente en Tailandia, donde es frecuente la resistencia a mefloquina, puede utilizarse atovacuona/proguanil, artesunato más mefloquina, o artemeter más mefloquina (Luxemburger JC, et al: *Trans R Soc Trop Med Hyg* 88:213, 1994; Karbwang J, et al: *Trans R Soc Trop Med Hyg* 89:296, 1995).

⁶¹El paludismo leve o no complicado puede tratarse con fármacos orales.

⁶²Para aumentar la absorción y reducir las náuseas y los vómitos se debe tomar con alimentos o con alguna bebida láctea. Se ignora la seguridad durante el embarazo y en general no se recomienda usarlos. Unos pocos pequeños estudios demostraron una evolución normal de las mujeres tratadas con esta combinación normal en los trimestres segundo y tercero (Paternak B, et al: *Arch Intern Med* 171:259, 2001; Boggild AK, et al: *Am J Trop Med Hyg* 76:208, 2007). Este fármaco no debe administrarse a enfermos con insuficiencia renal intensa (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min). Se tiene conocimiento de varios informes aislados de resistencia de *P. falciparum* en África, pero los consultores de *Medical Letter* no creen que exista un riesgo alto de adquirir una enfermedad resistente a este fármaco (Schwartz E, et al: *Clin Infect Dis*; 37:450, 2003; Farnert A, et al: *BMJ* 326:628, 2003; Kuhn S, et al: *Am J Trop Med Hyg* 72:407, 2005; Happi C, et al: *Malar J* 5:82, 2006).

⁶³Aunque aprobado para una sola dosis diaria, consultores de *Medical Letter* dividen habitualmente la dosis en dos para disminuir la aparición de náuseas y vómitos.

⁶⁴En el sudeste de Asia, ha aumentado la resistencia relativa a la quinina y, por ello, el tratamiento debe continuarse hasta 7 días.

⁶⁵Para uso en el embarazo.

⁶⁶Lell B, Kremsner PG: *Antimicrob Agents Chemother* 46:2315, 2002.

⁶⁷A esas dosis, pueden producirse acontecimientos adversos como náuseas, vómitos, diarrea, vértigo, alteraciones del equilibrio, psicosis tóxica y convulsiones.

La mefloquina no debe ser utilizada para el tratamiento del paludismo en el embarazo a menos que no haya otra opción de tratamiento, por el riesgo de muerte del feto (Nosten F, et al: *Clin Infect Dis* 28:808, 1999). El tratamiento del paludismo se debe evitar en personas con depresión activa o con antecedentes de psicosis o convulsiones, y debe ser administrado con precaución a personas con cualquier enfermedad psiquiátrica. La mefloquina puede darse a enfermos que estén recibiendo bloqueantes β si no presentan arritmia subyacente; no debe ser utilizada en enfermos con trastornos de la conducción cardíaca. La mefloquina no debe darse junto con quinina, quinidina o halofantrina, y se requiere precaución al utilizar quinina, quinidina o halofantrina para tratar a enfermos con paludismo que hayan estado recibiendo mefloquina como profilaxis. Se ha informado resistencia a mefloquina en algunas áreas, como las fronteras entre Tailandia-Myanmar y Tailandia-Camboya, y en la cuenca del Amazonas, donde debe utilizarse a dosis de 25 mg/kg. En Estados Unidos, un comprimido de mefloquina de 250 mg contiene 228 mg de mefloquina base. Fuera de Estados Unidos, cada comprimido de 275 mg contiene 250 mg de mefloquina base.

⁶⁸*P. falciparum* resistente a mefloquina es un problema significativo en las regiones con malaria de Tailandia y en regiones de Myanmar y Camboya fronterizas con Tailandia. También se ha descrito en la frontera entre Myanmar y China, Laos y Myanmar, y en la región sur de Vietnam. En Estados Unidos, un comprimido de 250 mg de mefloquina contiene 228 mg de mefloquina base. Fuera de Estados Unidos, cada comprimido de 275 mg contiene 250 mg de fármaco base.

(Continúa)

Tabla 305.1 Medicamentos para las infecciones parasitarias (cont.)

INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
Infección no complicada por a <i>P. falciparum</i> o especies no identificadas adquiridas en áreas sensibles a la cloroquina o <i>P. malariae</i> o <i>P. knowlesi</i> no complicados			
Fármaco de elección:	Fosfato de cloroquina	600 mg base v.o., luego 300 mg base v.o. a las 6, 24 y 48 horas	10 mg/kg base v.o., luego 5 mg/kg base v.o. a las 6, 24 y 48 horas
o	Hidroxiclороquina ⁷¹	620 mg base v.o., luego 310 mg base v.o. a las 6, 24 y 48 horas	10 mg/kg base v.o., luego 5 mg/kg base v.o. a las 6, 24 y 48 horas
Infección no complicada por a <i>P. vivax</i> adquirido en áreas de resistencia a la cloroquina⁶⁸			
Fármaco de elección ⁶¹ :	Atovacuona/proguanil Comprimidos de adulto: 50 mg atovacuona/100 mg proguanil Comprimidos pediátricos: 62,5 mg atovacuona/25 mg proguanil ⁶²	4 comp. adulto v.o. una vez al día o 2 comp. adulto v.o. cada 12 horas × 3 días ⁶³	<5 kg: no indicado 5-8 kg: 2 comp. pediátricos v.o. una vez al día × 3 días 9-10 kg: 3 comp. pediátricos v.o. una vez al día × 3 días 11-20 kg: 1 comp. adulto v.o. una vez al día × 3 días 21-30 kg: 2 comp. adulto v.o. una vez al día × 3 días 31-40 kg: 3 comp. adulto v.o. una vez al día × 3 días >40 kg: 4 comp. adulto v.o. una vez al día × 3 días 0,5 mg/kg/día v.o. × 14 días
	más Primaquina ⁷⁰	30 mg base v.o. al día × 14 días	
o	Sulfato de quinina más Doxiciclina ^{7,16} o más Tetraciclina ^{7,16} o más Clindamicina ^{7,65} más Primaquina ⁶⁹	648 mg sal v.o. cada 8 horas × 3-7 días ⁶³ 100 mg v.o. cada 12 horas × 7 días 250 mg/kg al día cada 6 horas × 7 días 20 mg/kg al día v.o. dividido en 3 dosis × 7 días ⁶⁶ 30 mg base al día v.o. × 14 días	10 mg sal/kg v.o. tres veces al día × 3-7 días ⁵⁷ 4 mg/kg al día v.o. en 2 dosis × 7 días 6,25 mg/kg v.o. cuatro veces al día × 7 días 20 mg/kg al día en 3 dosis × 3 días 0,5 mg/kg al día v.o. × 14 días
o	Mefloquina ⁶⁷ más Primaquina ⁷⁰	750 mg v.o. seguidos a las 12 horas de 500 mg v.o. 30 mg base v.o. al día × 14 días	15 mg/kg v.o. seguido a las 12 horas de 10 mg/kg v.o. 0,5 mg/kg al día v.o. × 14 días
Infección no complicada por <i>P. ovale</i> y <i>P. vivax</i> adquirida en áreas sin resistencia a cloroquina⁶⁸			
Fármaco de elección:	Fosfato de cloroquina	600 mg base v.o., luego 300 mg base v.o. a las 6, 24 y 48 horas	10 mg base/kg base v.o., luego 5 mg base/kg v.o. a las 6, 24 y 48 horas
	más Primaquina ⁷⁰	30 mg base v.o. al día × 14 días	0,5 mg/kg al día v.o. × 14 días
o	Hidroxiclороquina ⁷¹ más Primaquina ⁷⁰	620 mg base v.o., luego 310 mg base v.o. a las 6, 24 y 48 horas 30 mg base v.o. al día × 14 días	10 mg/kg base v.o., luego 5 mg/kg base v.o. a las 6, 24 y 48 horas 0,5 mg/kg al día v.o. × 14 días
Infecciones graves por todas las especies de <i>Plasmodium</i>			
Fármaco de elección ⁷² :	Gluconato de quinidina ⁷³ más Doxiciclina ^{7,16} o más Tetraciclina ^{7,16} o más Clindamicina ^{7,65}	Dosis de carga 10 mg sal/kg i.v. (máx. 600 mg) en salino normal durante 1-2 horas, seguida de infusión continua de 0,02 mg sal/kg/min hasta poder iniciar el tratamiento oral 100 mg v.o. o i.v. cada 12 horas × 7 días 250 mg/kg al día cada 6 horas × 7 días 20 mg/kg al día v.o. dividido en 3 tomas × 7 días o 10 mg/kg i.v. dosis de carga, luego 5 mg/kg cada 8 horas hasta que poder iniciar el tratamiento oral ⁶⁰	Dosis de carga 10 mg sal/kg i.v. (máx. 600 mg) en salino normal durante 1-2 horas, seguida de infusión continua de 0,02 mg sal/kg/min hasta poder iniciar el tratamiento oral 4 mg/kg al día v.o. o i.v. en 2 dosis × 7 días 6,25 mg/kg v.o. cuatro veces al día × 7 días 20 mg/kg al día v.o. dividido en 3 dosis × 7 días o 10 mg/kg i.v. dosis de carga, luego 5 mg/kg cada 8 horas hasta que poder iniciar el tratamiento oral ⁶⁰
Alternativa:	Artesunato ^{27,74}	2,4 mg/kg por dosis i.v. × 3 días a las 0, 12, 24, 48 y 72 horas	2,4 mg/kg por dosis i.v. × 3 días a las 0, 12, 24, 48 y 72 horas
Seguido de:	Atovacuona-proguanil, doxiciclina, clindamicina o mefloquina como más arriba		

⁶⁹*P. vivax* con baja susceptibilidad a cloroquina es un problema significativo en Papúa-Nueva Guinea e Indonesia. Hay también unos pocos informes de resistencia en Myanmar, India, Islas Salomón, Vanuatu, Guyana, Brasil, Colombia y Perú.

⁷⁰El fosfato de primaquina puede producir anemia hemolítica, especialmente en enfermos con eritrocitos deficientes en glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). Este déficit es muy frecuente entre los habitantes de zonas mediterráneas, asiáticas y africanas. Antes de iniciar un tratamiento, debe efectuarse a los enfermos un análisis para rastreo de la posible deficiencia de G6PD. No debe utilizarse primaquina durante el embarazo.

⁷¹Si no se dispone de fosfato de cloroquina, el sulfato de hidroxiclороquina es igual de eficaz; 400 mg de sulfato de hidroxiclороquina equivalen a 500 mg de fosfato de cloroquina.

⁷²La exanguinotransfusión ha sido de ayuda en algunos enfermos con elevada (mayor del 10%) parasitemia, alteración de consciencia, edema pulmonar o complicaciones renales (Miller KD, et al: *N Engl J Med* 321:65, 1989).

⁷³Se recomienda vigilancia continua del ECG, de la presión arterial y de la glucosa, especialmente en mujeres embarazadas y en niños pequeños. En caso de problemas con la disponibilidad de quinidina, se ha de llamar al fabricante (Eli Lilly, 1-800-545-5979) o a la Malaria Hotline de los CDC (1-770-488-7788). La quinidina puede tener mayor actividad antimalárica que la quinina. La dosis de carga debe ser menor u omitirse en los enfermos que hayan recibido quinina o mefloquina. Si fueran necesarias más de 48 horas de tratamiento parenteral, la dosis de quinina o quinidina debe reducirse un 30-50%.

⁷⁴El artesunato oral no está disponible en Estados Unidos; el compuesto intravenoso está disponible a través de la rama para la malaria de los CDC como fármaco nuevo en investigación para los pacientes con una enfermedad grave que no tienen acceso a tiempo o no pueden tolerarla o no responden a la quinidina intravenosa (*Med Lett Drugs Ther* 50:37, 2008). Para evitar el desarrollo de resistencias, los adultos tratados con artesunato deben recibir dosis orales adicionales de atovacuona/proguanil, doxiciclina, clindamicina o mefloquina; los niños deberían recibir atovacuona/proguanil, doxiciclina, clindamicina o mefloquina (Nosten F, et al: *Lancet* 356:297, 2000; Van Vugt M: *Clin Infect Dis* 35:1498, 2002; Smithuis F, et al: *Trans R Soc Trop Med Hyg* 98:182, 2004). Si se administra artesunato por vía intravenosa, se debería comenzar el tratamiento oral cuando el paciente pueda tolerarlo (SEAQUAMAT group, *Lancet* 366:717, 2005; Duffy PE, Sibley CH: *Lancet* 366:1908, 2005). Se ha publicado una menor sensibilidad al artesunato con una eliminación del parásito más lenta en Camboya (Rogers WO, et al: *Malar J* 8:10, 2009; Dundorp AM, et al: *N Engl J Med* 361:455, 2009).

Tabla 305.1 Medicamentos para las infecciones parasitarias (cont.)

INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
Malaria, prevención solamente de recaídas de <i>P. vivax</i> y <i>P. ovale</i>			
Fármaco de elección:	Fosfato de primaquina ⁷⁰	30 mg base v.o. al día × 14 días	0,6 mg/kg al día v.o. × 14 días
Malaria: prevención⁷⁵			
Áreas sensibles a la cloroquina⁶⁰			
Fármaco de elección:	Fosfato de cloroquina ^{76,77,78}	500 mg sal (300 mg base) v.o. una vez a la semana empezando 1 a 2 semanas antes de viajar a la zona endémica hasta 4 semanas después del regreso	5 mg/kg base una vez a la semana, hasta la dosis de adulto de 300 mg base, empezando 1 a 2 semanas antes de viajar a la zona endémica hasta 4 semanas después del regreso
o	Hidroxiclороquina sulfato ⁷¹	400 mg (310 mg base) v.o. una vez a la semana empezando 1 a 2 semanas antes de viajar a la zona endémica hasta 4 semanas después del regreso	5 mg/kg base una vez a la semana, hasta la dosis de adulto de 310 mg base, empezando 1 a 2 semanas antes de viajar a la zona endémica hasta 4 semanas después del regreso
Áreas de resistencia a la cloroquina⁶⁰			
Fármaco de elección:	Atovacuona/proguanil ^{62,77,79,80}	1 comp. adulto v.o. diario empezando 1 a 2 días antes de viajar a la zona endémica hasta 7 días después del regreso	11-20 kg: 1 comp. pediátrico v.o. diario 21-30 kg: 2 comp. pediátricos v.o. diarios 31-40 kg: 3 comp. pediátricos v.o. diarios >40 kg: 1 comp. adulto v.o. diario
o	Mefloquina ^{67,77,78,81}	1 comp. adulto v.o. diario empezando 1 a 2 semanas antes de viajar a la zona endémica hasta 4 semanas después del regreso	<9 kg: 5 mg/kg sal una vez a la semana 9-19 kg: 1/4 de comp. una vez a la semana 19-30 kg: 1/2 de comp. una vez a la semana 31-45 kg: 3/4 de comp. una vez a la semana >45 kg: 1 comp. una vez a la semana
o	Doxiciclina ^{7,82}	100 mg v.o. diarios	≥8 años: 2 mg/kg al día hasta 100 mg/día
Alternativa en áreas con prevalencia de <i>P. vivax</i> :	Primaquina ^{7,83}	30 mg base v.o. diarios, empezando 1 a 2 días antes de viajar a la zona endémica hasta 7-14 días después del regreso	0,5 mg/kg base (máx. 30 mg) diarios, empezando 1 a 2 días antes de viajar a la zona endémica hasta 7-14 días después del regreso
Malaria: autotratamiento presuntivo⁸⁴			
Fármaco de elección:	Atovacuona/proguanil Comprimido de adulto: 50 mg atovacuona/100 mg proguanil Comprimido pediátrico: 62,5 mg atovacuona/25 mg proguanil ⁶²	4 comp. adultos v.o. diarios × 3 días	<5 kg: no indicado 5-8 kg: 2 comp. pediátricos v.o. una vez al día × 3 días 9-10 kg: 3 comp. pediátricos v.o. una vez al día × 3 días 11-20 kg: 1 comp. adulto v.o. una vez al día × 3 días 21-30 kg: 2 comp. adulto v.o. una vez al día × 3 días 31-40 kg: 3 comp. adulto v.o. una vez al día × 3 días >40 kg: 4 comp. adulto v.o. una vez al día × 3 días
o	Sulfato de quinina ⁶³ más Doxiciclina ^{7,16}	648 mg sal v.o. cada 8 horas × 3-7 días 100 mg v.o. cada 12 horas × 7 días	10 mg/kg sal al día v.o. en 3 dosis × 3-7 días 4 mg/kg v.o. al día en 2 dosis × 7 días
o	Mefloquina ^{67,68}	750 mg v.o. seguidos a las 12 horas de 500 mg	15 mg/kg seguidos a las 12 horas de 10 mg/kg

⁷⁵Ningún régimen farmacológico garantiza una protección total contra el paludismo. Si se desarrolla fiebre en el transcurso de 1 año (especialmente dentro de los primeros 2 meses) después del viaje a una zona con transmisión de malaria, se debe aconsejar a los viajeros que busquen atención médica. Los repelentes para insectos, las mosquiteras de cama impregnadas con insecticida y una vestimenta apropiada son importantes medidas adicionales para la profilaxis del paludismo (Med Lett 45:41, 2003). El paludismo en el embarazo es particularmente grave tanto para la madre como para el feto; por tanto, está indicada la utilización de profilaxis si no puede evitarse la exposición.

⁷⁶En el embarazo se ha utilizado la cloroquina en la profilaxis de un modo extenso y sin riesgo.

⁷⁷Para la prevención de un ataque después de salir de áreas endémicas de *P. vivax* y *P. ovale*, lo que incluye casi todas las áreas donde hay paludismo (excepto Haití), algunos expertos prescriben además fosfato de primaquina, 30 mg base/día, o, para niños, 0,6 mg base/kg al día durante las dos últimas semanas de profilaxis. Otros prefieren evitar la toxicidad de la primaquina y solo recomiendan vigilancia para detectar los casos en el supuesto de que se produzcan, particularmente cuando la exposición ha sido limitada o dudosa. Véase también la nota 69.

⁷⁸Comenzando 1-2 semanas antes del viaje y continuando semanalmente durante toda la estancia y hasta 4 semanas después de abandonar la zona de riesgo. La mayor parte de los efectos adversos se producen cuando se reciben tres dosis. Algunos consultores de *Medical Letter* recomiendan comenzar la administración de mefloquina 3 semanas antes de iniciar el viaje y monitorizar la aparición de efectos adversos en el paciente, ya que de este modo se dispone de tiempo para iniciar un régimen alternativo si no se tolera la mefloquina. Esta no debe ser tomada con el estómago vacío, sino con al menos 250 ml de agua. Cuando se emplean dosis pediátricas inferiores a 1/2 comprimido, se recomienda pedir al farmacéutico que triture el comprimido, calcule las dosis por el peso y los envase en cápsulas de gelatina. No se dispone de datos sobre el uso de este compuesto en niños de menos de 5 kg, pero se pueden emplear dosis de 5 mg/kg extrapolando las dosis en otros grupos de peso.

⁷⁹Comenzando 1-2 días antes del viaje y continuando durante toda la estancia y hasta 1 semana después de abandonar la zona de riesgo. En un estudio sobre profilaxis del paludismo, la combinación atovacuona/proguanil fue mejor tolerada que la mefloquina en viajeros no inmunes (Overbosch D, et al: *Clin Infect Dis* 33:1015, 2001).

⁸⁰Comenzando 1-2 días antes del viaje y continuando durante toda la estancia y hasta 1 semana después de abandonar la zona de riesgo de paludismo. En un estudio sobre profilaxis del paludismo, la combinación atovacuona/proguanil fue mejor tolerada que la mefloquina en viajeros no inmunes (Overbosch D, et al: *Clin Infect Dis* 33:1015, 2001). La eficacia protectora de Malarone frente a *P. vivax* es variable, desde el 84% en la parte indonesia de Nueva Guinea (Ling J, et al: *Clin Infect Dis* 35:825, 2002), hasta el 100% en Colombia (Soto J, et al: *Am J Trop Med Hyg* 75:430, 2006). Algunos consultores de *Medical Letter* prefieren fármacos alternativos si se va a viajar a zonas donde predomina *P. vivax*.

⁸¹La mefloquina no ha sido aprobada para su uso durante el embarazo. Sin embargo, se ha informado de que es segura como profilaxis durante los trimestres segundo y tercero del embarazo y posiblemente también durante el inicio del embarazo. No se recomienda mefloquina para enfermos con trastornos de la conducción cardíaca, y se debería evitar la profilaxis con mefloquina en personas con antecedentes depresivos, convulsiones, psicosis u otros trastornos psiquiátricos. Se ha descrito resistencia a la mefloquina en algunas áreas, como las fronteras entre Tailandia-Myanmar y entre Tailandia-Camboy; en estas áreas, debe utilizarse atovacuona/proguanil o doxiciclina para la profilaxis.

⁸²Comenzando 1-2 días antes del viaje y continuando durante toda la estancia y hasta 4 semanas después de abandonar la zona de riesgo. El uso de tetraciclinas está contraindicado en el embarazo y en niños menores de 8 años. La doxiciclina puede producir trastornos gastrointestinales, candidiasis vaginal y reacciones de fotosensibilidad.

Tabla 305.1 Medicamentos para las infecciones parasitarias (cont.)

INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
Microsporidiosis			
Ocular (<i>Encephalitozoon hellem</i>, <i>Encephalitozoon cuniculi</i> y <i>Vittaforma corneae</i> [<i>Nosema corneum</i>])			
Fármaco de elección:	Albendazol ^{7,85} más fumagilina ⁸⁶	400 mg v.o. cada 12 horas	<10 kg/2 años: ¹¹ ≥2 años: véase dosificación de adulto
Intestinal (<i>Enterocytozoon bieneusi</i> y <i>Encephalitozoon</i> [<i>Septata</i>] <i>intestinalis</i>)			
<i>E. bieneusi</i>⁸⁷			
Fármaco de elección:	Fumagilina	60 mg/día v.o. × 14 días dividido en 3 dosis	
<i>E. intestinalis</i>			
Fármaco de elección:	Albendazol ^{7,85}	400 mg v.o. cada 12 horas × 21 días	<10 kg/2 años: ¹¹ ≥2 años: véase dosificación de adulto
Diseminada (<i>E. hellem</i>, <i>E. cuniculi</i>, <i>E. intestinalis</i>, <i>Pleistophora</i> sp., <i>Trachipleistophora</i> sp. y <i>Brachiola vesicularum</i>)			
Fármaco de elección ⁸⁸ :	Albendazol ^{7,85}	400 mg v.o. cada 12 horas	<10 kg/2 años: ¹¹ ≥2 años: véase dosificación de adulto
Ácaros, véase Sarna			
Infección por <i>Moniliformis moniliformis</i>			
Fármaco de elección:	Pamoato de pirantel ⁷	11 mg/kg v.o. en dosis única, repetir dos veces con 2 semanas de separación	11 mg/kg v.o. en dosis única, repetir dos veces con 2 semanas de separación
<i>Naegleria</i> spp., véase Meningoencefalitis amebiana primaria			
<i>Necator americanus</i>, véase Anquilostomiasis			
<i>Oesophagostomum bifurcum</i>			
Fármaco de elección:	Véase la nota ⁸⁹		
<i>Onchocerca volvulus</i>, véase Filariasis			
<i>Opisthorchis viverrini</i>, véase Infestación por duelas			
<i>Paragonimus westermani</i>, véase Infestación por duelas			
<i>Pediculus capitis</i>, <i>Pediculus humanus</i> y <i>Pthirus pubis</i>, véase Piojos			
Lombrices intestinales, véase <i>Enterobius</i>			
<i>Pneumocystis jirovecii</i> (antiguo <i>Pneumocystis carinii</i>), neumonía (PCP)⁹⁰			
Enfermedad moderada a grave			
Fármaco de elección:	Trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX)	15-20 mg/kg al día de TMP, i.v. dividido en 3-4 dosis × 21 días (cambiar a v.o. cuando mejoría clínica)	15-20 mg/kg al día de TMP, en 3 o 4 dosis × 21 días (cambiar a v.o. cuando mejoría clínica)
Alternativas:	Pentamidina	3-4 mg i.v. diarios × 21 días	3-4 mg i.v. diarios × 21 días
o	Primaquina	30 mg base v.o. diarios × 21 días	0,3 mg/kg base v.o. (máx. 30 mg) diarios × 21 días
	más Clindamicina ⁷	600-900 mg i.v. cada 6-8 horas × 21 días o 300-450 mg v.o. cada 6-8 horas × 21 días (cambiar a v.o. cuando mejoría clínica)	15-25 mg/kg i.v. cada 6-8 horas × 21 días o 10 mg/kg v.o. cada 6-8 horas (máx. 300-450 mg/dosis) × 21 días (cambiar a v.o. cuando mejoría clínica)

⁸³Algunos estudios han demostrado que la primaquina diaria, comenzando 1 día antes de la salida y continuando hasta 3-7 días después de dejar el área malárica, proporciona una profilaxis eficaz contra *P. falciparum* resistente a cloroquina (Baird JK, et al: *Clin Infect Dis* 37:1659, 2003). Algunos estudios han mostrado menos eficacia contra *P. vivax*. Las náuseas y el dolor abdominal pueden disminuirse si se administra con comida.

⁸⁴El propio viajero puede tomar un ciclo de atovaquona/proguanil, mefloquina, o quinina más doxiciclina como autotratamiento presuntivo en caso de enfermedad febril. El fármaco administrado como autotratamiento debe ser diferente del utilizado para la profilaxis. Esta opción ha de ser utilizada solo en circunstancias excepcionales cuando el viajero no pueda conseguir la oportuna atención médica.

⁸⁵Para pacientes con infecciones por el VIH, continuar hasta la resolución de los síntomas oculares y hasta que el recuento de CD4 sea mayor de 200 células/microlitro durante más de 6 meses después de haber iniciado el tratamiento antiviral.

⁸⁶Lesiones oculares por *E. hellem* en enfermos infectados por VIH han respondido a la fumagilina en colirio preparado a partir de Fumidil-B (biciclohexil fumagilina amónica) utilizado para controlar una enfermedad de abejas melíferas por microsporidios (Diesenhouse MC: *Am J Ophthalmol* 115:293, 1993), disponible en Leiter's Park Avenue Pharmacy (San Jose CA; 1-800-292-6773; www.leiterrx.com). Para lesiones producidas por *V. corneae*, generalmente no es eficaz el tratamiento tópico y puede ser necesaria la queratoplastia (Davis RM, et al: *Ophthalmology* 97:953, 1990).

⁸⁷La fumagilina oral (Sanofi Recherche, Gentilly, Francia) ha sido eficaz para el tratamiento de *E. bieneusi* (Molina J-M, et al: *N Engl J Med* 346:1963, 2002), pero ha sido asociada con trombocitopenia. El TARGA puede conseguir respuesta clínica y microbiológica en pacientes infectados por VIH con diarrea por microsporidios (Benson CA, Kaplan JE, Masur H, et al: Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America, *MMWR Recomm Rep* 53[RR-15]:1-112, 2004). La octreotida (Sandostatin) ha proporcionado alivio sintomático en algunos enfermos con diarrea intensa.

⁸⁸Molina J-M, et al: *J Infect Dis* 171:245, 1995. No hay un tratamiento establecido para *Pleistophora*. En casos de enfermedad diseminada por *Trachipleistophora* o *Brachiola*, puede intentarse también con itraconazol, 400 mg oral una vez al día más albendazol (Coyle CM, et al: *N Engl J Med* 351:42, 2004).

⁸⁹El albendazol o el pamoato de pirantel pueden ser eficaces (Ziem JB, et al: *Ann Trop Med Parasitol* 98:385, 2004).

⁹⁰*Pneumocystis* ha sido reclasificado como un hongo. En la enfermedad grave (con una PO₂ igual o menor de 70 mmHg o un gradiente igual o mayor de 35 mmHg con oxígeno ambiental), también debe utilizarse prednisona (Gagnon S, et al: *N Engl J Med* 323:1444, 1990; Caumes E, et al: *Clin Infect Dis* 18:319, 1994).

⁹¹La profilaxis primaria/secundaria en enfermos con VIH puede interrumpirse una vez que el recuento de CD4 aumente hasta más de 200 por 10⁶/l durante más de 3 meses.

Tabla 305.1 Medicamentos para las infecciones parasitarias (cont.)

INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
Enfermedad leve a moderada			
Fármaco de elección:	Trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX)	320 mg/1.600 mg (dos comprimidos de LM) v.o. cada 8 horas × 21 días	TMP 15-20 mg/kg al día v.o. en 3-4 dosis × 21 días
Alternativa:	Dapsona más Trimetoprima	100 mg v.o. al día × 21 días 15 mg/kg al día v.o. en 3 dosis	2 mg/kg al día (máx. 100 mg) v.o. × 21 días 15 mg/kg al día v.o. en 3 dosis
o	Primaquina más Clindamicina	30 mg base v.o. al día × 21 días 300-450 mg v.o. cada 6-8 horas × 21 días	0,3 mg/kg base v.o. al día (máx. 30 mg) × 21 días 10 mg/kg v.o. tres o cuatro veces al día (máx. 300-450 mg/dosis) × 21 días
o	Atovacuona	750 mg v.o. cada 12 horas × 21 días	1-3 meses: 30 mg/kg al día v.o. en 2 dosis × 21 días
Profilaxis primaria y secundaria⁹¹			
Fármaco de elección:	Trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX)	1 comp. (de potencia sencilla o doble) v.o. diario o 1 comp. de LM prolongada v.o. en 3 dosis/semana	TMP 150 mg/m ² v.o. en 1-2 dosis durante el día o 3 días consecutivos por semana ⁹²
Alternativas ⁹¹ :	Dapsona ⁷	50 mg v.o. cada 12 horas o 100 mg v.o. diarios	2 mg/kg al día (máx. 100 mg) v.o. o 4 mg/kg (máx. 200 mg) v.o. cada semana
o	Dapsona ⁷ más Pirimetamina ⁹³	50 mg v.o. diarios o 200 mg v.o. semanales 50 mg v.o. diarios o 75 mg v.o. semanales	
o	Pentamidina en aerosol	300 mg mensuales inhalados a través del nebulizador Respigard II	≥5 años: 300 mg mensuales inhalados a través del nebulizador Respigard II
o	Atovacuona ⁷	1.500 mg/día v.o. en 1-2 dosis	1-3 meses: 30 mg/kg al día v.o. 4-24 meses: 45 mg/kg al día v.o. en 2 dosis × 21 días >24 meses: 30 mg/kg al día v.o. en 2 dosis × 21 días
Parásitos intestinales, véase Ascariasis			
<i>Sappinia diploidea</i>, véase Meningoencefalitis amebiana primaria			
Sarna (<i>Sarcoptes scabiei</i>)			
Fármaco de elección:	Permetrina al 5% ⁹⁴	Tópico × 2 al menos con 7 días de diferencia	Tópico × 2 al menos con 7 días de diferencia a partir de los 2 meses de edad
Alternativas ^{94,95} :	Ivermectina ^{7,94,96}	200 µg/kg v.o. × 2 al menos con 7 días de diferencia	<15 kg: no indicado ≥15 kg: véase dosis de adulto
	Crotamitón al 10%	Tópico durante la noche los días 1, 2, 3 y 8	Tópico durante la noche los días 1, 2, 3 y 8
Esquistosomiasis (bilharziasis)			
<i>Schistosoma haematobium</i> o <i>S. intercalatum</i>			
Fármaco de elección:	Prazicuantel	40 mg/kg al día v.o. en 1-2 dosis × 1 día	40 mg/kg al día v.o. en 1-2 dosis × 1 día ³⁶
<i>Schistosoma japonicum</i> o <i>S. mekongi</i>			
Fármaco de elección:	Prazicuantel	60 mg/kg al día v.o. en 2-3 dosis × 1 día	60 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 1 día ³⁶
<i>Schistosoma mansoni</i>			
Fármaco de elección:	Prazicuantel	40 mg/kg al día v.o. en 1-2 dosis × 1 día	40 mg/kg al día v.o. en 1-2 dosis × 1 día ³⁶
Alternativa:	Oxamniquina ^{97,98}	15 mg/kg v.o. en dosis única	20 mg/kg al día v.o. en 2 dosis × 1 día

⁹²Un régimen alternativo de trimetoprima-sulfametoxazol es 1 comprimido de LM a tres dosis por semana. El tratamiento semanal con sulfadoxina 500 mg/ pirimetamina 25 mg/leucovorina 25 mg fue una profilaxis eficaz de neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP) en enfermos de trasplante hepático (Torre-Cisneros J, et al: *Clin Infect Dis* 29:771, 1999).

⁹³Más leucovorina 25 mg con cada dosis de pirimetamina.

⁹⁴En algunos casos puede ser necesario repetir el tratamiento al cabo de 10-14 días (Currie BJ, McCarthy JS: *N Engl J Med* 362:717, 2010). Una segunda dosis de ivermectina tomada a las 2 semanas aumentó la frecuencia de curaciones al 95%, que es equivalente a la obtenida con permetrina al 5% (Usha V, et al: *J Am Acad Dermatol* 42:236, 2000). La ivermectina, sola o combinada con un escabicida tópico, es el fármaco de elección para la sarna costrosa en pacientes inmunodeprimidos (Del Giudice P: *Curr Opin Infect Dis* 15:123, 2004).

⁹⁵El lindano (γ-hexacloruro de benceno; Kwell) debe reservarse como agente de segunda línea. La FDA ha recomendado que no se utilice para enfermos inmunodeficentes, niños jóvenes, ancianos y en enfermos con un peso menor de 50 kg.

⁹⁶La ivermectina, sola o en combinación con un escabicida tópico, es el fármaco de elección para la sarna costrosa en enfermos inmunodeficentes (Del Giudice P: *Curr Opin Infect Dis* 15:123, 2004). No se ha establecido la seguridad de la ivermectina oral en el embarazo y en niños pequeños.

⁹⁷La oxamniquina ha sido eficaz en algunas áreas en las que el prazicuantel es menos eficaz (Stelma FF, et al: *J Infect Dis* 176:304, 1997). La oxamniquina está contraindicada en el embarazo.

⁹⁸En el este de África, la dosis debe aumentarse a 30 mg/kg, y en Egipto y Sudáfrica, a 30 mg/kg al día durante 2 días. Algunos expertos recomiendan 40-60 mg/kg a lo largo de 2-3 días en toda África (Shekhar KC: *Drugs* 42:379, 1991).

(Continúa)

Tabla 305.1 Medicamentos para las infecciones parasitarias (cont.)

INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
Enfermedad del sueño, véase Tripanosomiasis			
Estrongiloidiasis (<i>Strongyloides stercoralis</i>)			
Fármaco de elección ⁹⁹ :	Ivermectina	200 µg/kg al día v.o. × 2 días	<15 kg: no indicado ≥ 15 kg: véase dosis de adulto
Alternativa:	Albendazol ^{7,100}	400 mg v.o. cada 12 horas × 7 días	<10 kg/2 años: ¹¹ ≥2 años: véase dosis de adulto
Infección por tenias			
Adulta (fase intestinal)			
<i>Diphyllobothrium latum</i> (pescado), <i>Taenia saginata</i> (carne de vacuno), <i>Taenia solium</i> (cerdo) y <i>Dipylidium caninum</i> (perro)			
Fármaco de elección:	Prazicuantel ⁷	5-10 mg/kg v.o. en dosis única	5-10 mg/kg v.o. en dosis única ³⁶
Alternativa:	Niclosamida	2 g v.o. en dosis única	50 mg/kg v.o. en dosis única
<i>Hymenolepis nana</i> (Tenia enana)			
Fármaco de elección:	Prazicuantel ⁷	25 mg/kg v.o. en dosis única	25 mg/kg v.o. en dosis única ³⁶
Alternativa:	Niclosamida ¹⁰¹	2 g v.o. diarios × 7 días	11-34 kg: 1 g v.o. el día 1 y luego 500 mg/día v.o. × 6 días > 34 kg: 1,5 g v.o. el día 1 y luego 1 g/día v.o. × 6 días
Larva (fase tisular)			
<i>Echinococcus granulosus</i> (quiste hidatídico, equinococosis)			
Fármaco de elección ¹⁰² :	Albendazol ⁷	400 mg v.o. cada 12 horas × 1-6 meses	<10 kg/2 años: 5-7,5 mg/kg v.o. dos veces al día (máx. 400 mg) ¹¹ ≥2 años: 5-7,5 mg/kg v.o. dos veces al día (máx. 400 mg) × 1-6 meses
<i>Echinococcus multilocularis</i> (equinococosis alveolar)			
Tratamiento de elección:	Véase la nota ¹⁰³		
<i>Taenia solium</i> (cisticercosis)			
Tratamiento de elección ¹⁰⁴ :	Albendazol	400 mg v.o. cada 12 horas × 8-30 días; se puede repetir según necesidad	<10 kg/2 años: 7,5 mg/kg v.o. dos veces al día × 8-30 días; se puede repetir según necesidad ¹¹ ≥2 años: 7,5 mg/kg v.o. (máx. 400 mg) dos veces al día × 8-30 días; se puede repetir según necesidad
	más Esteroides		
Alternativa:	Prazicuantel ⁷	50 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 15 días	50 mg/kg al día v.o. × 15 días
o	Extirpación quirúrgica		

⁹⁹En los enfermos inmunodeficientes o con enfermedad diseminada, puede ser necesario prolongar o repetir el tratamiento, o usar otros agentes. En pacientes gravemente enfermos incapaces de tomar medicación oral se han utilizado formulaciones veterinarias de ivermectina parenteral y en enema (Chiodini PL, et al: *Lancet* 355:43, 2000; Orem J, et al: *Clin Infect Dis* 37:152, 2003; Tarr PE: *Am J Trop Med Hyg* 68:453, 2003).

¹⁰⁰El albendazol se debe tomar con alimento; la comida grasa aumenta la biodisponibilidad oral.

¹⁰¹La niclosamida debe ser masticada o triturada por completo y tragada con una pequeña cantidad de agua. La nitazoxanida puede ser una alternativa (Ortiz JJ, et al: *Trans R Soc Trop Med Hyg* 96:193, 2002; Chero JC, et al: *Trans R Soc Trop Med Hyg* 101:203, 2007; Díaz E, et al: *Am J Trop Med Hyg* 68:384, 2003).

¹⁰²El tratamiento óptimo depende de múltiples factores, incluyendo el tamaño, la localización y el número de quistes, así como la presencia de complicaciones. En algunos pacientes se prefiere el tratamiento médico únicamente, pero otros podrían beneficiarse de una resección quirúrgica o de un drenaje percutáneo de los quistes. El prazicuantel es útil antes de la cirugía o en el caso de derrame del contenido del quiste durante esta. El tratamiento por aspiración-inyección-reaspiración percutánea (PAIR) con guía de ultrasonidos más albendazol ha sido eficaz para el manejo del quiste hidatídico hepático (Smego RA Jr, et al: *Clin Infect Dis* 37:1073, 2003).

¹⁰³La escisión quirúrgica es la única forma fiable de curación. Algunos trabajos han sugerido que, en casos no resecables, el uso de albendazol o mebendazol puede estabilizar, y a veces curar, la infección (Craig P: *Curr Opin Infect Dis* 16:437, 2003). El tratamiento médico se debe prolongar hasta 2 años o más.

¹⁰⁴La terapia inicial de los enfermos con cisticercosis parenquimatosos inflamatoria debe ir enfocada al tratamiento sintomático con fármacos anticomociales.

El tratamiento de los cisticercos parenquimatosos con albendazol o prazicuantel es todavía motivo de controversia (Maguire JM: *N Engl J Med* 350:215, 2004).

Los enfermos con quistes parenquimatosos que presenten convulsiones deben tratarse con albendazol y esteroides (6 mg de dexametasona o 40-60 mg diarios de prednisona) y algún fármaco anticomocial (García HH, et al: *N Engl J Med* 350:249, 2004). Algunos estudios recientes han mostrado la mejora en los resultados con la combinación de albendazol y prazicuantel (García HH, et al: *Lancet Infect Dis* 14:687, 2014). Los enfermos con quistes subaracnoideos o quistes gigantes en las fisuras deben tratarse al menos durante 30 días (Proaño JV, et al: *N Engl J Med* 345:879, 2001). La intervención quirúrgica o la derivación del LCR están indicadas en casos de hidrocefalia obstructiva; puede administrarse prednisona, 40 mg/día, con la cirugía. Si aparece aracnoiditis, vasculitis o edema cerebral, se tratarán con prednisona, 60 mg/día, o dexametasona, 4-6 mg/día, junto con albendazol o prazicuantel (White AC Jr: *Annu Rev Med* 51:187, 2000). Cualquier fármaco letal para los cisticercos puede producir lesión irreparable si se utiliza para tratar quistes espinales u oculares, incluso aunque se administren corticoides. Para descartar la presencia de quistes intraoculares, siempre debe realizarse un examen oftalmológico antes de iniciar el tratamiento.

Tabla 305.1 Medicamentos para las infecciones parasitarias (cont.)

INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
Toxocariasis, véase Larva migratoria visceral			
Toxoplasmosis (<i>Toxoplasma gondii</i>)¹⁰⁵			
Fármaco de elección ^{106,107} :	Pirimetamina ¹⁰⁸	200 mg v.o. × 1, luego 50-75 mg/día × 3-6 semanas	2 mg/kg al día × 3 días, luego 1 mg/kg al día (máx. 25 mg diarios) × 3-6 semanas ¹⁰⁹
	más Sulfadiazina	1,5 g v.o. cada 6 horas × 3-6 semanas	100-200 mg/kg al día dividido en 4 dosis × 3-6 semanas
	o más Clindamicina	1,8-2,4 g/día i.v. o v.o. en 3-4 dosis × 3-6 semanas	5-7,5 mg/kg al día i.v. o v.o. en 3-4 dosis (máx. 600 mg/dosis) × 3-6 semanas
	o más Atovacuona	1.500 mg v.o. cada 12 horas	1.500 mg v.o. cada 12 horas
Alternativa:	Trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) ⁷	15-20 mg/kg al día de TMP, v.o. o i.v. en 3-4 dosis × 3-6 semanas	15-20 mg/kg al día de TMP, v.o. o i.v. en 3-4 dosis × 3-6 semanas
Triquinelosis (<i>Trichinella spiralis</i>)			
Fármaco de elección:	Esteroides para los síntomas graves más Albendazol ⁷	Prednisona 30-60 mg v.o. diario × 10-15 días	
		400 mg v.o. cada 12 horas × 8-14 días	<10 kg/2 años: ¹¹ ≥2 años: véase dosis de adulto
Alternativa:	Mebendazol ⁷	200-400 mg v.o. cada 8 horas × 3 días, luego 400-500 mg cada 8 horas × 10 días	200-400 mg v.o. cada 8 horas × 3 días, luego 400-500 mg v.o. cada 8 horas × 10 días ¹²
Tricomonirosis (<i>Trichomonas vaginalis</i>)			
Fármaco de elección ¹¹⁰ :	Metronidazol	2 g v.o. en dosis única o 500 mg v.o. cada 12 horas × 7 días	15 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 7 días
	o Tinidazol ¹⁴	2 g v.o. en dosis única	50 mg/kg v.o. en dosis única (máx. 2 g)
Infección por <i>Trichostrongylus</i>			
Fármaco de elección:	Pamoato de pirantel ⁷	11 mg/kg base v.o. en dosis única (máx. 1 g)	11 mg/kg base v.o. en dosis única (máx. 1 g)
Alternativa:	Mebendazol ⁷	100 mg v.o. cada 12 horas × 3 días	100 mg v.o. cada 12 horas × 3 días ¹²
o	Albendazol ⁷	400 mg v.o. en dosis única	<10 kg/2 años: ¹¹ ≥2 años: 15 mg/kg/día v.o. (máx. 800 mg) × 1-6 meses
Tricuriasis (<i>Trichuris trichiura</i>, tricocéfalo)			
Fármaco de elección:	Mebendazol	100 mg v.o. cada 12 horas × 3 días	100 mg v.o. cada 12 horas × 3 días ¹²
Alternativa:	Albendazol ⁷	400 mg v.o. × 3 días	<10 kg/2 años: ¹¹ ≥2 años: véase dosis de adulto
o	Ivermectina ⁷	200 µg/kg v.o. × 3 días	<15 kg: no indicado ≥15 kg: véase dosis de adulto
Tripanosomiasis¹¹¹			
<i>Trypanosoma cruzi</i> (tripanosomiasis americana, enfermedad de Chagas)			
Fármaco de elección:	Benznidazol ²⁷	5-7 mg/kg al día v.o. dividido en 2 dosis × 60 días	≤12 años: 5-7,5 mg/kg al día v.o. en 2 dosis × 60 días >12 años: véase dosis de adulto
Alternativa:	Nifurtimox ^{27,112}	8-10 mg/kg al día v.o. en 3-4 dosis × 90 días	≤10 años: 15-20 mg/kg al día v.o. en 3-4 dosis × 90 días 11-16 años: 12,5-15 mg/kg al día en 3-4 dosis × 90 días >16 años: véase dosis de adulto

¹⁰⁵En la toxoplasmosis ocular con afectación macular, se recomienda administrar corticoides además del tratamiento antiparasitario para conseguir un efecto antiinflamatorio.

¹⁰⁶Para tratar en la toxoplasmosis del SNC en pacientes infectados con VIH, algunos clínicos han utilizado pirimetamina, 50-100 mg/día (tras una dosis de carga de 200 mg), con sulfadiazina y, si aparece sensibilidad a la sulfamida, administran clindamicina, 1,8-2,4 g/día, en dosis divididas en lugar de la sulfamida. La atovacuona más pirimetamina parece ser una alternativa eficaz en pacientes intolerantes a las sulfamidas (Chirgwin K, et al: *Clin Infect Dis* 34:1243, 2002). Este tratamiento se continúa con regímenes a dosis más bajas de los mismos fármacos para una supresión crónica. Para la profilaxis primaria en enfermos por VIH con cifras de células CD4 menores de 100 por 10⁶/l, puede utilizarse trimetoprima-sulfametoxazol, pirimetamina con dapsona, o atovacuona con o sin pirimetamina. La profilaxis primaria o secundaria puede interrumpirse cuando el recuento de CD4 aumenta a más de 200 por 10⁶/l durante más de 3 meses (Benson CA, Kaplan JE, Masur H, et al: Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America, *MMWR Recomm Rep* 53[RR-15]:1-112, 2004).

¹⁰⁷Las mujeres que desarrollan toxoplasmosis durante el primer trimestre del embarazo pueden tratarse con espiramicina (3-4 g/día). Después del primer trimestre, si no hay transmisión documentada al feto, la espiramicina puede continuarse hasta llegar a término. Si se ha producido transmisión en el útero, debe comenzarse tratamiento con pirimetamina y sulfadiazina (Montoya JG, Liesenfeld O: *Lancet* 363:1965, 2004). La pirimetamina es un teratógeno potencial y debe ser utilizado solo después del primer trimestre.

¹⁰⁸Más leucovorina, 10-25 mg, con cada dosis de pirimetamina.

¹⁰⁹Los neonatos infectados de forma congénita deben tratarse con pirimetamina cada 2 o 3 días y una sulfamida a diario aproximadamente durante 1 año (Remington JS, Klein JO, editors: *Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant*, ed 5, Philadelphia, 2001, WB Saunders, p. 290).

¹¹⁰Las parejas sexuales deberían tratarse simultáneamente. Se han informado cepas resistentes a metronidazol que pueden tratarse con dosis más elevadas de metronidazol (2-4 g/día durante 7-14 días) o con tinidazol (Hager WD: *Sex Transm Dis* 31:343, 2004).

¹¹¹Barrett MP, et al: *Lancet* 362:1469, 2003.

¹¹²La adición de interferón γ y nifurtimox durante 20 días en animales de experimentación y en un limitado número de enfermos parece acortar la fase aguda de la enfermedad de Chagas (McCabe RE, et al: *J Infect Dis* 163:912, 1991).

Tabla 305.1 Medicamentos para las infecciones parasitarias (cont.)

INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
<i>Trypanosoma brucei gambiense</i> (tripanosomiasis africana occidental, enfermedad del sueño)			
Fase hemolinfática			
Fármaco de elección ¹¹³ :	Pentamidina isetionato ⁷	4 mg/kg al día i.m. × 7-10 días	4 mg/kg al día i.m. o i.v. × 7-10 días
Alternativa:	Suramina ²⁷	100 mg (dosis de prueba) i.v., luego 1 g i.v. los días 1, 3, 7, 14 y 21	2 mg/kg (dosis de prueba) i.v., luego 20 mg/kg i.v. los días 1, 3, 7, 14 y 21
Enfermedad latente con compromiso del SNC			
Fármaco de elección:	Eflornitina ^{27,114}	100 mg/kg i.v. cada 6 horas × 14 días	100 mg/kg al día i.v. cuatro veces al día × 14 días
Alternativa:	Melarsoprol ^{27,115}	2-3,6 mg/kg (máx. 200 mg) al día i.v. (aumentando progresivamente durante la serie) × 3 días. Después de 7 días, 3,6 mg/kg al día × 3 días. Después de 7 días, administrar una tercera serie de 3,6 mg/kg al día × 3 días	2-3,6 mg/kg (máx. 200 mg) al día i.v. (aumentando progresivamente durante la serie) × 3 días. Después de 7 días, 3,6 mg/kg al día × 3 días. Después de 7 días, administrar una tercera serie de 3,6 mg/kg al día × 3 días
<i>Trypanosoma brucei rhodesiense</i> (tripanosomiasis del África oriental, enfermedad del sueño)			
Fase hemolinfática			
Fármaco de elección:	Suramina ²⁷	100 mg (dosis de prueba) i.v., luego 1 g i.v. los días 1, 3, 7, 14 y 21	2 mg/kg (dosis de prueba) i.v., luego 20 mg/kg i.v. los días 1, 3, 7, 14 y 21
Enfermedad tardía con afectación del SNC			
Fármacos de elección:	Melarsoprol ^{27,114}	2-3,6 mg/kg (máx. 200 mg) al día i.v. (aumentando progresivamente durante la serie) × 3 días. Después de 7 días, 3,6 mg/kg al día × 3 días. Después de 7 días, administrar una tercera serie de 3,6 mg/kg al día × 3 días	2-3,6 mg/kg (máx. 200 mg) al día i.v. (aumentando progresivamente durante la serie) × 3 días. Después de 7 días, 3,6 mg/kg al día × 3 días. Después de 7 días, administrar una tercera serie de 3,6 mg/kg al día × 3 días
Larva migratoria visceral (toxocariasis) ¹¹⁶			
Fármacos de elección:	Albendazol ⁷	400 mg v.o. cada 12 horas × 5 días	<10 kg/2 años: ¹¹ ≥2 años: véase dosis de adulto
o	Mebendazol ⁷	100-200 mg v.o. cada 12 horas × 5 días	100-200 mg v.o. cada 12 horas × 5 días ¹²
Tricocéfalo, véase Tricuriasis			
<i>Wuchereria bancrofti</i> , véase Filariasis			

¹¹³Para el tratamiento de *T. b. gambiense*, la pentamidina y la suramina tienen la misma eficacia, pero la pentamidina se tolera mejor.

¹¹⁴La eflornitina es altamente eficaz frente a las infecciones producidas por *T. b. gambiense*, pero no por *T. b. rhodesiense*. Solo está disponible como suministro limitado en la OMS y los CDC. Las dosis de eflornitina se pueden reducir a 400 mg/kg i.v. en dos dosis durante 7 días cuando se combina con nifurtimox en una dosis de 15 mg/kg al día en tres dosis durante 10 días (Priotto G, et al: *Lancet* 374:56, 2009).

¹¹⁵En enfermos debilitados, comenzar tan solo con 18 mg y aumentar la dosis progresivamente. Se ha propuesto un tratamiento previo con suramina para enfermos muy debilitados. Se han utilizado corticoides para evitar la aparición de encefalopatía arsenical (Pepin J, et al: *Trans R Soc Trop Med Hyg* 89:92, 1995). Hasta un 20% de los enfermos con *T. b. gambiense* no responde a melarsoprol (Barrett MP: *Lancet* 353:1113, 1999). Se recomienda consultar con expertos de los CDC.

¹¹⁶Se desconoce la duración óptima del tratamiento; algunos consultores tratan durante 20 días. En caso de síntomas graves o afectación ocular, pueden utilizarse, además, corticoides.

CDC, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades; ECG, electrocardiograma; FDA, Food and Drug Administration; GI, gastrointestinal; LCR, líquido cefalorraquídeo; LM, doble dosis; SMX, sulfametoxazol; SNC, sistema nervioso central; TARGA, tratamiento antiviral de gran actividad; TMP, trimetoprima; OMS, Organización Mundial de la Salud.

De Drugs for parasitic infection, *Med Lett* 11(Suppl):e1-e23, 2013. Disponible en: <http://www.medicalletter.org>.

actividad vermífuga, tiene una semivida plasmática de 8,5 horas. Se distribuye ampliamente por todo el organismo, incluyendo la bilis y el líquido cefalorraquídeo. Se elimina por la bilis. El albendazol ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de dos infecciones por cestodos (tenias): la neurocisticercosis y la hidatidosis (*Echinococcus granulosus*). Se utiliza fuera de prospecto para otras numerosas **verminosis**, que incluyen la larva migratoria cutánea (*Ancylostoma caninum* y *Ancylostoma braziliense*), ascariasis (*Ascaris lumbricoides*), la duela china del hígado (*Clonorchis sinensis*), oxiuriasis (*Enterobius vermicularis*), filariasis linfática (*Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* y *Brugia timori*), gnatostomiasis (*Gnathostoma* spp.), uncinarias (*Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*), microsporidiosis y la larva migratoria visceral (*Toxocara canis* y *Toxocara cati*). Por lo general, el albendazol se tolera bien. Los efectos adversos más frecuentes son dolor de cabeza, náuseas, vómitos y dolor abdominal. Algunos efectos adversos graves son elevación de las enzimas hepáticas y leucopenia, que se han producido en unos pocos enfermos durante el tratamiento de una hidatidosis. Entre los efectos adversos raros se incluyen insuficiencia renal aguda, pancitopenia, granulocitopenia y trombocitopenia. A pesar de la

realidad de que el albendazol y otros fármacos antiparasitarios, incluidos el mebendazol, el prazicuantel y la pirimetamina, han sido utilizados durante décadas, el número de fabricantes es escaso y los costes han aumentado en los últimos años.

Ivermectina

La ivermectina es un derivado semisintético de una de las avermectinas, un grupo de lactonas macrocíclicas producidas por *Streptomyces avermitilis*. Tras su administración oral, la ivermectina alcanza concentraciones plasmáticas máximas al cabo de unas 4 horas, con una semivida de eliminación plasmática de unas 12 horas. Se excreta por las heces en forma de metabolitos a lo largo de un periodo de 2 semanas. Está aprobada por la FDA para el tratamiento de dos nematodos (gusanos redondos): la oncercosis y de la estrogiloidiasis intestinal. Puede tener algún efecto en el tratamiento de un amplio espectro de **helmintos** y **ectoparásitos**, que incluyen la larva migratoria cutánea (*Ancylostoma braziliense*), ascariasis (*Ascaris lumbricoides*), loasis, oxiuriasis (*Enterobius vermicularis*), tricocéfalos (*Trichuris trichiura*), gnatostomiasis (*Gnathostoma spinigerum*), infecciones por *Mansonella*,

piojos (*Pediculus humanus* y *Phthirus pubis*), ácaros (*Demodex* spp.) y sarna. Se han utilizado combinados de ivermectina con albendazol o dietilcarbamazina para el tratamiento de las filariasis linfáticas. Los combinados con albendazol y el uso fuera de registro de las formulaciones inyectables veterinarias se han empleado para el tratamiento de infecciones complicadas de *Strongyloides*, incluyendo enfermedades diseminadas y síndrome de hiperinfección. Los efectos adversos más comunes son vértigos, dolor de cabeza, prurito y molestias gastrointestinales. Entre los acontecimientos adversos graves se han observado **reacciones de Mazzotti**, con artralgias, sinovitis, aumento de tamaño de las adenopatías, exantema y fiebre, secundarias a la muerte de las microfilarias en pacientes con oncocercosis. Hay disponible una formulación tópica para el tratamiento de los piojos de la cabeza, los cuales están llegando a ser muy resistentes debido al uso de productos de venta sin receta como las permetrinas.

Prazicuantel

La actividad antiparasitaria del prazicuantel se localiza en el anillo pirazino isoquinolina y fue sintetizado originalmente con fines potencialmente relajantes. Tras la administración oral, el prazicuantel se absorbe rápidamente con niveles máximos en 1-2 horas y tiene una semivida plasmática de alrededor de 1-3 horas. Su eliminación por la orina y las heces es mayor del 80% al cabo de 24 horas. El prazicuantel es metabolizado en el hígado por el citocromo P450 microsomal (especialmente 2B1 y 3A). La biodisponibilidad del prazicuantel aumenta con la administración concomitante de agentes que inhiben el citocromo P450. El prazicuantel ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la duela china del hígado, de la duela hepática del sudeste asiático y de la esquistosomiasis. Se utiliza para el tratamiento de bastantes especies de trematodos (vermes planos), que incluyen las duelas chinas (*Clonorchis sinensis*), la duela del sudeste asiático (*Opisthorchis viverrini*) y la esquistosomiasis. Se está usando fuera de registro para el tratamiento de trematodos adicionales, que incluyen la duela de Norteamérica (*Metorchis conjunctus*), *Nanophyetus salmincola*, duelas intestinales (*Fasciolopsis buski*, *Heterophyes heterophyes* y *Metagonimus yokogawai*) y duelas del pulmón (*Paragonimus westermani* y *Paragonimus kellicotti*). También fuera de registro se está empleando para muchas infecciones por cestodos (tenias). En el 30-60% de los enfermos pueden observarse acontecimientos adversos, aunque la mayoría son leves y desaparecen dentro de las primeras 24 horas. Entre los efectos adversos más comunes se incluyen cefalea, dolor abdominal, vértigo y malestar general. Otros acontecimientos adversos graves pero infrecuentes son arritmias, bloqueo cardíaco y convulsiones.

Sección 15 Enfermedades protozoarias

Capítulo 306

Meningoencefalitis amebiana primaria

Matthew D. Eberly

Naegleria, *Acanthamoeba*, *Balamuthia* y *Sappinia* son pequeñas amebas de vida libre que causan meningoencefalitis amebiana en humanos, la cual tiene dos presentaciones clínicas diferentes. La más frecuente es una **meningoencefalitis amebiana primaria (MAP)** aguda, fulminante y generalmente fatal, causada por *Naegleria* y que se da en niños y adultos jóvenes previamente sanos. La **meningoencefalitis amebiana granulomatosa** se debe a *Acanthamoeba*, *Balamuthia* y *Sappinia*, y es una infección más indolente que aparece de forma típica en individuos inmunodeprimidos y que puede presentarse también como una forma diseminada de la enfermedad.

ETIOLOGÍA

Naegleria es un ameboflagelado que puede existir como quiste, trofozoito y como formas flageladas transitorias. Los principales factores determinantes

del estado en el que se encuentra la ameba son la temperatura y los nutrientes del entorno, así como las concentraciones de iones. La única forma invasora es la de trofozoito, aunque algunos quistes son potencialmente infecciosos, ya que pueden pasar a la forma vegetativa muy rápidamente si se dan unas condiciones medioambientales determinadas. Aunque existen unas 30 especies de *Naegleria*, solo *Naegleria fowleri* ha demostrado ser patógena en humanos.

Acanthamoeba presenta formas quística y trofozoítica móvil; solo el trofozoito es invasivo. Algunos casos de **queratitis** por *Acanthamoeba* se producen después de pequeños traumatismos corneales triviales aclarados con agua del grifo contaminada. Las infecciones también pueden producirse en personas que utilizan lentes de contacto y que se contaminan con agua infestada, o bien nadando o por limpiar o almacenar las lentes en esa agua. Se han informado casos de encefalitis granulomatosa amebiana por *Acanthamoeba* producidas en todo el mundo y se han asociado a algún tipo de inmunodeficiencia, como infección por VIH, diabetes mellitus, hepatopatía crónica, insuficiencia renal, tratamiento inmunosupresor o radioterapia.

Balamuthia mandrillaris se ha visto implicada como etiología de encefalitis amebiana granulomatosa. Aunque la presentación clínica es similar a la infección por *Acanthamoeba*, la mayoría de los pacientes no presenta ninguna inmunodepresión.

Otras amebas de vida libre también pueden causar infección, como lo demuestran los casos publicados de encefalitis granulomatosa por *Sappinia pedata*.

EPIDEMIOLOGÍA

Las amebas de vida libre tienen una distribución mundial. Se han aislado especies de *Naegleria* de diversas fuentes de agua dulce, incluidas lagunas y lagos, suministros de agua doméstica, fuentes termales y balnearios, vertidos de centrales térmicas, aguas profundas y, en ocasiones, de las vías nasales de niños sanos. Especies de *Acanthamoeba* han sido aisladas de la tierra, de los vegetales y los champiñones, de aguas salobres y de agua de mar, así como de la mayoría de las fuentes de agua dulce, que también lo son de *Naegleria*. También puede encontrarse en el agua del grifo, ya que la cloración no destruye a *Acanthamoeba*. *Balamuthia* está presente en el suelo y puede transmitirse por inhalación o contaminación de lesiones cutáneas preexistentes.

La meningoencefalitis por *Naegleria* se ha descrito en todos los continentes excepto en la Antártida. La mayoría de los casos se produce durante los meses de verano en individuos previamente sanos que tienen antecedentes de haberse bañado o haber tenido contacto con agua dulce de ríos o lagos antes de presentar la enfermedad. Entre 1962 y 2017 fueron descritos 143 casos de MAP en Estados Unidos. La mayoría de ellos se produjo en los estados del sur y del suroeste, sobre todo en Florida y Texas, aunque también se produjeron en Kansas, Indiana e incluso en Minnesota. Es interesante recordar que dos casos ocurridos en 2011 en Luisiana se relacionaron con la irrigación sinusal con nebulizadores que contenían agua corriente contaminada. En 2013, un niño también de Luisiana desarrolló MAP debido a la exposición en un parque acuático que utilizaba su agua corriente a partir de un sistema público de agua potable tratada. En 2015, una mujer de 21 años desarrolló una meningoencefalitis por *N. fowleri* posiblemente de una piscina que recibía el agua de una tubería terrestre.

PATOGENIA

Las amebas de vida libre entran en las cavidades nasales por medio de la inhalación o aspiración de agua o polvo contaminados con trofozoitos o quistes. *Naegleria* llega al sistema nervioso central a través del epitelio olfatorio y migra por el nervio olfatorio hasta los bulbos olfatorios localizados en el espacio subaracnoideo y bañado por el líquido cefalorraquídeo (LCR). Este espacio goza de una rica vascularización y es la vía de diseminación hacia otras áreas del sistema nervioso central. Macroscópicamente hay edema cerebral difuso e hiperemia de las meninges. Los bulbos olfatorios presentan necrosis, hemorragias y están rodeados por un exudado purulento. Microscópicamente, la sustancia gris es la que se ve afectada de manera más intensa; llega a presentar una afectación grave en todos los casos. Se puede encontrar un exudado fibrinopurulento a lo largo de los hemisferios cerebrales, del tronco cerebral, del cerebelo y de las porciones superiores de la médula espinal. Se pueden observar acúmulos de trofozoitos en el tejido nervioso necrótico, generalmente en los espacios perivasculares de las arterias y arteriolas.

La vía de invasión y penetración en los casos de meningoencefalitis amebiana granulomatosa causada por *Acanthamoeba* y *Balamuthia* podría ser directa a través del epitelio olfatorio o por vía hematógena, a partir de un foco primario en la piel o en los pulmones. La anatomía patológica

muestra una encefalitis granulomatosa, con células gigantes multinucleadas, sobre todo en las estructuras de la fosa posterior, los ganglios basales, las bases de los hemisferios cerebrales y el cerebelo. En las lesiones del sistema nervioso central se pueden encontrar tanto trofozoítos como quistes, principalmente localizados en los espacios perivasculares e invadiendo las paredes de los vasos sanguíneos. Por lo general, los bulbos olfatorios y la médula espinal están respetados. El único caso de encefalitis por *Sappinia* se produjo tras una infección de los senos, y la exploración reveló una masa aislada de 2 cm en el lóbulo temporal con una discreta intensificación del anillo circundante.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La incubación de la **infección por *Naegleria*** puede durar apenas 2 días o prolongarse unos 15 días. Los síntomas comienzan de forma aguda y progresan rápidamente. La infección se caracteriza por cefalea intensa, fiebre, faringitis, congestión nasal o rinorrea, y náuseas y vómitos, que se siguen de alteración del estado mental, rigidez de la nuca, fotofobia, confusión, somnolencia, convulsiones y, finalmente, coma. En la mayoría de los casos, se produce la muerte 3-10 días después del inicio de los síntomas.

La **meningoencefalitis amebiana granulomatosa** puede ocurrir semanas o meses después de la infección inicial. Los signos y síntomas de presentación suelen ser lesiones ocupantes de espacio del sistema nervioso central, únicas o múltiples, e incluyen hemiparesia, ataxia, cambios en el comportamiento, convulsiones y disminución del nivel de consciencia. La alteración del nivel de consciencia suele ser un síntoma significativo. La cefalea y la fiebre se producen de forma esporádica, pero en la mayoría de los casos se observa rigidez en el cuello. Pueden darse parálisis de pares craneales, sobre todo de los pares III y VI. También se ha descrito un caso de hidrocefalia aguda y fiebre por *Balamuthia*. La meningoencefalitis amebiana granulomatosa suele resultar mortal tras 4-6 semanas de enfermedad. Los estudios de neuroimagen del encéfalo suelen mostrar la existencia de múltiples lesiones hipointensas que se asemejan a infartos o lesiones con una captación de contraste similar a los granulomas (fig. 306.1).

DIAGNÓSTICO

En la infección por *Naegleria*, el LCR puede confundirse con el de la encefalitis por herpes simple en sus etapas precoces, y más tarde, en la evolución de la enfermedad, con la meningitis bacteriana aguda, con pleocitosis neutrofílica, aumento de proteínas e hipoglucorraquia. Se pueden identificar las amebas móviles en un frotis en fresco de LCR teñido con Wright o Giemsa, pero es frecuente confundirlas con linfocitos o macrófagos. Dado que *Naegleria* son las únicas amebas que se distinguen en estado flagelado en un entorno hipotónico, poner una gota de LCR reciente en 1 ml de agua destilada y mirarlo 1-2 horas después para ver si aparecen flagelados natatorios permite confirmar la presencia de *Naegleria*. *Naegleria* puede crecer también en una placa de agar sin nutrientes recubierta por *Escherichia coli*, de la que se alimentan.

El diagnóstico de meningoencefalitis granulomatosa amebiana depende del aislamiento o de la identificación histológica de trofozoítos o quistes de

Acanthamoeba en las muestras de tejido cerebral. En la meningoencefalitis granulomatosa, los hallazgos en el LCR incluyen pleocitosis linfocitaria, incremento moderado de las proteínas y concentración baja de glucosa. Sin embargo, es más difícil aislar los trofozoítos móviles de *Acanthamoeba* que de *Naegleria*, y el LCR es generalmente estéril. *Acanthamoeba* puede cultivarse del mismo agar que se emplea para el cultivo de *Naegleria*; en cambio, *Balamuthia* se debe cultivar en células de mamífero. Se han diagnosticado casos pediátricos de meningoencefalitis por *Balamuthia* mediante biopsias cerebrales *ante mortem*, así como en estudios *post mortem*. La tinción con inmunofluorescencia del tejido cerebral puede diferenciar *Acanthamoeba* de *Balamuthia*. También está disponible una prueba de inmunofluorescencia indirecta.

TRATAMIENTO

La infección por *Naegleria* casi siempre es mortal y el diagnóstico y tratamiento precoces son cruciales para conseguir un éxito terapéutico. Hasta 2013, solo ha habido conocimiento de dos supervivientes en Norteamérica, con regímenes de anfotericina B, sola o combinada con rifampicina, clo-ranfenicol, fluconazol o ketoconazol y dexametasona. En 2013, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) norteamericanos introdujeron la **miltefosina**, un fármaco antileishmania, para tratamiento de la MAP. Ese verano, dos niños infectados por *Naegleria* sobrevivieron; ambos habían recibido miltefosina oral como parte del tratamiento, y a uno de ellos se le colocó un drenaje ventricular externo y se le sometió a hipotermia terapéutica. El tratamiento farmacológico recomendado por los CDC para la MAP incluye anfotericina B intravenosa e intratecal, miltefosina oral, junto con azitromicina, fluconazol, rifampicina y dexametasona. La identificación y la iniciación de una terapia combinada de un modo temprano y un tratamiento intensivo del aumento de la presión intracraneal son los elementos claves para un resultado exitoso. Para los casos en los cuales existe sospecha, los médicos deberían contactar con el Centro de Emergencias de los CDC en el (770) 488-7100.

El tratamiento óptimo para la meningoencefalitis amebiana granulomatosa tampoco ha sido establecido todavía. No obstante, la miltefosina se ha empleado con buenos resultados en el tratamiento de los pacientes con infecciones diseminadas por *Balamuthia* o *Acanthamoeba*. Las cepas de *Acanthamoeba* aisladas en casos mortales suelen ser sensibles *in vitro* a la pentamidina, al ketoconazol, a la flucitosina y, en menor medida, a la anfotericina B. Un paciente fue tratado con éxito con sulfadiazina y fluconazol, y otro fue tratado exitosamente con pentamidina intravenosa seguida de itraconazol oral. La queratitis por *Acanthamoeba* responde a cursos prolongados de manera tópica de propamidina-polimixina B sulfato o de polihexametileno biguanida o gluconato de clorhexidina también tópicos, y a antifúngicos azoles más esteroides tópicos. Se ha objetivado una eficacia limitada con el tratamiento de la infección por *Balamuthia* a base de terapia sistémica con azoles combinada con flucitosina. Más recientemente, la combinación de flucitosina, pentamidina, fluconazol, sulfadiazina, un macrólido y fenotiazinas ha conseguido la supervivencia de dos enfermos con meningoencefalitis por *Balamuthia*, aunque ambos quedaron con un deterioro neuromotor y cognitivo leve.

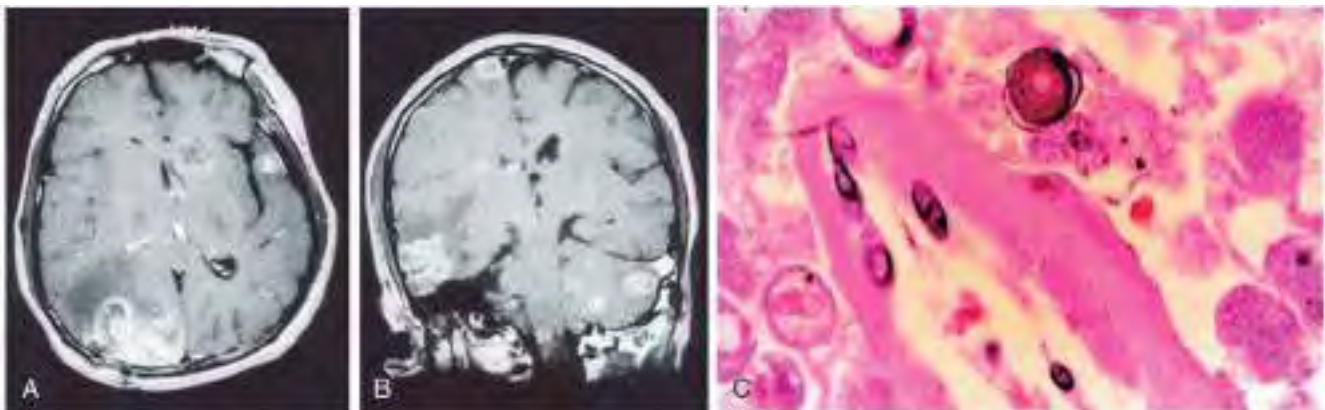


Fig. 306.1 A y B, RM del encéfalo de un paciente con encefalitis amebiana granulomatosa por *Balamuthia mandrillaris*. Se observan múltiples lesiones con realce en el hemisferio cerebral derecho, cerebelo izquierdo, encéfalo medio y tronco del encéfalo. C, Fotografía con microscopio de la lesión cerebral del mismo enfermo que muestra trofozoítos amebianos perivasculares. En la zona central superior de la imagen se observa un quiste amebiano redondeado con su característica doble pared (hematoxilina-eosina, aumento original $\times 100$). (De Deol I, Robledo L, Meza A, et al: *Encephalitis due to a free-living amoeba [Balamuthia mandrillaris]: case report with literature review*, Surg Neurol 53:611-616, 2000.)

Los corticoides antes de iniciar un tratamiento eficaz parecen presentar un efecto perjudicial, ya que contribuyen a una progresión rápida de la enfermedad.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 307

Amebiasis

Edsel Maurice T. Salva y Robert A. Salata

Las especies de *Entamoeba* infectan o colonizan hasta un 10% de la población mundial, sobre todo en áreas con recursos limitados. En la mayoría de los individuos infectados, *Entamoeba histolytica* o las especies relacionadas parasitan la luz del tracto gastrointestinal y causan pocos síntomas o secuelas. Aunque *E. histolytica* es la única especie invasiva, otras especies de *Entamoeba* han sido relacionadas con enfermedades en personas, y la epidemiología molecular está ayudando a detallar la importancia que estos protozoos tienen en la salud pública. La infección por *E. histolytica* invasiva puede producir una **colitis amebiana**, **abscesos amebianos en el hígado** y, menos frecuentemente, abscesos en otras localizaciones extraintestinales.

ETIOLOGÍA

Cuatro especies de *Entamoeba* idénticas en su morfología, pero distintas genéticamente, suelen infectar a humanos. *Entamoeba dispar*, la especie más prevalente, no causa enfermedad sintomática. Se ha demostrado que *Entamoeba moshkovskii*, que antes se consideraba no patógena, produce diarrea en lactantes y en niños y la infección asintomática puede ser tan frecuente como la infección con *E. dispar* en algunas comunidades. *E. histolytica*, la principal especie patógena, causa un espectro de enfermedades, y puede ser invasora en un 4-10% de los pacientes infectados. Es probable que pacientes anteriormente descritos como portadores asintomáticos de *E. histolytica* basándose en los hallazgos de microscopia albergaran una *E. dispar* o una *E. moshkovskii*. Una cuarta especie, *E. bangladeshi*, fue descubierta en 2012, pero se necesitan más estudios para confirmar su patogenicidad en humanos. Existen otras cuatro especies no patógenas de *Entamoeba* que pueden colonizar el tracto gastrointestinal humano: *E. coli*, *E. hartmanni*, *E. gingivalis* y *E. polecki*.

La infección se adquiere a través de la ingestión de los quistes del parásito, que miden 10-18 µm de diámetro y que contienen cuatro núcleos. Los quistes son resistentes a condiciones medioambientales duras, incluidas las concentraciones de cloro utilizadas habitualmente para la purificación de las aguas, pero pueden destruirse a 55 °C. Tras su ingesta, los quistes son resistentes a los ácidos gástricos y a las enzimas digestivas, y germinan en el intestino delgado para formar trofozoitos. Estos organismos, grandes y muy móviles, colonizan la luz del intestino grueso y pueden invadir la mucosa. Algunos, excepcionalmente, se transforman en quistes y se eliminan con las heces para infectar a otros hospedadores.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la infección por *E. histolytica* varía mucho dependiendo de las regiones geográficas y de la situación socioeconómica. La mayoría de los estudios de prevalencia no ha diferenciado *E. histolytica* de *E. dispar*, pero las estimaciones más recientes muestran que la infección con *E. histolytica* provoca 100 millones de casos de enfermedad sintomática y unas 2.000-17.000 muertes anuales. Estudios prospectivos demuestran que el 4-10% de los individuos infectados con *E. histolytica* desarrolla colitis amebiana y que menos de un 1% de ellos desarrolla algún tipo de enfermedad diseminada, incluidos abscesos hepáticos amebianos. Estas cifras varían según la zona geográfica; por ejemplo, en Sudáfrica y Vietnam, los abscesos hepáticos representan un número desproporcionadamente grande de los casos de enfermedad invasora por *E. histolytica*. Los abscesos amebianos hepáticos son raros

en niños y se observan igual en niños y niñas. La incidencia máxima de formación de abscesos ocurre entre los 30 y los 60 años y es de 10 a 12 veces más prevalente en hombres que en mujeres, posiblemente debido a un efecto inhibitorio de la testosterona sobre los mecanismos de la respuesta innata.

La amebiasis es endémica en África, el sudeste de Asia y el Mediterráneo oriental. En Estados Unidos, la amebiasis se observa con más frecuencia en inmigrantes y en viajeros procedentes de países en desarrollo. Los residentes de instituciones mentales y los hombres que practican sexo con otros hombres presentan también un mayor riesgo de amebiasis invasora. Las vías más frecuentes de infección son los alimentos o las bebidas contaminadas con quistes de *Entamoeba*, y el sexo oral-anogenital. Las aguas sin tratar y las heces humanas utilizadas como fertilizantes son importantes fuentes de infección. Los manipuladores de alimentos portadores de quistes de amebas pueden desempeñar un papel en la diseminación de la infección.

PATOGENIA

Los trofozoitos son responsables de la invasión y destrucción tisular. La cisteína proteasa 5 secretada por la ameba induce la hipersecreción de moco por parte las células caliciformes del colon, lo que eventualmente provoca la degradación de la capa mucosa y la exposición de las células epiteliales colonónicas. Las amebas entonces se adhieren a las células epiteliales del colon mediante galactosa/N-acetil-D-galactosamina-lectina. Esta lectina también es responsable de la resistencia a la lisis mediada por el complemento. Una vez adheridas a la mucosa colónica, los trofozoitos penetran a través de la capa epitelial destruyendo las células del huésped por citólisis y apoptosis. La citólisis se produce por la liberación de amebaporos (proteínas formadoras de poros), fosfolipasas y hemolisinas por el trofozoito. La trogocitosis, donde la ameba ingiere trozos de las células vivas e induce la elevación intracelular de calcio que lleva a la apoptosis, fue descrita recientemente como un mecanismo de muerte directa de las células del huésped por parte de la ameba.

Una vez que las células del huésped han sido parcialmente digeridas por las proteasas amebianas, el material degradado llega al interior mediante fagocitosis. La amebiasis invasora precoz produce una significativa inflamación, debida en parte a la activación parasitaria del factor nuclear-κB. Cuando los trofozoitos de *E. histolytica* invaden la mucosa intestinal, los organismos se multiplican y se diseminan lateralmente por debajo del epitelio intestinal para producir las características *úlceras en forma de matraz*. Las amebas producen lesiones líticas similares si llegan al hígado. Estas lesiones se denominan comúnmente *abscesos*, aunque no contienen granulocitos. Las úlceras bien desarrolladas y los abscesos amebianos hepáticos muestran poca respuesta inflamatoria local.

La inmunidad a la infección se manifiesta por una respuesta IgA secretora de la mucosa contra la galactosa/N-acetil-D-galactosamina-lectina. Los neutrófilos parecen ser importantes en la defensa inicial del huésped, pero el daño inducido por *E. histolytica* a la célula epitelial libera sustancias quimiotáxicas de los neutrófilos, aunque *E. histolytica* es capaz de destruir esos neutrófilos, que liberan entonces otros mediadores que dañan aún más las células epiteliales. La disparidad entre la extensión de la destrucción tisular y la ausencia de respuesta inflamatoria local por parte del huésped en presencia de respuestas sistémicas humoral (anticuerpos) y celular puede significar tanto una apoptosis inducida por el parásito como la capacidad del trofozoito para matar no solo las células epiteliales, sino también neutrófilos, monocitos y macrófagos. Los polimorfismos del receptor de leptina han sido relacionados con factores genéticos del huésped que afectan a la susceptibilidad a la infección por *E. histolytica*. El efecto quimiotáxico de la leptina está disminuido en individuos con un polimorfismo de arginina en posición 223 del receptor de la leptina, y este polimorfismo también disminuye la expresión génica del STAT-3 del huésped, lo que provoca la inducción de la apoptosis por parte de la ameba.

El genoma es funcionalmente tetraploide y contiene evidencia de transferencia lateral con genes de bacterias. Se ha demostrado que el gen de amebaporos-A (Ap-A), junto con otros genes importantes, puede silenciarse epigenéticamente usando plásmidos con secuencias diseñadas específicamente o ARN de horquilla corta. Con perfiles transcripcionales basados en la proteómica y los microarrays se han identificado varios factores de virulencia, incluyendo proteasas de cisteína, las cuales modulan la función de los lisosomas y fagosomas, y un total de 219 proteínas excretoras-secretoras. También se ha demostrado que el microbioma bacteriano influye en la patogenicidad de *E. histolytica*, ya que afecta a la expresión de la lectina, con un aumento en las poblaciones de *Prevotella copri* asociadas con altos índices de diarrea en niños infectados.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El rango de presentaciones clínicas abarca desde quistes asintomáticos hasta la colitis amebiana, disentería amebiana, ameboma o enfermedad extraintestinal. Hasta un 10% de las personas infectadas desarrolla la enfermedad invasiva en 1 año, por lo que se debería tratar a los portadores asintomáticos. La forma grave es más frecuente en los niños pequeños, las embarazadas, las personas que presentan malnutrición y en aquellos que están recibiendo tratamiento con corticoides, y la enfermedad invasiva es más frecuente en los hombres. La enfermedad extraintestinal suele afectar al hígado, pero existen manifestaciones extraintestinales menos comunes, como los abscesos cerebrales amebianos, la afectación pleuropulmonar y las lesiones ulcerosas en la piel y en el sistema genitourinario.

Colitis amebiana

La colitis amebiana puede producirse durante las 2 semanas siguientes a la infección o puede manifestarse de forma diferida, varios meses después de esta. El inicio suele ser gradual, con dolores abdominales de tipo cólico y aumento del número de deposiciones (6-8/día). A menudo la diarrea se asocia con tenesmo. Casi todas las heces son hemopositivas, pero la mayoría de los pacientes no se presenta con sangre macroscópica en las deposiciones. De forma característica, los signos y síntomas constitucionales suelen estar ausentes; se documenta fiebre en solo un tercio de los pacientes. La colitis amebiana afecta a todos los grupos de edad, pero su incidencia es especialmente frecuente en los niños de 1-5 años. La colitis amebiana grave en los lactantes y en los niños jóvenes suele ser rápidamente progresiva, con más afectación extraintestinal y elevadas tasas de mortalidad, en particular en los países tropicales. La disentería amebiana puede dar lugar a deshidratación y alteraciones electrolíticas.

Absceso amebiano hepático

El absceso amebiano hepático, una grave manifestación de infección diseminada, es poco frecuente en niños. Aunque se ha asociado el aumento difuso del tamaño del hígado con la amebiasis intestinal, los abscesos hepáticos se producen en menos de un 1% de los individuos infectados y pueden presentarse en pacientes sin antecedentes claros de enfermedad intestinal. El absceso amebiano hepático puede aparecer meses o años después de la exposición, por lo que resulta fundamental obtener una detallada historia de viajes previos. En los niños, la fiebre es el signo clave del absceso hepático amebiano, y se asocia a menudo con dolor y distensión abdominal y aumento doloroso del tamaño del hígado. También pueden darse cambios en la base del pulmón derecho, como elevación del diafragma y atelectasia o derrame.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Las pruebas complementarias son con frecuencia poco llamativas en la colitis amebiana no complicada. En el absceso amebiano hepático, las pruebas de laboratorio muestran una ligera leucocitosis, una anemia moderada, un aumento de la velocidad de sedimentación y elevaciones de las enzimas hepáticas (en especial, la fosfatasa alcalina). El examen de las heces en busca de amebas es negativo en más de la mitad de los pacientes con abscesos amebianos hepáticos documentados. La ecografía, la TC o la RM pueden localizar y delinear el tamaño de la cavidad del absceso (fig. 307.1). El hallazgo más frecuente es un absceso único en el lóbulo hepático derecho.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de colitis amebiana se basa en síntomas compatibles junto con la detección de antígenos de *E. histolytica* en las heces o mediante PCR. Este enfoque tiene más del 95% de sensibilidad y especificidad, y junto con una serología positiva es el medio más preciso de diagnóstico en los países desarrollados. En Estados Unidos existen diferentes kits de antígenos en heces comercialmente disponibles, pero la mayoría no pueden distinguir entre *E. histolytica* y *E. dispar*. El examen microscópico de las heces tiene una sensibilidad del 60%. La sensibilidad puede incrementarse hasta el 85-95% si se examinan tres muestras de heces. Por microscopia no se puede diferenciar entre *E. histolytica* y *E. dispar* a menos que se observen eritrocitos fagocitados (específicos de *E. histolytica*). Cuando los resultados de las muestras de heces son negativos y la sospecha de amebiasis sigue siendo elevada, deben realizarse también una endoscopia y biopsias de las áreas sospechosas.

Se dispone de varias pruebas serológicas con anticuerpos antiamebianos. Los resultados serológicos son positivos en el 70-80% de los pacientes con enfermedad invasora (colitis o absceso hepático) ya en el momento de la presentación, y en más del 90% de los enfermos tras 7 días de síntomas. La prueba serológica más sensible, la hemaglutinación indirecta, proporciona



Fig. 307.1 TC abdominal de un paciente con un absceso amebiano hepático. (De Miller Q, Kenney JM, Cotlar AM: Amebic abscess of the liver presenting as acute cholecystitis, Curr Surg 57:476-479, 2000, Fig. 1, p. 477.)

un resultado positivo incluso años después de producirse una infección invasora. Por tanto, muchos adultos y niños no infectados en áreas altamente endémicas muestran anticuerpos frente a *E. histolytica*. El método más sensible es la PCR convencional y múltiple a tiempo real en heces, y es el método preferido para distinguir entre *E. histolytica* y las no patógenas *E. dispar* y *E. moshkovskii*. También se han desarrollado diferentes formatos múltiples, incluyendo perfiles de patógenos entéricos con diferentes sensibilidades y especificidades. La técnica de amplificación isotérmica por bucle de ácidos nucleicos (LAMP) y con recombinasas son prometedoras y facilitarán de forma notable el tratamiento, especialmente en los países en desarrollo.

El **diagnóstico diferencial** de la colitis amebiana incluye las colitis bacterianas, micobacterianas y víricas, además de causas no infecciosas como la enfermedad inflamatoria intestinal. El absceso piógeno del hígado secundario a infección bacteriana, el hepatoma y el quiste hidatídico deben también tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial del absceso amebiano hepático. Sin embargo, los quistes hidatídicos rara vez se manifiestan con síntomas sistémicos como la fiebre, a menos que haya rotura o fuga de un quiste.

COMPLICACIONES

Entre las complicaciones de la colitis amebiana se incluyen colitis necrotizante aguda, amebomas, megacolon tóxico, extensión extraintestinal o perforación local y peritonitis. Menos comúnmente se desarrolla una forma crónica de colitis amebiana con recidivas frecuentes a lo largo de varios años. Los amebomas son un foco nodular de inflamación proliferativa que algunas veces se desarrollan en la pared del colon. Antes de iniciar un tratamiento con corticoides para una enfermedad inflamatoria intestinal, debe excluirse la presencia de amebiasis crónica, ya que el tratamiento con corticoides está asociado con altas tasas de mortalidad.

Un absceso amebiano hepático puede romperse hacia el peritoneo, la cavidad pleural, la piel y el pericardio. Se han publicado casos de abscesos amebianos en órganos extrahepáticos, incluyendo el pulmón y el cerebro.

TRATAMIENTO

La amebiasis invasora se trata con un nitroimidazol, como metronidazol o tinidazol, y después un amebicida luminal (tabla 307.1). El tinidazol tiene una eficacia similar al metronidazol, con una dosificación más corta y más simple y efectos adversos menos frecuentes. Los efectos adversos incluyen náuseas, malestar abdominal y un sabor metálico en la boca que desaparecen al finalizar el tratamiento. La terapia con un nitroimidazol debe ir seguida por un tratamiento con algún agente luminal, como paromomicina (de elección) o yodoquinol. En niños mayores de 2 años, también puede utilizarse furoato de diloxanida, pero ya no está disponible en Estados Unidos. La paromomicina no debe administrarse conjuntamente con metronidazol o tinidazol, porque la diarrea es un efecto secundario frecuente de la paromomicina y puede complicar el cuadro. La infección intestinal asintomática por *E. histolytica* debe tratarse preferiblemente con paromomicina o, como alternativa, con yodoquinol o furoato de diloxanida. Para casos de colitis

Tabla 307.1 Tratamiento farmacológico de las amebiasis

MEDICACIÓN	DOSIFICACIÓN EN ADULTOS (ORAL)	DOSIFICACIÓN PEDIÁTRICA (ORAL)*
ENFERMEDAD INVASIVA		
Metronidazol	Colitis o absceso hepático: 750 mg tres veces al día por 7-10 días	Colitis o absceso hepático: 35-50 mg/kg/día divididos en 3 dosis por 7-10 días
o Tinidazol	Colitis: 2 g una vez al día por 3 días Absceso hepático: 2 g una vez al día por 3-5 días	Colitis: 50 mg/kg/día una vez al día por 3 días Absceso hepático: 50 mg/kg/día una vez al día por 3-5 días
Seguidos por:		
Paromomicina (de elección)	500 mg tres veces al día por 7 días	25-35 mg/kg/día divididos en 3 dosis por 7 días
o Furoato de diloxanida†	500 mg tres veces al día por 10 días	20 mg/kg/día divididos en 3 dosis por 7 días
o Yodoquinol	650 mg tres veces al día por 20 días	30-40 mg/kg/día divididos en 3 dosis por 20 días
COLONIZACIÓN INTESTINAL ASINTOMÁTICA		
Paromomicina (de elección)	Igual que la enfermedad invasora	Igual que la enfermedad invasora
o Furoato de diloxanida†		
o Yodoquinol		

*Todas las dosis pediátricas se administrarán hasta un máximo equivalente a la dosis adulta.

†No disponible en Estados Unidos.

amebiana fulminante, algunos expertos sugieren añadir dehidroemetina (1 mg/kg/día por vía subcutánea o intramuscular, nunca intravenosa), disponible solamente a través de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Los pacientes en los que se administra dehidroemetina deben ser hospitalizados para vigilancia. La dehidroemetina ha de interrumpirse si se produce taquicardia, depresión de la onda T, arritmias o se desarrolla proteinuria.

Puede estar indicado el tratamiento con antibióticos de amplio espectro en la colitis fulminante, con el fin de cubrir el posible paso de bacterias intestinales al peritoneo y la translocación al torrente sanguíneo. La perforación intestinal y el megacolon tóxico son indicaciones de cirugía. En el absceso amebiano hepático puede ser necesaria la aspiración guiada por imagen de lesiones grandes o de abscesos del lóbulo izquierdo, si la rotura del absceso es inminente o si el paciente muestra una mala respuesta clínica a los 4-6 días de administración de los fármacos amebicidas. Un metaanálisis Cochrane, que compara metronidazol y metronidazol más aspiración en absceso hepático amebiano no complicado, mostró que no hay suficiente evidencia para hacer una recomendación a favor o en contra de este enfoque. La cloroquina, que se concentra en el hígado, puede ser también un fármaco útil como coadyuvante de los nitroimidazoles para el tratamiento del absceso amebiano hepático. Para confirmar la curación, una vez terminado el tratamiento, se deben repetir los análisis de heces cada 2 semanas hasta su negativización.

Se ha demostrado que el auranofín, un fármaco antirreumático que contiene sales de oro, que inhibe la tiorredoxina reductasa de *E. histolytica*, es activo frente a los trofozoítos amebianos y se ha mostrado como un antiparasitario de amplio espectro prometedor. Recientemente se ha completado la fase uno de los ensayos clínicos.

PRONÓSTICO

La mayoría de las infecciones evoluciona hacia un estado de portador asintomático o hacia la erradicación. La infección extraintestinal tiene una tasa de mortalidad de aproximadamente el 5%.

PREVENCIÓN

Se puede controlar la amebiasis mediante un saneamiento e higiene adecuados. El examen regular de los manipuladores de alimentos y la investigación en profundidad de los episodios de diarrea pueden ayudar a identificar el origen de la infección. No se dispone de quimiopprofilaxis ni de vacuna contra la amebiasis. La inmunización con una combinación de galactosa/N-acetil-D-galactosamina-lectina y oligodesoxinucleótidos CpG resulta útil en animales, y una vacuna intranasal con subunidades galactosa-lectina es protectora en los babuinos. Trabajos recientes han confirmado que el fragmento C terminal de la subunidad intermedia biológicamente activa de la galactosa/N-acetil-D-galactosamina es un candidato prometedor a vacuna y también puede prevenir el desarrollo de los abscesos hepáticos

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 308

Giardiasis y balantidiasis

308.1 *Giardia duodenalis*

Chandy C. John

Giardia duodenalis es un protozoo flagelado que infecta el duodeno y el intestino delgado. La infección da lugar a manifestaciones clínicas, que van desde la colonización asintomática hasta la diarrea aguda o crónica y la malabsorción. La infección es más prevalente en los niños que en los adultos. *Giardia* es endémica en las zonas del mundo con malas condiciones sanitarias. También es una importante causa de morbilidad en los países desarrollados, en los que se asocia con guarderías, residencias para personas con discapacidad mental y brotes transmitidos por alimentos o relacionados con el agua. *Giardia* es un patógeno particularmente significativo en niños con malnutrición y con ciertas inmunodeficiencias (deficiencia en IgA, inmunodeficiencia variable común o hipogammaglobulinemia ligada al cromosoma X).

ETIOLOGÍA

El ciclo vital de *G. duodenalis* (también denominada *Giardia lamblia* o *Giardia intestinalis*) comprende dos estadios: trofozoítos y quistes. *Giardia* infecta a los humanos tras la ingesta de solo 10-100 quistes, los cuales miden 8-10 µm de diámetro. Cada quiste ingerido produce dos trofozoítos en el duodeno. Una vez abiertos los quistes, los trofozoítos colonizan la luz del duodeno y del yeyuno proximal, donde se unen al borde en cepillo del epitelio intestinal y se multiplican por fisión binaria. El cuerpo del trofozoíto tiene forma de lágrima y mide 10-20 µm de longitud y 5-15 µm de ancho. Los trofozoítos de *Giardia* contienen dos núcleos ovales en su parte anterior, un gran disco ventral, una convexidad dorsal y cuatro pares de flagelos. A medida que los trofozoítos pasan por el tracto intestinal se enquistan para formar quistes ovales que contienen cuatro núcleos. Los quistes salen con las heces de los individuos afectados y pueden seguir siendo viables en el agua hasta 2 meses después. Su viabilidad no se ve afectada por el empleo de cloro en las concentraciones que se utilizan para potabilizar las aguas.

Las cepas de *Giardia* que infectan a los humanos son biológicamente diversas, como muestran las diferencias en los antígenos, en los patrones de restricción de endonucleasa, en el ADN, en las isoenzimas y en la electroforesis en gel de campo pulsado. Los estudios sugieren que los diferentes genotipos de *Giardia* podrían producir manifestaciones clínicas específicas, pero estos hallazgos parecen variar según la región geográfica en la que se realiza el estudio.

EPIDEMIOLOGÍA

La giardiasis es una enfermedad mundial y la *Giardia* es el parásito intestinal más frecuentemente identificado en los laboratorios de salud pública de Estados Unidos, donde se estima que se producen hasta 2 millones de casos anualmente. La infección por *Giardia* suele ser esporádica, pero también es un agente etiológico que a menudo se identifica en los brotes asociados con el agua potable. La prevalencia específica para la edad es más alta durante la infancia y comienza a descender tras la adolescencia. La tasa de portadores asintomáticos de *G. lamblia* en Estados Unidos llega al 20-30% en los niños menores de 36 meses de edad que acuden a guarderías. El estado de portador asintomático puede persistir durante varios meses.

La transmisión de *Giardia* es frecuente en ciertos grupos de alto riesgo que incluyen a los niños y a los trabajadores de las guarderías, a los consumidores de aguas contaminadas, a los viajeros a ciertas áreas del mundo, a los hombres que practican sexo con otros hombres y a las personas expuestas a determinados animales. El mayor reservorio y vehículo de diseminación de *Giardia* parece ser el agua contaminada con quistes de *Giardia*, pero también existe la transmisión alimentaria. El pico estacional de los casos específicos para la edad coincide con la temporada estival de recreo acuático y podría ser el resultado del amplio uso comunal que hacen los niños pequeños de las piscinas, de la baja dosis infectiva y del largo periodo de viabilidad de los quistes. Además, los quistes de *Giardia* son relativamente resistentes a la cloración y a la radiación con luz ultravioleta. La ebullición es eficaz en la inactivación de los quistes.

También existe la transmisión persona-persona, en particular en áreas con malas condiciones higiénicas, con contagio fecal-oral frecuente y hacinamiento. La susceptibilidad individual, la falta de hábito en la utilización del baño, el hacinamiento y la contaminación fecal del medio predisponen a la transmisión de enteropatógenos, incluido *Giardia*, en las guarderías. Estos centros desempeñan un papel importante en la transmisión de la giardiasis en el ámbito urbano; las tasas de brotes familiares secundarios llegan a un 17-30%. Los niños de las guarderías pueden excretar quistes durante meses. Las personas que beben agua de ríos o de fuentes no tratadas durante las acampadas, particularmente en la zona occidental de Estados Unidos, y los residentes de instituciones para discapacitados mentales presentan también un mayor riesgo de adquirir la infección.

Las inmunodeficiencias humores, como la inmunodeficiencia variable común y la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, predisponen a la infección crónica sintomática por *Giardia* en los humanos, lo que sugiere la importancia de la inmunidad humoral en el control de la giardiasis. El déficit selectivo de inmunoglobulina A también se asocia a la infección por *Giardia*. Aunque muchos individuos con SIDA presentan infecciones por *Giardia* relativamente leves, pueden producirse infecciones refractarias al tratamiento en este subconjunto de enfermos. En 1988 se describió una más alta incidencia de infecciones por *Giardia* en pacientes con fibrosis quística, sobre todo en niños mayores y en adultos, pero no han existido confirmaciones posteriores de un riesgo mayor. La leche materna contiene glucoconjugados y anticuerpos inmunoglobulina A secretados que pueden proporcionar protección a los lactantes frente a *Giardia*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El periodo de incubación de *Giardia* es de 1-2 semanas, pero puede ser más largo. Se produce un amplio espectro de manifestaciones clínicas, que depende de la interacción entre *G. lamblia* y el huésped. Los niños expuestos a *G. lamblia* pueden presentar una excreción asintomática del parásito, diarrea aguda infecciosa o diarrea crónica con signos y síntomas gastrointestinales persistentes, incluido el retraso en el crecimiento y dolor abdominal o retortijones. La giardiasis fue la causa del 15% de las diarreas no disintéricas en niños en consultas externas en Estados Unidos en un estudio. La mayoría de las infecciones tanto en niños como en adultos son asintomáticas. Generalmente no hay diseminación extraintestinal, pero en ocasiones los trofozoítos migran a la bilis o a los conductos pancreáticos.

Las infecciones sintomáticas son más frecuentes en los niños que en los adultos. La mayoría de los pacientes sintomáticos presenta un periodo limitado de diarrea aguda con o sin fiebrícula, náuseas y anorexia; en una pequeña proporción de ellos, el curso es intermitente o lento y se caracteriza por diarrea, dolor y distensión abdominal, hinchazón, malestar, flatulencia, náuseas, anorexia y pérdida de peso (tabla 308.1). Las heces inicialmente son profusas y acuosas, y luego se vuelven grasientas, malolientes y flotantes. Las heces no contienen moco, sangre ni leucocitos fecales. Se pueden dar distintos grados de malabsorción. Las deposiciones anómalas pueden alternarse con periodos de estreñimiento y ritmo intestinal normal. La malabsorción de azúcares, grasas y vitaminas liposolu-

Tabla 308.1 Síntomas y signos clínicos de la giardiasis

SÍNTOMA	FRECUENCIA (%)
Diarrea	64-100
Malestar general, debilidad	72-97
Distensión abdominal	42-97
Flatulencia	35-97
Dolores cólicos abdominales	44-81
Náuseas	14-79
Heces esteatorreicas, muy malolientes	15-79
Anorexia	41-73
Pérdida de peso	53-73
Vómitos	14-35
Fiebre	0-28
Estreñimiento	0-27

bles está demostrada y puede ser la causa de la notable pérdida de peso. *Giardia* se ha asociado con deficiencia de hierro en niños adoptados internacionalmente. Las manifestaciones extraintestinales parecen ser más frecuentes en adultos que en niños, e incluyen artritis y, según un informe después de un brote, síndrome de fatiga crónica. La giardiasis se ha relacionado con retraso del crecimiento, y las infecciones repetidas por *Giardia* se correlacionan con una disminución de la función cognitiva en niños de áreas endémicas.

DIAGNÓSTICO

Se debe sospechar una giardiasis en los niños que presenten diarrea aguda no disintérica, diarrea persistente, diarrea intermitente y estreñimiento, malabsorción, dolor abdominal crónico e hinchazón, retraso en el crecimiento o pérdida de peso. Se debe mantener un grado elevado de sospecha en el diagnóstico diferencial de los niños que acuden a guardería, en contacto con un caso índice, con historia reciente de viaje a una zona endémica y en niños con inmunodeficiencia humoral. La detección de la giardiasis debe estar estandarizada en niños de adopción internacional de áreas endémicas de *Giardia*, y en los que tengan giardiasis se debe descartar la deficiencia de hierro.

El enzimoimmunoanálisis (EIA) de las heces o las pruebas de detección de anticuerpos mediante fluorescencia directa frente a antígenos de *Giardia* son las pruebas de elección para giardiasis en la mayoría de las situaciones. El EIA es menos dependiente del personal que lo lleva a cabo y es más sensible para la detección de *Giardia* que la microscopia. Algunos estudios han mostrado que una única muestra de heces es suficientemente sensible para la detección de *Giardia* por EIA, mientras que otros sugieren que la sensibilidad es mayor al realizar el test con dos muestras. Tradicionalmente, el diagnóstico de giardiasis se establecía por documentación microscópica de trofozoítos o quistes en muestras de heces, pero se requieren tres muestras de heces para lograr una sensibilidad mayor del 90% mediante este abordaje. En aquellos enfermos en los que el diagnóstico diferencial incluya otras parasitosis intestinales, la microscopia de las heces permite una evaluación de estas infecciones además de la producida por *Giardia*.

La reacción en cadena de la polimerasa y la detección mediante sondas específicas de *Giardia* han sido usadas para la monitorización ambiental y como pruebas clínicas. La reacción en cadena de la polimerasa múltiple para varios parásitos es una opción viable.

En los pacientes con síntomas crónicos en los que se sospeche la giardiasis pero el resultado de las pruebas realizadas en muestras de heces sea negativo, se debe considerar un aspirado o biopsia del duodeno o del yeyuno proximal. En una muestra fresca, los trofozoítos generalmente se ven mediante visión directa al microscopio. Una forma alternativa de obtención de fluido duodenal es el Entero-Test, ya comercializado (Hedeco Corp, Mountain View, CA), aunque este método es menos sensible que la aspiración convencional o la biopsia. La biopsia puede servir para hacer cortes tisulares con el fin de identificar *Giardia* y otros enteropatógenos, y también para ver los cambios en la histología. Se

Tabla 308.2 Tratamiento farmacológico de la giardiasis

MEDICACIÓN	DOSIFICACIÓN PARA ADULTOS (ORAL)	DOSIFICACIÓN PEDIÁTRICA (ORAL)*
RECOMENDADO		
Tinidazol	2 g en dosis única	>3 años: 50 mg/kg en dosis única
Nitazoxanida	500 mg dos veces al día durante 3 días	1-3 años: 100 mg (5 ml) dos veces al día, 3 días 4-11 años: 200 mg (10 ml) dos veces al día, 3 días >12 años: 500 mg dos veces al día, 3 días
Metronidazol	250 mg tres veces al día durante 5-7 días	15 mg/kg/día en 3 dosis, 5-7 días
ALTERNATIVA		
Albendazol	400 mg una vez al día durante 5 días	>6 años: 400 mg una vez al día, 5 días
Paromomicina	25-35 mg/kg/día en 3 dosis durante 5-10 días	No recomendado
Quinacrina [†]	100 mg tres veces al día durante 5-7 días	6 mg/kg/día en 3 dosis, 5 días

*Todas las dosis pediátricas se administrarán hasta un máximo equivalente a la dosis adulta.

[†]No comercializado. Puede ser preparado por Medical Center Pharmacy en New Haven, CT (203-688-8970) o por Panorama Compounding Pharmacy en Van Nuys, CA (818-988-7979).

debe considerar la realización de una biopsia del intestino delgado en los pacientes que presenten síntomas clínicos característicos, resultados negativos en el examen de heces y de líquido duodenal y uno o más de los siguientes: hallazgos anómalos en la radiografía (como edema y segmentación del intestino delgado), resultado anómalo de la prueba de tolerancia a la lactosa, ausencia de nivel de inmunoglobulina A secretora, hipogammaglobulinemia y aclorhidria. La biopsia duodenal puede mostrar hallazgos consistentes en inflamación crónica, incluyendo infiltrado eosinofílico de la lámina propia.

Los estudios radiográficos con contraste del intestino delgado muestran hallazgos inespecíficos, como el engrosamiento irregular de los pliegues mucosos. El hemograma suele ser normal. La giardiasis no es invasora y no se asocia con eosinofilia periférica.

TRATAMIENTO

Los niños con diarrea aguda en los que se identifica *Giardia* deben recibir tratamiento. Por otra parte, los que manifiesten un retraso en el crecimiento o malabsorción o síntomas digestivos como diarrea crónica también deben ser tratados.

Los excretores asintomáticos generalmente no reciben tratamiento, excepto en determinadas circunstancias, como el control de un brote, para la prevención de la transmisión familiar de niños pequeños a embarazadas y pacientes con hipogammaglobulinemia o con fibrosis quística y en las situaciones que requieren tratamiento antibiótico oral en las que el parásito podría inducir una malabsorción del fármaco.

La Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado el tinidazol y la nitazoxanida para el tratamiento de *Giardia* en Estados Unidos. Ambos medicamentos han sido utilizados para tratar *Giardia* en miles de enfermos en otros países y presentan una eficacia y seguridad excelentes frente a *Giardia* (tabla 308.2). El tinidazol tiene la ventaja de ser un tratamiento en dosis única y de tener una eficacia muy elevada (más del 90%), mientras que la nitazoxanida tiene la ventaja de su presentación en forma de suspensión, alta eficacia (80-90%) y muy pocos efectos secundarios. Aunque el metronidazol nunca fue aprobado por la FDA para el tratamiento de la *Giardia*, también es altamente eficaz (tasa de curación del 80-90%) y su forma genérica es apreciablemente menos cara que el tinidazol o la nitazoxanida. Durante el tratamiento con metronidazol se observan efectos adversos con relativa frecuencia y requiere además una dosificación tres veces al día durante 5-7 días. Las formas farmacéuticas en suspensión de tinidazol y metronidazol deben ser preparadas por una farmacia, ya que ninguno de los dos fármacos se vende en forma de suspensión.

Las alternativas de segunda línea para el tratamiento de los enfermos con giardiasis incluyen albendazol, paromomicina y quinacrina (v. tabla 308.2). El albendazol puede mostrar una eficacia similar a la del metronidazol. El albendazol presenta pocos efectos adversos y es también eficaz frente a muchos helmintos, lo que hace que sea útil cuando se sospechen o identifiquen múltiples parásitos intestinales. La paromomicina es un aminoglucósido no absorbible y es menos eficaz que los demás, pero está recomendada en el caso de giardiasis en embarazadas debido al potencial efecto teratogénico de los demás fármacos. La quinacrina es eficaz y barata, pero no está comercializada y se debe obtener como fórmula magistral (v. tabla 308.2). La quinacrina puede tener efectos secundarios graves en raras ocasiones, como alucinaciones y psicosis, entre otros. Los

casos refractarios de giardiasis se han tratado con éxito con diferentes protocolos que incluyen la nitazoxanida, cursos prolongados de tinidazol o tratamientos combinados, principalmente un curso de 3 semanas de metronidazol y quinacrina.

PRONÓSTICO

En algunos pacientes, a pesar de un tratamiento correcto, los síntomas recidivan sin que se pueda documentar una reinfección y sin presentar un estado de inmunodeficiencia como una anomalía en las inmunoglobulinas. Varios estudios han demostrado que existe variabilidad en cuanto a la sensibilidad antibiótica entre cepas de *Giardia*, y en algunos casos se han encontrado cepas resistentes. El tratamiento combinado puede resultar útil en aquellos pacientes en los que la infección persiste tras un tratamiento con un único fármaco, asumiendo que no se ha producido una reinfección y que la medicación se tomó de manera adecuada.

PREVENCIÓN

Las personas infectadas o en riesgo deben lavarse las manos tras cada contacto con heces. Este punto cobra especial importancia en los cuidadores de niños que usan pañales en las guarderías, donde la diarrea es frecuente y la tasa de portadores de *Giardia* es elevada.

Los métodos de purificación de las aguas públicas incluyen la cloración, la sedimentación y la filtración. La inactivación de los quistes mediante cloro requiere la coordinación de múltiples variables, como la concentración de cloro, el pH del agua, la turbiedad, la temperatura y el tiempo de contacto. Estas variables no se pueden controlar correctamente en todos los municipios y es difícil hacerlo en las piscinas. Las personas con diarrea, especialmente los niños que utilicen pañales, no deben usar las piscinas. También se debe evitar tragar agua de las piscinas o beber agua no tratada de pozos, lagos, fuentes, lagunas, riachuelos y ríos.

Los viajeros a áreas endémicas no deben ingerir alimentos crudos que puedan haber crecido, ser lavados o preparados con agua potencialmente contaminada. El agua que se va a beber se puede purificar mediante un filtro con un tamaño de poro menor de 1 µm, o uno avalado por la National Sanitation Foundation para la retirada de los quistes, o bien hirviendo el agua durante al menos 1 minuto. El tratamiento del agua con cloro o yodo es menos eficaz, pero puede emplearse como método alternativo cuando no se puede filtrar ni hervir.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

308.2 Balantidiasis

Chandy C. John

Balantidium coli es un protozoo ciliado; se trata del protozoo más grande que parasita al ser humano. Se pueden identificar en las heces tanto trofozoítos como quistes. La enfermedad por este parásito es poco frecuente en Estados Unidos y generalmente se describe en lugares en los que hay una asociación estrecha entre humanos y cerdos, que son los huéspedes naturales de

B. coli. Como infecta el intestino grueso, los síntomas son los de patología del intestino grueso, similares a los que se describen en la amebiasis y tricuriasis, e incluyen náuseas, vómitos, dolor abdominal en hipogastrio, tenesmo y diarrea sanguinolenta. Los síntomas asociados con infección crónica son retortijones abdominales, diarrea acuosa con moco, ocasionalmente diarrea sanguinolenta y úlceras colónicas similares a las de *Entamoeba histolytica*. La diseminación extraintestinal de *B. coli* es muy infrecuente y habitualmente se produce solo en enfermos inmunodeficientes. La mayoría de las infecciones son asintomáticas.

El diagnóstico, empleando preparaciones directas con salino, se establece con la identificación de los trofozoitos (50-100 µm de largo) o de los quistes esféricos u ovals (50-70 µm de diámetro) en muestras de heces. Los trofozoitos suelen ser más numerosos que los quistes.

El tratamiento recomendado es el metronidazol (45 mg/kg/día divididos en tres tomas vía oral; máximo: 750 mg/dosis) durante 5 días, o tetraciclina (40 mg/kg/día divididos en cuatro tomas vía oral; máximo: 500 mg/dosis) durante 10 días en los mayores de 8 años. Una alternativa es el yodoquinol (40 mg/kg/día divididos en tres tomas vía oral; máximo: 650 mg/dosis) durante 20 días.

La medida de control más importante es la prevención de la contaminación del medio a partir de las heces de cerdo.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 309

Cryptosporidium, Cystoisospora, Cyclospora y Microsporidia

Patricia M. Flynn

Los protozoos intestinales formadores de esporas *Cryptosporidium*, *Cystoisospora* (anteriormente *Isospora*) y *Cyclospora* son importantes patógenos intestinales tanto en huéspedes inmunodeficientes como inmunocompetentes. *Cryptosporidium*, *Cystoisospora* y *Cyclospora* son parásitos coccidios que infectan predominantemente las células epiteliales que tapizan el tubo digestivo. Los microsporidios fueron considerados anteriormente protozoos formadores de esporas, pero recientemente se han reclasificado como hongos. Los microsporidios son parásitos ubicuos intracelulares obligados que infectan muchos otros sistemas del organismo además del tracto gastrointestinal y producen un espectro mucho más amplio de patología.

CRYPTOSPORIDIUM

Cryptosporidium se identifica como una importante causa de diarrea producida por protozoos en niños de todo el mundo y es una causa frecuente de brotes diarreicos en guarderías; es además un significativo patógeno en enfermos inmunodeficientes.

Etiología

Cryptosporidium hominis y *Cryptosporidium parvum* producen la mayoría de las criptosporidiosis en humanos. La enfermedad se adquiere por ingestión de ooquistes infecciosos que son excretados en las heces de personas y animales enfermos. Los quistes excretados son inmediatamente infecciosos para otros huéspedes o pueden reinfectar al mismo huésped. Los quistes ingeridos liberan esporozoitos que se unen e invaden las células del epitelio intestinal.

Epidemiología

La criptosporidiosis es una enfermedad diarrea presente en todo el mundo y es más frecuente en países en desarrollo y en niños menores de 2 años. Se ha implicado como agente etiológico de diarrea persistente en zonas poco desarrolladas y como una causa significativa de morbilidad y mortalidad por desnutrición, incluso con efectos permanentes sobre el crecimiento.

La transmisión de *Cryptosporidium* al hombre puede producirse por estrecho contacto con animales infectados, por transmisión de persona a persona o por agua o comida contaminada en el entorno ambiental. Aunque existe transmisión zoonótica, especialmente de las vacas, en personas en estrecho contacto con animales, la transmisión persona a persona es probablemente la responsable de los brotes de criptosporidiosis dentro de hospitales y guarderías, donde se han descrito tasas elevadas de transmisión, de hasta el 67%. Entre las recomendaciones para evitar brotes en guarderías se incluye la exclusión de niños con diarrea, un estricto lavado de manos, uso de ropas protectoras o pañales capaces de retener las heces diarreicas y asignación de responsabilidades y separación de las áreas para cambiar pañales de las destinadas a la manipulación de alimentos.

Algunos brotes de infección por *Cryptosporidium* han sido atribuidos a abastecimientos contaminados de agua canalizada y de aguas para uso recreativo, incluidos los lagos y las piscinas cloradas. Las aguas residuales, provenientes de desagües sin depurar, y los desechos de lecherías y tierras de pasto pueden contaminar tanto las fuentes del agua de bebida como las de uso recreativo. Se estima que hay ooquistes de *Cryptosporidium* en el 65-97% de las aguas superficiales de Estados Unidos. El pequeño tamaño del organismo (4-6 µm de diámetro), su resistencia a la cloración y su capacidad para sobrevivir durante largos periodos fuera del huésped plantean problemas en los abastecimientos públicos de agua.

Manifestaciones clínicas

El periodo de incubación es de 2-14 días. La infección por *Cryptosporidium* se manifiesta en forma de una profusa diarrea, acuosa, sin sangre, que puede ir acompañada por dolor cólico abdominal difuso, náuseas, vómitos y anorexia. Aunque menos común en adultos, los vómitos se producen en más del 80% de los niños con criptosporidiosis. También pueden aparecer síntomas inespecíficos como mialgias, debilidad y dolor de cabeza. La fiebre aparece en el 30-50% de los enfermos. En casos graves se produce con frecuencia malabsorción, intolerancia a la lactosa, deshidratación, pérdida de peso y desnutrición. Recientemente, el espectro clínico y la gravedad de la enfermedad han sido relacionados con las distintas especies infectantes y con los alelos del antígeno leucocitario humano de clases I y II.

En inmunocompetentes, la enfermedad es habitualmente autolimitada, normalmente durante 5-10 días, aunque la diarrea puede persistir durante semanas y la excreción de ooquistes puede continuar también muchas semanas tras la resolución de los síntomas. En individuos con inmunodeficiencias, como hipogammaglobulinemia congénita o infección por VIH, es frecuente la cronificación de la diarrea. Los síntomas y la excreción de ooquistes pueden continuar de forma indefinida y desembocar en desnutrición avanzada, consunción, anorexia e incluso la muerte.

La criptosporidiosis en **huéspedes inmunodeficientes** se asocia a menudo con enfermedad de la vía biliar, caracterizada por fiebre, dolor en hipocondrio derecho, náuseas, vómitos y diarrea. También se han observado casos de pancreatitis. La afectación de las vías respiratorias, con síntomas de tos, disnea, sibilancias, estridor y afonía, es muy poco frecuente.

Diagnóstico

La infección puede ser diagnosticada por microscopia utilizando una tinción ácido-alcohol resistente modificada o por reacción en cadena de la polimerasa, pero la inmunodetección de antígenos en la superficie del germen en las muestras de heces con ensayos basados en anticuerpos monoclonales es el método de elección actual. Existen perfiles de pruebas moleculares múltiples para patógenos gastrointestinales que incluyen *Cryptosporidium* disponibles comercialmente y que son la prueba estándar.

En heces, los ooquistes aparecen como pequeños cuerpos esféricos (2-6 µm) que se tiñen de rojo con una tinción ácido-alcohol resistente modificada. Como *Cryptosporidium* no invade más allá de la capa epitelial de la mucosa, no se encuentran leucocitos fecales en las muestras de heces. La excreción de ooquistes en las heces puede ser intermitente, por lo que deben recogerse varias muestras fecales (por lo menos tres en un huésped inmunocompetente) para el examen microscópico. El diagnóstico serológico no es útil en la criptosporidiosis aguda.

En secciones tisulares del intestino, *Cryptosporidium* puede encontrarse a lo largo de la región con microvellosidades del epitelio que tapiza el tracto gastrointestinal. Habitualmente, la concentración más elevada se observa en el yeyuno. Los resultados de los cortes histológicos revelan atrofia y alteración de la morfología normal de las vellosidades, aplanamiento del epitelio e inflamación de la lámina propia.

Tratamiento

A menudo, la diarrea por *Cryptosporidium* es autolimitada en enfermos *inmunocompetentes* y no requiere ningún tratamiento antimicrobiano

específico. El tratamiento debe ir dirigido a medidas de soporte, como rehidratación oral o, si las pérdidas de líquido son intensas, por vía intravenosa. La nitazoxanida (100 mg dos veces al día v.o. durante 3 días para los niños de 1-3 años de edad; 200 mg dos veces al día v.o. para niños de 4-11 años; 500 mg dos veces al día v.o. para niños de 12 años o más) ha sido aprobada para tratar la diarrea producida por *Cryptosporidium*. Los estudios clínicos realizados no han demostrado de forma definitiva que la nitazoxanida sea superior al placebo en estudios con enfermos infectados por el VIH (con recuentos de CD4 bajos) o inmunodeficientes. Sin embargo, dada la gravedad de la infección en estas poblaciones, se suele iniciar el tratamiento con nitazoxanida. En enfermos adultos infectados por VIH se debería administrar el tratamiento antirretroviral combinado para mejorar la función inmune. Otros fármacos que han sido recomendados como tratamiento en algunos casos publicados o pequeñas series de casos son la inmunoglobulina sérica humana oral o el calostro bovino, la paromomicina, la espiramicina, la azitromicina y la roxitromicina, o una combinación de antibióticos.

CYSTOISOSPORA

Al igual que *Cryptosporidium*, *Cystoisospora belli* se ha identificado como causa de diarrea en brotes institucionales y en viajeros, y se ha vinculado también con agua y alimentos contaminados. *Cystoisospora* parece ser más frecuente en climas tropicales y subtropicales y en áreas en desarrollo, como Sudamérica, África y el sudeste de Asia. *Cystoisospora* no se ha relacionado con el contacto animal. Es también una causa poco frecuente de diarrea en enfermos con SIDA en Estados Unidos, pero puede infectar hasta al 15% de los enfermos con SIDA en Haití.

El ciclo vital y la patogenia de la infección por *Cystoisospora* spp. son similares a los de *Cryptosporidium*, excepto que los ooquistes excretados en las heces no son inmediatamente infecciosos y deben experimentar una maduración adicional a temperatura inferior a 37 °C. Esto condiciona que la transmisión directa entre las personas sea poco probable. La manifestación clínica más frecuente es una diarrea acuosa sin sangre. Los síntomas de la infección son indistinguibles de la criptosporidiosis, aunque la fiebre puede ser un hallazgo más frecuente. La eosinofilia puede estar presente hasta en un 50% de los casos, en contraste con otras infecciones entéricas por protozoos. El diagnóstico se establece por detección en las heces de los ooquistes ovales, de 22-33 µm de largo por 10-19 µm de ancho, utilizando una tinción ácido-alcohol resistente modificada. Cada ooquiste contiene dos esporoquistes con cuatro esporozoítos cada uno. No se observan leucocitos fecales. Se expulsan pequeñas cantidades de ooquistes, lo que obliga a repetir los estudios en las heces. La presencia de ooquistes en el tubo digestivo casi siempre se asocia a síntomas clínicos. El aspecto histológico del epitelio digestivo muestra achatamiento y atrofia de las vellosidades, inflamación aguda y crónica e hiperplasia de criptas.

La isosporiasis responde enseguida al tratamiento con trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMZ) vía oral (5 mg TMP y 25 mg SMZ/kg/dosis; [máximo 160 mg de TMP y 800 mg de SMZ/dosis] dos veces al día durante 10 días). En enfermos con SIDA, son frecuentes las recaídas, y a menudo necesitan tratamiento con dosis más altas de TMP-SMZ y/o una terapia de mantenimiento. El tratamiento antirretroviral combinado asociado a la recuperación inmune puede también mejorar los síntomas. El ciprofloxacino, o un régimen de pirimetamina sola o con ácido fólico, son eficaces en enfermos que no toleran las sulfamidas.

CYCLOSPORA

Cyclospora cayetanensis es un parásito coccidio parecido a *Cryptosporidium*, aunque de mayor tamaño. El organismo infecta tanto a individuos inmunocompetentes como a inmunodeficientes, y es más frecuente en niños menores de 18 meses. La patogenia y la anatomía patológica de la ciclosporiasis son similares a los de la isosporiasis. Se han observado portadores asintomáticos del organismo, pero los viajeros en los que se encuentra el organismo casi siempre presentan diarrea. Algunos brotes de ciclosporiasis se han vinculado con agua y alimentos contaminados. Entre los alimentos implicados se encuentran frambuesas, lechugas, algunos tipos de guisantes que se consumen crudos, albahaca y otros alimentos frescos. Tras su excreción fecal, los ooquistes deben esporular fuera del huésped para hacerse infecciosos. Este hallazgo explica la ausencia de transmisión de persona a persona.

Las manifestaciones clínicas de la ciclosporiasis son parecidas a las de criptosporidiosis e isosporiasis, y aparecen tras un periodo de incubación de aproximadamente 7 días. La enfermedad moderada por *Cyclospora* se caracteriza por una media de seis deposiciones al día con una duración media de 10 días (rango 3-25 días). La duración de la diarrea en personas inmunocompetentes es generalmente más

prolongada en la ciclosporiasis que en otras enfermedades producidas por protozoos intestinales. Entre los síntomas más frecuentes se incluyen anorexia, agotamiento, distensión abdominal, dolor o retortijones abdominales, náuseas, dolores musculares, articulares o generalizados por todo el cuerpo, febrícula, escalofríos, dolor de cabeza y pérdida de peso. También pueden aparecer vómitos. Es rara la aparición de heces sanguinolentas. Se ha descrito un caso de enfermedad biliar. La anatomía patológica intestinal muestra inflamación con aplanamiento de la morfología de las vellosidades.

El diagnóstico se establece por identificación de los ooquistes en heces o por pruebas de diagnóstico molecular. Los ooquistes tienen forma de esferas arrugadas, de 8-10 µm de diámetro, y parecen ooquistes de *Cryptosporidium* de gran tamaño. Cada ooquiste contiene dos esporoquistes, cada uno con dos esporozoítos. Los organismos pueden detectarse con una tinción ácido-alcohol resistente modificada, auramina-fenol o se tiñen con tricrómico modificado de forma menos uniforme que el *Cryptosporidium*. También pueden detectarse con tinción de fenosafranina y por autofluorescencia utilizando colorantes azul o verde intensos bajo epifluorescencia con luz ultravioleta. El análisis de múltiples muestras de heces mejora la capacidad de identificar el patógeno. No se observan leucocitos fecales. Ahora existen pruebas comercialmente disponibles con perfiles moleculares múltiples para patógenos gastrointestinales que incluyen *Cyclospora*, pudiendo llegar a ser el nuevo estándar.

El tratamiento de elección para la ciclosporiasis es TMP-SMZ (5 mg TMP y 25 mg SMZ/kg/dosis dos veces al día v.o. durante 7 días, máximo 160 mg TMP y 800 mg SMZ/dosis). El ciprofloxacino o la nitazoxanida son eficaces en enfermos que no toleran las sulfamidas.

MICROSPORIDIA

Los microsporidios son ubicuos e infectan a la mayoría de los grupos animales, incluyendo a los humanos. Se clasifican como hongos, y múltiples especies del filo Microsporidia se han vinculado con algún tipo de enfermedad humana, tanto en huéspedes inmunodeficientes como inmunocompetentes. Las especies más comúnmente relacionadas con enfermedad gastrointestinal son *Enterocytozoon bienersi* y *Encephalitozoon intestinalis*.

Aunque todavía no es definitivo, la fuente de infección humana probablemente sea zoonótica. Como con el *Cryptosporidium*, hay preocupación por la transmisión mediante contacto profesional y de recreo con fuentes de agua contaminadas. También existen de forma potencial brotes de origen alimentario; los organismos han sido identificados en hortalizas regadas con aguas contaminadas. Se baraja la hipótesis de una transmisión vectorial, porque una de las especies, *Brachiola algerae*, generalmente infecta a los mosquitos. Finalmente, la transmisión transplacentaria ha sido documentada en animales, pero no en humanos. Una vez infectado, la división intracelular produce nuevas esporas que pueden infectar a células adyacentes, diseminarse a otros tejidos del huésped o excretarse al ambiente a través de las heces. Se han detectado esporas en la orina y en el epitelio respiratorio, lo que sugiere que también podrían ser infecciosos algunos fluidos corporales. Una vez en el ambiente, las esporas de los microsporidios permanecen infecciosas hasta 4 meses.

Inicialmente, la infección intestinal por microsporidios se había observado casi exclusivamente en enfermos con SIDA, pero ha aumentado la evidencia de que es también común la infección en individuos inmunocompetentes. La diarrea asociada a microsporidios es intermitente, muy abundante, acuosa y sin sangre. Pueden aparecer retortijones abdominales y pérdida de peso; es infrecuente la existencia de fiebre. Las infecciones por microsporidios se pueden asociar también a queratitis estromal y encefalitis. También se han informado casos de enfermedad diseminada que incluyen más órganos, como hígado, corazón, riñón, vejiga, tracto biliar, pulmón, sistema musculoesquelético y senos.

Los microsporidios se tiñen con un tricrómico modificado, hematoxilina-eosina, Giemsa, Gram, ácido peryódico de Schiff y tinciones ácido-alcohol resistentes, pero pueden pasar desapercibidos a menudo a causa de su pequeño tamaño (1-5 µm) y por la ausencia de inflamación asociada en los tejidos circundantes. La microscopía electrónica sigue siendo el método de referencia para su detección. Hay disponible una prueba de inmunofluorescencia. Los Centros de Prevención y Control de Enfermedades ofrecen la identificación molecular de *Enterocytozoon bienersi*, *Encephalitozoon intestinalis*, *Encephalitozoon hellem* y *Encephalitozoon cuniculi* utilizando pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) especie específicas.

No hay un tratamiento probado para las infecciones intestinales por microsporidios. El albendazol (dosis en adultos, 400 mg dos veces al día v.o. durante 3 semanas; para niños 7,5 mg/kg de peso [máximo 400 mg/dosis] dos veces al día v.o.) suele ser eficaz en la infección por *E. intestinalis*,

pero no en las infecciones causadas por algunas especies de microsporidios. La fumagilina (dosis en adultos, 20 mg tres veces al día v.o. durante 2 semanas) fue eficaz en un pequeño estudio controlado realizado en adultos con infección por *E. bienersi*, y el tratamiento tópico con este compuesto también ha resultado eficaz en pacientes adultos infectados por VIH con queratoconjuntivitis. Actualmente, la fumagilina no está disponible en Estados Unidos. En las infecciones digestivas se deberían emplear cuidados de soporte con hidratación, corrección de los trastornos electrolíticos y nutrición cuando esté indicado clínicamente. La mejoría de la infección subyacente por VIH con tratamiento antivírico intenso también mejora los síntomas de las microsporidiosis.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 310

Tricomoniasis (*Trichomonas vaginalis*)

Edsel Maurice T. Salva y Robert A. Salata

La tricomoniasis está causada por el parásito protozoario *Trichomonas vaginalis*. Es la segunda enfermedad de transmisión sexual más frecuente a nivel mundial. La vulvovaginitis es la forma sintomática de la enfermedad, pero *T. vaginalis* también está relacionada con enfermedad inflamatoria pélvica, pérdida de la gestación, prostatitis crónica y riesgo incrementado de la transmisión del VIH.

EPIDEMIOLOGÍA

Cada año se producen más de 276 millones de casos nuevos de tricomoniasis, siendo la infección de transmisión sexual no viral más frecuente globalmente. La mayoría de los hombres y hasta un 30% de las mujeres están asintomáticos. Aunque la enfermedad es fácil de tratar, las secuelas de la infección sin tratamiento siguen siendo causa de morbilidad debido a la alta tasa de reinfección en las parejas sin tratar, a la falta de reconocimiento de los casos asintomáticos y a la poca sensibilización al diagnóstico.

La tricomoniasis es la infección parasitaria más frecuente en Estados Unidos, con un total de 3,7 millones de casos y aproximadamente 1,1 millón de nuevas infecciones cada año. *T. vaginalis* es aislado en más del 60% de las parejas femeninas de un hombre infectado y en el 70% de las parejas sexuales de una mujer infectada. La tricomoniasis vaginal es muy rara antes de la menarquia. Su presencia en niños pequeños debería hacer sospechar un **abuso sexual**.

La tricomoniasis puede ser transmitida a los neonatos durante su paso a través del canal del parto infectado. La infección en estos casos suele ser autolimitada, pero se han descrito casos raros de vaginitis neonatal e infección respiratoria.

PATOGENIA

T. vaginalis es un parásito protozoario flagelado anaerobio. Las secreciones vaginales infectadas contienen de 10^1 a 10^5 o más protozoos/ml. *T. vaginalis* tiene forma piriforme y exhibe motilidad característica en sacudida en el montaje en fresco (fig. 310.1). Se reproduce por fisión binaria. Existe solo como **células vegetativas**; no se han descrito formas quísticas. *T. vaginalis* daña células y tejidos del huésped mediante numerosos mecanismos. Diferentes tipos de moléculas de adhesión permiten la unión de *T. vaginalis* a las células del huésped. El lipoglucano Tv es un glucoconjugado de superficie que se une a la galectina 1 y 3 y desempeña un papel imprescindible en la adhesión, patogénesis y respuesta inmune. Además, es posible que cientos de proteínas de membrana, proteínas BspA y tetraspaninas estén implicadas en la unión celular. Algunas de estas proteínas se encuentran en vesículas exosomas, junto con una alta concentración de oligonucleótidos ARN, los cuales parecen favorecer la posterior adhesión. Esta adhesión es un prerrequisito para la citólisis, y una vez que el parásito se ha unido, secreta hidrolasas, proteasas y moléculas citotóxicas que destruyen o alteran la integridad de las células del huésped. *Trichomonas* es altamente dependiente de hierro para su crecimiento y metabolismo, y se

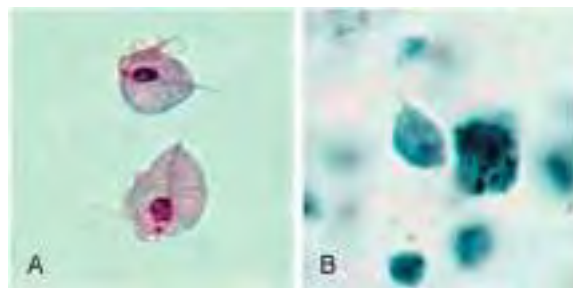


Fig. 310.1 Trofozoitos de *Trichomonas vaginalis* teñidos con Giemsa (A) y con hematoxilina férrica (B). (De los Centers for Disease Control and Prevention: Laboratory identification of parasites of public health concern. Trichomoniasis [página web]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/dpdx/trichomoniasis/index.html>.)

ha comprobado que los ARNm cisteína proteinasa interactúan con otras proteínas del parásito para la regulación postranscripcional en ausencia de proteínas reguladoras de hierro, las cuales están presentes en otros eucariotas. Esta dependencia de hierro puede, en parte, explicar la preferencia de *T. vaginalis* por infectar a mujeres debido a la alta concentración de hierro durante la menstruación. El genoma de *T. vaginalis* es muy grande, con múltiples secuencias repetitivas y transposones con más de 60.000 genes, así como pseudogenes aparentemente no funcionales pero que se transcriben. Se cree que este número inusualmente extenso de elementos genéticos tiene una función adaptativa, existiendo diferentes expresiones genéticas en respuesta a diferentes condiciones, dando al organismo una gran flexibilidad para la supervivencia.

En las infecciones que tienen éxito se ha observado que el parásito consigue que la migración de los macrófagos y la producción de citocinas esté reducida. Inicialmente como respuesta a la infección se producen anticuerpos y linfocitos específicos frente al parásito, pero no se consigue una inmunidad protectora duradera, posiblemente también debido a la degradación de los anticuerpos por parte de las proteasas cisteínicas parasitarias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El periodo de incubación en mujeres es de 5-28 días. Los síntomas pueden empezar o empeorar con la menstruación. La mayoría de las mujeres infectadas con el tiempo desarrolla síntomas, aunque hasta un tercio permanecen asintomáticas. Los síntomas y signos más comunes incluyen flujo vaginal espumoso, grisáceo, copioso y de mal olor, irritación vulvovaginal, disuria y dispareunia. El examen físico puede revelar una secreción espumosa con eritema vaginal y hemorragias cervicales («cervix en fresa»). La secreción tiene habitualmente un pH mayor de 4,5. Es inusual el malestar abdominal y debe conllevar una evaluación de una enfermedad inflamatoria pélvica (v. cap. 146).

Muchas infecciones en hombres son asintomáticas. Los hombres sintomáticos suelen tener disuria y secreción uretral escasa. *Trichomonas* ocasionalmente causa epididimitis, que incluye prostatitis y ulceración superficial del pene. La infección suele ser autolimitada y se resuelve espontáneamente en el 36% de los hombres. *Trichomonas* ha sido relacionada como causa de uretritis recurrente o recidivante y puede ser aislada en el 3-20% de las uretritis no gonocócicas en hombres. Los fracasos en la terapia estándar para gonococia y *Chlamydia* son tratados frecuentemente con terapia contra *Trichomonas*.

DIAGNÓSTICO

La identificación de *Trichomonas* se puede realizar en la secreción vaginal mediante microscopia de una extensión en fresco. Se estima que esta técnica tiene una sensibilidad del 35-60% comparada con el cultivo y las técnicas de ácidos nucleicos. Aunque *Trichomonas* se ve a veces en la prueba de Papanicolaou y en la orina, estos métodos no se consideran pruebas fiables de la enfermedad. El examen en fresco de material obtenido con asa de platino de la uretra anterior puede revelar el microorganismo en el 50-90% de los hombres infectados. La prueba de referencia para la detección del organismo es el cultivo, pero está siendo cada vez más reemplazada por las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos, que son por lo menos igual de sensibles. La prueba APTIMA TV (Hologic/Gen-Probe Inc., Marlborough, MA) y la prueba BD ProbeTec TV Q^x DNA Amplificado (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ) son pruebas NAAT aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA) que están dis-

ponibles comercialmente tanto para hombres como para mujeres. Xpert TV (Cepheid Inc., Sunnyvale, CA) es un prueba de ácidos nucleicos basada en cartucho que está aprobada por la FDA, pero solamente para su uso en orina, y con hisopos de muestras endocervicales y vaginales en mujeres. Dos kits de diagnóstico rápido, Affirm VP III (BD Diagnostic Systems, Sparks, MD) y el test rápido de *Trichomonas* OSOM (Sekisui Diagnostics, Lexington, MA), han recibido la aprobación de la FDA para su utilización en mujeres y permiten obtener los resultados en 45 minutos y 10 minutos, respectivamente. A los pacientes con *T. vaginalis* se les debe realizar un cribado de otras enfermedades de transmisión sexual. Se han desarrollado formatos de diagnóstico rápido basados en ácidos nucleicos para múltiples enfermedades de transmisión sexual que incluyen *Trichomonas*, y se encuentran en fase de ensayos clínicos.

COMPLICACIONES

La tricomoniasis no tratada ha sido asociada con enfermedad inflamatoria pélvica, parto pretérmino, recién nacidos de bajo peso, endometritis, salpingitis y celulitis del manguito vaginal. La asociación entre tricomoniasis e infertilidad es relativamente débil, pero existen algunas evidencias de que la coinfección con otras infecciones de transmisión sexual aumenta el riesgo global de enfermedad inflamatoria pélvica. La infección por *T. vaginalis* incrementa el riesgo de adquisición y transmisión del VIH. En los individuos infectados por el VIH, la tricomoniasis se asocia con una mayor carga viral en la secreción vaginal y el semen, así como con niveles más elevados de linfocitos infectados en los fluidos urogenitales.

TRATAMIENTO

En Estados Unidos se utilizan el metronidazol y el tinidazol; en otros países solo se emplea el ornidazol. Ambos, metronidazol (dosis única de 2 g v.o. en adolescentes y adultos; como régimen alternativo, 500 mg dos veces al día v.o. durante 7 días) y tinidazol (dosis única de 2 g v.o. en adolescentes y adultos), se utilizan como primera línea de tratamiento. Para niños infectados antes de la adolescencia, el régimen recomendado es metronidazol, 15 mg/kg/día en 3 dosis v.o. durante 7 días; el uso de tinidazol no está aprobado en niños pequeños. Para pacientes infectados por el VIH, el protocolo de 7 días de metronidazol es superior y el recomendado por encima del protocolo de una única dosis. El gel tópico de metronidazol no es eficaz cuando se usa como la única terapia, pero disminuye los síntomas en individuos con infección grave cuando se emplea conjuntamente con la terapia oral. Las parejas sexuales deben tratarse simultáneamente para prevenir la reinfección. Múltiples ensayos comparativos han valorado la eficacia entre dosis única/ciclo corto de metronidazol y dosis única de tinidazol, y demuestran la no inferioridad o eficacia superior del tinidazol. El tinidazol es más caro que el metronidazol y en general se reserva para fracasos de tratamiento o intolerancia al metronidazol. Un número reducido de pacientes con hipersensibilidad grave a los nitroimidazoles ha sido tratado con supositorios intravaginales de ácido bórico, nitazoxanida y paromomicina con distintos porcentajes de éxito.

Se han publicado fracasos de tratamiento con metronidazol, a pesar de que la mala respuesta se puede superar con altas dosis del fármaco. Las recomendaciones como segunda línea de tratamiento incluyen un ciclo de 7 días con metronidazol, 500 mg dos veces al día, o bien una dosis única de tinidazol. Si este tratamiento fracasa, se recomienda metronidazol o tinidazol a 2 g diarios durante 5 días. Posteriores fracasos en el tratamiento deben remitirse a un especialista en enfermedades infecciosas y pueden requerir pruebas de sensibilidades, disponibles en los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. El metronidazol no ha demostrado ser teratogénico durante el embarazo en humanos, pero actualmente está clasificado como fármaco de categoría C. Un metaanálisis Cochrane anterior demostró la asociación entre el parto prematuro y el tratamiento de la infección por *T. vaginalis* asintomática con metronidazol en el embarazo. Otros estudios no han detectado efectos adversos asociados al tratamiento con metronidazol en este grupo de pacientes. El tratamiento de la tricomoniasis sintomática en el embarazo debe sopesarse frente a los posibles riesgos, especialmente en pacientes sintomáticos, y puede disminuir el riesgo de transmisión perinatal.

PREVENCIÓN

La prevención de la infección por *T. vaginalis* se logra mediante el tratamiento de todas las parejas sexuales de una persona infectada y con los programas de prevención de todas las enfermedades de transmisión sexual (v. cap. 146). No hay vacuna disponible y la profilaxis farmacológica no está recomendada.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 311

Leishmaniasis (*Leishmania*)

Peter C. Melby

Las leishmaniasis son un grupo diverso de enfermedades provocadas por un protozoo intracelular parásito del género *Leishmania*, que se transmite mediante el flebotomo llamado *mosca de la arena*. Se conocen muchas especies de *Leishmania* causantes de enfermedad en humanos, que afectan a la piel y a las superficies mucosas, y a los órganos reticuloendoteliales (tabla 311.1). La infección cutánea suele ser localizada y leve, pero puede producir desfiguración estética. En muy pocas ocasiones, la infección cutánea se disemina o afecta de un modo general a la piel. La infección mucosa y visceral se asocia con morbilidad y mortalidad significativas.

ETIOLOGÍA

Los organismos del género *Leishmania* son miembros de la familia Trypanosomatidae, que incluye dos subgéneros, *Leishmania* (*Leishmania*) y *Leishmania* (*Viannia*). El parásito es dimórfico y existe como flagelado promastigote en el insecto vector y como aflagelado amastigote que reside y se replica en los fagocitos mononucleares del huésped vertebrado. En el vector, *mosca de la arena*, el promastigote en forma procíclica no infecciosa pasa a un estado metacíclico infeccioso (fig. 311.1). En esta transición son fundamentales los cambios que tienen lugar en los polisacáridos terminales del **lipofosfoglucono** de superficie, que permiten la migración anterior de los parásitos desde el intestino medio de la mosca hasta la boca y su inoculación al huésped durante la picadura. El lipofosfoglucono metacíclico también desempeña un papel importante en la entrada y supervivencia de *Leishmania* en las células del huésped. Ya dentro del macrófago, el promastigote se transforma en amastigote y reside y se replica dentro del fagolisosoma. El parásito es resistente al medio ácido y hostil del macrófago, y eventualmente rompe la célula y sale para infectar a otros macrófagos. Los macrófagos infectados tienen menos capacidad de iniciar y responder a una reacción inflamatoria, lo que proporciona al parásito intracelular un aislamiento seguro.

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que las leishmaniasis afectan a 10-20 millones de personas en las regiones endémicas tropicales y subtropicales de todos los continentes, excepto Australia y la Antártida (fig. 311.2). Las distintas formas de la enfermedad tienen diferentes causas, características epidemiológicas, transmisión y distribución geográfica. Puede producirse de forma esporádica en una región endémica o en focos epidémicos. Con raras excepciones, los microorganismos de *Leishmania* que provocan el cuadro cutáneo no desencadenan la enfermedad visceral.

La **leishmaniasis cutánea localizada (LCL)** en el Viejo Mundo se debe a *L. (Leishmania) major* y *L. (L.) tropica* en el norte de África, Oriente Medio, Asia central y el subcontinente indio. *L. (L.) aethiopica* causa LCL y **leishmaniasis cutánea difusa (LCD)** en Kenia y Etiopía. En el Nuevo Mundo, *L. (L.) mexicana* causa LCL en la región que abarca desde el sur de Texas hasta América Central. *L. (L.) amazonensis*, *L. (L.) pifanoi*, *L. (L.) garnhami* y *L. (L.) venezuelensis* originan LCL en Sudamérica, la cuenca amazónica y desde allí hacia el norte. Estos parásitos también pueden provocar LCD. Los miembros del subgénero *Viannia* (*L. [V.] braziliensis*, *L. [V.] panamensis*, *L. [V.] guyanensis* y *L. [V.] peruviana*) son causa de LCL y **leishmaniosis mucosa (LM)** en el norte de Argentina, y desde allí hacia el norte, a Centroamérica. Algunas especies, sobre todo *L. (V.) braziliensis*, en escasas ocasiones provocan **leishmaniasis diseminada (LD)**. La **leishmaniasis visceral (LV)** en el Viejo Mundo se debe a *L. (L.) donovani* en Kenia, Sudán, India, Pakistán y China, y a *L. (L.) infantum* en la cuenca mediterránea, Oriente Medio y Asia central. *L. tropica* es una causa poco frecuente de infección visceral en Oriente Medio y en India. La LV en el Nuevo Mundo se debe a *L. (L.) infantum* (antiguamente también llamada *L. chagasi*), que se distribuye desde México (rara) hasta América Central y del Sur. Las *L. infantum* pueden causar LCL en ausencia de infección visceral con esta misma distribución geográfica.

El mantenimiento de *Leishmania* en la mayoría de las zonas endémicas se debe a la transmisión a través de un ciclo **zoonótico**. En general, las cepas dermatópicas del Viejo y Nuevo Mundo se mantienen con los roedores como reservorios, en tanto que los perros domésticos suelen ser

Tabla 311.1 Características clínicas y epidemiológicas de las principales especies de *Leishmania*

	SUBGÉNERO	FORMA CLÍNICA	HALLAZGOS CLÍNICOS PRINCIPALES	PROGRESIÓN NATURAL	GRUPOS DE RIESGO	RESERVORIO PRINCIPAL	PAÍSES O REGIONES DE ALTA CARGA	INCIDENCIA ANUAL ESTIMADA EN TODO EL MUNDO
<i>Leishmania donovani</i> [*]	<i>Leishmania</i>	LV, LDPK	Fiebre persistente, esplenomegalia, pérdida de peso y anemia en LV; lesiones maculares, papulares o nodulares múltiples no dolorosas en LDPK	LV es mortal en los siguientes 2 años; las lesiones de LDPK son autocurativas hasta en el 85% de los casos en África, pero raramente en Asia	Predominantemente en adolescentes y adultos jóvenes para LV; niños pequeños en Sudán y sin factores de riesgo claramente establecidos en LDPK	Humanos	India, Bangladesh, Etiopía, Sudán y Sudán del Sur	50.000-90.000 casos de LV; se desconoce el número de casos de LDPK
<i>Leishmania tropica</i> [*]	<i>Leishmania</i>	LC, LR, raramente LV	Lesiones secas ulceradas, no dolorosas y frecuentemente múltiples	Lesiones de LC a menudo autocurativas en el plazo de 1 año	No están bien definidos los grupos de riesgo	Humanos, pero existen focos zoonóticos	Mediterráneo oriental, Oriente Medio, noreste y sur de África	200.000-400.000 de LC
<i>Leishmania aethiopica</i> [*]	<i>Leishmania</i>	LC, LCD, LCDs, LC oronasal	Lesiones nodulares cutáneas localizadas; ocasionalmente oronasal; raramente ulceradas	Autocurativas excepto en LCD; en 2-5 años	Evidencias limitadas; adolescentes	Damanes (hircosidos)	Etiopía, Kenia	20.000-40.000 LC
<i>Leishmania major</i> [*]	<i>Leishmania</i>	LC	Necrosis rápida, úlceras húmedas múltiples, inflamación intensa	Autocurativas en >50% de los casos en los siguientes 2-8 meses; las lesiones múltiples se curan lentamente y dejan cicatrices importantes	No están bien definidos los grupos de riesgo	Roedores	Irán, Arabia Saudí, norte de África, Oriente Medio, Asia central, este de África	230.000-430.000 LC
<i>Leishmania infantum</i> [*]	<i>Leishmania</i>	LV, LC	Fiebre persistente y esplenomegalia en LV; habitualmente nódulos únicos con mínima inflamación en LC	LV es mortal en 2 años; las lesiones de LC son autocurativas en 1 año y aportan inmunidad	Niños <5 años y adultos inmunodeprimidos; niños mayores y adultos jóvenes en casos de LC	Perros, liebres, humanos	China, sur de Europa, Brasil y Sudamérica para LV y LC; América Central para LC	6.200-12.000 casos de LV en el Viejo Mundo y 4.500-6.800 casos en el Nuevo Mundo; el número de casos de LC es desconocido
<i>Leishmania mexicana</i> [†]	<i>Leishmania</i>	LC, LCD, LCDs	Lesiones ulceradas, únicas o múltiples	A menudo autocurativas en 3-4 meses	No están bien definidos los grupos de riesgo	Roedores, marsupiales	Sudamérica	Número limitado de casos, incluidos en el total de casos de LC del Nuevo Mundo, 187.200-300.000 [‡]
<i>Leishmania amazonensis</i> [†]	<i>Leishmania</i>	LC, LCD, LCDs	Lesiones ulceradas, únicas o múltiples	No bien descrito	No están definidos los grupos de riesgo	Zarigüeyas, roedores	Sudamérica	Número limitado de casos, incluidos en el total de casos de LC del Nuevo Mundo, 187.200-300.000 [‡]
<i>Leishmania braziliensis</i> [†]	<i>Viannia</i>	LC, LMC, LCD, LR	Las lesiones ulceradas pueden progresar a la forma mucocutánea; los ganglios linfáticos locales son palpables antes y cuando aparecen las lesiones	Puede ser autocurativa en 6 meses; el 2,5% de los casos progresa a LMC	No están bien definidos los grupos de riesgo	Perro, humanos, roedores, caballos	Sudamérica	La mayoría de los 187.200-300.000 casos de LC del Nuevo Mundo [‡]
<i>Leishmania guyanensis</i> [†]	<i>Viannia</i>	LC, LCDs, LMC	Lesiones ulceradas, únicas o múltiples que pueden progresar a la forma mucocutánea; ganglios linfáticos palpables	Puede ser autocurativa en 6 meses	No están bien definidos los grupos de riesgo	Zarigüeyas, perezosos, osos hormigueros	Sudamérica	Número limitado de casos, incluidos en el total de casos de LC del Nuevo Mundo, 187.200-300.000 [‡]

*Leishmaniasis del Viejo Mundo.

†Leishmaniasis del Nuevo Mundo.

‡Las estimaciones son de todas las leishmaniasis del Nuevo Mundo, donde *Leishmania braziliensis* supone la gran mayoría de los casos.

LC, leishmaniasis cutánea; LCD, leishmaniasis cutánea difusa; LCDs, leishmaniasis cutánea diseminada; LR, leishmaniasis recidivante; LMC, leishmaniasis mucocutánea; LDPK, leishmaniasis dérmica post-kala-azar; LV, leishmaniasis visceral.

Adaptada de Burza S, Croft SL, Boelaert ML: Leishmaniasis, *Lancet* 392:951-966, 2018 (Table 1).

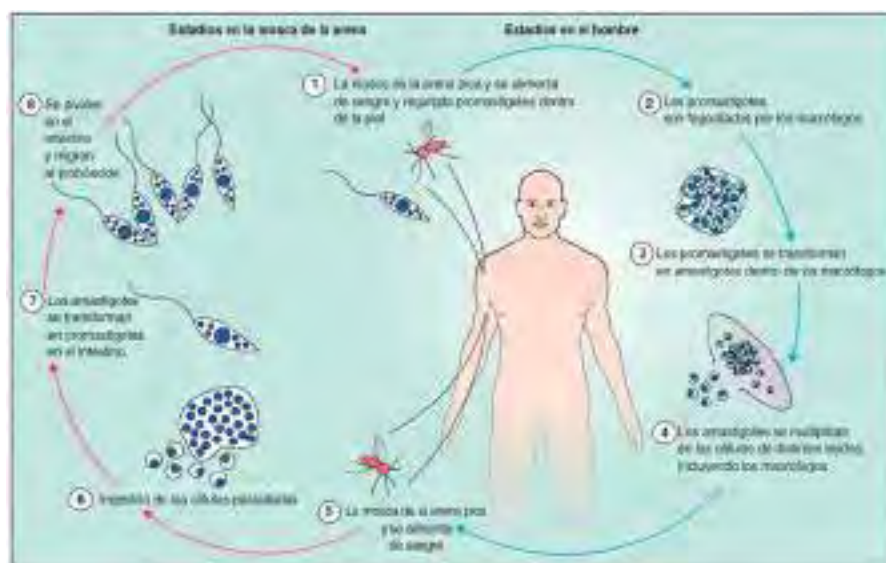


Fig. 311.1 Ciclo de vida de *Leishmania*. (De Reithinger R, Dujardin JC, Louzir H, et al: Cutaneous leishmaniasis, Lancet Infect Dis 7:581-596, 2007, Fig 5.)

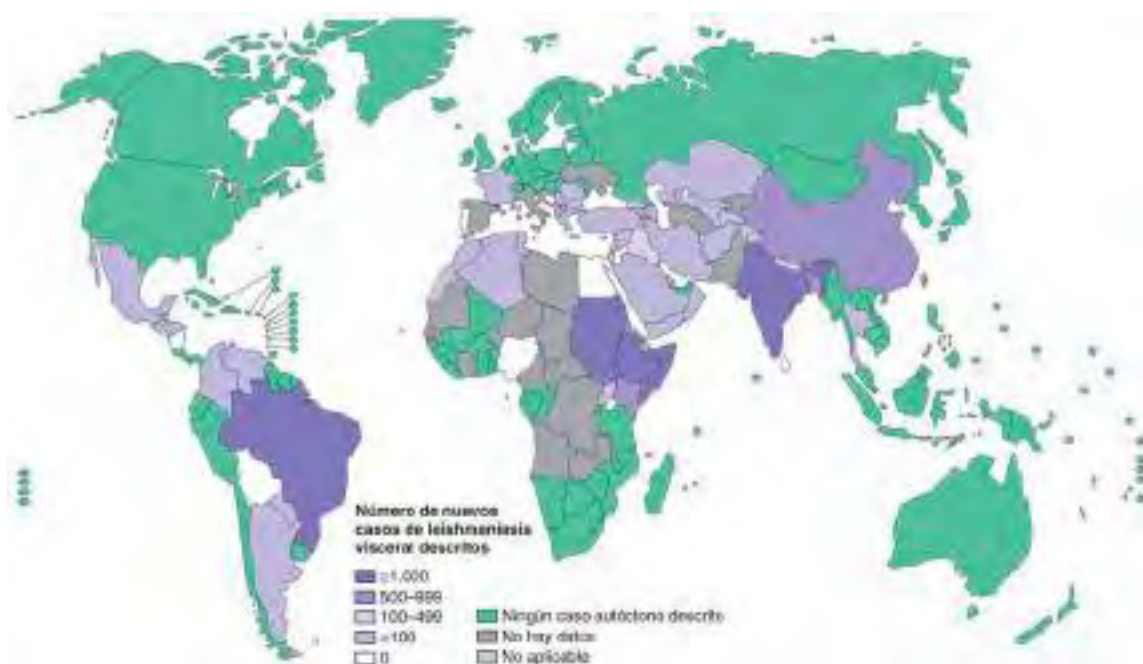


Fig. 311.2 Situación endémica de la leishmaniasis visceral en todo el mundo en 2016. (De la Organización Mundial de la Salud: Recognizing neglected tropical diseases through changes on the skin: a training guide for front-line health workers, Geneva, 2018, OMS.)

el reservorio de *L. infantum*. La transmisión entre el reservorio y la mosca de la arena está muy adaptada a las características ecológicas específicas de la región endémica. Las infecciones en humanos se producen cuando sus actividades los sitúan en contacto con el ciclo zoonótico. La transmisión **antropométrica**, en la que los humanos son los presuntos reservorios para la transmisión vectorial, se produce en algunas áreas urbanas de Oriente Medio y Asia central con *L. tropica*, y en la India y Sudán con *L. donovani*. Se han publicado casos de transmisión congénita de *L. donovani* o *L. infantum*.

Hay un resurgir de casos de leishmaniasis en muchos focos endémicos, así como en nuevos focos. Decenas de miles de casos de LCL ocurren en brotes en Siria y Kabul, Afganistán; y en India y Sudán se han producido epidemias graves de LV que han causado más de 100.000 muertes. La LV es la más prevalente entre los más pobres, con viviendas de calidad inferior que contribuyen a la transmisión vectorial y desnutrición que lleva a un

aumento de la susceptibilidad del huésped. La aparición de leishmaniasis en nuevas áreas es el resultado de: 1) notable movimiento de población hacia áreas endémicas, en general debido al desarrollo industrial o agrario o a la recolección de madera; 2) aumento de la población reservorio y/o vector como consecuencia del desarrollo agrario o del cambio climático; 3) incremento de la transmisión antropométrica debido a la rápida urbanización de algunos focos, y 4) aumento de moscas de la arena como resultado de la disminución de los programas de control del vector.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El análisis histopatológico de las lesiones en la LCL y en la LD muestra una intensa inflamación granulomatosa crónica de la epidermis y la dermis con relativamente pocos amastigotes. Ocasionalmente, pueden verse neutrófilos e incluso microabscesos. Las lesiones de LCD se caracterizan por una densa infiltración con macrófagos vacuolados que contienen abundantes

amastigotes. La LM se caracteriza por una intensa reacción granulomatosa con llamativa necrosis tisular, que puede incluir al hueso o al cartílago adyacentes. En la LV se produce una destacada hiperplasia de las células reticuloendoteliales del hígado, bazo, médula ósea y ganglios linfáticos. En los histiocitos y las células de Kupffer se observan abundantes amastigotes. En la enfermedad avanzada es frecuente la producción de infartos esplénicos, necrosis centrolobulillar e infiltración grasa del hígado, los elementos normales de la médula son reemplazados por histiocitos parasitados y aparece fagocitosis eritrocitaria.

PATOGENIA

Los mecanismos de inmunidad celular determinan la resistencia o susceptibilidad a la infección por *Leishmania*. La resistencia está mediada por interleucinas (IL-12) que generan la expansión de linfocitos T colaboradores tipo 1 (Th1); con la inducción de activación macrofágica clásica (M1) y la destrucción parasitaria por interferón γ . La susceptibilidad se relaciona con la expansión de células Th2 productoras de IL-4 y/o con la producción de IL-10 y factor de crecimiento transformante β , los cuales son inhibidores de macrófagos mediante destrucción parasitaria y generación de células T reguladoras y macrófagos activados alternativamente (M2). Los pacientes con LM presentan una hiperrespuesta inmunitaria celular que podría contribuir a la destrucción tisular en esta forma de enfermedad. Los pacientes con LCD o LV activa muestran una respuesta inmunitaria celular específica contra *Leishmania* reducida o nula, con llamativa producción de IL-10, pero estas respuestas se recuperan tras un tratamiento adecuado.

En las áreas endémicas, se puede identificar a las personas con infección subclínica mediante una respuesta de hipersensibilidad cutánea de tipo tardío positiva contra antígenos de *Leishmania* (**prueba cutánea de Montenegro**) o mediante la producción inducida por antígenos de interferón γ en una prueba de sangre completa. La infección subclínica ocurre con más frecuencia que la enfermedad cutánea activa o visceral. Factores del **huésped** (genética, enfermedades concomitantes, estado nutricional), del **parásito** (virulencia, tamaño del inóculo) y posiblemente factores específicos del **vector** (genotipo, constituyentes inmunomoduladores de la saliva) influyen en la expresión de la enfermedad como infección subclínica o activa. En las áreas endémicas, la prevalencia de positividad de la prueba cutánea aumenta con la edad, mientras que la incidencia de enfermedad clínica disminuye con esta, lo que indica que la inmunidad se adquiere a lo largo de la vida. Las personas con enfermedad activa previa o infección subclínica son generalmente inmunes a infecciones posteriores; sin embargo, la infección latente puede ocasionar enfermedad activa si el paciente se inmunodeprime.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las diferentes formas de la enfermedad difieren en cuanto a sus causas, características epidemiológicas, transmisión y distribución geográfica.

Leishmaniasis cutánea localizada

La LCL (**botón de Oriente**) puede afectar a personas de cualquier edad, pero en muchas regiones endémicas los niños suelen ser las principales víctimas. Puede presentarse como una o varias lesiones papulares, nodulares, en placas o ulceradas localizadas generalmente en la piel expuesta, como la cara o las extremidades (fig. 311.3). En raros casos se han registrado más de 100 lesiones. Las lesiones suelen comenzar como una pequeña pápula en el lugar de la picadura producida por la mosca de la arena, que crece hasta 1-3 cm de diámetro y que puede ulcerarse a lo largo de semanas o meses. La úlcera no es dolorosa, y está rodeada por un borde nudoso, indurado y eritematoso. No hay supuración, a menos que se desarrolle una sobreinfección bacteriana. Las lesiones causadas por *L. major* y *L. mexicana* suelen curarse espontáneamente a los 3-6 meses, y dejan una cicatriz deprimida. Las lesiones producidas por *L. mexicana* en la oreja, llamadas **úlceras del chiclero**, porque eran frecuentes entre los cultivadores de chicle en México y Centroamérica, suelen seguir un curso crónico destructivo. En general, las lesiones por las especies de *L. (Viannia)* tienden a ser más grandes y crónicas. Las linfadenopatías regionales y los nódulos o cordones linfáticos subcutáneos palpables, de aspecto esporotricoide, también son frecuentes en los pacientes infectados por organismos del subgénero *Viannia*. Si las lesiones no se infectan secundariamente, no suele haber más complicaciones, aparte de la cicatriz residual.

Leishmaniasis cutánea difusa

La LCD es una forma rara de leishmaniasis causada por organismos del complejo *L. mexicana* en el Nuevo Mundo y *L. aethiopica* en el Viejo Mundo. La LCD se manifiesta como grandes máculas, pápulas, nódulos o placas no



Fig. 311.3 Enfermedad cutánea. **A**, Infección del Viejo Mundo (*Leishmania major*) adquirida en Irak; obsérvense cinco lesiones papulares y nodulares en el cuello. **B**, Infección del Nuevo Mundo (*Leishmania panamensis*) en Colombia; la lesión puramente ulcerativa es característica de la enfermedad del Nuevo Mundo. **C**, Infección ya curada en el enfermo mostrado en **B**, 70 días después de un tratamiento con antimonio de meglumina durante 20 días; obsérvense el fino tejido cicatricial sobre una plana capa de piel reepitelizada. (**A**, Por cortesía de P. Weina. **B**, **C**, Por cortesía de J. Soto. **A-C**, Modificada de Murray HW, Berman JD, Davies CR, et al: *Advances in leishmaniasis*, Lancet 366:1561-1577, 2005.)

ulcerados que afectan a áreas extensas de piel y que se asemejan a una lepra lepromatosa. Se ven afectadas con más frecuencia la cara y las extremidades. Estos pacientes son anérgicos a la prueba cutánea de Montenegro y se piensa que, bajo esta forma grave de leishmaniasis cutánea, subyace un defecto inmunológico.

Leishmaniasis diseminada

En casos raros, los parásitos pueden diseminarse (probablemente por vía hematogénica) en un huésped inmunocompetente desde una lesión primaria para provocar un LD. Esto se define por la presencia de más de 10 lesiones (normalmente centenares) que afectan al menos a dos áreas de la piel no contiguas. La LD se ha atribuido a menudo a *L. (V.) braziliensis*. Las lesiones son generalmente úlceras o pápulas inflamatorias, a diferencia de las lesiones nodulares y en forma de placa de la LCD, y alrededor de un tercio de los pacientes tiene afectación mucosa.

Leishmaniasis mucosa

La LM (**espundia**) es una manifestación rara pero grave de leishmaniasis que se produce como resultado de las metástasis hematógenas en la mucosa nasal u orofaríngea de una infección cutánea. En general se debe al complejo *L. (Viannia)*. Aproximadamente, la mitad de los pacientes con lesiones mucosas tuvo lesiones cutáneas activas en los 2 años precedentes, pero la LM puede no desarrollarse hasta muchos años después de la resolución de la lesión primaria. Esta leishmaniasis se da en menos del 5% de los individuos que tienen o han tenido una LCL causada por *L. (V.) braziliensis*. Los pacientes con LM a menudo presentan afectación nasal con congestión, rinorrea y epistaxis recurrente. La afectación orofaríngea y laríngea es menos común, pero se asocia con una elevada morbilidad. En etapas tardías se produce destrucción marcada de los tejidos blandos, el cartílago e incluso el hueso, lo que provoca deformaciones visibles de la nariz o boca, perforaciones septales nasales y estrechamiento de la tráquea con obstrucción respiratoria.

Leishmaniasis visceral

La LV (**kala-azar**) afecta en líneas generales a los niños menores de 5 años en América y en la región mediterránea (*L. infantum*), y a los niños mayores y adultos jóvenes en África y Asia (*L. donovani*). Tras la inoculación del parásito por la mosca de la arena, el niño puede presentar una infección completamente asintomática o una enfermedad oligosintomática, que puede resolverse de manera espontánea o evolucionar hacia un kala-azar. Los niños con infección **asintomática** son transitoriamente seropositivos, pero no muestran evidencia clínica de la enfermedad. Los niños **oligosintomáticos** tienen leves síntomas constitucionales (malestar, diarrea intermitente, poca tolerancia al esfuerzo) y fiebre intermitente; la mayoría presenta una ligera hepatomegalia. La mayoría de estos niños se cura sin tratamiento, pero aproximadamente un 25% de ellos evoluciona a kala-azar activo a los 2-8 meses. En escasas



Fig. 311.4 Leishmaniasis visceral (*Leishmania donovani*) en el estado de Bihar, India. **A**, Hepatoesplenomegalia y emaciación en un hombre joven. **B**, Niños con marcas de quemaduras sobre el bazo o el hígado aumentados de tamaño, como consecuencia de inútiles remedios aplicados por un chamán local. (**A**, Por cortesía de D. Sacks. **B**, Por cortesía de R. Kenney. **A** y **B**, Modificada de Murray HW, Berman JD, Davies CR, et al: *Advances in leishmaniasis*, Lancet 366:1561-1577, 2005.)

ocasiones se han descrito periodos de incubación extremadamente largos, de años. Durante las primeras semanas a meses de enfermedad, la fiebre es intermitente, presentan debilidad y falta de energía, y el bazo comienza a crecer. Los signos clínicos clásicos son fiebre elevada, hepatoesplenomegalia marcada y caquexia grave, y se suelen desarrollar a los 6 meses del inicio de la enfermedad, aunque en algunas series un 20% de los pacientes presentó un curso clínico rápido, de 1 mes (fig. 311.4). En la fase terminal del kala-azar, la hepatoesplenomegalia es masiva, hay una gran pérdida de peso, la pancitopenia es pronunciada y aparecen ictericia, edema y ascitis. La anemia puede ser lo suficientemente grave como para precipitar una insuficiencia cardíaca. Los episodios de sangrado son frecuentes, especialmente la epistaxis. Las fases finales se suelen complicar con infecciones bacterianas secundarias, causa frecuente de muerte. La infección a edades jóvenes, coinfecciones con el VIH y la malnutrición pueden constituir factores de desarrollo de una forma de rápida evolución de LV activa. Sin tratamiento específico para la leishmania, más del 90% de los pacientes fallece, siendo este porcentaje del 4-10% en los enfermos tratados. En áreas endémicas, la LV es una causa conocida de **linfocitosis hemofagocítica**.

La LV es una infección oportunista asociada con la **infección por VIH**. La mayoría de los casos se ha dado en el sur de Europa y en Brasil, a menudo como consecuencia del uso de agujas compartidas entre usuarios de drogas ilícitas por vía parenteral, pero potencialmente podrían darse más casos a medida que las regiones endémicas de LV y VIH convergen. La leishmaniasis también puede ser el resultado de la reactivación de una infección subclínica crónica. Con frecuencia se produce una presentación clínica atípica de LV en los pacientes infectados por el VIH, con una afectación predominante del tubo digestivo y ausencia de la típica hepatoesplenomegalia.

Un pequeño porcentaje de pacientes tratados previamente por una LV tendrá lesiones cutáneas difusas, un proceso conocido como **leishmaniasis dérmica post-kala-azar**. Estas lesiones pueden aparecer durante o poco tiempo después del tratamiento (en África), o hasta varios años después (en India). Las lesiones de la leishmaniasis dérmica post-kala-azar son hipopigmentadas, eritematosas o nodulares y suelen afectar a la cara y al torso. Pueden persistir desde algunos meses hasta muchos años.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Los pacientes con leishmaniasis cutánea o LM no presentan resultados de pruebas complementarias alterados, a menos que sufran una infección bacteriana secundaria. Los hallazgos asociados con el kala-azar clásico son: anemia (hemoglobina, 5-8 mg/dl), trombocitopenia, leucopenia (2.000-3.000 células/ μ l), elevación de transaminasas hepáticas e hiperglobulinemia (más de 5 g/dl), que es debida en su mayor parte a inmunoglobulina G.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Algunas de las enfermedades que deben considerarse en el diagnóstico diferencial de LCL son: esporotricosis, blastomycosis, cromomycosis, lobomycosis, tuberculosis cutánea, infección atípica por micobacterias, lepra, ectima, sífilis, frambesia y neoplasias. Algunas infecciones, como sífilis, frambesia terciaria, histoplasmosis y paracoccidioidomicosis,

así como sarcoidosis, granulomatosis con poliangeitis, granuloma de la línea media, sarcoidosis y carcinomas, presentan también características clínicas similares a la LM. Se debe sospechar con firmeza la posibilidad de LV en pacientes con fiebre prolongada, abatimiento, caquexia, marcada esplenomegalia, hepatomegalia, pancitopenia e hipergammaglobulinemia que hayan tenido la posibilidad de exposición en un área endémica. Este mismo cuadro clínico también puede confundirse con paludismo, fiebre tifoidea, tuberculosis miliar, esquistosomiasis, brucelosis, absceso amebiano hepático, mononucleosis infecciosa, linfomas y leucemias.

DIAGNÓSTICO

Se debe sospechar LCL ante el desarrollo de una o varias lesiones únicas o múltiples lentamente progresivas, no dolorosas, nodulares o ulceradas de un paciente con exposición potencial en un área endémica.

Las pruebas serológicas para LM y LCL generalmente tienen poca sensibilidad y especificidad, y no son muy útiles. Las pruebas serológicas con enzimo-inmunoanálisis, inmunofluorescencia indirecta o aglutinación directa son muy útiles en la LV debido a la gran cantidad de anticuerpos antileishmania. Una prueba inmunocromatográfica con tira que emplea un antígeno recombinante (K39) tiene una sensibilidad y especificidad diagnóstica del 80-90% y 95%, respectivamente, para la LV. Las pruebas de diagnóstico serológico son positivas solo en la mitad de los pacientes coinfectados por VIH.

El diagnóstico definitivo de leishmaniasis se establece demostrando la presencia de amastigotes en las muestras tisulares o aislando el parásito en cultivo. Los **amastigotes** pueden identificarse en cortes de tejidos, aspirados o frotis teñidos con Giemsa en la mitad de los casos de LCL, pero rara vez en las lesiones de LM. El **cultivo** de una biopsia o aspirado, empleando agar sangre bifásico Novy-McNeal-Nicolle, es positivo solo en aproximadamente un 65% de los casos cutáneos. La identificación de parásitos en frotis, cortes histológicos o en cultivos se consigue con más frecuencia en la LCD que en la LCL. En los pacientes con VL, los resultados de los frotis, aspirados o cultivos de material esplénico, ganglionar o médula ósea suelen ser diagnósticos. La **aspiración esplénica**, realizada por personal experimentado, tiene una sensibilidad diagnóstica mayor, pero rara vez se realiza en Estados Unidos debido al riesgo de complicaciones hemorrágicas. Un cultivo positivo permite determinar la especie del parásito, en general con isoenzimoanálisis en un laboratorio de referencia, lo que puede tener significado pronóstico y terapéutico.

TRATAMIENTO

No está indicado el tratamiento antileishmania en la LCL no complicada, causada por cepas con una elevada tasa de resolución espontánea y autocuración (*L. major*, *L. mexicana*). Deben recibir tratamiento las lesiones extensas, muy inflamadas o localizadas en lugares en los que la cicatrización daría lugar a una discapacidad (cerca de una articulación) o a una desfiguración estética (cara, oreja), así como las que afectan a vasos linfáticos o que no empiezan a curarse al cabo de 3-4 meses. Las lesiones cutáneas de las que se sospeche o se sepa que estén causadas por miembros del subgénero *Viannia* (Nuevo Mundo) deben ser tratadas, dada la baja tasa de curación espontánea y el riesgo potencial de desarrollar enfermedad mucosa. De la misma forma, han de recibir tratamiento los pacientes con lesiones por *L. tropica* (Viejo Mundo), que en líneas generales son crónicas y no se curan. Todos los pacientes con LV o LM deben ser tratados.

Los **compuestos antimoniales** pentavalentes (estibogluconato sódico [Pentostam, GlaxoSmithKline, Uxbridge, Reino Unido] y el **antimoniato de meglumina** [Glucantime, Aventis, Strasbourg, Francia]) han sido los fármacos esenciales en el tratamiento de la leishmaniasis durante más de 40 años. Estos fármacos tienen eficacia, toxicidad y pautas similares. Actualmente, la dosis recomendada de **estibogluconato sódico** (disponible en Estados Unidos a través de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, GA) es de 20 mg/kg/día i.v. o i.m., durante 20 días (LCL y LCD) o 28 días (LM y LV). Los pacientes con lesiones cutáneas graves, LM, LDC, LD o LV, pueden requerir varios ciclos de tratamiento. La respuesta clínica inicial comienza a la semana de tratamiento, pero la curación clínica completa (reepitelización y cicatrización en LCL y LM, y regresión de la esplenomegalia y normalización de las citopenias en la LV) no suele ser evidente hasta pasadas varias semanas o meses después de finalizado el tratamiento. En la década de los noventa, eran frecuentes tasas de curación con esta pauta del 90-100% en LCL, 50-70% en LM y 80-100% en LV, pero la falta de respuesta al tratamiento, sobre todo en niños, ha llegado a ser muy común en algunas partes de la India, este de África y algunas regiones de Latinoamérica.

Las recidivas son habituales en los pacientes que carecen de una respuesta inmunitaria celular antileishmania eficaz (LCD o los coinfectados por VIH). Los efectos secundarios del tratamiento con antimoniales son dependientes de dosis y duración, y en general incluyen fatiga, artralgias y mialgias (50%), molestias abdominales (30%), elevación de transaminasas (30-80%), elevación de amilasa y lipasa (casi el 100%), cambios hematológicos sutiles (discreto aumento de leucocitos, hemoglobina y plaquetas) (10-30%) y cambios inespecíficos de la onda T o en el electrocardiograma (30%). La muerte súbita por toxicidad cardíaca es extremadamente rara y se asocia con dosis muy elevadas de antimoniales pentavalentes.

La **anfotericina B desoxicolato** y las formulaciones lipídicas de anfotericina son muy útiles en el tratamiento de la LV, LM o LD, y en algunas regiones han reemplazado a los antimoniales como primera línea de tratamiento, sobre todo en pacientes con VIH. Sin embargo, el coste prohibitivo de estos fármacos impide usarlos en muchas regiones de escasos recursos del planeta. La anfotericina B desoxicolato, a dosis de 0,5-1,0 mg/kg cada día o en días alternos durante 14-20 dosis, logró una tasa de curación de LV cercana al 100%, pero a menudo se observó toxicidad renal por anfotericina B. Las formulaciones lipídicas son especialmente atractivas, ya que el fármaco se concentra en el sistema reticuloendotelial y es menos nefrotóxico. La anfotericina B liposomal es muy eficaz, con tasas de curación del 90-100% de la LV en niños inmunocompetentes, algunos de los cuales eran refractarios al tratamiento antimonial. La **anfotericina B liposomal** (Ambisome, Gilead Sciences, Foster City, CA) ha sido aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de LV con una dosis recomendada en *pacientes inmunocompetentes* de 3 mg/kg en los días 1-5, 14 y 21 (dosis total 21 mg/kg), y debe ser considerada de primera línea terapéutica en Estados Unidos. El tratamiento en *pacientes inmunodeprimidos* debería ser prolongado (dosis total recomendada 40 mg/kg). En India se ha demostrado que el tratamiento con una dosis alta única de anfotericina B liposomal (10 mg/kg) fue eficaz (aproximadamente, 95% de eficacia), pero menos en África oriental (58% de eficacia).

El tratamiento parental de LV con el aminoglucósido **paromomicina** (aminosidina) tiene una eficacia similar (95%) a la de la anfotericina B en India. Un protocolo combinado de estibogluconato sódico y paromomicina para ahorrar dosis fue utilizado eficazmente en África oriental. La **miltefosina**, un alquilfosfolípido activador de membrana, ha sido aprobado recientemente como el primer tratamiento oral para LV, con una tasa de curación del 80-90% en pacientes con esta enfermedad en India, cuando se administró por vía oral en dosis de 50-100 mg/día durante 28 días (o 2,5 mg/kg en niños menores de 12 años). La miltefosina está indicada en las infecciones cutáneas causadas por *L. braziliensis*, *L. guyanensis* y *L. panamensis*, en la enfermedad mucosa por *L. braziliensis* y en la enfermedad visceral por *L. donovani*. Los efectos adversos gastrointestinales fueron frecuentes, pero no requirieron la interrupción del tratamiento. Se ha descrito una elevada frecuencia de recaídas (hasta un 20%) en niños tratados con miltefosina. Se está investigando de forma activa sobre regímenes de tratamiento combinado para reducir las dosis en la LV. El tratamiento de la LCL con fármacos orales ha obtenido resultados modestos. El ketoconazol ha sido eficaz en el tratamiento de adultos con LCL causada por *L. major*, *L. mexicana* y *L. panamensis*, pero no por *L. tropica* o *L. braziliensis*. La administración de dosis altas (hasta 8 mg/kg/día durante 4-8 semanas) de fluconazol ha resultado eficaz para tratar la LCL en estudios realizados en el Nuevo y el Viejo Mundo; sin embargo, la experiencia en niños pequeños es limitada. En enfermos americanos con LCL tratados con miltefosina a dosis de 2,5 mg/kg/día por vía oral durante 20-28 días se obtuvo una eficacia del 70-90%. El tratamiento de LCL por vía tópica con una crema de paromomicina ha sido eficaz en determinadas áreas tanto del Viejo Mundo como de América. Se hace claramente necesario un mayor esfuerzo para el desarrollo de nuevos fármacos y ensayos clínicos dirigidos al tratamiento de las leishmaniasis, especialmente en niños.

PREVENCIÓN

Las medidas de protección personales deben incluir evitar la exposición a las moscas de la arena nocturnas y, si fuese necesario, emplear repelentes de insectos y mosquiteras impregnadas de permetrina. Allí donde se produzca transmisión peridomiciliaria, la pulverización comunal residual con insecticida ha tenido cierto éxito en reducir la prevalencia de leishmaniasis, pero los efectos a largo plazo son difíciles de mantener. El control o la eliminación de los huéspedes reservorio infectados (p. ej., perros domésticos seropositivos) ha tenido un efecto positivo limitado. Allí donde se sospeche transmisión antroponótica, como en el sur de Asia, el diagnóstico y tratamiento precoz de los casos, así como el control de los vectores, son medidas esenciales para

intentar su eliminación. Algunas vacunas han demostrado ser eficaces en modelos experimentales; la vacunación de humanos y perros domésticos podría desempeñar un papel importante en el control de la leishmaniasis en el futuro.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 312

Tripanosomiasis africana (enfermedad del sueño; complejo *Trypanosoma brucei*)

Edsel Maurice T. Salvana y Robert A. Salata

Sesenta millones de personas en 36 países tienen alto riesgo de infección por el complejo *Trypanosoma brucei*, agente causante de la enfermedad del sueño. También se conoce como **tripanosomiasis africana humana (TAH)**. Esta enfermedad está restringida al África subsahariana, el rango del vector de la mosca tse-tse. Esta es una enfermedad asociada a la pobreza extrema y de la que se observa un incremento cada vez mayor en las zonas rurales remotas. La TAH aparece en dos formas geográfica y clínicamente distintas. *Trypanosoma brucei gambiense* causa una infección crónica que dura años y afecta predominantemente a gente que vive en África occidental y central (**enfermedad del sueño africana occidental, tripanosomiasis gambiense**). *Trypanosoma brucei rhodesiense* es una zoonosis que provoca una enfermedad aguda que dura varias semanas y que afecta habitualmente a los residentes del este y el sur de África (**enfermedad del sueño africana oriental, tripanosomiasis rodesiense**).

ETIOLOGÍA

La TAH es una enfermedad transmitida por vectores causada por protozoos extracelulares, flagelados cinetoplástidos de dos subespecies de *Trypanosoma brucei*. Es transmitida a los humanos a través de la picadura de *Glossina*, comúnmente conocida como **mosca tse-tse**.

Habitualmente, los humanos contraen la TAH oriental cuando se aventuran desde las ciudades hasta las áreas rurales para visitar los bosques o la ganadería, y destaca la importancia de los reservorios zoonóticos en esta enfermedad. La forma occidental se contrae cerca de los asentamientos y requiere una población vectora pequeña, y por eso resulta particularmente difícil de erradicar. Si bien los reservorios animales se producen, estos son menos importantes para la TAH africana oriental, y el mantenimiento de la infección sigue siendo una infección crónica en los huéspedes humanos.

CICLO VITAL

Trypanosoma brucei pasa por varias etapas de desarrollo en el huésped insecto y en el mamífero. Después de la ingestión de la sangre, formas no proliferativas del parásito **cortas** y **rechonchas** se transforman en el intestino del insecto en formas procíclicas. Estas formas procíclicas proliferan para, finalmente, transformarse en epimastigotes, que luego se convierten en formas infectivas metacíclicas que migran a las glándulas salivales del insecto. El ciclo vital dentro de la mosca tse-tse es de 15-35 días. En la inoculación del mamífero huésped, las formas metacíclicas proliferan en formas **largas** y **delgadas** en la sangre y los vasos linfáticos; eventualmente penetra en el sistema nervioso central (SNC). Estas formas delgadas aparecen en oleadas en la sangre periférica; a cada oleada le sigue una crisis febril y anuncia la formación de una variante antigénica. Una vez que se ha alcanzado una densidad crítica de formas delgadas

por un mecanismo de quorum, la mayoría en formas no proliferativas rechonchas que son ingeridas por *Glossina*, empieza un nuevo ciclo vital. Algunas formas delgadas permanecen para mantener la infección en el huésped humano.

Se ha descrito la transmisión directa a humanos, bien verticalmente a los niños o de forma mecánica mediante el contacto con las partes infectadas de la boca de la mosca tse-tse durante la alimentación.

EPIDEMIOLOGÍA

La TAH es un problema de salud pública en el África subsahariana. Se da en la región entre las latitudes 14° norte y 29° sur, que corresponde aproximadamente a la zona donde las precipitaciones anuales crean unas condiciones climatológicas óptimas para que la mosca *Glossina* prospere. En 2009, y como consecuencia de los esfuerzos de control intensivos liderados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), el número de casos nuevos de TAH se redujo por debajo de 10.000. En 2015, el número descendió a 2.804 casos, con un 84% de ellos en la República Democrática del Congo. Existe el objetivo de eliminar la tripanosomiasis gambiana como un problema de salud pública en 2030.

La infección por *T. brucei rhodesiense* se limita al tercio oriental del área endémica del África tropical, que se extiende desde Etiopía hasta las fronteras del norte de Sudáfrica. *T. brucei gambiense*, responsable de un 98% de los casos de TAH, está presente principalmente en la mitad occidental de la región endémica del continente. La TAH rodesiense, que tiene un curso agudo y con frecuencia mortal, reduce en gran medida las posibilidades de transmisión de la mosca tse-tse. La capacidad de *T. brucei rhodesiense* de multiplicarse rápidamente en la sangre e infectar a otras especies de mamíferos ayuda a mantener su ciclo vital.

PATOGENIA

En el sitio de picadura de *Glossina*, los antígenos salivales de la mosca, péptidos y proteínas favorecen un microambiente inmunotolerante que facilita la invasión del parásito. Los parásitos metacíclicos inoculados se transforman en la forma delgada, que rápidamente se divide por fisión binaria. Los parásitos, junto con la correspondiente inflamación, los restos celulares y los productos metabólicos pueden dar lugar al desarrollo de un nódulo duro, doloroso y rojo conocido como **chancro del tripanosoma**. Se sigue de la diseminación al sistema sanguíneo y linfático, con la siguiente localización en el SNC. Los hallazgos histopatológicos en el cerebro se corresponden con una meningoencefalitis, con infiltrado linfocitario y manguitos perivasculares en las membranas. La aparición de células de la **mórula** de Mott (células grandes, similares a fresas, supuestamente derivadas de las células plasmáticas) es un hallazgo característico de la enfermedad crónica.

Los mecanismos subyacentes de la virulencia en la TAH no están completamente descifrados, pero parecen estar mediados por una interrelación compleja entre factores del tripanosoma, del huésped y de la *Glossina*. *T. brucei gambiense* secreta una glucoproteína específica, la TgsGP, mientras que *T. brucei rhodesiense* expresa una proteína conocida como proteína asociada a la resistencia del suero (SRA), que interactúa con la apolipoproteína L-1 (ApoL1), en suero humano. Los tripanosomas también secretan moléculas biológicamente activas del huésped que pueden reducir la respuesta inmune. Por ejemplo, se aumenta mucho la producción de adenilato ciclasa de *T. brucei* (TbAdC) cuando un tripanosoma es fagocitado por los macrófagos, lo que provoca un pico en las concentraciones de adenosina monofosfato cíclico (AMPc), la cual posteriormente activa la proteína cinasa del macrófago y corta la producción de TNF- α , actuando como un caballo de Troya y disminuyendo la respuesta inmune. Otra molécula, la cinesina de cadena larga derivada de *T. brucei* (TbKHC1), disminuye la producción de nitrógeno del huésped, reduciendo la respuesta proinflamatoria y provocando un incremento en la producción de poliaminas de este, las cuales son nutrientes esenciales para el parásito. Otras moléculas derivadas del parásito están implicadas en la modulación de la respuesta de las células B y de los macrófagos, especialmente en infecciones crónicas, lo que ocasiona una situación de inmunotolerancia que permite la proliferación del agente, sin matar al huésped. Aunque se ha descrito extensamente que la variación antigénica de la **glucoproteína de superficie variable (VSG)** de los tripanosomas es un factor importantísimo para evitar la inmunidad adquirida durante la infección, la VSG también inhibe la activación del complemento y la agregación mediadas por anticuerpos, facilitando el establecimiento y mantenimiento de la infección. La VSG es secretada ampliamente, sobre todo en el momento de parasitemia máxima, y puede servir como un señuelo para los anticuerpos y para el factor de complemento, desviando la respuesta inmune frente a los tripanosomas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las presentaciones clínicas varían no solo porque hay dos subespecies de organismos, sino también por las diferentes respuestas del huésped en las áreas de población indígena endémica y en los recién llegados o visitantes. Los visitantes generalmente sufren más síntomas agudos, pero los casos no tratados mortales son inevitables para nativos y visitantes por igual. Los síntomas generalmente se dan dentro de las 2-3 semanas de la infección. Los síndromes clínicos de la TAH son el chancro tripanosómico, estadio hemolinfático y estadio meningoencefálico.

Chancro tripanosómico

El sitio de picadura de la mosca tse-tse debe ser la primera característica de presentación. Un nódulo o chancro (3-4 cm) aparece a los 2-3 días y, en el curso de 1 semana, se convierte en un nódulo doloroso, duro y rojo rodeado de un área de eritema e inflamación. Los nódulos se ven habitualmente en las extremidades inferiores y a veces también en la cabeza. Se resuelven espontáneamente en aproximadamente 2 semanas, sin dejar ninguna cicatriz.

Estadio hemolinfático (estadio 1)

La presentación más común que exhibe la TAH aguda se produce a la vez que la invasión del torrente sanguíneo por los parásitos, a las 2-3 semanas de la infección. Los pacientes habitualmente se presentan con episodios irregulares de fiebre, cada uno de una duración de hasta 7 días, acompañados de cefalea, sudoración y linfadenopatías generalizadas. Los ataques pueden estar separados por intervalos libres de síntomas de días e incluso semanas. Las **linfadenopatías** indoloras no adheridas son más comunes en los ganglios cervicales posteriores y supraclaviculares, y son uno de los signos constantes, particularmente en la forma gambiense. Una característica de la tripanosomiasis en los caucásicos es la presencia de **máculas** irregulares, no pruriginosas y eritematosas, las cuales pueden aparecer un tiempo después del primer episodio febril, generalmente a las 6-8 semanas. La mayoría de las máculas tiene una zona central normal, dando a la erupción un aspecto circinado. La **erupción** se ve principalmente en el tronco y es evanescente, desaparece en una localización para luego aparecer en otra. El análisis de sangre durante este estadio puede mostrar anemia, leucopenia con monocitosis y niveles elevados de inmunoglobulina M. Las manifestaciones cardíacas de la TAH también han sido descritas, pero, en general, se limitan a anomalías electrocardiográficas no específicas de la onda ST-T. Las características histopatológicas muestran un infiltrado linfomonohistiocítico en el intersticio, y no hay penetración en las células miocárdicas, a diferencia de la tripanosomiasis americana (v. cap. 313). No se ha descrito progresión de la patología a insuficiencia cardíaca congestiva y la perimicarditis es habitualmente autolimitada.

Estadio meningoencefálico (estadio 2)

Los síntomas y signos neurológicos son inespecíficos, incluyen irritabilidad, insomnio y ansiedad irracional e inexplicable con cambios frecuentes de humor y personalidad. Los síntomas neurológicos pueden preceder a la invasión del SNC por los organismos. En las infecciones no tratadas por *T. brucei rhodesiense*, la invasión del SNC ocurre a las 3-6 semanas y está asociada con episodios recurrentes de cefalea, fiebre, debilidad y signos agudos de toxemia. La muerte se produce en 6-9 meses como resultado de una infección secundaria o insuficiencia cardíaca.

En la TAH gambiense, los síntomas cerebrales aparecen después, durante los 2 años que siguen a los síntomas agudos. Un incremento de la somnolencia durante el día e insomnio durante la noche refleja la progresión continua de la infección y puede acompañarse de anemia, leucopenia y pérdida de masa muscular. La meningoencefalitis difusa y crónica sin síntomas localizados es la forma que se refiere como **enfermedad del sueño**. La somnolencia y la tendencia incontrolable al sueño son las características principales de este estadio de la enfermedad y se convierten en casi continuos en estadios terminales. El temblor y la rigidez con paso torpe y atáxico sugieren la participación de los ganglios basales. Las alteraciones psicóticas aparecen en alrededor de un tercio de los pacientes no tratados. Mientras que la mayoría de las infecciones no tratadas son mortales, en casos raros, los individuos permanecen asintomáticos, eliminan la parasitemia y llegan a ser seronegativos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo puede ser establecido en estadios tempranos por el examen en fresco de una gota gruesa, el cual permite visualizar las formas móviles activas (fig. 312.1). La TAH puede también detectarse en sangre usando una variedad de técnicas sensibles, como frotis de la capa leucocitaria cuantitativos y resinas de miniintercambio aniónico. La **prueba rápida de aglutinación para tripanosomiasis (CATT)** es de valor

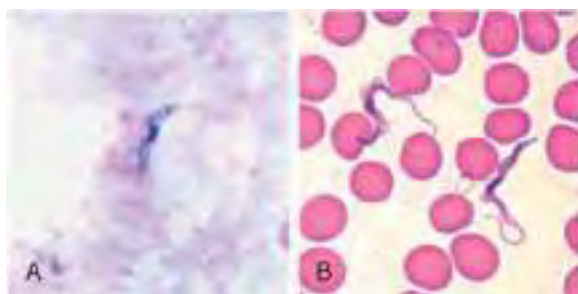


Fig. 312.1 Tripomastigotes de *Trypanosoma brucei* sp. en gota gruesa teñida con Giemsa (A) y el frotis de sangre teñido con Wright-Giemsa (B). (De los Centers for Disease Control and Prevention: Laboratory identification of parasites of public health concern. Trypanosomiasis, African [página web], 2018. Disponible en: <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/trypanosomiasisafricana/index.html>.)

para fines epidemiológicos y en el cribado de *T. brucei gambiense*. El frotis seco teñido con Giemsa debe ser examinado para detallar las características morfológicas de los organismos. Si la gota gruesa o el frotis de capa leucocitaria es negativo, las técnicas de concentración pueden ayudar. La punción-aspiración de un ganglio linfático agrandado puede ser usada para obtener material para el examen parasitológico. Si es positivo, se debe examinar el líquido cefalorraquídeo (LCR) en busca de organismos. La presencia de tripanosomas o 5 o más leucocitos/ μ l, o ambos, indica una enfermedad en estadio 2. Si no se identifican tripanosomas en el líquido cefalorraquídeo, algunos autores recomiendan emplear de 10 a 20 leucocitos/ μ l como punto de corte para el diagnóstico de la enfermedad tardía. Las pruebas basadas en la reacción en cadena de la polimerasa han resultado muy sensibles y específicas, pero necesitan un laboratorio con dotación avanzada. Se han desarrollado y validado pruebas de amplificación isotérmica mediadas por asa. Y también algunas pruebas de bajo coste estables, muy específicas y rápidas, como la Sero-Strip HAT y la Sero-K-SeT HAT, que detectan anticuerpos específicos frente a los tripanosomas y pueden resultar útiles como herramienta diagnóstica sobre el terreno cuando el interés se desplaza del control a la eliminación. Otras áreas de investigación activa en el diagnóstico incluyen nuevos biomarcadores, perfiles de citocinas, proteómica y polisomnografía, que están siendo utilizados no solo para identificar la enfermedad, sino también para diferenciar los distintos estadios.

TRATAMIENTO

La elección de los quimioterápicos para el tratamiento depende de la etapa de la infección y de los organismos causantes.

Tratamiento del estadio 1

Las formas hematógenas de ambas TAH, rodesiense y gambiense, pueden ser tratadas con suramina o con pentamidina, las cuales son mejor toleradas que los fármacos del estadio 2 o de la enfermedad del SNC, pero están asociadas con riesgos importantes de toxicidad. La **suramina** es un derivado naftaleno polisulfatado simétrico dado como una solución al 10% para administración intravenosa. Una **dosis de prueba** (10 mg para niños; 100-200 mg para adultos) se administra inicialmente para detectar reacciones idiosincrásicas de *shock* y colapso. En las inyecciones intravenosas siguientes, la dosis es de 20 mg/kg (máximo 1 g), administrada en los días 1, 3, 7, 14 y 21. La suramina es nefrotóxica, y por ello se deben realizar análisis de orina antes de cada dosis. Una marcada proteinuria, sangre o cilindros son una contraindicación a la hora de continuar con suramina. La resistencia es rara, pero ha sido descrita.

La **pentamidina isetionato** (4 mg/kg/día i.m. durante 7-10 días, diarios o en días alternos) se concentra a altos niveles en los tripanosomas y es

altamente tripanocida. Es mejor tolerado que la suramina, pero conlleva un riesgo significativo de hipoglucemia, nefrotoxicidad, hipotensión, leucopenia y elevación de enzimas hepáticas. Debido a su potencia, larga vida media y toxicidad, el curso de tratamiento corto es el deseable y está siendo estudiado.

Tratamiento del estadio 2

El tratamiento del estadio tardío de *T. brucei gambiense* ha sufrido notables cambios como consecuencia de los esfuerzos de los programas de la OMS y de la donación de grandes cantidades de fármacos tripanosomicidas, como la eflornitina, la pentamidina, la suramina y el nifurtimox. La combinación de **eflornitina y nifurtimox (NECT)** es el tratamiento de elección para la infección por *T. brucei gambiense* del SNC. Este régimen no es inferior a la monoterapia con eflornitina y la duración es menor. En el tratamiento combinado se emplean 400 mg/kg/día de eflornitina cada 12 horas i.v. durante 7 días, junto con 15 mg/kg/día de nifurtimox cada 8 horas v.o. durante 10 días. Si no se dispone de nifurtimox, es posible administrar eflornitina en monoterapia en una dosis de 400 mg/kg/día cada 6 horas i.v. durante 14 días. Las reacciones adversas con este régimen incluyen fiebre, hipertensión y convulsiones, y el tratamiento combinado con eflornitina y nifurtimox se asocia a episodios menos frecuentes.

El **melarsoprol** es un compuesto del arsénico y es el único tratamiento eficaz para la enfermedad por *T. brucei rhodesiense* tardía. El tratamiento en niños se inicia a 0,36 mg/kg una vez al día i.v., con dosis escalonadas de forma gradual cada 1-5 días hasta 3,6 mg/kg una vez al día i.v.; el tratamiento habitualmente son 10 dosis (18-25 mg/kg dosis total). El tratamiento en adultos es con melarsoprol 2-3,6 mg/kg diario i.v. durante 3 días; y después de 1 semana, 3,6 mg/kg una vez al día i.v. durante 3 días, repetido después de 10-21 días. Un régimen alternativo es 2,2 mg/kg una vez al día durante 10 días. Las guías recomiendan 18-25 mg/kg totales a lo largo de 1 mes. Reacciones como fiebre, dolor abdominal y dolor de pecho son raras, pero pueden ocurrir durante la administración o poco después de esta. Los efectos tóxicos graves incluyen la encefalopatía y la dermatitis exfoliativa.

La dificultad en la administración intravenosa, los efectos adversos graves y la aparición de resistencias farmacológicas han llevado a la investigación para encontrar mejores fármacos antitripanosomiales. Dos fármacos orales, el **fenindazol** y el **benzoxaborol**, son muy prometedores y actualmente están en ensayos clínicos.

También se están realizando esfuerzos por reducir la toxicidad del melarsoprol aumentando su hidrosolubilidad.

PREVENCIÓN

No se dispone de vacuna o de tratamiento profiláctico efectivo, y resulta especialmente difícil por la variación antigénica secundaria provocada por VSG. Una inyección única con pentamidina (3-4 mg/kg i.m.) parece proteger frente a la tripanosomiasis gambiana durante al menos 6 meses, pero la efectividad frente a la forma rodesiana es incierta.

Los programas de control del vector *Glossina* han sido esenciales para controlar la enfermedad junto con el uso de las pantallas, las trampas y las medidas. El control de la infección en los reservorios animales con la administración en masa de fármacos tripanocidas en ganado ha tenido algún éxito. Las ropas de color neutro pueden reducir picaduras. La vigilancia médica móvil de la población en situación de riesgo por personal especializado, y la estrecha colaboración entre la OMS, Médicos Sin Fronteras y los gobiernos africanos, ha desplazado la carga de la enfermedad a programas de control nacional bien organizados y financiados. Se están desarrollando y considerando técnicas transgénicas, incluyendo el empleo de **bacterias endosimbóticas**, que hagan que *Glossina* sea resistente a tripanosomas.

Se ha secuenciado el genoma completo de *T. brucei* con unos 9.000 genes. Aproximadamente, un 10% de estos genes codifica las glucoproteínas de superficie variables. Este avance ha ayudado a identificar los genes relevantes para la enfermedad y su posible prevención, así como a diseñar nuevos fármacos antitripanosomas, incluyendo aquellos con vías metabólicas diana específicas.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 313

Tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas; *Trypanosoma cruzi*)

Edsel Maurice T. Salva y Robert A. Salata

La tripanosomiasis americana, o enfermedad de Chagas, es una enfermedad por el protozoo *Trypanosoma cruzi*. El vector natural es un insecto chupador de sangre de la familia de los Reduviidae, específicamente **triatomíneos**, conocidos también como chiches salvajes, chinches asesinas, chinches besuconas o vinchucas. También puede ser transmitida por vía oral a través de comida contaminada, de forma vertical desde la madre al niño y a través de transfusiones sanguíneas y trasplante de órganos. Los signos y los síntomas de la enfermedad aguda normalmente son inespecíficos, mientras que la forma crónica está asociada con miocardiopatía o dilatación gastrointestinal (GI) o disfunción graves.

ETIOLOGÍA

La tripanosomiasis americana es causada por el *T. cruzi*, un protozoo parásito cinetoplástico flagelado. El vector principal del *T. cruzi* son insectos de la familia Reduviidae, subfamilia Triatominae, que incluyen *Triatoma infestans*, *Rhodnius prolixus* y *Panstrongylus megistus*.

CICLO VITAL

T. cruzi presenta tres fases morfológicamente reconocibles: amastigotes, tripomastigotes y epimastigotes (figs. 313.1 y 313.2). Los **amastigotes** son formas intracelulares encontradas en los tejidos de mamíferos; son esféricos, tienen un flagelo corto y crean agrupamientos con forma oval (pseudoquistes) en los tejidos infectados. Los **tripomastigotes** son las formas extracelulares no divisibles, en forma de huso, que se encuentran en la sangre, y son los responsables tanto de la transmisión de la infección al insecto vector como de la extensión de la infección célula-célula. Los **epimastigotes** se encuentran en el intestino medio del insecto vector y se multiplican en el intestino medio y recto de los artrópodos, y se diferencian a formas metacíclicas. Los **tripomastigotes metacíclicos** son la forma infecciosa en humanos y son liberados en la piel de la persona cuando el insecto defeca cerca de la zona de la picadura, entrando a través de las pequeñas lesiones existentes en la piel o en las mucosas. Una vez dentro del huésped, estos se multiplican intracelularmente como amastigotes, los cuales entonces se diferencian en el torrente sanguíneo a tripomastigotes y son liberados a la circulación cuando la célula del huésped se rompe. Los tripomastigotes sanguíneos circulan hasta que entran en otra célula huésped o son absorbidos durante la picadura de otro insecto, completando su ciclo vital.

EPIDEMIOLOGÍA

La transmisión natural de esta enfermedad se produce en América del Norte y del Sur, y sobre todo en la parte continental de Latinoamérica. La enfermedad puede surgir en otros lugares debido a la migración y a la transmisión a través de sangre contaminada. Los esfuerzos coordinados multilaterales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en el control del vector a gran escala, la selección de donantes de sangre para prevenir la transmisión a través de transfusiones y la detección de casos y tratamiento de la infección crónica en madres infectadas y recién nacidos han detenido de forma efectiva la transmisión en diferentes áreas de América del Sur. El número de casos ha disminuido desde un pico de 24 millones en 1984 hasta una estimación actual de 6-7 millones, con alrededor de 10.000 muertes al año. La transmisión a través de vectores sigue disminuyendo en otras regiones, aunque siguen existiendo retos, como la aparición de la enfermedad en regiones nuevas que se consideraban libres de Chagas, junto con la reaparición ocasional en áreas que ya estaban controladas.

La infección se divide en dos fases principales: aguda y crónica (tabla 313.1). La **infección aguda** es asintomática hasta en un 95% de los individuos infectados, pero puede manifestarse con fiebre, linfadenopatía, organomegalia, miocarditis y meningoencefalitis. La **infección crónica** en el 60-70% de los pacientes es *indeterminada*, lo que significa que el individuo está asintomático pero tiene títulos de anticuerpos positivos. Aproximadamente, el 30% de las personas infectadas pasa a una infección crónica por *T. cruzi* y presenta síntomas. El genoma de *T. cruzi* se ha secuenciado por completo y contiene 12.000 genes, por lo que representa el más expandido de los tripanosomas, y esto posiblemente refleje la capacidad de *T. cruzi* de invadir diversos tejidos del huésped. Se ha encontrado una significativa variabilidad en el genoma y también extensas modificaciones epigenéticas de las proteínas de superficie, que probablemente contribuyan a la evasión inmune. Se han descrito seis *unidades discretas de tipificación*, conocidas como TcI a TcVI. Recientemente se ha identificado un séptimo tipo nuevo llamado TcBat. Las unidades discretas de tipificación pueden diferir según la distribución geográfica, el vector predominante y los huéspedes, y también pueden provocar manifestaciones clínicas y respuestas al tratamiento distintas.

La infección por *T. cruzi* es principalmente una zoonosis, y los humanos son huéspedes accidentales. *T. cruzi* tiene un extenso reservorio selvático y se ha aislado de numerosas especies animales. Los factores de riesgo más importantes de transmisión de la enfermedad a humanos a través del vector natural son la presencia de reservorios y vectores de *T. cruzi*, así como el nivel socioeconómico y educativo de la población. Los insectos vectores se encuentran en zonas rurales, boscosas y adquieren la infección a través de la ingestión de sangre humana o de animales parasitada con tripomastigotes circulantes.

Las condiciones de habitabilidad son muy importantes en la cadena de transmisión. La incidencia y prevalencia de la infección dependen de la adaptación de los triatómidos a las viviendas humanas, así como a la capacidad vectorial de las especies. Los reservorios animales de los reduvidos incluyen perros, gatos, ratas, zarigüeyas, cobayas, monos, murciélagos y mapaches. Los humanos incluso llegan a infectarse cuando los campos situados en zonas enzoóticas comienzan a habitarse por razones agrícolas o comerciales. Se estima que aproximadamente 280.000 inmigrantes de zonas endémicas residentes en Estados Unidos están probablemente infectados por *T. cruzi*. También se ha descrito un incremento en los casos de transmisión **autóctona** en Estados Unidos que han sido confirmados con tipificación

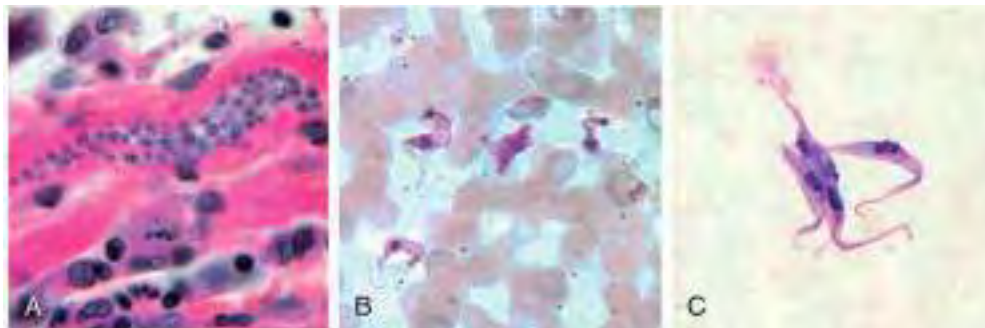


Fig. 313.1 Estadios del *Trypanosoma cruzi*. A, Amastigote; B, tripomastigote; C, epimastigote. (De los Centers for Disease Control and Prevention: Laboratory identification of parasites of public health concern. Tripanosomiasis, American [página web], 2018. Disponible en: <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/tripanosomiasisamericana/index.html>.)

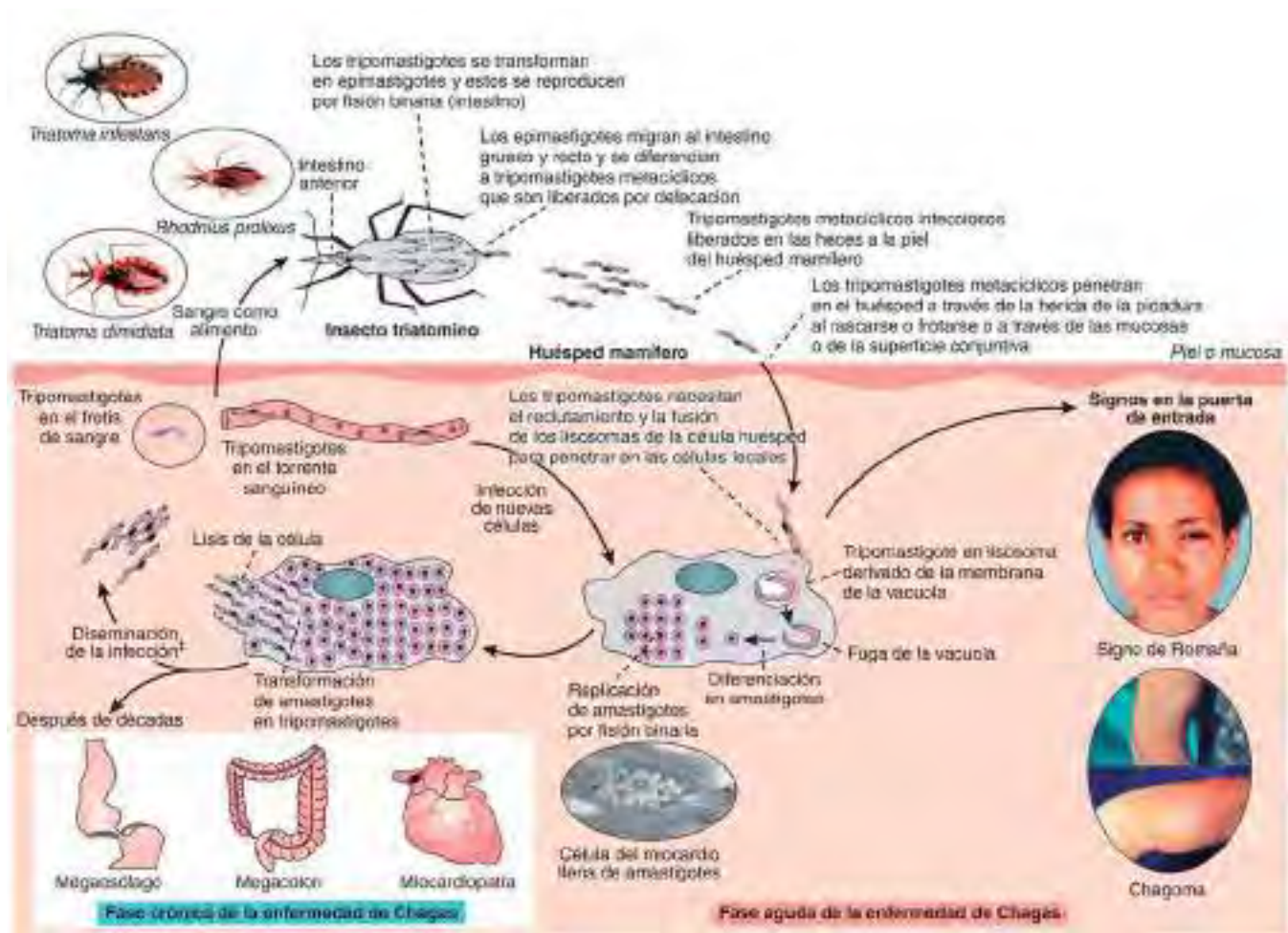


Fig. 313.2 Transmisión vectorial y ciclo vital del *Trypanosoma cruzi*. (De Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA: Chagas disease, Lancet 375:1388-1400, 2010, Fig 1.)

molecular, particularmente en California, Luisiana, Texas y Georgia, aunque el número de casos sigue siendo pequeño. Un estudio encontró que el 5,2% de los inmigrantes de Latinoamérica en Los Ángeles que tenían alteraciones en la conducción en el electrocardiograma (ECG) eran positivos a *T. cruzi*.

Los humanos pueden infectarse por vía transplacentaria; ocurre en un 10,5% de las madres infectadas y causan así la enfermedad de Chagas congénita. La infección transplacentaria se asocia con partos prematuros, aborto y placentitis. La transmisión de la enfermedad también puede deberse a transfusiones sanguíneas de donantes asintomáticos en áreas endémicas. La tasa de seropositividad en las áreas endémicas es de hasta un 20%. El riesgo de transmisión a partir de una única transfusión de sangre de un donante chagásico es del 13-23%. El cribado de la sangre para detectar la enfermedad de Chagas se inició en Estados Unidos en 2006 y ha detectado más de 2.200 casos seropositivos desde febrero de 2017 (www.aabb.org). Otra forma reconocida de transmisión es la inyección percutánea como resultado de un accidente de laboratorio. La transmisión oral a través de **alimentos contaminados** es un método de transmisión cada vez más importante conforme los programas de control van frenando la transmisión por vectores con buenos resultados. Aunque la leche materna es una vía muy poco habitual de transmisión, se desaconseja la lactancia materna en los casos de mujeres con infección aguda hasta que reciban tratamiento.

PATOGENIA

Enfermedad aguda

En la puerta de entrada o zona de punción, se desarrolla un infiltrado de neutrófilos, linfocitos, macrófagos y monocitos. *T. cruzi* es fagocitado por los macrófagos y secuestrado en vacuolas limitadas por membranas. Los tripanosomas lisan la membrana del fagosoma y escapan al citoplasma, donde se replican. Se desarrolla una reacción tisular local, el **chagoma**, y el proceso se extiende a un ganglio linfático cercano (v. [fig. 313.2](#)). Aparecen formas

sanguíneas y el proceso se disemina. La evasión inmune y la diseminación parecen verse facilitadas por los productos de secreción de las microvesículas de los parásitos y por los exosomas procedentes de células del huésped. Estos incluyen moléculas que facilitan la adhesión parásito-huésped; pequeños ARNt que aumentan la susceptibilidad de las células del huésped a la infección; la *cruzipaina*, la cual digiere las subclases de IgG humana y facilita la invasión de la célula; y otras moléculas con diferentes funciones de los cientos de sustancias encontradas en las microvesículas y en los exosomas. El CCR5 parece desempeñar un papel dual en la gravedad de la enfermedad, ayudando al control de la infección en la fase aguda, pero favoreciendo la inflamación y el daño del tejido miocárdico cuando se regula al alza en la infección crónica. La interacción de estas citocinas y los receptores asociados explican la variabilidad en las manifestaciones de la enfermedad y la progresión a enfermedad crónica. La miocarditis aguda puede aparecer en todos los pacientes con enfermedad aguda, pero con frecuencia es asintomática y puede que se diagnostique exclusivamente en la biopsia.

Enfermedad crónica

La patogenia de la enfermedad de Chagas crónica no se conoce bien, pero recientemente se han conseguido progresos significativos utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa altamente sensible y biomarcadores luminiscentes a tiempo real en modelos animales. Probablemente, el principal mecanismo por el cual se produce la patología cardíaca sean ataques repetidos y esporádicos de **invasión tisular** a partir de una fuente persistente, posiblemente el intestino, lo que provoca infiltración linfocitaria y acumulación de fibrosis. Antes se pensaba que el mecanismo del daño cardíaco era el mimetismo molecular de antígenos del huésped por el parásito y la posterior estimulación autoinmune de los receptores neurológicos, pero este fenómeno no parece producirse sin una infección concomitante.

Tabla 313.1 Hallazgos clínicos y diagnóstico de la enfermedad de Chagas

DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA		SIGNOS/SÍNTOMAS CLÍNICOS	DIAGNÓSTICO
FORMAS AGUDAS*			
Vectorial	Países endémicos	Periodo de incubación: 1-2 semanas Signos de la puerta de entrada: lesión cutánea indurada (chagoma) o edema palpebral (signo de Romaña) La mayoría de los casos son leves (95-99%) y no se reconocen Fiebre persistente, fatiga, linfadenopatía, esplenomegalia, erupción morbiliforme, edema En casos raros, miocarditis o meningoencefalitis Anemia, linfocitosis, concentraciones elevadas de AST/ALT Riesgo de mortalidad: 0,2-0,5%	Métodos parasitológicos directos: parasitemia permanente hasta 90 días Examen microscópico de sangre fresca; sangre para tinción de Giemsa y gota gruesa o preparación de capa leucocitaria Métodos de concentración: técnica de microhematocrito o suero precipitado (técnica de Strout) Pruebas de PCR La serología no es útil Métodos parasitológicos directos Métodos de concentración: microhematocrito, técnica de Strout La microscopia directa también es útil PCR: la técnica más sensible Serología: a los 9 meses o después
Congénita	En países endémicos y no endémicos	Periodo de incubación: del nacimiento hasta varias semanas La mayoría son asintomáticas o tienen una enfermedad leve Partos prematuros, bajo peso al nacimiento, abortos, muerte neonatal, prematuridad Fiebre, ictericia, edema, hepatoesplenomegalia, dificultad respiratoria, miocarditis, meningoencefalitis Anemia y trombocitopenia Riesgo de mortalidad: <2%	Similar a la vectorial
Oral	Áreas restringidas de países endémicos (cuenca del Amazonas) y brotes locales	Periodo de incubación: 3-22 días Fiebre, vómitos, edema periorcular, disnea, fiebre, mialgia, postración, catarro, hepatoesplenomegalia, dolor torácico, dolor abdominal, hemorragia digestiva Riesgo de mortalidad: 1-35%	Similar a la vectorial
Por transfusión y trasplante	En países endémicos y no endémicos	Periodo de incubación: 8-160 días; fiebre persistente Características clínicas parecidas a las de los casos vectoriales (excluyendo los signos en la puerta de entrada) El riesgo de mortalidad es variable y depende de la gravedad de la enfermedad de base	Similar a la vectorial Las técnicas de PCR normalmente dan resultados positivos de días a semanas antes de que los tripomastigotes sean detectados en sangre En algunas circunstancias son necesarias muestras tisulares Métodos parasitológicos directos, como en los casos vectoriales Los parásitos también pueden detectarse en el LCR, en otros líquidos y en muestras tisulares PCR: no es útil en el diagnóstico de las reactivaciones Serología: indicativa de infección crónica y ayuda en casos de sospecha de la enfermedad Métodos parasitológicos directos, como en los casos vectoriales Los parásitos pueden encontrarse en muestras tisulares PCR: incrementos en la carga parasitaria con PCR a tiempo real en muestras seriadas podrían ser indicativos de una reactivación de alto riesgo
Reactivación en pacientes VIH positivos	En países endémicos y no endémicos	Se comporta como otras infecciones oportunistas Reactivación con <200 células CD4 por μ l (sobre todo <100/ μ l) Afectación del SNC (75-90%) como lesiones únicas o múltiples ocupantes de espacio o como una meningoencefalitis necrohemorrágica grave Afectación cardíaca (10-55%): miocarditis, derrame pericárdico o empeoramiento de una miocardiopatía previa Riesgo de mortalidad: 20%	
Reactivación en otros pacientes inmunodeprimidos	En países endémicos y no endémicos	Reactivación después de un trasplante o en pacientes con neoplasias hematológicas Características clínicas similares a las de aquellos pacientes sometidos a transfusión y aquellos con paniculitis y otros trastornos cutáneos El riesgo de mortalidad es variable y depende de la gravedad de la enfermedad de base y del diagnóstico temprano	
FORMAS CRÓNICAS			
Indeterminada	En países endémicos y no endémicos	Asintomático Radiografía torácica y ECG de 12 derivaciones normal	Serología: detección de IgG PCR: baja sensibilidad
Cardíaca y gastrointestinal	En países endémicos y no endémicos	Manifestaciones cardíacas: fatiga, síncope, palpitaciones, mareo, apoplejía; manifestaciones tardías: dolor torácico (atípico), disnea, edema, disfunción del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca congestiva; alteraciones en los electros de 12 derivaciones, en las ecocardiografías o en otras pruebas de funcionalidad cardíaca Gastrointestinal: disfagia, regurgitación, estreñimiento grave (esófago o colon dilatado); alteraciones en la manometría esofágica, en la deglución de bario o en el enema de bario	Serología: detección de IgG PCR: baja sensibilidad

ALT, alanino transaminasa; AST, aspartato transaminasa; ECG, electrocardiograma; LCR, líquido cefalorraquídeo; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; SNC, sistema nervioso central.

*Incluyendo reactivación en pacientes inmunodeprimidos.

De Pérez-Molina J, Molina I: Chagas disease, *Lancet* 391:82-92, 2008 (Table 2).

T. cruzi muestra parasitismo selectivo por ciertos tejidos. Es **miotrópico** e invade las células musculares lisas, esqueléticas y cardíacas. La adhesión está mediada por receptores que se unen a glucocongugados complementarios en la superficie de la célula huésped. La adhesión a las células cardíacas origina inflamación en el endocardio y miocardio, edema, necrosis focal en los sistemas de conducción y contráctil, periganglionitis e inflamación linfocítica. El corazón se agranda y pueden producirse trombosis endocárdica o aneurismas. Es habitual encontrar un bloqueo de rama derecha. Los tripanosomas también se adhieren a las células nerviosas y reticuloendoteliales. En los pacientes con afectación gastrointestinal, la destrucción del plexo mientérico conduce a la dilatación patológica de órganos. Los anticuerpos implicados en la resistencia a *T. cruzi* están relacionados con la fase de la infección. Los anticuerpos inmunoglobulina G, probablemente contra varios antígenos principales de superficie, median la inmunofagocitosis de *T. cruzi* por los macrófagos. Las condiciones que disminuyen la inmunidad celular aumentan la gravedad de la infección por *T. cruzi*. Cada vez se dispone de más evidencias de que los factores genéticos del huésped desempeñan un papel importante en la progresión y la gravedad de la enfermedad crónica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La **enfermedad de Chagas aguda** en los niños es generalmente asintomática o se asocia con un síndrome febril leve, caracterizado por malestar general, edema facial y adenopatías (tabla 313.1). Los niños suelen presentar signos de inflamación local en la puerta de entrada, lo cual recibe el nombre de **chagomas**. Aproximadamente, un 50% de los niños acude al médico con el **signo de Romaña** (edema indoloro unilateral del ojo), conjuntivitis y linfadenitis preauricular. Suelen quejarse de fatiga y cefalea. La fiebre puede persistir durante 4-5 semanas. Las manifestaciones sintomáticas más graves se presentan en niños menores de 2 años, y pueden incluir linfadenopatías, hepatoesplenomegalia y meningoencefalitis. El síndrome agudo puede estar acompañado de una erupción morbiliforme. También se han descrito anemia, linfocitosis, hepatitis y trombocitopenia.

El corazón, el sistema nervioso central, los ganglios periféricos y el sistema reticuloendotelial suelen estar intensamente parasitados. El corazón es el principal órgano diana. La intensa parasitemia puede generar inflamación aguda y dilatación de las cuatro cámaras cardíacas. La miocarditis difusa y la inflamación del sistema de conducción pueden dar lugar al desarrollo de fibrosis. La anatomía patológica muestra los **pseudoquistes** característicos, que son los agregados intracelulares de amastigotes.

La **infección intrauterina** en la mujer embarazada puede ser causa de aborto espontáneo o parto prematuro. En los niños con infección congénita, la anemia grave, la hepatoesplenomegalia, la ictericia y las convulsiones pueden simular una infección congénita por citomegalovirus, una toxoplasmosis o una eritroblastosis fetal. En la meningoencefalitis se puede observar *T. cruzi* en el líquido cefalorraquídeo. Los niños suelen presentar remisión espontánea a las 8-12 semanas, tras lo que comienza una fase crónica indeterminada con parasitemia leve de por vida y desarrollo de anticuerpos contra muchos antígenos de superficie de *T. cruzi*. En la fase aguda, la tasa de mortalidad es del 5-10%, y las muertes se deben a miocarditis aguda, con la consiguiente insuficiencia cardíaca, o a meningoencefalitis. La enfermedad de Chagas aguda debe ser diferenciada del paludismo, la esquistosomiasis, la leishmaniasis visceral, la brucelosis, la fiebre tifoidea y la mononucleosis infecciosa.

Puede producirse disfunción autonómica y neuropatía periférica. La afectación del sistema nervioso central no es frecuente. Cuando se produce una encefalitis granulomatosa en la infección aguda, suele ser de evolución fatal.

La **enfermedad de Chagas crónica** puede ser asintomática o sintomática. La presentación más frecuente de la infección por *T. cruzi* es la **miocardiopatía**, que se manifiesta como insuficiencia cardíaca congestiva, arritmia y eventos tromboembólicos. Entre las anomalías electrocardiográficas se incluyen el bloqueo auriculoventricular parcial o completo y el bloqueo de rama derecha. El bloqueo de rama izquierda no es frecuente. Se han descrito infartos de miocardio que pueden ser secundarios a embolización desde un aneurisma apical izquierdo o a arteriolitis necrosante de la microvasculatura. Los aneurismas ventriculares apicales izquierdos son patognomónicos de la miocardiopatía chagásica crónica.

En un 8-10% de los pacientes aparecen manifestaciones gastrointestinales de enfermedad de Chagas crónica que implican una disminución de los plexos de Auerbach y Meissner. También hay lesiones pregangliónicas y una reducción del número de células nucleares motoras dorsales del nervio vago. De forma característica, esta afectación se presenta clínicamente como megaesófago y megacolon. En el **megacolon** se suelen hallar fecalomas, vólvulos y dilataciones sigmoideas. La pérdida de ganglios en el esófago produce una dilatación anómala; el esófago puede llegar a tener 26 veces

su peso normal y retener hasta 2 l de líquidos. El **megaesófago** se presenta como disfagia, odinofagia y tos. Las anomalías del cuerpo del esófago son independientes de la disfunción esofágica inferior. El megaesófago puede originar una esofagitis o un cáncer esofágico. La neumonía aspirativa y la tuberculosis pulmonar son también más frecuentes en los pacientes con megaesófago.

Personas inmunocomprometidas

Las infecciones por *T. cruzi* en los inmunodeprimidos pueden estar causadas por la **transmisión** desde un donante de productos sanguíneos asintomático o por la **reactivación** de una infección previa debido a inmunosupresión. La donación de órganos a receptores alogénicos puede dar lugar a una forma devastadora de la enfermedad. El trasplante cardíaco en la enfermedad de Chagas ha provocado la reactivación de esta, a pesar de la profilaxis y del tratamiento posquirúrgico con benznidazol. La infección por VIH también da lugar a reactivación en aproximadamente un 20% de los casos; las lesiones cerebrales son más comunes en estos pacientes y pueden parecerse a las de la encefalitis toxoplásmica. La miocarditis también es frecuente y la profilaxis secundaria puede aportar beneficios en algunos pacientes coinfectados por VIH. En los inmunodeprimidos con riesgo de reactivación son necesarias pruebas serológicas y monitorización estrecha.

DIAGNÓSTICO

Es importante realizar una historia clínica cuidadosa, prestando atención a los orígenes geográficos y a los viajes. El examen microscópico de una preparación en fresco de sangre periférica o de una extensión teñida con Giemsa durante la fase aguda de la enfermedad puede mostrar la presencia de tripanosomas móviles, lo cual es diagnóstico de enfermedad de Chagas (v. fig. 313.1). Estos solo se observan en sangre durante las primeras 6-12 semanas de la enfermedad. Las extensiones de capa leucocitaria ayudan a mejorar el rendimiento diagnóstico.

La mayoría de las personas busca ayuda médica durante la fase crónica, cuando los parásitos no se detectan en la sangre y los síntomas clínicos no son diagnósticos. Los métodos serológicos más frecuentes usados para el diagnóstico son el enzimoanálisis (ELISA), la hemaglutinación indirecta y la detección de anticuerpos por inmunofluorescencia indirecta. No existe una prueba serológica única suficientemente fiable para hacer el diagnóstico, por lo que repetir las pruebas en paralelo o utilizando un método o antígeno diferente es necesario para confirmar una primera prueba serológica positiva y, en caso de resultados discordantes, se puede emplear una tercera prueba. La Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado dos pruebas, el Ortho *T. cruzi* ELISA Test System y el Abbot Prism Chagas Assay, para el cribado de donantes de sangre, pero no para su uso en muestras clínicas. En Estados Unidos, para muestras clínicas con sospecha de enfermedad de Chagas, se puede contactar con los Centros de Control y Prevención de Enfermedades para ser orientados. Las pruebas que se emplean para confirmar el diagnóstico incluyen el análisis por radioinmuno-precipitación (Chagas RIPA, usado como prueba confirmatoria sin licencia en donantes de sangre en Estados Unidos desde 2006 hasta 2014) y el Western blot, basado en antígenos excretados-secretados por tripomastigotes (TESA-WB). Desde 2014, la prueba de la tira de enzimas para Chagas de Abbott que utiliza antígenos recombinantes de *T. cruzi* ha sido aprobada y usada por la FDA para confirmación en donantes de sangre.

También se dispone de métodos no inmunológicos de diagnóstico. La inoculación en ratones y el **xenodiagnóstico** (técnica que permite que reducidos no infectados se alimenten con la sangre del paciente para examinar el contenido intestinal del insecto 30 días después) son incómodos y no se realizan de modo rutinario. También es posible cultivar los parásitos en el medio de cultivo Novy-MacNeal-Nicolle. Se ha aplicado la PCR para amplificar secuencias de ADN nuclear o del cinetoplasto, y puede ser altamente sensible en la enfermedad aguda, pero menos fiable en la detección de la enfermedad crónica. La PCR no tiene una sensibilidad suficiente como para ser utilizada en el cribado de la sangre y solo fue positiva en 1 de 22 donantes confirmados en Estados Unidos. Además, existe una variabilidad importante entre los métodos y las cepas de los parásitos. No es posible establecer un diagnóstico de transmisión congénita en recién nacidos mediante serología por la existencia de anticuerpos maternos durante los 6 primeros meses de vida. Es posible emplear el estudio microscópico, el cultivo de parásitos o la PCR. Sin embargo, se recomienda la serología a los 6-12 meses para descartar por completo una infección.

TRATAMIENTO

Para la quimioterapia se han aprovechado las diferencias bioquímicas entre el metabolismo de los tripanosomas americanos y el de los huéspedes mamíferos. Los tripanosomas son muy sensibles a los radicales oxidativos

y no poseen catalasa o glutatión reductasa/glutatión peroxidasa, que son enzimas clave en el barrido de radicales libres. Todos los tripanosomas también han reducido de forma inusual la disulfato reductasa dependiente de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato. Los fármacos que estimulan la generación de H_2O_2 o previenen su utilización son agentes potenciales tripanosomicidas. Otras vías bioquímicas exploradas son la síntesis de ergosterol usando compuestos de azol y la vía hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa usando alopurinol.

El tratamiento farmacológico de la infección por *T. cruzi* en la actualidad se limita a nifurtimox y benznidazol. Ambos son eficaces contra tripomastigotes y amastigotes, y se han utilizado para erradicar los parásitos en la fase aguda de la infección. La respuesta al tratamiento varía según la fase de la enfermedad de Chagas, la duración del tratamiento, la dosis, la edad del paciente y el origen geográfico de este. La media de curaciones en la enfermedad aguda es aproximadamente del 60-80%. La curación de la enfermedad crónica es difícil de valorar debido a las diferentes definiciones de curación que existen, tanto con una serología negativa como con una PCR. En ensayos recientes se ha demostrado que el benznidazol tiene un índice de curación de aproximadamente del 30% utilizando un ELISA y del 46-90% usando PCR. Se está llevando a cabo un ensayo clínico con nifurtimox para la enfermedad crónica. Ninguno de los fármacos es seguro en el embarazo. Los ensayos recientes con posaconazol, fexinidazol y E1224 (un profármaco de ravuconazol) para esta fase crónica han sido decepcionantes.

El **benznidazol** es un derivado nitroimidazólico que puede ser ligeramente más eficaz que el nifurtimox. Un trabajo reciente en metabolómica ha mostrado que el mecanismo de acción primario del benznidazol incluye la unión covalente con las proteínas tioles y con los tioles de bajo peso molecular del tripanosoma, lo que provoca la depleción de estas moléculas y la alteración del metabolismo del parásito. La pauta recomendada en los niños menores de 12 años es de 10 mg/kg/día divididos en dos veces al día v.o. durante 60 días, y en los mayores de 12 años, 5-7 mg/kg/día divididos dos veces al día v.o. durante 60 días. Este fármaco está asociado con una significativa toxicidad, que incluye exantema cutáneo, fotosensibilidad, neuritis periférica, granulocitopenia y trombocitopenia.

El **nifurtimox** genera metabolitos del oxígeno muy tóxicos por acción de las nitrorreductasas, que producen radicales de anión nitro inestables, que reaccionan con el oxígeno y producen radicales libres peróxido y superóxido. El régimen de tratamiento de los niños de 1-10 años es 15-20 mg/kg/día en cuatro dosis diarias v.o. durante 90 días; entre los 11 y 16 años, 12,5-15 mg/kg/día en cuatro dosis diarias v.o. durante 90 días; y en los niños mayores de 16 años, 8-10 mg/kg/día en tres o cuatro dosis diarias v.o. durante 90-120 días. Este fármaco se asocia a debilidad, anorexia, molestias digestivas, hepatitis tóxica, temblor, convulsiones y hemólisis en los pacientes con una deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

Con la adopción por parte de la OMS de las estrategias de control y eliminación de la enfermedad de Chagas, tanto la enfermedad crónica como la aguda deberían ser tratadas. Se ha visto que la conversión serológica es una respuesta apropiada para la forma crónica, aunque algunos pacientes que la alcanzan todavía eventualmente pueden desarrollar síntomas. En un estudio se indicaron índices de curación de hasta un 97% para la enfermedad crónica en pacientes menores de 16 años, lo que apoya detecciones y tratamientos tempranos e intensivos. Los continuos esfuerzos por su eliminación necesitarán el desarrollo de pruebas diagnósticas más precisas y fármacos más eficaces, sobre todo para la forma crónica. El tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva en general está en consonancia con las recomendaciones para el manejo de la miocardiopatía dilatada debida a otras causas. Los bloqueantes β han sido válidos en el manejo de estos pacientes. La intoxicación digitalica es frecuente en los pacientes con miocardiopatía por enfermedad de Chagas. Los marcapasos pueden ser necesarios en casos de bloqueo cardíaco grave. Aunque el trasplante cardíaco ha sido utilizado con éxito en pacientes chagásicos, se reserva su uso para las personas con manifestaciones de la enfermedad más graves. La plasmáferesis para eliminar los anticuerpos con actividad adrenérgica ha sido aprobada para pacientes refractarios a este enfoque y ha funcionado en miocardiopatía dilatada por otras causas. Sin embargo, su aplicación en la enfermedad de Chagas no está comprobada.

Para el **megaesófago** se recomienda una dieta ligera y equilibrada. El tratamiento del megaesófago incluye cirugía y dilatación del esfínter esofágico inferior; la parte superior se trata con dilatación neumática. Se han empleado nitratos y nifedipino para reducir la presión del esfínter esofágico inferior. El tratamiento del **megacolon** es quirúrgico y sintomático. El tratamiento de la meningoencefalitis es el de soporte.

En el caso de infección accidental, cuando la penetración de parásitos no plantea duda, se debe comenzar inmediatamente el tratamiento y continuarlo

durante 10-15 días. Se recoge sangre y se obtienen muestras para valorar la seroconversión a los 15, 30 y 60 días.

PREVENCIÓN

Programas masivos coordinados de control de vectores, bajo los auspicios de la OMS y la OPS, y la instauración de cribados generalizados de donantes de sangre con vigilancia específica de las madres con infección crónica y de lactantes en riesgo, han eliminado, o al menos reducido drásticamente, la transmisión en la mayoría de los países endémicos. Como la enfermedad de Chagas sigue estando vinculada a la pobreza, la mejora de las condiciones de vida es también esencial para el éxito de su control y erradicación. Los métodos eficaces para el control del vector son la educación de los residentes en áreas endémicas, el empleo de mosquiteras, de insecticidas y la destrucción de las casas de adobe que albergan insectos reducidos. Los insecticidas piretroides sintéticos pueden ayudar a que las casas estén libres de vectores hasta 2 años y tienen una baja toxicidad en humanos. Se han incorporado pinturas que contienen insecticidas. Se ha demostrado que una vacuna terapéutica constituida por antígenos de *T. cruzi* recombinantes bivalentes es eficaz en los modelos animales de demostración de concepto previos a la clínica, y actualmente está siendo objeto de desarrollo.

Las transfusiones de sangre en áreas endémicas suponen un riesgo a tener en cuenta. El **violeta de genciana**, un agente catiónico anfófilo que actúa de manera fotodinámica, se ha utilizado para matar los parásitos en sangre. La fotoirradiación de sangre con violeta de genciana y ascorbato genera radicales libres y aniones superóxido que son tripanosomicidas. La **mepacrina** y el **maprotilina** se han utilizado también para erradicar los parásitos de las transfusiones de sangre.

Debido a que los inmigrantes pueden llevar la enfermedad a áreas no endémicas, se debe realizar examen serológico a los donantes de sangre que provengan de poblaciones de riesgo. Los donantes potencialmente seropositivos se pueden identificar al determinar si han pasado largos periodos de tiempo en un área endémica. Se puede reducir el riesgo de transmisión de los donantes de sangre y órganos potencialmente infectados mediante métodos de detección basados en cuestionarios. La seropositividad se debe considerar una contraindicación para la donación de órganos, sobre todo para el trasplante cardíaco.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 314

Malaria (*Plasmodium*)

Chandy C. John

La malaria es una enfermedad aguda y crónica que se caracteriza por paroxismos de fiebre, escalofríos, sudoración, fatiga, anemia y esplenomegalia. Ha desempeñado un papel importante en la historia de la humanidad, quizás causando más daño que cualquier otra enfermedad. Aunque se han conseguido progresos sustanciales en lo que se refiere a combatir la malaria en áreas endémicas, con un descenso del 37% en la incidencia y un 60% de reducción en la mortalidad, esta enfermedad sigue liderando las causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, donde se estima que existen 214 millones de casos y 438.000 de muertes en 2015. Las muertes por malaria en zonas de alta transmisión se producen principalmente en niños menores de 5 años, pero en zonas de baja transmisión, un porcentaje alto de estas muertes puede producirse en niños mayores y en adultos. Aunque no existe malaria endémica en Estados Unidos, se reconocen aproximadamente 1.500-2.000 casos de esta enfermedad importada al año. Los médicos que ejercen en áreas no endémicas deben considerar la posibilidad de malaria ante cualquier niño febril que ha regresado de un área endémica en el último año, ya que el retraso en el diagnóstico y el tratamiento puede dar lugar a una enfermedad grave, e incluso a la muerte.

ETIOLOGÍA

La malaria está causada por el protozoo intracelular *Plasmodium*, que se transmite a las personas por la hembra del mosquito *Anopheles*. Hasta 2004, solo se conocían cuatro especies de *Plasmodium* causantes de malaria en

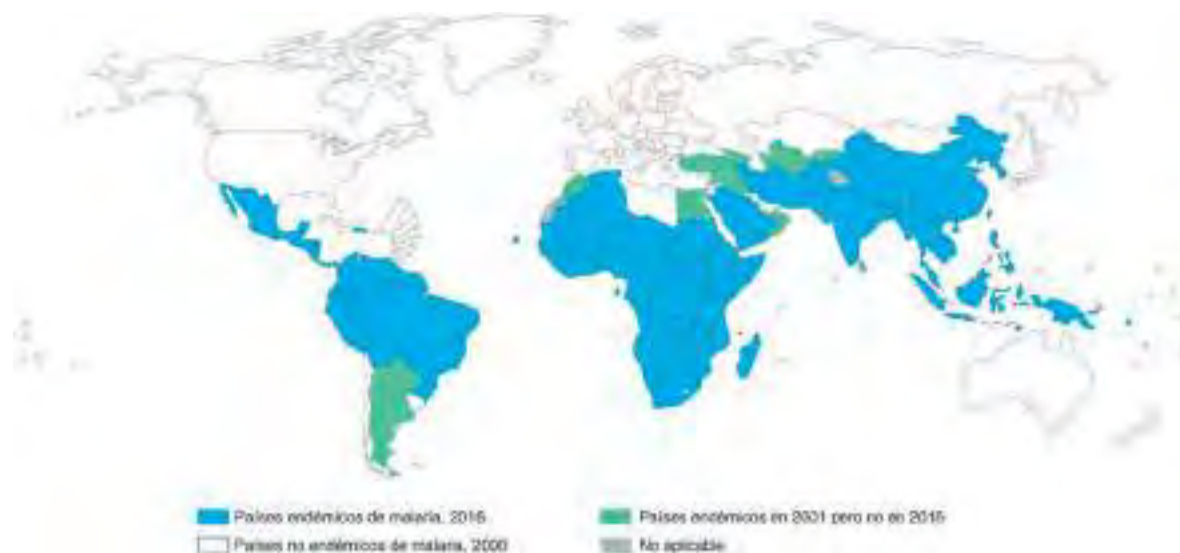


Fig. 314.1 Distribución global de la malaria, 2000 comparado con 2016. (De World Malaria Report 2016. Geneva: World Health Organization; 2016. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.)

humanos: *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale* y *P. vivax*. En 2004, se comprobó que *P. knowlesi* (una especie de malaria propia de primates) podía causar también la enfermedad en humanos, y varios casos de infección por *P. knowlesi* han sido documentados en Malasia, Indonesia, Singapur y Filipinas. La malaria también puede transmitirse por transfusión sanguínea, por agujas contaminadas y de una mujer embarazada a su feto a través de la placenta. El riesgo de transmisión sanguínea es pequeño, pero puede producirse vía sangre completa, concentrados de hematíes, plaquetas, leucocitos y por trasplante de órganos.

EPIDEMIOLOGÍA

La malaria es uno de los principales problemas mundiales, afectando a más de 95 países, con aproximadamente la mitad de la población mundial (fig. 314.1). Las principales áreas de transmisión son África, Asia y Sudamérica. *P. falciparum* y *P. malariae* se encuentran en la mayoría de las áreas con esta enfermedad. *P. falciparum* es la especie predominante en África, Haití y Nueva Guinea. *P. vivax* predomina en Bangladesh, Centroamérica, India, Pakistán y Sri Lanka. *P. vivax* y *P. falciparum* predominan en el sudeste asiático, Sudamérica y Oceanía. *P. ovale* es la especie menos frecuente y se transmite principalmente en África. La transmisión de malaria se ha eliminado en casi toda Norteamérica (incluido Estados Unidos), Europa y el Caribe, así como en Australia, Chile, Israel, Japón, Corea, Líbano y Taiwán.

La mayoría de los casos de paludismo en Estados Unidos se produce en visitantes previamente infectados que llegan al país procedentes de áreas endémicas, y entre los ciudadanos estadounidenses que viajan a zonas endémicas sin la adecuada quimioprofilaxis. Las regiones más comunes de adquisición de los 1.700 casos de paludismo comunicados a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) entre ciudadanos de Estados Unidos en 2013 estaban en África (82%), Asia (11%) y América Central, el Caribe o Sudamérica (7%). Aunque solamente el 17% de los casos de malaria ocurrió en niños (menores de 18 años), es más probable que los menores de 5 años desarrollen paludismo grave (37%) que las personas de 5 años o más (15%). Las 10 muertes causadas por malaria fueron todas provocadas por *P. falciparum*. Desde la década de 1950, se han documentado casos raros de malaria de aparente transmisión local. Estos casos se deben probablemente a la transmisión desde individuos infectados no tratados, y a menudo asintomáticos, que han viajado a Estados Unidos desde países donde la malaria es endémica, o a mosquitos infectados que son transportados desde áreas de malaria endémica a Estados Unidos en avión.

PATOGENIA

Plasmodium existe bajo varias formas y tiene un ciclo vital complejo que le permite sobrevivir en medios celulares diferentes en el huésped humano (fase asexual) y en el mosquito vector (fase sexual) (fig. 314.2). La notable amplificación de *Plasmodium*, desde aproximadamente 10^2 hasta incluso 10^{14}

organismos, se produce en los humanos en un proceso en dos etapas, una primera fase en las células hepáticas (fase exoeritrocítica) y la segunda fase en los hematíes (fase eritrocítica). La **fase exoeritrocítica** comienza con la inoculación de los esporozoítos al torrente circulatorio desde un mosquito *Anopheles* hembra. Al cabo de unos minutos, los esporozoítos entran en los hepatocitos del hígado, donde se desarrollan y multiplican asexualmente en forma de **esquizontes**. Tras 1-2 semanas, los hepatocitos se rompen y liberan miles de merozoítos a la sangre. Los esquizontes tisulares de *P. falciparum*, *P. malariae* y, aparentemente, *P. knowlesi* se rompen una sola vez y no permanecen en el hígado. Hay dos tipos de esquizontes tisulares de *P. ovale* y *P. vivax*. El primer tipo sale al torrente sanguíneo a los 6-9 días y el segundo permanece quiescente en el hígado durante semanas, meses o hasta 5 años antes de liberar de nuevo más merozoítos, causando recidiva de la infección. La **fase eritrocítica** del desarrollo asexual de *Plasmodium* comienza cuando los merozoítos del hígado penetran en los eritrocitos. Una vez dentro del eritrocito, el parásito se convierte en su **forma en anillo**, que crece para transformarse en **trofozoito**. Estas dos últimas formas pueden identificarse con Giemsa en frotis de sangre, el método principal de confirmación diagnóstica (fig. 314.3). El trofozoito se multiplica asexualmente para producir un pequeño número de **merozoítos** eritrocíticos, que son liberados a la sangre cuando se rompe la membrana del hematíe, momento que se asocia con la aparición de fiebre. Con el tiempo, algunos merozoítos se transforman en **gametocitos** masculino y femenino que completan el ciclo de *Plasmodium* al ser ingeridos por la hembra *Anopheles* durante una picadura. Los gametocitos masculino y femenino se fusionan para formar un **cigoto** en el estómago del mosquito. Tras una serie de transformaciones, los esporozoítos entran en las glándulas salivales del mosquito y son inoculados a un nuevo huésped en la siguiente picadura.

En el paludismo, la fisiología y la patogenia es distinta según la especie. La infección con cualquiera de las especies provoca **fiebre**, que se produce por la respuesta inmune del huésped cuando los eritrocitos se rompen y liberan merozoítos a la circulación, y la **anemia** se debe a hemólisis y a la supresión de la médula ósea. La malaria grave es más frecuente en *P. falciparum* debido a diferentes procesos, incluyendo una parasitemia de alta densidad, lo que puede provocar una excesiva producción de citocinas proinflamatorias; la citoaderencia de los eritrocitos infectados al endotelio vascular; y la activación policlonal, lo que ocasiona tanto una hipergammaglobulinemia y la formación de inmunocomplejos. La **citoaderencia** de los eritrocitos infectados al endotelio vascular puede provocar la obstrucción del flujo sanguíneo y el daño capilar, con la consecuente pérdida de sangre, de proteínas y de líquidos, así como anoxia tisular. El metabolismo anaeróbico del parásito puede llegar a producir hipoglucemia y acidosis metabólica. Los efectos acumulativos de estos procesos patológicos pueden conducir a fracaso cerebral, cardíaco, pulmonar, renal y hepático.

Tras la infección por *Plasmodium*, la inmunidad no es completa; previene la enfermedad grave, pero permite futuras infecciones. En algunos

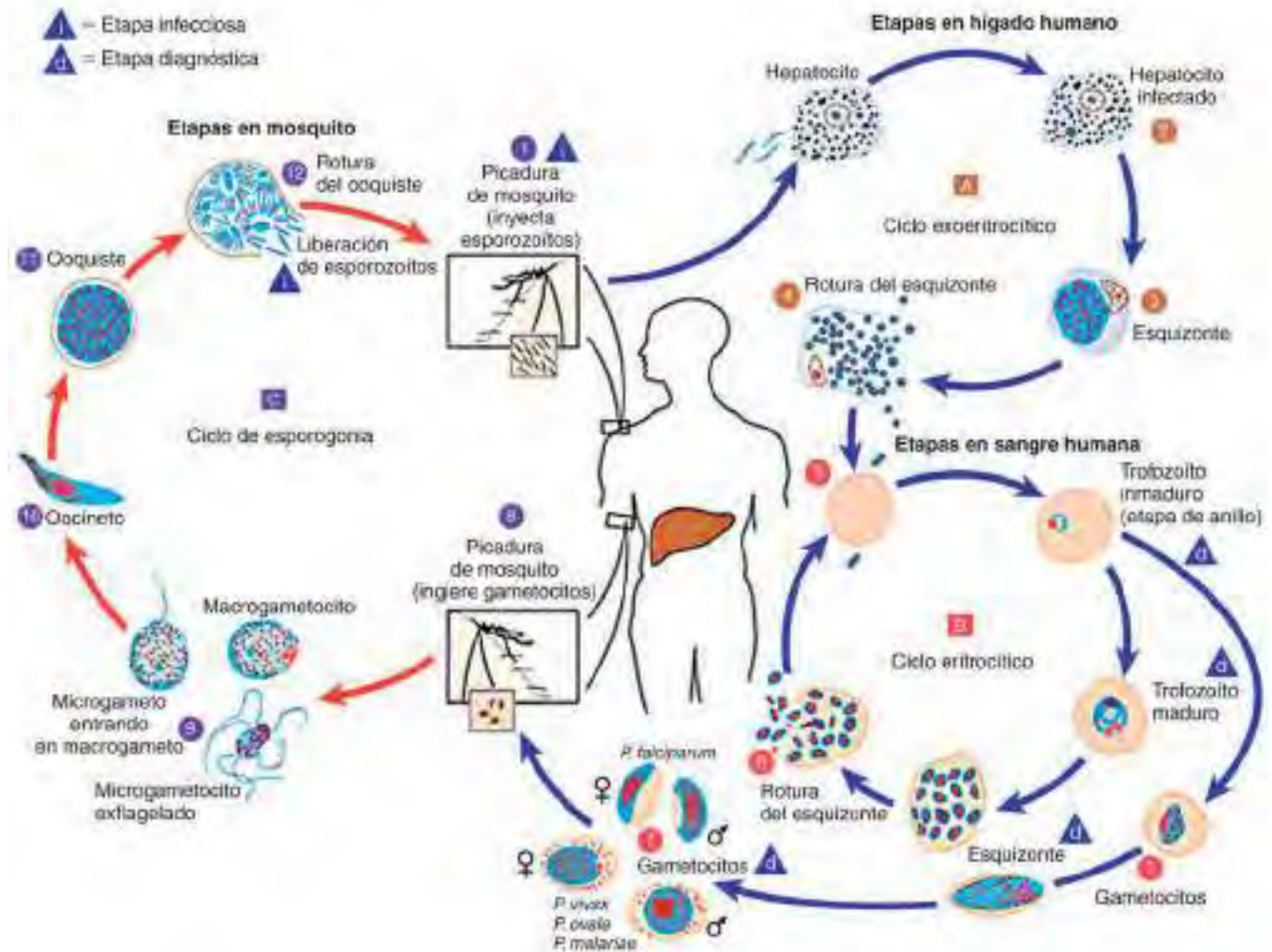


Fig. 314.2 Ciclo vital de *Plasmodium* spp. (De Centers for Disease Control and Prevention: Laboratory diagnosis of malaria: *Plasmodium* spp. Disponible en: <https://www.cdc.gov/dpdx/malaria/index.html>.)

casos, los parásitos circulan en bajo número durante mucho tiempo, pero no se les permite multiplicarse rápidamente y causar una infección grave. Se producen episodios repetidos de infección porque el parásito desarrolla una serie de estrategias de evasión inmunitaria, como la replicación intracelular, la citoadherencia vascular, que evita que los eritrocitos infectados pasen por el bazo, la variación antigénica rápida y la alteración del sistema inmunitario del huésped, que da lugar a una supresión inmunitaria parcial. La respuesta inmunológica del huésped a las especies de *Plasmodium* incluye mecanismos naturales de prevención de la infección por otras especies de *Plasmodium*, como las que afectan a aves o roedores, así como varias alteraciones en la fisiología de los eritrocitos que previenen o modifican la infección. Los eritrocitos con **hemoglobina S** (falciformes) resisten al crecimiento del parásito, los eritrocitos que carecen de antígeno de grupo Duffy son resistentes a *P. vivax*, y los que contienen **hemoglobina F** (fetal) y los ovalocitos resisten a *P. falciparum*. En las áreas hiperendémicas, los recién nacidos rara vez caen enfermos debido al paso de anticuerpos maternos y al alto nivel de hemoglobina fetal. Los niños de 3 meses a 2-5 años de edad tienen menos inmunidad específica contra las especies de malaria, y por este motivo sufren ataques anuales debilitantes que pueden llegar a ser mortales. Posteriormente se adquiere inmunidad y los casos de malaria grave son menos frecuentes. Las infecciones graves pueden producirse durante el embarazo, especialmente cuando se trata del primer embarazo, y también durante una estancia larga fuera de la región endémica. Tanto la respuesta de las células B como los anticuerpos son importantes en el desarrollo de una inmunidad biológica y clínica frente a las especies de *Plasmodium*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Durante la fase inicial de la infección, el periodo de incubación, los niños y los adultos permanecen asintomáticos. Los periodos de incubación habituales son: 9-14 días para *P. falciparum*, 12-17 días para *P. vivax*, 16-18 días para *P. ovale* y 18-40 días para *P. malariae*. El periodo de incubación puede prolongarse hasta 6-12 meses para *P. vivax* y puede prolongarse también en pacientes con inmunidad parcial o quimioprofilaxis incompleta. Algunos pacientes experimentan prodromos durante 2-3 días antes de detectar los parásitos en sangre. Los síntomas prodromáticos incluyen cefalea, fatiga, anorexia, mialgias, febrícula y dolor torácico, abdominal o articular.

Los niños con paludismo a menudo no presentan los paroxismos típicos de los adultos (fiebre elevada, escalofríos y posteriormente diaforesis) y pueden tener síntomas no específicos que incluyen fiebre (que puede ser solo febrícula, pero a menudo supera los 40 °C), cefalea, somnolencia, anorexia, náuseas, vómitos y diarrea. Con la rotura de los esquizontes, que se produce cada 48 horas con *P. vivax* y *P. ovale*, y cada 72 horas con *P. malariae*, aparece un patrón clásico de procesos febriles cada 48 horas (*P. vivax* y *P. ovale*) o cada 3 días (*P. malariae*), la periodicidad es menos aparente con *P. falciparum* y en las infecciones mixtas, y pueden no ser muy evidentes al comienzo de la infección, cuando la rotura de los esquizontes aún no se ha sincronizado. Los pacientes con primoinfección, como los viajeros de regiones no endémicas, pueden presentar episodios sintomáticos irregulares durante 2-3 días hasta que comienzan los paroxismos; por tanto, la mayoría de estos pacientes con malaria no tienen el patrón febril clásico de la enfermedad. Entre los signos físicos pueden encontrarse esplenomegalia (común), hepatomegalia y palidez por la anemia. Los hallazgos típicos de laboratorio incluyen anemia,

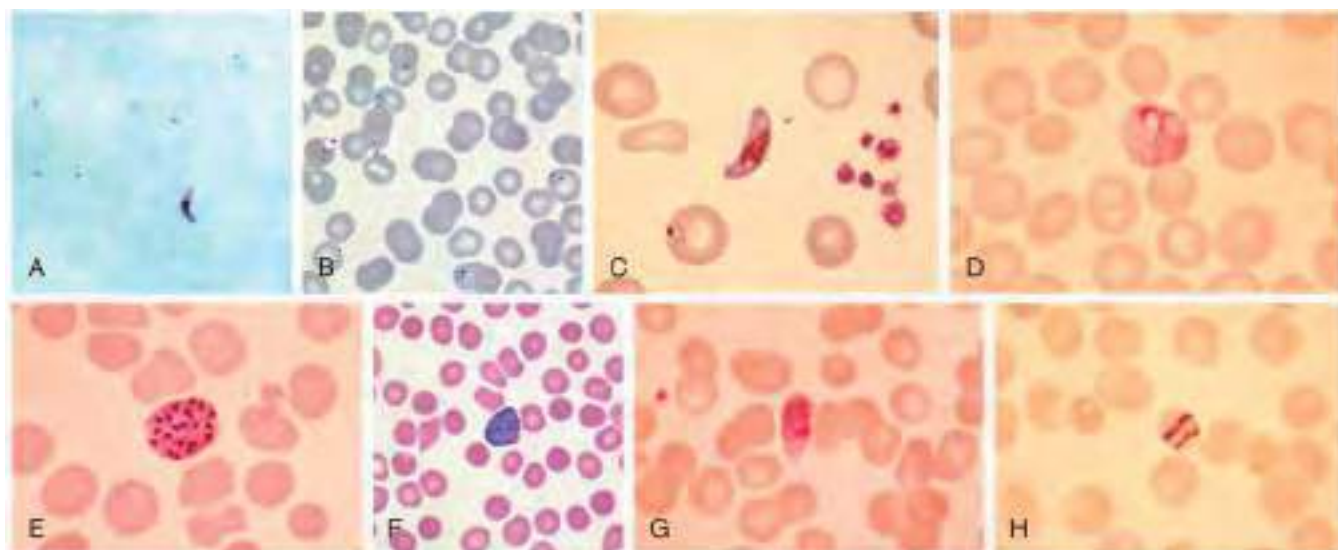


Fig. 314.3 Frotis de sangre en gota gruesa (A) y en extensión fina (B-H) teñidos con Giemsa para el diagnóstico de paludismo y para la identificación de especies de *Plasmodium*. **A**, Se observan múltiples formas en anillo de sello correspondientes a trofozoítos de *Plasmodium falciparum* fuera de los eritrocitos. **B**, Eritrocito con infección múltiple que contiene trofozoítos en anillo de sello de *P. falciparum*, incluida una forma «en abrazadera» situada contra la superficie interior de la membrana del eritrocito. **C**, Gametocito en forma de banana característico de *P. falciparum*. **D**, Trofozoíto amebioide característico de *Plasmodium vivax*. Los eritrocitos infectados tanto por *P. vivax* como por *Plasmodium ovale* exhiben punteado de Schüffner y tienden a ser de mayor tamaño en comparación con los eritrocitos no infectados. **E**, Esquizonte de *P. vivax*. Por el contrario, rara vez se observan formas maduras de *P. falciparum* en los frotis de sangre porque quedan secuestrados en los vasos capilares sistémicos. **F**, Gametocito esférico de *P. vivax*. **G**, Trofozoíto de *P. ovale*. Observar el punteado de Schüffner y la forma oval del eritrocito infectado. **H**, Característico trofozoíto en banda de *Plasmodium malariae*, que contiene el pigmento intracelular denominado hemozoína. (A, B y F, De Centers for Disease Control and Prevention: DPDx: laboratory identification of parasites of public health concern. Disponible en: <https://www.cdc.gov/dpdx/malaria/index.html>; C, D, E, G y H, Por cortesía de David Wyler, Newton Centre, MA.)

Tabla 314.1 Criterios de malaria grave de la Organización Mundial de la Salud, 2000

<ul style="list-style-type: none"> • Alteración de la consciencia • Postración • Dificultad respiratoria • Convulsiones múltiples • Ictericia 	<ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobinuria • Sangrado anómalo • Anemia grave • Colapso circulatorio • Edema pulmonar
--	--

trombocitopenia y un recuento de leucocitos normal o bajo. La velocidad de sedimentación globular está a menudo elevada.

La infección por *P. falciparum* es la forma más grave de la malaria y se asocia con una alta densidad de parasitemia y una serie de complicaciones (v. fig. 314.4). La complicación más grave y común es la **anemia grave**, que también se asocia con otras especies de malaria. Las complicaciones graves que únicamente aparecen en la malaria por *P. falciparum* incluyen la malaria cerebral, dificultad respiratoria por acidosis metabólica, insuficiencia renal, hipotensión y diátesis hemorrágica (v. más adelante en la sección «Complicaciones de la malaria por *Plasmodium falciparum*»). El diagnóstico de paludismo por *P. falciparum* en un individuo no inmune constituye una emergencia médica. Pueden darse complicaciones graves y sobrevenir la muerte si el tratamiento adecuado no se instaura con prontitud. En contraste, la malaria causada por *P. ovale*, *P. vivax* y *P. malariae* suele producir parasitemias inferiores al 2%, y la provocada por *P. falciparum* puede alcanzar parasitemias de hasta más del 60%. Estas diferencias en las parasitemias reflejan el hecho de que *P. falciparum* infecta tanto a los eritrocitos inmaduros como a los maduros, mientras que *P. ovale* y *P. vivax* infectan sobre todo a los eritrocitos inmaduros y *P. malariae* únicamente a los maduros. Al igual que *P. falciparum*, *P. knowlesi* tiene un ciclo de replicación de 24 horas y puede también alcanzar altas densidades de parasitemia.

La malaria por *P. vivax* se ha considerado durante mucho tiempo menos grave que la provocada por *P. falciparum*, pero recientes estudios sugieren que en ciertas áreas es una causa tan frecuente de enfermedad grave y de muerte como la infección por *P. falciparum*. La enfermedad grave y la muerte por *P. vivax* suelen deberse a anemia grave y, en oca-

siones, a rotura esplénica. La malaria por *P. ovale* es la menos común de todas. Es similar al paludismo por *P. vivax* y normalmente aparece junto con *P. falciforme*. La forma más leve y crónica de malaria es la debida a *P. malariae*. El **síndrome nefrótico** es una complicación poco frecuente de la infección por *P. malariae* que no se observa con otras especies de malaria en humanos. El síndrome nefrótico asociado con la infección por *P. malariae* responde escasamente a los esteroides. La infección por *P. malariae* en bajos niveles que no es detectada puede permanecer latente durante años y es, a veces, desmascarada por una inmunosupresión o un estrés fisiológico como la esplenectomía o el tratamiento con corticoides. La malaria por *P. knowlesi* es, en la mayoría de los casos, no complicada, pero puede desembocar en un proceso grave y muerte si está presente una alta parasitemia.

La **recurrencia** después de un episodio primario puede darse por la supervivencia de las formas eritrocitarias en el torrente sanguíneo. A largo plazo, la recaída se produce por la liberación de merozoítos desde una fuente extraeritrocítica en el hígado, como ocurre con *P. vivax* y *P. ovale*, o desde la propia persistencia en el eritrocito, lo que ocurre con *P. malariae* y rara vez con *P. falciparum*. Una historia de síntomas típicos en una persona después de más de 4 semanas de haber regresado de un área endémica es más probable que esté causada por *P. vivax*, *P. ovale* o *P. malariae* que por *P. falciparum*. En la encuesta más reciente sobre malaria en Estados Unidos (2013) realizada por los CDC entre los individuos en los que una especie de malaria fue identificada, el 61% de los casos se debió a *P. falciparum*, el 14% a *P. vivax*, el 2% a *P. malariae* y el 4% a *P. ovale*, y el 2% fueron infecciones mixtas. El 94% de las infecciones por *P. falciparum* se diagnosticó dentro de los 30 días desde su llegada a Estados Unidos, y el 99% dentro de los primeros 90 días desde su llegada. En contraste, en el 54% de los casos de *P. vivax*, esto ocurrió más de 30 días después de la llegada a Estados Unidos.

La **malaria congénita** se adquiere de la madre en el periodo prenatal o perinatal, pero casi no se ha declarado en Estados Unidos. La malaria congénita se produce en hijos de madres no inmunes infectadas con *P. vivax* o *P. malariae*, aunque puede observarse en cualquiera de las especies de malaria humana. El primer signo o síntoma se presenta habitualmente entre los 10 y los 30 días de edad (con un rango de 14 horas a varios meses de edad). Los signos y síntomas incluyen fiebre, inquietud, somnolencia, palidez, ictericia, problemas con la alimentación, vómitos, diarrea, cianosis

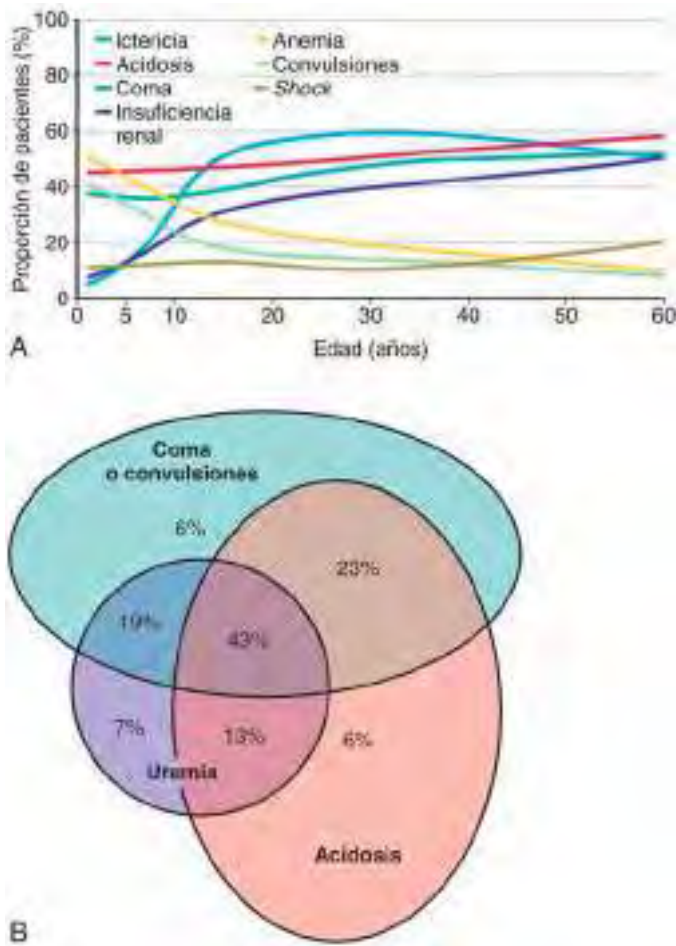


Fig. 314.4 Manifestaciones de malaria grave por *Plasmodium falciparum* según la edad (A) y mortalidad en niños asociada a afectación del sistema nervioso central, acidosis y uremia (B). Los datos proceden del estudio prospectivo de 3.228 niños con malaria grave por *P. falciparum* en África. La uremia se define en este caso como una concentración de nitrógeno ureico en sangre superior a 7,14 mmol/l. Las áreas superficiales indican la prevalencia relativa de los distintos signos de gravedad, que con frecuencia coexisten. Los porcentajes reflejan la mortalidad observada en relación con los signos de presentación. (De White NJ, Pukrittayakamee S, Hien TT, et al: Malaria. Lancet 383:723-735, 2014; basada en los datos de Von Seidlein L, Olaosebikan R, Hendriksen ICE, et al: Predicting the clinical outcome of severe falciparum malaria in African children: findings from a large randomized trial, Clin Infect Dis 54:1080-1090, 2012.)

y hepatoesplenomegalia. La **malaria en el embarazo** es el principal problema de salud en países endémicos y está relacionada con consecuencias adversas en el feto o en el neonato como crecimiento intrauterino retardado y bajo peso al nacimiento, incluso sin haberse producido transmisión madre-hijo.

DIAGNÓSTICO

Cualquier niño con fiebre o enfermedad sistémica no explicada y que haya viajado o residido en áreas endémicas durante el último año tiene malaria hasta que se demuestre lo contrario. Se debe considerar este diagnóstico al margen de la toma de quimioprofilaxis. La aparición de síntomas antes de transcurrido 1 mes desde el regreso del área endémica, la parasitemia mayor del 2%, las formas en anillo con dos puntos de cromatina y los eritrocitos infectados por más de un parásito constituyen criterios que sugieren malaria por *P. falciparum*.

El diagnóstico se establece con la identificación de los parásitos en un frotis de sangre periférica teñida con Giemsa (v. fig. 314.3) o mediante sondas inmunocromatográficas rápidas (prueba diagnóstica rápida). La tinción de Giemsa es mejor que la de Wright y la de Leishman. Se deben examinar tanto extensiones finas como gruesas. La concentración de eritrocitos en una extensión de **gota gruesa** es 20-40 veces la de una extensión fina, y se emplea

para observar rápidamente un gran número de eritrocitos. La **extensión fina** permite la identificación de la especie y determina el porcentaje de eritrocitos infectados, y es útil en el seguimiento de la respuesta terapéutica. La identificación de la especie es llevada a cabo por un microscopista con experiencia, que la contrasta con imágenes en color de las distintas especies de *Plasmodium* (v. fig. 314.3). Es imposible distinguir morfológicamente *P. knowlesi* de *P. malariae*, por lo que se requiere la realización de técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en laboratorios de referencia o en los CDC. Pese a que *P. falciparum* se identifica con más facilidad en la sangre inmediatamente después del paroxismo febril, la mayoría de los niños tendrá un frotis de sangre positivo independientemente del momento en el cual se haya tomado la muestra. La mayor parte de las recomendaciones indican que por lo menos se obtengan tres frotis negativos para descartar malaria en niños en los que la sospecha sea muy alta, ya que una parasitemia baja podría potencialmente no ser detectada en las fases iniciales de la enfermedad. Sin embargo, hay pocos datos disponibles sobre la utilidad de extensiones de sangre repetitivas para la detección de malaria, y la mayoría de los casos descritos y las series documentan un frotis inicial positivo.

El test de la malaria BinaxNOW está aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense como prueba para el diagnóstico rápido de la malaria. Esta prueba inmunocromatográfica para la proteína rica en histidina de *P. falciparum* (HRP2) y la aldolasa están aprobadas para el diagnóstico de *P. falciparum* y *P. vivax*. La **aldolasa** está presente en las cinco especies de malaria que infectan a los seres humanos. Por tanto, un resultado positivo para *P. vivax* podría deberse a la infección por *P. ovale* y *P. malariae*. La sensibilidad y especificidad para *P. falciparum* (94-99% y 94-99%, respectivamente) y *P. vivax* (87-93% y 99%, respectivamente) son buenas, pero la sensibilidad para *P. ovale* y *P. malariae* es menor. La sensibilidad para *P. falciparum* se reduce con niveles más bajos de parasitemia, por lo que la microscopia se sigue aconsejando en las áreas que dispongan de expertos en esta. La prueba es sencilla de realizar y puede hacerse en el campo o en el laboratorio en 10 minutos. La reacción en cadena de la polimerasa es más sensible que la microscopia, pero es técnicamente más compleja. Se encuentra disponible en algunos laboratorios de referencia, pero el tiempo de retraso en la disponibilidad de los resultados generalmente desaconseja su uso para el diagnóstico de la malaria aguda. La PCR puede detectar parasitemia asintomática en niños con una parasitemia de muy bajo nivel (p. ej., en niños adoptados internacionalmente procedentes de zonas endémicas), con una mayor sensibilidad que la microscopia, y puede ser el método de detección preferido en estos casos, ya que al ser asintomáticos no requieren un tratamiento inmediato.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la malaria es muy amplio e incluye infecciones virales como la gripe y la hepatitis, sepsis, neumonía, meningitis, encefalitis, endocarditis, gastroenteritis, pielonefritis, babesiosis, brucelosis, leptospirosis, tuberculosis, fiebre recurrente, fiebre tifoidea, fiebre amarilla, fiebres hemorrágicas virales, absceso hepático amebiano, neoplasias y colagenopatías vasculares.

TRATAMIENTO

Los médicos al cuidado de pacientes con malaria o que viajen a áreas endémicas necesitan estar informados de toda la actualidad en torno a la malaria, porque la resistencia a los antipalúdicos ha complicado mucho el tratamiento y la profilaxis. La mejor fuente de dicha información es la página de internet sobre malaria de los CDC (<http://www.cdc.gov/malaria/resources/pdf/treatment/treatmenttable.pdf>), que incluye recomendaciones actualizadas sobre el tratamiento de la malaria y un algoritmo para abordar el tratamiento de esta enfermedad (fig. 314.5). En los casos de tratamiento complejo o poco claro, la CDC Malaria Hotline, es un recurso excelente y está disponible para médicos las 24 horas del día (844-856-4713, de 9 de la mañana a 5 de la tarde, horario de la costa este de Estados Unidos, de lunes a viernes, y 770-488-7100 el resto del tiempo y festivos; solicitar al operador hablar con el experto en malaria del CDC).

Toda fiebre sin causa evidente en un enfermo no inmune que ha regresado de una zona endémica de P. falciparum hace menos de 30 días debe considerarse una urgencia médica. Se deben obtener inmediatamente frotis de sangre en gota gruesa y en extensión fina, y todo niño con síntomas de enfermedad grave debe ser hospitalizado. Si las extensiones son negativas, se deben repetir cada 12 horas hasta que tres hayan sido negativas. Si el paciente está muy grave, se debe comenzar con el tratamiento antipalúdico inmediatamente. El tratamiento ambulatorio generalmente no se utiliza en niños no inmunes, pero puede ser considerado en niños inmunes o semiinmunes que tengan un bajo nivel de parasitemia (menor del 1%), no presenten evidencia de las complicaciones definidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS),

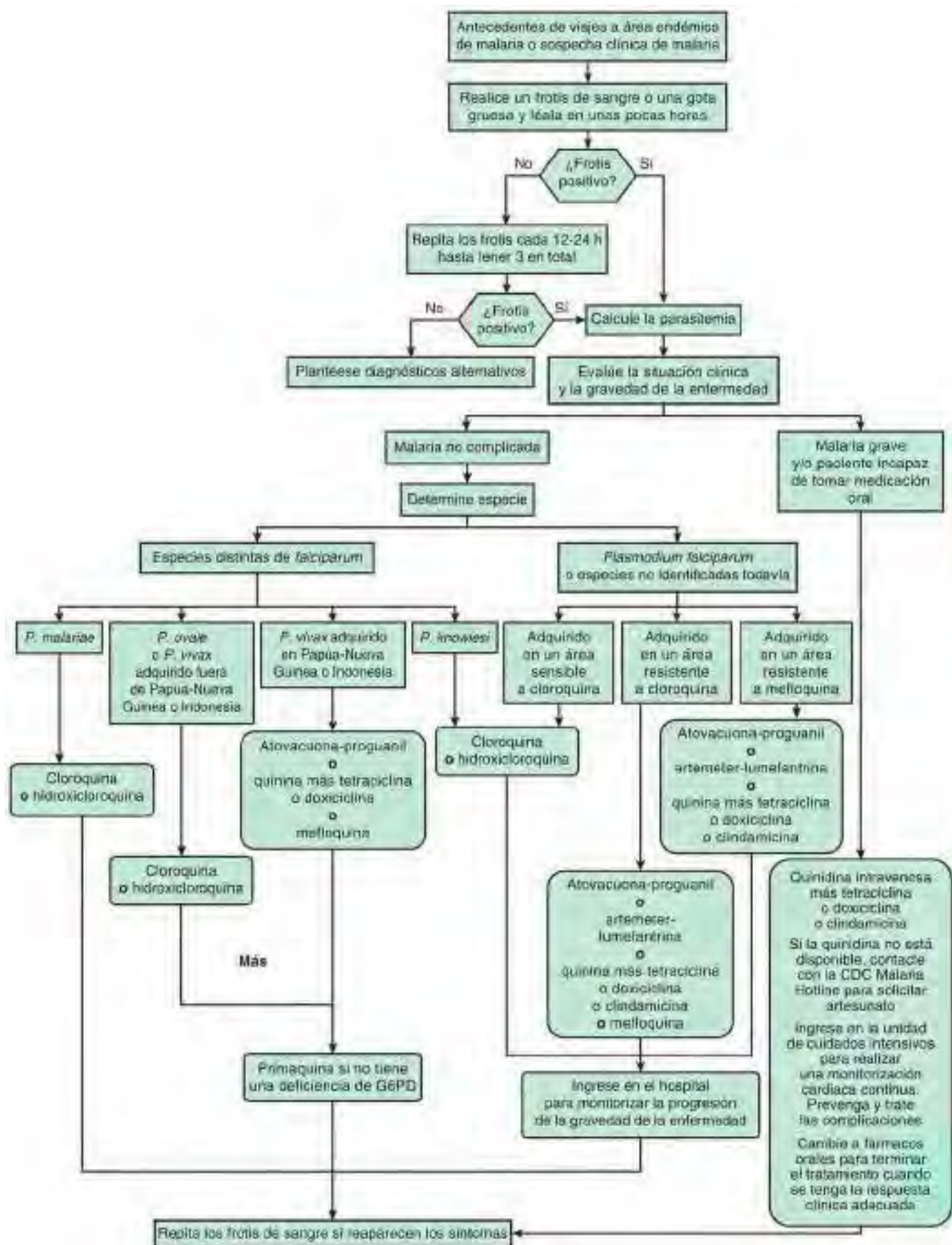


Fig. 314.5 Algoritmo para el abordaje de los pacientes con malaria en Estados Unidos. (De Centers for Disease Control and Prevention. Disponible en: <http://www.cdc.gov/malaria/resources/pdf/algorithm.pdf>.)

no presenten vómitos y no tengan apariencia tóxica; se puede contactar con el departamento médico o de urgencias en cualquier momento, y siempre que sea posible garantizar una visita de seguimiento a las 24 horas.

Malaria por *Plasmodium falciparum*

Las regiones palúdicas consideradas sensibles a cloroquina incluyen Centroamérica al oeste del canal de Panamá, Haití, República Dominicana y la mayor parte de Oriente Medio, excepto Irán, Omán, Arabia Saudí y Yemen. Se debería consultar la página web de los CDC (<http://www.cdc.gov/MALARIA/>) para obtener información actualizada sobre la sensibilidad a la cloroquina en una región y las opciones terapéuticas actuales. Las personas que hayan viajado a zonas donde *P. falciparum* es sensible a **cloroquina** pueden ser tratadas con esta si no presentan malaria grave. *La malaria adquirida en las zonas con P. falciparum resistente a cloroquina o cuando exista cualquier duda acerca de la sensibilidad a este fármaco tras consultar con el CDC, debe ser tratada con otros fármacos.* Los ensayos clínicos realizados en Asia y África han demostrado de forma definitiva que el tratamiento de la malaria grave con artesunato se asocia a una reducción de la mortalidad en comparación con el tratamiento con quinina. Sin embargo, el artesunato todavía no ha sido aprobado en Estados Unidos por la FDA como tratamiento de la malaria ni está disponible, salvo bajo las indicaciones de solicitud especial de los CDC, de forma que el **gluconato de quinidina** intravenoso sigue siendo el tratamiento de primera línea de la malaria grave en Estados Unidos (tabla 314.2). No se recomienda la monoterapia con derivados del artesunato por la aparición de resistencias y los fracasos terapéuticos. A pesar de ello, en los países endémicos, los derivados del artesunato combinados con otros antimaláricos se han convertido en el tratamiento de elección (tablas 314.3 y 314.4). *Los niños con una malaria grave deben ser ingresados en la unidad de cuidados intensivos para monitorización de complicaciones, determinación de niveles de quinidina en plasma y aparición de posibles efectos adversos durante la administración de quinidina.* Durante la administración de quinidina se debe controlar de forma continua la presión arterial para detectar hipotensión y el electrocardiograma para ampliación del complejo QRS o una prolongación del intervalo QTc; también debe controlarse periódicamente la cifra de glucosa en sangre para detectar la aparición de hipoglucemia. Los acontecimientos adversos cardíacos pueden requerir la interrupción temporal del fármaco o administrar la infusión intravenosa de forma más lenta. *Este tratamiento parenteral debe mantenerse hasta que la parasitemia sea menor del 1%, lo que ocurre habitualmente en las primeras 48 horas, y el enfermo pueda tolerar la medicación oral.* El **gluconato de quinidina** (Estados Unidos), o **sulfato de quinina** (otros países), se administra entonces durante un total de 3 días en malaras adquiridas en África o Sudamérica, o 7 días para malaras adquiridas en el sudeste de Asia. La doxiciclina, la tetraciclina o la clindamicina se administran posteriormente por vía oral para completar el ciclo terapéutico (v. tablas 314.2 y 314.4). Aunque no hay datos que apoyen el uso secuencial de la quinina y **atovuona-proguanil** o **artemeter-lumefantrina**, la dificultad de mantener el cumplimiento del tratamiento con quinina oral ha llevado a muchos médicos a completar la terapia oral después de la quinina intravenosa con un ciclo completo de atovuona-proguanil o de artemeter-lumefantrina.

El artesunato o el artemeter parenteral pueden sustituir a la quinina en el tratamiento de la malaria grave en niños y adultos (v. tabla 314). El **artesunato** actualmente está disponible bajo pedido especial a los CDC (770-488-7788) para el tratamiento de casos graves, pero requiere una indicación específica como reacción adversa, contraindicación o falta de disponibilidad de la quinidina. El tratamiento empírico no debe demorarse a la espera de la llegada del artesunato. Los niños que reciben artesunato pueden continuar con artemeter-lumefantrina oral. La administración oral y rectal de estos medicamentos antipalúdicos basados en la artemisinina es eficaz en el tratamiento de la malaria, pero estas formulaciones no están indicadas ni aprobadas en Estados Unidos.

En los pacientes procedentes de zonas donde *P. falciparum* es resistente a cloroquina, que tienen una infección leve, parasitemia menor del 1%, sin evidencias de complicaciones, sin vómitos y que pueden tomar la medicación por vía oral, debe valorarse la administración de atovuona-proguanil por vía oral (**Malarone**), artemeter-lumefantrina (**Coartem**) por vía oral o quinina oral más doxiciclina, tetraciclina o clindamicina (v. tabla 314.2). Sin embargo, como se destaca en la figura 314.5, todos los niños con una malaria clínica (sintomática), incluso los que han comenzado tratamiento oral, deberían ser ingresados para valorar la progresión de la enfermedad. Los niños semiinmunes han sido tratados de modo ambulatorio, pero los datos de la seguridad de este abordaje son limitados. Coartem está aprobado por la FDA para el tratamiento del paludismo no complicado y es una opción atractiva debido a que es un fármaco altamente efectivo y bien tolerado. Las dosis pediátricas están bien establecidas, pero

los comprimidos dispersables pediátricos, disponibles en algunos otros países, aún no lo están en Estados Unidos. Coartem no se debe utilizar en niños con prolongación conocida del intervalo QT. Los pacientes que adquieren el *P. falciparum* en Tailandia, Birmania o Camboya deberían tomar preferiblemente Coartem o Malarone en vez de quinina. La **mefloquina** está contraindicada en los pacientes con hipersensibilidad conocida a este fármaco o con antecedentes de epilepsia o trastornos psiquiátricos graves. No se recomienda la mefloquina en personas con anomalías de la conducción cardíaca, pero se puede administrar a pacientes que estén recibiendo bloqueantes β si no hay arritmias subyacentes. La quinina o la quinidina pueden exacerbar los efectos secundarios de la mefloquina, y generalmente no se deben utilizar en pacientes que hayan recibido mefloquina, salvo que no exista otra alternativa.

Los pacientes con malaria no complicada por *P. falciparum* contraída en áreas sin resistencia a la cloroquina deben recibir tratamiento oral con **fosfato de cloroquina**. Sin embargo, si la parasitemia no desciende rápidamente (en 24-48 horas) y se hace negativa en 4 días, se debe asumir que existe resistencia a la cloroquina y comenzar a tratar con otro régimen antipalúdico.

El tratamiento de soporte es importante, y puede incluir transfusiones de hemáties para mantener el hematocrito por encima del 20%, oxigenoterapia y soporte ventilatorio en el edema pulmonar o la malaria cerebral, rehidratación intravenosa cuidadosa en los casos graves, glucosa intravenosa en las hipoglucemias, anticonvulsivantes en las convulsiones por malaria cerebral y diálisis en la insuficiencia renal. La exanguinotransfusión ha sido recomendada en niños y adultos con parasitemia superior al 10% con complicaciones graves (p. ej., anemia grave, malaria cerebral), pero ningún ensayo clínico aleatorizado ha sido llevado a cabo para evaluar su utilidad y algunos grupos, incluidos los CDC, no recomiendan ya usarlo en la malaria grave. No se recomiendan los corticoides en el tratamiento de la malaria cerebral, ya que no mejoran los resultados.

Malaria por *Plasmodium vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* o *P. knowlesi*

La infección no complicada por *P. vivax*, *P. ovale* o *P. malariae* por lo general puede ser tratada con **cloroquina**, excepto en áreas con resistencia (Papúa-Nueva Guinea e Indonesia, v. tabla 314.2). La cloroquina sigue siendo el fármaco de elección para la malaria por *P. vivax* dada la ausencia de datos fiables sobre las alternativas farmacológicas. Las indicaciones para el uso de terapias alternativas son: empeoramiento del cuadro o aparición de nuevos síntomas, persistencia de la parasitemia por *P. vivax* después de 72 horas y, posiblemente, la adquisición de la infección en Oceanía o en India. Los pacientes con malaria por *P. vivax* o *P. ovale* deben recibir también **primaquina** una vez al día durante 14 días para prevenir las recaídas producidas por los **hipnozoítos** que permanecen latentes en el hígado. Algunas cepas requerirán dos ciclos de primaquina. *Antes de iniciar el tratamiento con este fármaco se deben realizar análisis adecuados para detectar a los pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, ya que en ellos se puede producir una anemia hemolítica.* Desgraciadamente, no existen en la actualidad alternativas a la primaquina para la erradicación de las formas de hipnozoíto de *P. vivax* o *P. ovale*. Si los vómitos impiden la administración oral, la cloroquina se puede administrar por sonda nasogástrica. Con datos basados en la evidencia, la cloroquina más sulfadoxina-pirimetamina debe ser utilizada para el tratamiento de las infecciones por *P. knowlesi*. En los casos de malaria grave, debida a cualquier especie de *Plasmodium*, la quinidina o quinina intravenosa junto con un fármaco de segunda línea (clindamicina, doxiciclina o tetraciclina) es el tratamiento que hay que utilizar, del mismo modo que en la malaria por *P. falciparum*. Los pacientes con cualquier tipo de malaria deben ser vigilados por las posibles recurrencias con frotis de sangre repetidos al final del tratamiento, ya que la recidiva puede producirse más de 90 días después de la terapia cuando se trata de microorganismos con bajo grado de resistencia. Se debe recomendar a las madres residentes en áreas endémicas que consulten para descartar una malaria cada vez que el niño tenga fiebre, dado que en muchos hospitales de las áreas endémicas se dispone ahora de pruebas de diagnóstico rápido exactas. Si el niño está muy enfermo, debe recibir el mismo tratamiento que los niños no inmunes.

COMPLICACIONES DE LA MALARIA POR *PLASMODIUM FALCIPARUM*

La OMS ha enumerado 10 complicaciones de la malaria por *P. falciparum* que definen la enfermedad como grave (v. tabla 314.1 y fig. 314.4). Las complicaciones más comunes en los niños son anemia severa, alteraciones del nivel de consciencia (incluyendo la malaria cerebral), dificultad respiratoria (debida a la acidosis metabólica), convulsiones múltiples, postración e ictericia.

Tabla 314.2 Recomendaciones de los CDC para el tratamiento de la malaria en Estados Unidos (basadas en los fármacos que están actualmente disponibles para su uso en Estados Unidos y actualizadas el 1 de julio de 2013)

(CDC Malaria Hotline: [770] 488-7788 u [855] 856-4713 de forma gratuita de lunes a viernes de 9 a.m. a 5 p.m.; [770] 488-7100 fuera de horario, fines de semana y vacaciones)

DIAGNÓSTICO CLÍNICO/ ESPECIES DE PLASMODIUM	REGIÓN EN LA QUE SE ADQUIRIÓ LA ENFERMEDAD	FÁRMACO RECOMENDADO Y DOSIS PARA ADULTOS ¹	FÁRMACO RECOMENDADO Y DOSIS PEDIÁTRICA ¹ ; LA DOSIS PEDIÁTRICA NUNCA DEBE SOBREPASAR LA DOSIS DEL ADULTO
Malaria no complicada/ <i>P. falciparum</i> o Especie no identificada Si posteriormente se identifica como <i>P. vivax</i> o <i>P. ovale</i> , tratar con primaquina como se indica más adelante	Resistente a cloroquina o con resistencia desconocida ² (Todas las regiones con malaria excepto las especificadas más abajo como sensibles a cloroquina)	Atovuona-proguanil (Malarone) ³ Comp. adulto = 250 mg atovuona/100 mg proguanil 4 comps. adulto 4 veces/día v.o. × 3 días Artemeter-lumefantrina (Coartem) ³ 1 comp. = 20 mg artemeter y 120 mg lumefantrina Se recomienda un esquema de tratamiento de 3 días con un total de 6 dosis orales tanto para pacientes adultos como para niños en función del peso. El paciente debe recibir la dosis inicial, seguida de la segunda dosis 8 horas más tarde, y luego una dosis v.o. 2 veces/día durante los 2 días siguientes 5-<15 kg: 1 comprimido por dosis 15-<5 kg: 2 comprimidos por dosis 25-<35 kg: 3 comprimidos por dosis ≥35 kg: 4 comprimidos por dosis Quinina sulfato más uno de los siguientes: doxiciclina, tetraciclina o clindamicina Quinina sulfato: 542 mg base (=650 mg sal) ⁴ 3 veces/día × 3 o 7 días ⁵ Doxiciclina: 100 mg v.o. 2 veces/día × 7 días Tetraciclina: 250 mg v.o. 4 veces/día × 7 días Clindamicina: 20 mg base/kg/día v.o. divididos en 3 dosis/día × 7 días Mefloquina (Lariam y genérico) ⁷ 684 mg base (=750 mg sal) v.o. como dosis inicial, seguidos de 456 mg base (=500 mg sal) v.o. 6-12 horas después de la dosis inicial Dosis total: 1.250 mg sal	Atovuona-proguanil (Malarone) ³ Comp. adulto = 250 mg atovuona/100 mg proguanil Comp. infantil = 62,5 mg atovuona/25 mg proguanil 5-8 kg: 2 comps. infantiles 4 veces/día v.o. × 3 días 9-10 kg: 3 comps. infantiles v.o. 4 veces/día × 3 días 11-20 kg: 1 comp. adulto v.o. 4 veces/día × 3 días 21-30 kg: 2 comps. adulto v.o. 4 veces/día × 3 días 31-40 kg: 3 comps. adulto v.o. 4 veces/día × 3 días >40 kg: 4 comps. adulto v.o. 4 veces/día × 3 días Quinina sulfato ⁴ más uno de los siguientes: doxiciclina ⁶ , tetraciclina ⁶ o clindamicina Quinina sulfato: 8,3 mg base/kg (=10 mg sal/kg) v.o. 3 veces/día × 3 o 7 días ⁵ Doxiciclina: 2,2 mg/kg v.o. cada 12 horas × 7 días Tetraciclina: 25 mg/kg/día v.o. divididos en 4 dosis/día × 7 días Clindamicina: 20 mg base/kg/día v.o. divididos en 3 dosis/día × 7 días Mefloquina (Lariam y genéricos) ⁷ 13,7 mg base/kg (=15 mg sal/kg) v.o. como dosis inicial, seguidos de 9,1 mg base/kg (=10 mg sal/kg) v.o. 6-12 horas después de la dosis inicial Dosis total: 25 mg sal/kg
Malaria no complicada/ <i>P. falciparum</i> o Especie no identificada	Sensible a cloroquina (Centroamérica al oeste del canal de Panamá, Haití, República Dominicana y la mayor parte de Oriente Medio)	Cloroquina fosfato (Aralen y genérico) ⁸ 600 mg base (=1.000 mg sal) v.o. inicialmente, seguidos de 300 mg base (=500 mg sal) v.o. a las 6, 24 y 48 horas Dosis total: 1.500 mg base (=2.500 mg sal) o Hidroxicloroquina (Plaquenil y genéricos) 620 mg base (=800 mg sal) v.o. inicialmente, seguidos de 310 mg base (=400 mg sal) v.o. a las 6, 24 y 48 horas Dosis total: 1.550 mg base (=2.000 mg sal)	Cloroquina fosfato (Aralen y genérico) ⁸ 10 mg base/kg v.o. inicialmente, seguidos de 5 mg base/kg v.o. a las 6, 24 y 48 horas Dosis total: 25 mg base/kg o Hidroxicloroquina (Plaquenil y genérico) 10 mg base/kg v.o. inicialmente, seguidos de 5 mg base/kg v.o. a las 6, 24 y 48 horas Dosis total: 25 mg base/kg

i.v., intravenoso; v.o., vía oral (por boca).

¹Si un paciente desarrolla una malaria a pesar de tomar la quimioprofilaxis, no se debería emplear ese fármaco concreto como parte del régimen terapéutico. Utilizar en su lugar una de las otras opciones.

²NOTA: hay cuatro opciones (A, B, C y D) disponibles para el tratamiento de la malaria no complicada causada por *P. falciparum* resistente a cloroquina. Las opciones A, B y C son igualmente recomendables. Debido a una mayor tasa de reacciones neuropsiquiátricas vistas con las dosis de tratamiento, no se recomienda la opción D (mefloquina) a menos que las otras opciones no se puedan utilizar. Para la opción C, dado que hay más datos sobre la eficacia de la quinina en combinación con doxiciclina o tetraciclina, estas combinaciones de tratamientos generalmente se prefieren a la quinina en combinación con clindamicina.

³Tomar con alimentos o leche entera. Si el paciente vomita en los 30 minutos posteriores a la toma de una dosis, dicha dosis debe repetirse.

⁴Las cápsulas de sulfato de quinina fabricadas en Estados Unidos poseen una dosis de 324 mg; por tanto, dos cápsulas son suficientes para la dosificación de adultos. La dosificación pediátrica puede ser difícil debido a la falta de quinina en forma distinta a las cápsulas.

⁵Para las infecciones adquiridas en el sudeste de Asia, el tratamiento con quinina debe continuarse durante 7 días. Para las infecciones adquiridas en otros lugares, el tratamiento con quinina debe continuarse durante 3 días.

⁶La doxiciclina y la tetraciclina no están indicadas en niños menores de 8 años de edad. Para los niños de menos de 8 años con *P. falciparum* resistente a cloroquina, se recomiendan atovuona-proguanil y artemeter-lumefantrina; la mefloquina puede ser considerada si no hay otras opciones disponibles. Para niños menores de 8 años de edad con *P. vivax* resistente a cloroquina, la mefloquina es el tratamiento recomendado. Si no está disponible o no se tolera y los beneficios del tratamiento no superan los riesgos, se debe utilizar atovuona-proguanil o artemeter-lumefantrina en su lugar.

⁷El tratamiento con mefloquina no se recomienda en personas que hayan adquirido la infección en el Sudeste Asiático debido a las resistencias al fármaco.

⁸Cuando se trata una infección sensible a cloroquina, se recomienda emplear cloroquina e hidroxicloroquina. Sin embargo, también se pueden emplear regímenes empleados para tratar las infecciones resistentes a cloroquina si están disponibles, son más cómodos o se prefieren.

Tabla 314.2 Recomendaciones de los CDC para el tratamiento de la malaria en Estados Unidos (basadas en los fármacos que están actualmente disponibles para su uso en Estados Unidos y actualizadas el 1 de julio de 2013) (cont.)

DIAGNÓSTICO CLÍNICO/ ESPECIES DE <i>PLASMODIUM</i>	REGIÓN EN LA QUE SE ADQUIRIÓ LA ENFERMEDAD	FÁRMACO RECOMENDADO Y DOSIS PARA ADULTOS ¹	FÁRMACO RECOMENDADO Y DOSIS PEDIÁTRICA ¹ ; LA DOSIS PEDIÁTRICA NUNCA DEBE SOBREPASAR LA DOSIS DEL ADULTO
Malaria no complicada/ <i>P. malariae</i> o <i>P. knowlesi</i>	Todas las regiones	Cloroquina fosfato ⁸ : tratamiento como viene indicado más arriba o Hidroxicloroquina: tratamiento como viene indicado más arriba	Cloroquina fosfato ⁸ : tratamiento como viene indicado más arriba o Hidroxicloroquina: tratamiento como viene indicado más arriba
Malaria no complicada/ <i>P. vivax</i> o <i>P. ovale</i>	Todas las regiones Nota: si se sospecha <i>P. vivax</i> resistente a cloroquina, ver fila inferior	Cloroquina fosfato ⁸ más primaquina-fosfato ⁹ Cloroquina fosfato: tratamiento como viene indicado más arriba Primaquina fosfato: 30 mg base v.o. 4 veces/día × 14 días o Hidroxicloroquina más primaquina fosfato ⁹ Hidroxicloroquina: tratamiento como viene indicado más arriba Primaquina fosfato: 30 mg base v.o. diarios × 14 días	Cloroquina fosfato ⁸ más primaquina-fosfato ⁹ Cloroquina fosfato: tratamiento como viene indicado más arriba Primaquina: 0,5 mg base/kg v.o. 4 veces/día × 14 días o Hidroxicloroquina más primaquina fosfato ⁹ Hidroxicloroquina: tratamiento como viene indicado más arriba Primaquina fosfato: 0,5 mg base/kg v.o. diarios × 14 días
Malaria no complicada/ <i>P. vivax</i>	Resistente a cloroquina ¹⁰ (Papúa-Nueva Guinea e Indonesia)	Quinina sulfato más doxiciclina o bien tetraciclina más primaquina fosfato ⁹ Quinina sulfato: tratamiento como viene indicado más arriba Doxiciclina o tetraciclina: tratamiento como viene indicado más arriba Primaquina fosfato: tratamiento como viene indicado más arriba Atovacuona-proguanil más primaquina fosfato ⁹ Atovacuona-proguanil: tratamiento como viene indicado más arriba Primaquina fosfato: tratamiento como viene indicado más arriba Mefloquina más primaquina fosfato ⁹ Mefloquina: tratamiento como viene indicado más arriba Primaquina fosfato: tratamiento como viene indicado más arriba	Quinina sulfato más doxiciclina ⁶ o bien tetraciclina ⁶ más primaquina fosfato ⁹ Quinina-sulfato: tratamiento como viene indicado más arriba Doxiciclina o tetraciclina: tratamiento como viene indicado más arriba Primaquina fosfato: tratamiento como viene indicado más arriba Atovacuona-proguanil más primaquina fosfato ⁹ Atovacuona-proguanil: tratamiento como viene indicado más arriba Primaquina fosfato: tratamiento como viene indicado más arriba Mefloquina más primaquina fosfato ⁹ Mefloquina: tratamiento como viene indicado más arriba Primaquina fosfato: tratamiento como viene indicado más arriba
Malaria no complicada: alternativas para mujeres embarazadas ¹¹⁻¹³	Sensible a cloroquina (V. sección de malaria no complicada más arriba para conocer las regiones donde existe sensibilidad a cloroquina) Resistente a cloroquina (V. secciones anteriores para conocer las regiones donde existe <i>P. falciparum</i> y <i>P. vivax</i> resistentes a cloroquina)	Cloroquina fosfato: tratamiento como viene indicado más arriba o Hidroxicloroquina: tratamiento como viene indicado más arriba Quinina sulfato más clindamicina Quinina sulfato: tratamiento como viene indicado más arriba Clindamicina: tratamiento como viene indicado más arriba o Mefloquina: tratamiento como viene indicado más arriba	No aplicable No aplicable

⁹La primaquina se utiliza para erradicar cualquier hipnozoíto que pueda permanecer inactivo en el hígado y prevenir así las recidivas en las infecciones por *P. vivax* y *P. ovale*. Debido a que la primaquina puede causar anemia hemolítica en personas con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), debe realizarse una determinación de G6PD antes de iniciar el tratamiento. Para las personas con niveles de G6PD en el límite de la normalidad o como alternativa al régimen anterior, se puede administrar primaquina 45 mg por vía oral una vez a la semana durante 8 semanas; se recomienda consultar con un experto en enfermedades infecciosas y/o medicina tropical si se considera utilizar este régimen alternativo en personas con deficiencia de G6PD. La primaquina no debe utilizarse durante el embarazo.

¹⁰NOTA: existen tres opciones (A, B y C) para tratar la malaria no complicada producida por *P. vivax* resistente a cloroquina. Se han documentado elevadas tasas de fracaso terapéutico en casos de *P. vivax* resistente a cloroquina en Papúa-Nueva Guinea y en Indonesia. También se han documentado casos infrecuentes de *P. vivax* resistente a cloroquina en Birmania (Myanmar), India, Centroamérica y Sudamérica. Los pacientes que adquieren infecciones por *P. vivax* fuera de Papúa-Nueva Guinea o de Indonesia deben empezar recibiendo cloroquina. Si no responden a este tratamiento, debe cambiarse a un régimen adecuado para *P. vivax* resistente a cloroquina e informar a los CDC (Malaria Hotline, número indicado arriba). Para el tratamiento de las infecciones por *P. vivax* resistente a cloroquina, las opciones A, B y C son igual de recomendables.

¹¹Generalmente no está indicado el tratamiento con doxiciclina o tetraciclina en mujeres embarazadas con malaria no complicada producida por *P. falciparum* resistente a cloroquina o por *P. vivax* resistente a cloroquina. Sin embargo, pueden usarse estos dos fármacos en combinación con quinina (como se recomienda para adultos no gestantes) si no hay otras opciones disponibles, o no se toleran, y se juzga que el beneficio supera a los riesgos.

¹²Generalmente no se recomienda el uso de atovacuona-proguanil y artemeter-lumefantrina en mujeres embarazadas, sobre todo en el primer trimestre, debido a la falta de datos sobre la seguridad del fármaco. En mujeres embarazadas con malaria no complicada producida por *P. falciparum* resistente a cloroquina se podría utilizar atovacuona-proguanil o artemeter-lumefantrina si no hay otras opciones disponibles, o no se toleran, y se juzga que el potencial beneficio supera a los posibles riesgos.

(Continúa)

Tabla 314.2 Recomendaciones de los CDC para el tratamiento de la malaria en Estados Unidos (basadas en los fármacos que están actualmente disponibles para su uso en Estados Unidos y actualizadas el 1 de julio de 2013) (cont.)

DIAGNÓSTICO CLÍNICO/ ESPECIES DE <i>PLASMODIUM</i>	REGIÓN EN LA QUE SE ADQUIRIÓ LA ENFERMEDAD	FÁRMACO RECOMENDADO Y DOSIS PARA ADULTOS ¹	FÁRMACO RECOMENDADO Y DOSIS PEDIÁTRICA ¹ ; LA DOSIS PEDIÁTRICA NUNCA DEBE SOBREPASAR LA DOSIS DEL ADULTO
Malaria grave ¹⁴⁻¹⁶	Todas las regiones	<p>Gluconato de quinidina¹⁴ más uno de los siguientes: doxiciclina, tetraciclina o clindamicina</p> <p>Gluconato de quinidina: 6,25 mg base/kg (=10 mg sal/kg) como dosis de carga i.v. en 1-2 horas, después 0,0125 mg base/kg/min (=0,02 mg sal/kg/min) en infusión continua durante al menos 24 horas. Un régimen alternativo es 15 mg base/kg (=24 mg sal/kg) como dosis de carga i.v. en 4 horas, seguidos de 7,5 mg base/kg (=12 mg sal/kg) en 4 horas cada 8 horas, empezando 8 horas después de la dosis de carga (v. prospecto). Una vez que la parasitemia sea <1% y el paciente pueda tomar medicación oral, completar el tratamiento con quinina oral a las dosis indicadas más arriba. Ciclos de quinidina/quinina = 7 días en el sudeste asiático; = 3 días en África o Sudamérica</p> <p>Doxiciclina: tratamiento como viene indicado más arriba. Si el paciente no es capaz de tomar medicación oral, administrar 100 mg i.v. cada 12 horas y después cambiar a doxiciclina oral (según dosis señalada más arriba) tan pronto como el paciente pueda tomar medicación por esta vía. Si se precisa administración i.v., evitar la administración rápida. Ciclo de tratamiento = 7 días</p> <p>Tetraciclina: tratamiento como viene indicado más arriba</p> <p>Clindamicina: tratamiento como viene indicado más arriba. Si el paciente no es capaz de tomar medicación oral, administrar 10 mg base/kg como dosis de carga i.v. seguidos de 5 mg base/kg i.v. cada 8 horas. Cambiar a clindamicina (según dosis señalada más arriba) tan pronto como el paciente pueda tomar medicación oral. Si se precisa administración i.v., evitar la administración rápida. Ciclo de tratamiento = 7 días</p> <p>Nuevo fármaco en investigación (contactar con los CDC para información): Artesunato seguido de uno de los siguientes: atovacuona-proguanil (Malarone), doxiciclina (clindamicina en mujeres embarazadas) o mefloquina. Artemeter-lumefantrina no está incluido en la tabla de tratamiento de los CDC pero también puede administrarse, si está disponible, como fármaco posterior al artesunato</p>	<p>Gluconato de quinidina¹⁴ más uno de los siguientes: doxiciclina⁴, tetraciclina⁴ o clindamicina</p> <p>Gluconato de quinidina: misma dosis, régimen y recomendaciones que para adultos</p> <p>Doxiciclina: tratamiento como viene indicado más arriba. Si el paciente no es capaz de tomar medicación oral, puede administrarse i.v. Para niños <45 kg, administrar 2,2 mg/kg i.v. cada 12 horas y después cambiar a doxiciclina oral (según dosis señalada más arriba) tan pronto como el paciente pueda tomar medicación oral. Para niños >45 kg, usar la misma pauta que en adultos. Si se precisa administración i.v., evitar la administración rápida. Ciclo de tratamiento = 7 días</p> <p>Tetraciclina: tratamiento como viene indicado más arriba</p> <p>Clindamicina: tratamiento como viene indicado más arriba. Si el paciente no es capaz de tomar medicación oral, administrar 10 mg base/kg como dosis de carga i.v. seguidos de 5 mg base/kg i.v. cada 8 horas. Cambiar a clindamicina oral (según dosis señalada más arriba) tan pronto como el paciente pueda tomar medicación oral. Si se precisa administración i.v., evitar la administración rápida. Ciclo de tratamiento = 7 días</p> <p>Nuevo fármaco en investigación (contactar con los CDC para información): Artesunato seguido de uno de los siguientes: atovacuona-proguanil (Malarone), clindamicina o mefloquina. Artemeter-lumefantrina no está incluido en la tabla de tratamiento de los CDC pero también puede administrarse, si está disponible, como fármaco posterior al artesunato</p>

¹³No debe utilizarse la combinación primaquina-fosfato para el tratamiento radical de los hipnozoítos en las infecciones por *P. vivax* y *P. ovale* durante el embarazo. Las gestantes con infecciones por *P. vivax* y *P. ovale* deben ser mantenidas con profilaxis con cloroquina durante toda la gestación. La dosis quimioproláctica de cloroquina fosfato es de 300 mg base (500 mg sal) por vía oral una vez a la semana. Tras el parto, las mujeres que no presenten déficit de G6PD se tratarán con primaquina.

¹⁴Se considera que tienen manifestaciones de enfermedad grave los enfermos con frotis de sangre positivo o antecedentes recientes de posible exposición y sin otra patología identificada que presenten uno o más de los siguientes criterios clínicos: disminución del nivel de consciencia/coma, intensa anemia normocítica, fracaso renal, edema pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, shock circulatorio, coagulación intravascular diseminada, sangrado espontáneo, acidosis, hemoglobinuria, ictericia, convulsiones generalizadas de repetición y/o parasitemia mayor del 5%. La malaria grave se debe más frecuentemente a *P. falciparum*.

¹⁵Los enfermos diagnosticados con malaria grave deben ser tratados de forma agresiva con antimaláricos parenterales. Una vez realizado el diagnóstico, debe iniciarse tratamiento con quinidina intravenosa lo antes posible. Los enfermos con malaria grave deben recibir una dosis de carga de quinidina, a menos que ya hayan recibido más de 40 mg/kg de quinina en las 48 horas previas o hayan recibido mefloquina en las 12 horas previas. Cuando se administre quinidina se aconseja consultar con un cardiólogo y con un médico experimentado en el tratamiento de la malaria. Durante la administración de quinidina se debe realizar monitorización continua de la tensión arterial (por hipotensión) y cardíaca (por ampliación del complejo QRS y/o alargamiento del intervalo QTc) y vigilar periódicamente las cifras de glucosa en sangre (por hipoglucemia). Si aparecen complicaciones cardíacas graves, podría estar justificado interrumpir temporalmente el fármaco o administrar la infusión intravenosa de forma más lenta.

¹⁶Las mujeres embarazadas con malaria grave deben ser tratadas de forma agresiva con antimaláricos parenterales.

De Centers for Disease Control and Prevention. Disponible en: <http://www.cdc.gov/malaria/resources/pdf/treatmenttable.pdf>.

Tabla 314.3 Tratamiento de la malaria no complicada en áreas endémicas

REGÍMENES	
Todas las malarias por <i>Plasmodium falciparum</i>	Artemeter-lumefantrina, 1,5 mg/kg-9 mg/kg cada 12 horas diarios durante 3 días con leche o alimento. Artesunato, 4 mg/kg diarios durante 3 días y mefloquina 25 mg base por kg (8 mg/kg al día durante 3 días*) [†] Dihidroartemisinina-piperaquina, 2,5 mg/kg-20 mg/kg diarios durante 3 días
Malaria por <i>P. falciparum</i> sensible	Artesunato, 4 mg/kg diarios durante 3 días, y una dosis única de sulfadoxine-pirimetamina, 25 mg/kg-1,25 mg/kg Artesunato, 4 mg/kg, y amodiaquina*, 10 mg base por kg diarios durante 3 días
<i>Plasmodium vivax</i> *, <i>Plasmodium malariae</i> *, <i>Plasmodium ovale</i> *, <i>Plasmodium knowlesi</i> * sensibles a cloroquina	Cloroquina, 10 mg base por kg inmediatamente, seguida de 10 mg/kg a las 24 horas y 5 mg/kg a las 48 horas

*Es preferible emplear los compuestos con dosis fijas precualificados de la Organización Mundial de la Salud antes que diluir los comprimidos. Se dispone de un comprimido pediátrico dispersable de artemeter-lumefantrina de buen sabor.

[†]Se han descrito elevadas frecuencias de fracaso de artesunato-mefloquina en la frontera entre Tailandia y Birmania.

*Se puede administrar cualquiera de los tratamientos combinados que incluyen artemisinina, salvo artesunato-sulfadoxina-pirimetamina cuando *P. vivax* es resistente. Los pacientes infectados por *P. vivax* o *P. ovale* deberían recibir un ciclo de primaquina de al menos 14 días para erradicar los hipnozoítos (curación radical). Sin embargo, la deficiencia grave de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa es una contraindicación porque un ciclo de primaquina de 14 días puede producir una anemia hemolítica grave en estos pacientes.

De White NJ, Pukrittayakamee S, Hien TT, et al: Malaria, *Lancet* 383:723-732, 2014.

Tabla 314.4 Tratamiento de la malaria grave en adultos y niños en áreas endémicas

- Artesunato, 2,4 mg/kg en inyección intravenosa o intramuscular*, seguido de 2,4 mg/kg a las 12 y 24 horas; siga con una inyección diaria si es necesario[†]
- Artemeter, 3,2 mg/kg en inyección intramuscular inmediata*, seguida de 1,6 mg/kg al día
- Diclorhidrato de quinina, 20 mg de sal por kg infundido durante 4 horas y seguido de una dosis de mantenimiento de 10 mg de sal por kg infundido durante 2-8 horas cada 8 horas (se puede administrar también mediante inyección intramuscular* si se diluye a 60-100 mg/ml)

El artesunato es el tratamiento de elección. Solo se debería emplear artemeter cuando no se disponga de artesunato. El diclorhidrato de quinina solo se debería administrar cuando no se disponga de artesunato ni de artemeter

*Las inyecciones intramusculares se ponen en la parte anterior del muslo.

[†]Los niños pequeños con malaria grave tienen menos exposición al artesunato y a su principal metabolito con actividad biológica, la dihidroartemisinina, que los niños mayores y los adultos. Se han sugerido regímenes de dosificación para garantizar una exposición al fármaco similar.

De White NJ, Pukrittayakamee S, Hien TT, et al: Malaria, *Lancet* 383:723-732, 2014.

La **anemia severa** (nivel de hemoglobina inferior a 5 g/dl) es la complicación grave más común de la malaria en los niños y es la principal causa de anemia que obliga al ingreso hospitalario en niños africanos. La anemia se asocia con la hemólisis, pero la eliminación de los eritrocitos infectados por el bazo y el deterioro de la eritropoyesis probablemente desempeñen un papel más importante que la propia hemólisis en la patogénesis de la anemia en la malaria grave. El tratamiento primario para la anemia severa es la transfusión de sangre. Con el tratamiento adecuado y oportuno, la anemia severa de la malaria tiene, por lo general, una mortalidad relativamente baja (aproximadamente, un 1%).

La **malaria cerebral** se define como la presencia de coma en un niño con parasitemia por *P. falciparum* en ausencia de otras causas de coma. Los niños con alteración de la consciencia que no se encuentran en estado de coma entran dentro de la categoría más amplia de las alteraciones del nivel

de consciencia. La malaria cerebral es más común en los niños en zonas de un nivel de transmisión intermedia y en los adolescentes o adultos en zonas de transmisión muy baja. Es menos frecuente en zonas de transmisión muy alta. La malaria cerebral a menudo aparece después de que el paciente haya estado enfermo durante varios días y puede desarrollarse precipitadamente. La malaria cerebral se asocia con una tasa de letalidad del 15-20% y, a largo plazo, con deterioro cognitivo en niños. Las convulsiones repetitivas son frecuentes en niños con malaria cerebral. La hipoglucemia es común, pero los niños con verdadera malaria cerebral difícilmente despiertan del coma incluso después de normalizar sus niveles de glucosa mediante fluidoterapia. La exploración física puede mostrar fiebre alta, convulsiones, fasciculaciones, movimientos rítmicos de la cabeza o extremidades, pupilas contraídas o desiguales, hemorragias retinianas, hemiplejía, reflejos tendinosos ausentes o exagerados y signo de Babinski positivo. La punción lumbar muestra un aumento de la presión y de las proteínas en el líquido cefalorraquídeo con nula pleocitosis y niveles de glucosa normales. Los estudios sugieren que los hallazgos en la exploración del fondo de ojo de los pacientes con una **retinopatía por malaria** (hemorragias retinianas, blanqueamiento periférico y macular, cambios en los vasos) son específicos de la malaria cerebral y, por ello, los niños con malaria cerebral que no tengan retinopatía deberían valorarse cuidadosamente para descartar otras causas de coma. No obstante, aun así deberían seguir siendo tratados de malaria cerebral, porque un gran conjunto de evidencias sugiere que, incluso en estos niños, *P. falciparum* contribuye a su estado comatoso. El tratamiento de la malaria cerebral al margen de los medicamentos contra la malaria es en gran medida de soporte, e incluye la evaluación y el tratamiento de las crisis y la hipoglucemia. Estudios que han utilizado RM para valorar a los niños con malaria cerebral han documentado que el edema cerebral con aumento de la presión intracraneal es la principal causa de muerte en estos pacientes; sin embargo, el tratamiento con manitol y corticoides no ha mejorado los resultados en estos niños.

La **dificultad respiratoria** es un indicador de mal pronóstico en la malaria grave y parece ser debida a la **acidosis metabólica**, en lugar de la enfermedad pulmonar intrínseca. Hasta la fecha, no se han descrito tratamientos útiles para el tratamiento de la acidosis metabólica en niños con malaria grave y los protocolos primarios frente a la malaria parecen ser la forma más efectiva de manejar la acidosis.

Las **convulsiones** son una complicación común de la malaria grave, especialmente en la malaria cerebral. Las benzodiazepinas son el tratamiento de primera elección para las crisis, y el diazepam intrarrectal se ha utilizado con éxito en niños con malaria y convulsiones. Muchas crisis se resuelven con una sola dosis de diazepam. Para las convulsiones persistentes, el fenobarbital o la fenitoína son los medicamentos que se utilizan habitualmente. La fenitoína puede ser preferible para el tratamiento de convulsiones, sobre todo en hospitales o clínicas donde el soporte ventilatorio no está disponible. Sin embargo, no se han realizado ensayos comparativos entre los dos fármacos, y la fenitoína es considerablemente más costosa que el fenobarbital. Actualmente no se recomiendan fármacos para la profilaxis de las convulsiones en los niños con malaria grave. En un estudio importante sobre niños con malaria grave, la profilaxis con fenobarbital disminuyó la actividad epileptógena, pero aumentó la mortalidad, probablemente debido a la depresión respiratoria asociada al fenobarbital, que pudo haber sido exacerbada por el tratamiento con benzodiazepinas.

La **hipoglucemia** es una complicación propia de los niños, de las embarazadas y de los pacientes tratados con quinina. Pueden presentar una disminución del nivel de consciencia que en ocasiones se confunde con paludismo cerebral. Ante cualquier niño con alteración de la consciencia y malaria se debe determinar el nivel de glucosa, y si no se dispone de medidores de glucosa, se administrará un bolo de dextrosa de forma empírica. La hipoglucemia se asocia con mayor mortalidad y con secuelas neurológicas.

El **colapso circulatorio (malaria algida)** es una complicación rara que se manifiesta como hipotensión, hipotermia, pulso débil y rápido, respiración superficial, palidez y colapso vascular. Lo más probable es que esté provocado por una sobreinfección bacteriana, ya que hasta el 15% de los niños en áreas endémicas con malaria grave pueden tener bacteriemia de modo concomitante. La muerte puede producirse en horas. En todos los niños con malaria grave e hipotensión o hipoperfusión debe realizarse un cultivo de sangre e iniciar empíricamente tratamiento para sepsis bacteriana.

El **deterioro cognitivo a largo plazo** aparece en el 25% de los niños con malaria cerebral y se produce también en niños con episodios repetidos de la enfermedad sin complicaciones. La prevención de ataques en estos niños mejora el nivel formativo.

El **síndrome de esplenomegalia tropical** es una complicación crónica de la malaria por *P. falciparum* en el que la esplenomegalia masiva persiste después del tratamiento de la infección aguda. Los criterios principales son esplenomegalia (más de 10 cm), IgM superior a dos veces el valor normal, altas concentraciones de anticuerpos frente al antígeno de *P. falciparum* en

estadio sanguíneo y una respuesta clínica a los fármacos antipalúdicos. Este síndrome se da exclusivamente en niños en áreas endémicas con exposiciones repetidas, y se cree que está provocado por una respuesta inmune alterada frente a los antígenos de *P. falciparum*. La profilaxis prolongada contra la malaria (por lo menos durante 1 año, principalmente con cloroquina, quinina o mefloquina) es necesaria para el tratamiento de este síndrome si el niño permanece en un área endémica de malaria. Con la profilaxis antipalúdica, el tamaño del bazo disminuye progresivamente, pero a menudo aumenta de nuevo si la profilaxis se detiene.

Otras complicaciones en niños incluyen **daño renal agudo e ictericia**, que se asocia con un peor pronóstico y postración. Muchos casos de la bibliografía demuestran que aunque en niños con malaria grave es rara una insuficiencia renal que requiera diálisis, es frecuente el daño renal agudo que se asocia con un incremento en la mortalidad. La **postración** se define como la incapacidad para permanecer sentado, de pie o comer sin ayuda, en ausencia de alteración del nivel de consciencia. La postración también se ha asociado con un aumento de la mortalidad en algunos estudios, pero la fisiopatología de este proceso no está bien comprendida. Complicaciones poco frecuentes son la hemoglobinuria, el sangrado anómalo y el edema pulmonar. Hay que subrayar que el edema de pulmón es más frecuente en adolescentes que en adultos.

PREVENCIÓN

La prevención de la malaria consiste en la reducción de la exposición a mosquitos infectados y en la quimioprofilaxis. La información más precisa y exacta acerca de las regiones del mundo donde existe riesgo de contraer la enferme-

dad y sobre las resistencias se puede obtener en los departamentos de salud locales y estatales o en el CDC, o consultando la guía *Health Information for International Travel*, publicada por el Public Health Service de Estados Unidos.

Los que viajen a áreas endémicas deben permanecer en las zonas controladas desde el crepúsculo hasta el amanecer, cuando el riesgo de transmisión es más alto. Deben dormir bajo mosquiteras tratadas con permetrina y pulverizar insecticidas en el interior al anochecer. Durante el día deben vestir con ropa que cubra los brazos y las piernas, metiendo los pantalones por dentro de las botas o zapatos. Se debe aplicar repelente de mosquitos a la ropa fina y a la piel no cubierta por ropa a base de aplicaciones repetidas como indiquen las instrucciones del repelente y al menos cada 4 horas. Los niños nunca deben salir al exterior desde el crepúsculo hasta el amanecer, pero si existiese riesgo de exposición, se debe aplicar N-dietil-3-metilbenzamida (DEET) en solución al 25-35% (no mayor del 40%) en las áreas expuestas, excepto los ojos, la boca y las manos. Las manos se excluyen porque suelen llevarse a la boca. El DEET se lavará posteriormente de la piel del niño en cuanto este entre en la vivienda. La Asociación Americana de Pediatría recomienda evitar las soluciones de DEET en niños menores de 2 meses. Los efectos secundarios del DEET son erupción cutánea, encefalopatía tóxica y convulsiones, pero estas complicaciones casi siempre se deben a la aplicación inadecuada de altas dosis de DEET. La **picaridina** es un repelente alternativo que en ocasiones se tolera mejor. Incluso con estas precauciones se debe llevar inmediatamente al niño al médico si enferma durante el viaje.

La quimioprofilaxis es necesaria para todos los que viajan a los trópicos e incluso para los que hayan nacido allí pero no han vuelto al lugar desde la infancia, incluyendo niños de todas las edades (tabla 314.5). Los

Tabla 314.5 Quimioprofilaxis de la malaria en niños

ÁREA	FÁRMACO	DOSIS (ORAL)	VENTAJAS	DESVENTAJAS	USO ÓPTIMO
Área resistente a cloroquina	Mefloquina ^{*†}	<10 kg: 4,6 mg base (5 mg sal)/kg/semana 10-19 kg: ¼ comp./semana 20-30 kg: ½ comp./semana 31-45 kg: ¾ comp./semana >45 kg: 1 comp./semana (228 mg base)	Una dosis semanal	Sabor amargo No existe un compuesto pediátrico Efectos secundarios: trastornos del sueño, sueños vívidos	Niños que van a áreas endémicas de malaria durante 4 semanas o más Niños que es poco probable que tomen la medicación diaria
	Doxiciclina [‡]	2 mg/kg diarios (máx. 100 mg)	Barato	No se puede administrar a niños <8 años Dosis diarias Se debe tomar con alimento o produce molestias gástricas Fotosensibilidad	Niños que viajan a la región durante menos de 4 semanas y no pueden tomar o conseguir atovacuona/proguanil
	Atovacuona/proguanil [§] (Malarone)	Comp. pediátricos: 62,5 mg de atovacuona/25 mg de proguanil Comp. adultos: 250 mg de proguanil/100 mg de proguanil 5-8 kg: comp. pediátrico una vez diaria (fuera de prospecto) 9-10 kg: comp. pediátrico una vez diaria (fuera de prospecto) 11-20 kg: 1 comp. pediátrico una vez diaria 21-30 kg: 2 comp. pediátricos una vez diaria 31-40 kg: 3 comp. pediátricos una vez diaria >40 kg: 1 comp. adulto una vez diaria	Preparado pediátrico Bien tolerado en general	Dosis diarias Caro Puede producir molestias gástricas	Niños que viajan a la región durante menos de 4 semanas
Área sensible a cloroquina	Cloroquina fosfato Los fármacos empleados en las áreas de resistencia a cloroquina se pueden emplear en las áreas sensibles	5 mg base/kg/semana (máx. 300 mg base)	Una dosis semanal Barato Bien tolerado en general	Sabor amargo No existe un compuesto pediátrico	El mejor fármaco para los niños que viajan a regiones con <i>Plasmodium falciparum</i> o <i>Plasmodium vivax</i> sensibles a cloroquina

*La cloroquina y la mefloquina deben iniciarse 1-2 semanas antes de la salida y continuarse durante 4 semanas después de la última exposición.

†Existe resistencia a la mefloquina en el oeste de Camboya y en las fronteras de Tailandia con Camboya y Birmania. Los viajeros a estas áreas deben tomar doxiciclina o atovacuona-proguanil. Véanse en el texto las precauciones sobre el uso de mefloquina.

‡La doxiciclina se debe comenzar 1-2 días antes de la salida y continuarse durante 4 semanas después de la última exposición. No utilizar en niños menores de 8 años o en mujeres embarazadas.

§La atovacuona/proguanil se debe comenzar 1-2 días antes de la salida y continuarse durante 7 días después de la última exposición. Debe tomarse con comida o una bebida láctea. No se recomienda en mujeres embarazadas, niños menores de 5 kg y mujeres que se encuentren dando lactancia a niños menores de 5 kg. Está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min).

profesionales sanitarios deben consultar la información más actualizada posible sobre patrones de resistencia antes de prescribir profilaxis a sus pacientes. Se administra cloroquina en las pocas áreas del mundo sin cepas resistentes a la cloroquina. En las zonas donde existe *P. falciparum* resistente a cloroquina, la atovacuona-proguanil, la mefloquina o la doxiciclina se pueden dar como quimioprofilaxis. La **atovacuona-proguanil** se recomienda generalmente para viajes cortos (hasta 2 semanas), ya que se debe tomar diariamente. Existen comprimidos pediátricos y son generalmente bien tolerados, aunque el sabor es a veces desagradable para los niños muy pequeños. Para viajes más largos, es preferible la **mefloquina**, ya que solo se toma una vez por semana. La mefloquina no tiene una formulación pediátrica y tiene un sabor desagradable que, por lo general, requiere que se mezcle «disfrazada» en un alimento, como el sirope de chocolate. La mefloquina no se debe administrar en niños que presenten hipersensibilidad conocida a la mefloquina, estén recibiendo fármacos cardiorríticos, tengan historia de convulsiones o ciertos trastornos psiquiátricos, o viajen a un área donde exista resistencia a la mefloquina (las fronteras de Tailandia con Birmania y Camboya, las provincias occidentales de Camboya y los estados del este de Birmania). La atovacuona-proguanil se inicia 1-2 días antes del viaje, y la mefloquina se inicia 2 semanas antes del viaje. Es importante que estas dosis sean administradas, tanto para permitir que se alcancen niveles terapéuticos de los fármacos como para estar seguro de que los fármacos son tolerados. La **doxiciclina** es una alternativa para los niños mayores de 8 años de edad. Se debe dar todos los días y debe administrarse con alimentos. Los efectos secundarios de la doxiciclina son las infecciones vaginales por levaduras y la fotosensibilidad. La **primaquina** es una opción para la profilaxis diaria en niños que no toleran ninguna otra alternativa, pero se debería administrar tras consultar con un especialista en medicina de viajes si fuera necesario, y en todos los niños se debería descartar una deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa antes de prescribir este fármaco, que está contraindicado en los niños que la presentan. Se puede plantear la provisión de medicamentos para el autotratamiento en personas que se niegan a tomar la profilaxis o que se vayan a encontrar en zonas muy remotas donde el acceso a la atención médica sea difícil. La provisión de medicamentos para el autotratamiento de la malaria debe hacerse consultando con un especialista en medicina de viajes, y la medicación siempre debería ser diferente a la utilizada para la profilaxis.

Actualmente, se encuentran en marcha numerosos esfuerzos para prevenir la malaria en países con malaria endémica. Algunos han tenido un gran éxito y han dado lugar a una disminución significativa en la incidencia de malaria en muchos países de África, Asia y América del Sur en la última década. Estas intervenciones incluyen el uso de mosquiteras tratados con insecticida (que han disminuido la mortalidad por cualquier causa en niños menores de 5 años de edad en varias zonas altamente endémicas de malaria en aproximadamente un 20%), la fumigación de interiores con insecticidas de larga duración y el uso de la **terapia combinada con artemisinina** como tratamiento de primera línea de la malaria. La primera vacuna que posee cierto grado de eficacia contra la malaria es la **vacuna RTS,S**, que se basa en la proteína circumporozoito de *P. falciparum*. En varios ensayos clínicos, esta vacuna ha demostrado una eficacia del 17-56% frente a la malaria no complicada y del 38-50% frente a la malaria grave en los niños pequeños en zonas endémicas de malaria en periodos de hasta 48 meses después de la vacunación. Dada la eficacia relativamente baja de esta vacuna, no está claro si se empleará como parte de una estrategia combinada, que incluye las intervenciones exitosas anteriormente mencionadas. Muchas otras vacunas también se encuentran actualmente en fase de ensayo clínico, y se espera que las vacunas futuras mejoren la eficacia de la vacuna RTS,S. Actualmente no existe una vacuna lo bastante eficaz como para incluirse en la prevención de la malaria en viajeros.

El tratamiento **preventivo intermitente** durante la lactancia ha conseguido reducir con especial éxito la incidencia de malaria en el África subsahariana. La administración a los lactantes de **sulfadoxina-pirimetamina** cuando reciben la segunda y tercera dosis de la vacuna de la difteria, el toxoide tetánico y el sarampión y la tos ferina se considera relativamente eficaz y segura. El tratamiento preventivo intermitente se ha administrado también en gestantes, y tres dosis de sulfadoxina-pirimetamina han reducido la frecuencia de lactantes de bajo peso.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 315

Babesiosis (*Babesia*)

Peter J. Krause

La babesiosis es una enfermedad similar a la malaria, causada por protozoos intraeritrocitarios que son transmitidos por garrapatas de cuerpos duros (ixodes). Las manifestaciones clínicas de esta enfermedad van desde una forma subclínica hasta una forma fulminante que lleva a la muerte.

ETIOLOGÍA

Hay más de 100 especies de *Babesia* que infectan a una gran variedad de animales salvajes y domésticos por todo el mundo. Solo unas pocas especies se han descrito infectantes en seres humanos, incluidas el patógeno tipo *Babesia crassa*, *Babesia divergens*, *Babesia duncani*, *Babesia microti*, *Babesia venatorum* y *Babesia* sp. XXB/HangZhou y KO1.

EPIDEMIOLOGÍA

La *Babesia* se transmite a los seres humanos a través de los reservorios vertebrados por la especie de garrapatas *Ixodes ricinus*. *B. microti* es la causa más común de babesiosis en humanos. El reservorio principal de *B. microti* es el ratón de patas blancas, *Peromyscus leucopus*, y el vector principal es la garrapata de patas negras, *Ixodes scapularis*. *I. scapularis* también transmite el agente causal de la enfermedad de Lyme, de la anaplasmosis granulocítica humana, la *Borrelia miyamotoi*, el agente de la ehrlichiosis tipo *Ehrlichia muris* y el virus Powassan, y puede transmitir simultáneamente dos o más microorganismos. El ciervo de cola blanca (*Odocoileus virginianus*) sirve como huésped sobre el cual se alimentan las garrapatas adultas, pero no es un reservorio competente. La babesiosis puede transmitirse a través de transfusiones sanguíneas, y *B. microti* es la que más frecuentemente se ha descrito como agente microbiano transmitido en Estados Unidos. La babesiosis rara vez se adquiere por vía transplacentaria.

La infección en seres humanos por *B. microti* es endémica (la mayor parte de los casos se producen en junio, julio y agosto) en el noreste y en la zona superior del medio oeste de Estados Unidos ([fig. 315.1](#)). *B. duncani* infecta a seres humanos a lo largo de la costa norte del Pacífico. Se han descrito infecciones tipo *B. divergens* en Kentucky, Misuri y Washington. En Europa, se dan casos esporádicos causados por *B. divergens*, *B. microti* y *B. venatorum*. En Asia, *B. venatorum* es endémica en el noreste de China. Se han descrito casos de infección por *B. microti* en Taiwán, China continental y Japón. En China se han documentado casos de *Babesia crassa* y *Babesia* sp. XXB/HangZhou y de KO1 en Corea. Los casos de babesiosis humana también han sido descritos en África, Australia y América del Sur.

En determinadas zonas y en ciertos años de elevada transmisión, la babesiosis constituye una importante carga de salud pública. En la isla de Nantucket se declararon hasta 280 casos por cada 100.000 habitantes, por lo que la carga de enfermedad de esta comunidad se sitúa en una categoría calificada como «moderadamente frecuente», similar a la gonorrea. Tasas de incidencia similares se han descrito en otros lugares de la costa sur de Nueva Inglaterra.

PATOGENIA

La patogenia de la babesiosis humana no se conoce bien. La lisis de los eritrocitos infectados con la anemia resultante y la producción excesiva de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral y la interleucina 1, probablemente expliquen la mayor parte de las manifestaciones clínicas y complicaciones de la enfermedad. El bazo desempeña un papel importante en el aclaramiento de la parasitemia, al igual que las células T y B, macrófagos, polimorfonucleares, citocinas, anticuerpos y complemento.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La babesiosis presenta unas manifestaciones clínicas que van desde la infección subclínica hasta la infección fulminante fatal. En los casos clínicamente evidentes, los síntomas comienzan tras un periodo de incubación de 1-9 semanas desde la picadura de la garrapata o de 1 semana y 6 meses después de la transfusión. Los síntomas característicos de la enfermedad moderada a grave comprenden fiebre intermitente de hasta 40 °C, acompañada por una combinación variable de escalofríos, sudoración, mialgia y cefalea.

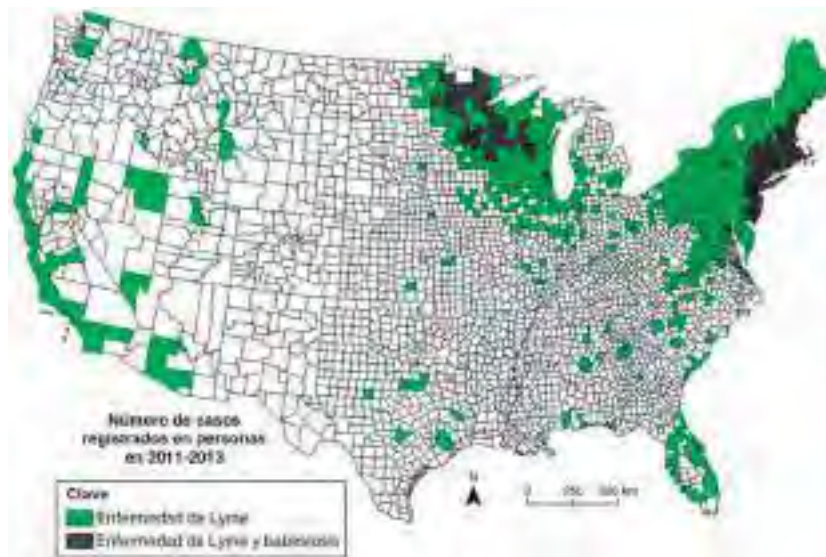


Fig. 315.1 Número de casos de babesiosis emergente en zonas endémicas para la enfermedad de Lyme. Este es un mapa basado en los datos obtenidos de los Centros de Control y Prevención de las Enfermedades que recoge los condados que han registrado casos de enfermedad de Lyme y/o babesiosis desde 2011 a 2013. Los condados con 3 o más casos de enfermedad de Lyme pero menos de 3 casos de babesiosis están representados en color verde. Los condados con 3 o más casos de enfermedad de Lyme y 3 o más casos de babesiosis están en color gris. Ningún condado registró 3 o más casos de babesiosis pero menos de 3 de enfermedad de Lyme. (Adaptada de Diuk-Wasser M, Vannier E, Krause PJ: Coinfection by *Ixodes* tick-borne pathogens: ecological, epidemiological, and clinical consequences, Trends Parasitol 32:30-42, 2016.)

Con menos frecuencia aparecen artralgia, dolor faríngeo, dolor abdominal, náuseas, vómitos, labilidad emocional, hiperestesia, inyección conjuntival, fotofobia, pérdida de peso y tos no productiva. Los hallazgos de la exploración física son mínimos; en general solo se objetiva fiebre. En ocasiones se han observado esplenomegalia y/o hepatomegalia, pero el exantema cutáneo es infrecuente. Los hallazgos alterados en las pruebas complementarias incluyen anemia hemolítica moderadamente grave, aumento del recuento de reticulocitos, trombocitopenia, proteinuria y elevación de la bilirrubina, de la urea y de la creatinina. El recuento leucocitario es normal o discretamente bajo, con aumento de las formas en banda, a menudo con neutropenia. Entre las complicaciones se incluyen fallo respiratorio, coagulación intravascular diseminada, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, coma y muerte. Los síntomas de babesiosis suelen durar 1-2 semanas, con un periodo de recuperación prolongado que en los huéspedes muy inmunodeprimidos puede llegar hasta el año experimentando una infección recurrente. Dentro de estos pacientes se encuentran aquellos con cáncer, asplenia, que reciben tratamiento inmunosupresor o pacientes con VIH/SIDA, aunque se les administraran múltiples ciclos de tratamiento frente a las babesias. Más de un 20% de estos pacientes muere, mientras que el resto se cura después de un promedio de 3 meses (1-24 meses) de tratamiento específico.

Entre los **factores de riesgo de enfermedad grave** se encuentra la edad avanzada, neonatos prematuros, la asplenia anatómica o funcional, tumores malignos concomitantes o infección por VIH/SIDA, los fármacos inmunosupresores y la adquisición de la infección a través de una transfusión de sangre o de un trasplante de órganos. La concurrencia de babesiosis y enfermedad de Lyme se da en un 3-11% de los pacientes, dependiendo de la localización en Estados Unidos. En los niños puede producirse una babesiosis de moderada a grave, pero generalmente la infección es menos grave que en los adultos. Alrededor de la mitad de los niños infectados están asintomáticos o presentan síntomas mínimos. Los neonatos pueden desarrollar una enfermedad grave y habitualmente adquieren la infección por transfusión sanguínea.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de *B. microti* se confirma mediante la identificación microscópica de los parásitos en un frotis de sangre con tinción de Giemsa o Wright. Las parasitemias pueden ser extremadamente bajas, sobre todo en las primeras etapas de la enfermedad. Se pueden examinar extensiones gruesas de sangre, pero los organismos pueden confundirse con precipitados de la tinción o cuerpos de inclusión férricos. La reacción en cadena de la polimerasa es una prueba sensible y específica para la detección de ADN de *Babesia*, y puede utilizarse además de o en lugar de los frotis para confirmar el diagnóstico. La subinoculación de la sangre en hámsteres o jerbos y el

cultivo *in vitro* son técnicas muy especializadas que solo se realizan en laboratorios con experiencia. Las pruebas serológicas son útiles, en especial para el diagnóstico de la infección por *B. microti*. El análisis serológico con inmunofluorescencia indirecta para anticuerpos de tipo inmunoglobulina G y M es sensible y específico, y generalmente puede confirmar el diagnóstico de babesiosis, aunque puede reflejar más una infección pasada que un proceso agudo. El diagnóstico se realiza de un modo más fiable en pacientes que han vivido o viajado a una zona donde la babesiosis es endémica, que han experimentado síntomas similares a los de una infección vírica y en los que se identifican parásitos en frotis sanguíneos o con pruebas de amplificación de ADN de *Babesia* en sangre y con anticuerpos en suero. La seropositividad aislada es poco fiable para diagnosticar una infección activa por babesias.

TRATAMIENTO

La combinación de **clindamicina** (7-10 mg/kg cada 6-8 horas [aumentar hasta un máximo de 600 mg por dosis] intravenoso u oral) y **quinina** (8 mg/kg cada 8 horas [aumentar hasta un máximo de 650 mg por dosis] oral) durante 7-10 días fue la primera terapia combinada efectiva para el tratamiento de la babesiosis. Sin embargo, las reacciones adversas son comunes, especialmente acúfenos y malestar abdominal. La combinación de **atovacuona** (20 mg/kg cada 12 horas [aumentar hasta un máximo de 750 mg por dosis] oral) y **azitromicina** (10 mg/kg en dosis única el primer día [aumentar hasta un máximo de 500 mg por dosis] y posteriormente 5 mg/kg una vez al día [aumentar hasta un máximo de 250 mg por dosis] oral) durante 7-10 días es tan efectiva como la clindamicina y la quinina, pero con menos efectos adversos. Se ha empleado la combinación de atovacuona y azitromicina con éxito para tratar la babesiosis en niños, y deben ser consideradas para su uso inicial en niños que experimentan una infección. La combinación de clindamicina con quinina es una alternativa de elección. El fracaso del tratamiento con clindamicina y quinina, y con atovacuona y azitromicina, puede darse en huéspedes muy inmunocomprometidos. Lo recomendado en estos casos es consultar con un experto en enfermedades infecciosas. Las exanguinotransfusiones pueden hacer descender la parasitemia rápidamente y limpiar los productos tóxicos secundarios de la infección. Las exanguinotransfusiones parciales o completas están recomendadas en niños con una parasitemia de alto grado (del 10% o más), anemia grave (hemoglobina menor de 10 g/dl) o compromiso pulmonar, renal o hepático.

PRONÓSTICO

En algunas áreas altamente endémicas se observa a menudo enfermedad moderada a grave. En un estudio retrospectivo de 136 casos en Nueva York se estimó un índice de mortalidad del 5%, pero puede ser hasta del 21% en huéspedes inmunocomprometidos que hayan adquirido la infección después de una transfusión de sangre. A veces la inmunidad es incompleta, ya

que existen bajos niveles de parasitemia asintomática que persisten hasta 26 meses después de la resolución de los síntomas o formas recidivantes de la enfermedad sintomática en huéspedes inmunocomprometidos.

PREVENCIÓN

La babesiosis se puede prevenir evitando las áreas donde habitan garrapatas, ciervos y ratones. Se recomienda utilizar ropa que cubra la parte inferior del cuerpo impregnada con dietiltolamida (DEET), dimetilftalato o permetrina (Permanone) a los que viajen a las zonas con abundante vegetación dentro de las áreas endémicas. El DEET debe ser aplicado directamente sobre la piel. Se deben buscar garrapatas para retirarlas utilizando pinzas. Los posibles donantes de sangre con antecedentes de babesiosis se excluyen de los programas de transfusión para evitar los casos relacionados con transfusiones.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 316

Toxoplasmosis (*Toxoplasma gondii*)

Rima McLeod y Kenneth M. Boyer

Toxoplasma gondii es un protozoo apicompleja, intracelular, obligado, adquirido por vía oral, transplacentaria o, raras veces, por vía parenteral en un accidente de laboratorio, por vía transfusional o a partir de un órgano trasplantado. En los niños inmunológicamente normales, la infección aguda adquirida puede ser o no reconocible, causar linfadenopatía o afectar a prácticamente cualquier órgano. Una vez adquiridos, los organismos latentes enquistados persisten durante toda la vida del huésped. En las personas inmunocomprometidas, tanto la adquisición inicial como la reactivación de organismos latentes suelen originar signos y síntomas relacionados con el sistema nervioso central (SNC) y pueden producir una enfermedad sistémica, como en los trasplantados de médula ósea. Si no se trata, la infección congénita causa a menudo signos o síntomas en el periodo perinatal o más adelante en la vida del niño, la mayor parte de las veces coriorretinitis y lesiones del SNC. También pueden darse otras manifestaciones, como crecimiento intrauterino retardado, prematuridad, bajo peso para la edad gestacional, déficits motores y cognitivos, fiebre, adenopatías, erupciones cutáneas, pérdida de audición, neumonitis, hepatitis, trombocitopenia y cambios inflamatorios en el líquido cefalorraquídeo (LCR). La toxoplasmosis congénita no diagnosticada en niños con infección por VIH puede ser fulminante.

ETIOLOGÍA

Toxoplasma gondii es un protozoo coccidio que se multiplica únicamente en células vivas. Desciende de un antiguo parásito extracelular, de vida libre, unicelular, llamado *Colpodella*, con el que comparte algunas características ultraestructurales. Los taquizoítos, la forma patógena en las infecciones activas, son ovales o con forma de media luna y miden 2-4 por 4-7 μm . Los quistes tisulares, que miden 10-100 μm de diámetro, pueden contener miles de parásitos latentes denominados **bradizoítos** y pueden permanecer en los tejidos, especialmente en el SNC y el músculo esquelético y cardíaco, durante toda la vida del huésped. *Toxoplasma* puede multiplicarse en todos los tejidos de mamíferos y de aves.

Los **ooquistes**, otra forma del parásito, se forman en el intestino del gato. Los gatos no inmunes recién infectados y otras especies de felinos son los hospedadores definitivos de *T. gondii*, dentro de los cuales se producen intercambios genéticos durante el ciclo sexual. Se transmite a los gatos mediante la ingesta de carne infectada que contiene bradizoítos enquistados o mediante la ingesta de ooquistes excretados por otros gatos recién infectados. Los parásitos se multiplican mediante ciclos esquizogónicos y gametogónicos en el epitelio del íleon distal del intestino del gato. Se excretan ooquistes que contienen dos esporozoítos y, en condiciones adecuadas de temperatura y humedad, cada esporozoísta madura para dar cuatro

esporozoítos. Durante aproximadamente 2 semanas, el gato excreta 10^5 - 10^7 ooquistes/día, los cuales pueden ser viables durante más de 1 año en un ambiente favorable. Los ooquistes esporulan 1-5 días tras la excreción y se transforman en infecciosos. Se destruyen con la desecación o la ebullición, pero no con la exposición a la lejía. Se han aislado ooquistes en la tierra y en la arena frecuentada por gatos y se han asociado algunos brotes con la contaminación del agua y la comida. Los ooquistes y los quistes tisulares son fuente de infección en animales y en humanos (fig. 316.1A y B). Existen tipos definidos desde un punto de vista genético de *T. gondii* que tienen diferente virulencia en los ratones (y quizá en humanos) y que forman un número distinto de quistes en el cerebro de ratones exogámicos. En Estados Unidos hay cuatro líneas clonales predominantes, llamadas **tipos I, II, III y IV** (haplogrupo XII), además de unos tipos recombinantes atípicos (fig. 316.1C). Existe un tipo clonal predominante (tipo II) en Francia, Austria y Polonia, y parásitos no arquetípicos en Brasil, Guyana, Guayana Francesa y América Central (fig. 316.1D). Los principales factores de virulencia son las moléculas secretadas que difieren entre las distintas líneas genéticas denominadas **cepas** (fig. 316.1E).

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por *Toxoplasma* es ubicua en animales y es una de las infecciones latentes más frecuentes en humanos en todo el mundo, infectando y permaneciendo en aproximadamente 2 mil millones de personas. La incidencia varía considerablemente entre humanos y animales en las distintas áreas geográficas. En muchas regiones del mundo, aproximadamente un 3-35% del ganado porcino, un 7-60% del ovino y un 0-9% del vacuno contienen *T. gondii*. Se detectan títulos significativos de anticuerpos en un 50-80% de los residentes de algunas zonas geográficas como Francia, Brasil y Centroamérica, y en menos del 5% en otras áreas. Se estima que la prevalencia actual en Estados Unidos es del 10%, pero varía según las diferencias demográficas. Por ejemplo, en un estudio del condado de Lancaster, la prevalencia en las mujeres embarazadas en una comunidad amish fue del 50%. Parece que la prevalencia de infección es más alta en los climas cálidos y húmedos. Los parásitos distintos del tipo genético II son más frecuentes en las madres de lactantes con infección congénita en los climas cálidos y húmedos del sur, en áreas rurales de bajo nivel socioeconómico y en lugares de Estados Unidos de etnia hispana. Estos parásitos no tipo II se asocian más a menudo con partos prematuros e infecciones congénitas graves en Estados Unidos.

Los niños mayores y los adultos normalmente adquieren la infección por vía oral al ingerir carne poco hecha o cruda que contiene quistes o alimentos (p. ej., ensaladas verdes), u otros materiales contaminados con ooquistes procedentes de gatos con infección aguda. Al congelar la carne a -20°C o calentarla hasta 66°C , los quistes dejan de ser infecciosos. Se han producido brotes de infección aguda en familias, en reuniones sociales y en restaurantes en los que se ha consumido el mismo alimento infectado. No se tiene constancia de que *Toxoplasma* se transmita de persona a persona, excepto durante la infección transplacentaria de madre a feto y, rara vez, por trasplante de órganos o transfusión sanguínea. Se ha descrito la presencia de *T. gondii* en la próstata y en el espermatozoides de animales pero no se ha demostrado la transmisión sexual entre personas.

Ha habido receptores de trasplantes seronegativos que, al recibir un órgano o médula ósea de un donante seropositivo, han experimentado una enfermedad con riesgo vital que ha requerido tratamiento. Los receptores seropositivos que han recibido un órgano infectado pueden presentar un aumento de los títulos serológicos sin enfermedad asociada. Los accidentes de laboratorio han provocado infecciones e incluso muertes.

Toxoplasmosis congénita

La transmisión al feto se produce cuando una madre inmunológicamente normal adquiere la infección primaria durante la gestación. La transmisión congénita desde madres infectadas antes del embarazo es extremadamente rara, excepto en el caso de mujeres inmunocomprometidas crónicamente. En Estados Unidos, la incidencia de infección congénita varía desde 1 de cada 1.000 hasta 1 de cada 8.000 nacidos vivos. Se estima que 15 millones de personas viven en el mundo con una toxoplasmosis congénita. La incidencia de infección en una población de mujeres embarazadas depende del riesgo general de infección en esa localización específica y de la proporción de población que no estaba previamente infectada.

PATOGENIA

Los niños y los adultos adquieren *T. gondii* al ingerir alimentos que contienen quistes o que están contaminados con ooquistes, en general debido a gatos con infección aguda. Los ooquistes también pueden ser transportados hasta los alimentos por las moscas y las cucarachas. Cuando se ingiere el parásito,

los quistes liberan los bradizoítos o los ooquistes liberan esporozoítos. Posteriormente, estos organismos entran dentro de las células gastrointestinales, donde se multiplican, rompen las células, infectan las células contiguas, penetran en los linfáticos y se diseminan por vía hematogena en todo el cuerpo. Los **taquizoítos** proliferan, produciendo focos de necrosis rodeados por una reacción celular. Con el desarrollo de una respuesta inmunitaria normal (tanto humoral como celular), los taquizoítos desaparecen de los tejidos. En personas inmunológicamente deficientes, y también en algunas inmunológicamente normales en apariencia, la infección aguda progresa y origina, en ocasiones, una enfermedad que puede llegar a ser letal, como neumonitis, miocarditis o encefalitis.

Durante la infección aguda por *T. gondii* es habitual que se produzcan alteraciones de las poblaciones de linfocitos T, como linfocitosis, aumento de la cifra de CD8⁺ y disminución del índice CD4⁺:CD8⁺. Los cambios característicos en el ganglio linfático comprenden una hiperplasia folicular reactiva con acúmulos irregulares de histiocitos epiteloides que invaden y borran los márgenes de los centros germinales, y distensión focal de los sinusoides con células monocíticas. La ausencia de células CD4⁺ en los enfermos con SIDA puede contribuir a las manifestaciones graves de la toxoplasmosis.

Los quistes se forman rápidamente, en apenas 7 días después de la infección, y permanecen durante toda la vida del huésped. Durante la infección latente producen una pequeña o nula respuesta inflamatoria, pero causan una enfermedad por recrudescencia en los pacientes inmunocomprometidos. La **coriorretinitis por recrudescencia** se produce en niños con infección posnatal y en niños mayores y en adultos que adquirieron la infección congénitamente. Las genéticas del parásito y del huésped condicionan el pronóstico.

Toxoplasmosis congénita

Cuando la madre adquiere la infección durante la gestación, los organismos pueden diseminarse por vía hematogena a la placenta. La infección puede transmitirse al feto por vía transplacentaria o durante el parto vaginal. En las infecciones maternas no tratadas adquiridas durante el primer trimestre, aproximadamente un 17% de los fetos se infectan, y en general presentan una enfermedad grave. En los casos adquiridos en el tercer trimestre, se infectan aproximadamente un 65% de los fetos, en general con una enfermedad que es más leve o insignificante al nacer. Las diferencias en las tasas de transmisión y en las consecuencias se deben, probablemente, al flujo sanguíneo placentario, a la virulencia, al inóculo de *T. gondii* y a la capacidad inmunológica de la madre y el feto para limitar la parasitemia.

El examen de la placenta de los recién nacidos infectados puede mostrar inflamación crónica y quistes. Se pueden observar taquizoítos con las tinciones de Wright o Giemsa, pero como mejor se detectan es con la técnica de la inmunoperoxidasa. Los quistes tisulares se tiñen bien con el reactivo de Schiff y con tinción de plata, así como con la técnica de la inmunoperoxidasa. En muchos tejidos, especialmente el SNC, coroides y retina, corazón, pulmones, músculo esquelético, hígado y bazo, puede haber áreas extensas o microscópicas de necrosis. En el cerebro se producen áreas de calcificación.

Casi todos los individuos con infección congénita no tratada manifiestan signos o síntomas de infección, como coriorretinitis, antes de la adolescencia. Algunos lactantes con enfermedad grave parecen presentar anergia celular antígeno-específica frente a *Toxoplasma*, hecho que puede ser importante en la patogenia de la enfermedad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones de la infección primaria por *T. gondii* son muy variadas y están influidas principalmente por la inmunocompetencia del huésped. Puede no haber signos ni síntomas de enfermedad grave. La reactivación

de una toxoplasmosis congénita previamente asintomática se suele poner de manifiesto como toxoplasmosis ocular.

Toxoplasmosis adquirida

Los **niños inmunológicamente normales** que adquieren la infección después del nacimiento no presentan generalmente ningún síntoma clínicamente reconocible. Cuando tienen manifestaciones clínicas, estas pueden incluir prácticamente cualquier combinación de fiebre, rigidez de nuca, mialgias, artralgias, erupción maculopapular que respeta las palmas y las plantas, adenopatías localizadas o generalizadas, hepatomegalia, hepatitis, linfocitosis reactiva, meningitis, absceso cerebral, encefalitis, confusión, malestar, neumonía, polimiositis, pericarditis, derrame pericárdico y miocarditis. La **coriorretinitis** se estima que aparece aproximadamente en un 1% de los casos en Estados Unidos y en el 20% de los casos en epidemias en Brasil 2 años después de la infección. Aproximadamente un 10% de las madres de lactantes con infección congénita también presenta lesiones oculares en las exploraciones oftalmoscópicas indirectas con el ojo dilatado. No es posible distinguir las lesiones coriorretinianas adquiridas de la infección congénita de infección según el aspecto. En algunas áreas de Brasil, un 80% de la población está infectada y un 20% de esta tiene afectación retiniana con un 50% en las personas de más de 50 años. Los síntomas oculares pueden estar presentes unos pocos días o persistir durante meses.

La manifestación más frecuente de la toxoplasmosis aguda adquirida es el aumento de tamaño de uno o de unos pocos ganglios linfáticos cervicales. Los casos de **linfadenopatía toxoplásmica** son similares a los de mononucleosis infecciosa, a los de enfermedad de Hodgkin o a otras linfadenopatías (v. cap. 517). Los ganglios linfáticos pectorales, mediastínicos, mesentéricos y retroperitoneales pueden estar afectados. La afectación de los ganglios intraabdominales puede asociarse con fiebre, simulando una apendicitis. Los ganglios pueden ser dolorosos, pero no supuran. La linfadenopatía puede aumentar y disminuir durante un periodo de 1-2 años. Sin embargo, casi todos los pacientes con linfadenopatía se recuperan espontáneamente sin tratamiento. Es poco habitual encontrar afectación orgánica relevante en las personas inmunológicamente normales, aunque algunos pacientes han padecido morbilidad significativa, incluidos unos pocos casos de encefalitis, abscesos cerebrales, hepatitis, miocarditis, pericarditis y polimiositis. En personas que han adquirido *T. gondii* en torno al río Maroni, un afluente del Amazonas en Guyana, se ha visto un cuadro con afectación multivisceral y fiebre potencialmente mortal.

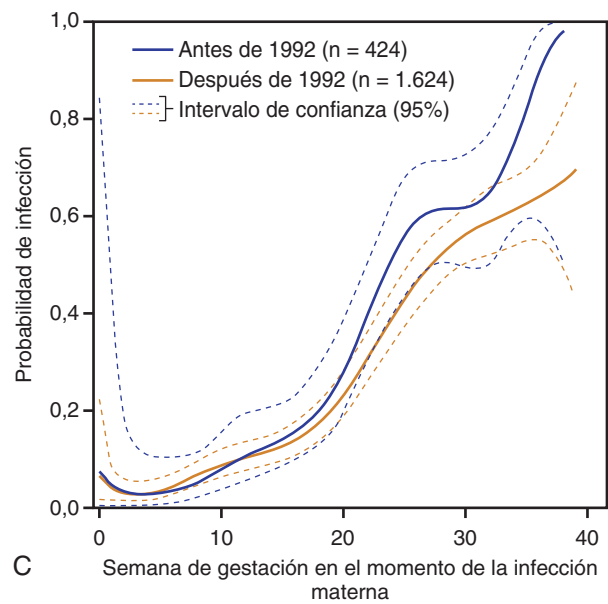
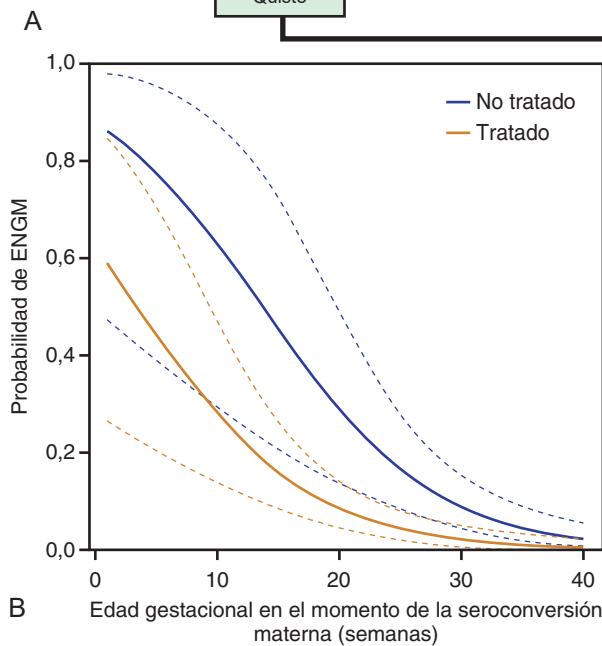
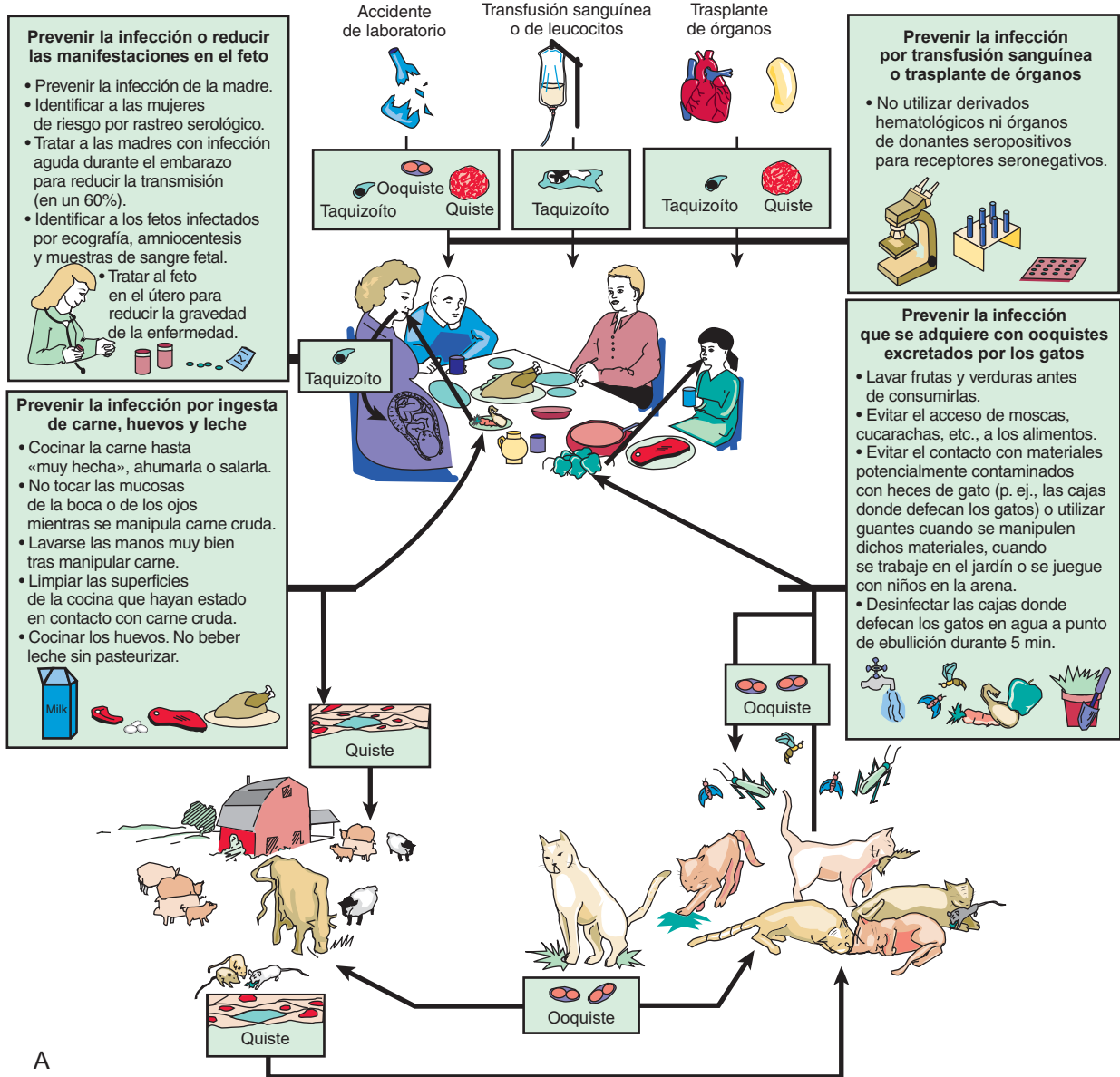
Toxoplasmosis ocular

Se estima que *T. gondii* es la causa del 35% de los casos de **coriorretinitis** en Estados Unidos y en Europa occidental (fig. 316.2). En Brasil, son habituales las lesiones retinianas por *T. gondii*. Las manifestaciones clínicas comprenden visión borrosa, miodesopsias, fotofobia, epífora y, si está afectada la mácula, pérdida de la visión central. Los signos oculares en la toxoplasmosis congénita también incluyen estrabismo, microftalmía, microcornea, cataratas, anisometropía, nistagmo, glaucoma, neuritis óptica y atrofia óptica. Son habituales los episodios recurrentes, pero no se han definido los factores precipitantes. La enfermedad activa recidivante se produce principalmente en la edad de inicio de la escuela y durante la adolescencia. De forma anecdótica, el estrés o los traumatismos parecen precipitar los síntomas. Las recaídas son más frecuentes en el momento de adquirir la infección, y el tratamiento consigue resolver la actividad.

Inmunocomprometidos

En niños mayores **inmunocomprometidos** por SIDA, neoplasias, tratamiento con citotóxicos o corticoides, o fármacos inmunosupresores

Fig. 316.1 El parásito: ciclo de vida de *Toxoplasma*, ancestro, ultraestructura, estadios del ciclo de vida que afectan a las personas, variables genéticas y seroprevalencia global. **A**, Ciclo vital de *Toxoplasma gondii* y prevención de la toxoplasmosis por interrupción de la transmisión al ser humano. **B**, Riesgo de enfermedad neurológica grave o muerte (ENGm) en niños con toxoplasmosis congénita (TC) de acuerdo con el tratamiento antes del parto. La probabilidad de ENGm de acuerdo con la edad gestacional imputada en el momento de la seroconversión y un intervalo creíble bayesiano (95%). Las líneas discontinuas indican embarazos tratados; las líneas completas embarazos no tratados. (La ENGm es un resultado compuesto que incluye un informe pediátrico a cualquier edad de microcefalia; inserción de una derivación intraventricular; un examen neurológico y de desarrollo anómalo o sospechoso que implica la derivación a un especialista; convulsiones durante la infancia o en una edad posterior que necesiten tratamiento anticonvulsivante; dificultad visual bilateral grave [agudeza visual de Snellen igual o inferior a 6/60 en ambos ojos valorada después de los 3 años]; parálisis cerebral; o muerte por cualquier causa antes de los 2 años de edad, incluida la interrupción del embarazo [la consistencia de los hallazgos de ENGm fue chequeada a través de múltiples valoraciones].) Las secuelas neurológicas graves fueron valoradas con un seguimiento medio de 4 años, las muertes fueron valoradas a los 2 años de edad y el déficit visual bilateral grave fue incluido en el conjunto de resultados de secuelas neurológicas graves. **C**, Probabilidad de infección fetal de acuerdo con la edad gestacional en el momento de la infección maternal antes ($n = 451$) y después ($n = 1.624$) de mediados de 1992, cohorte de Lyon (1987-2008).



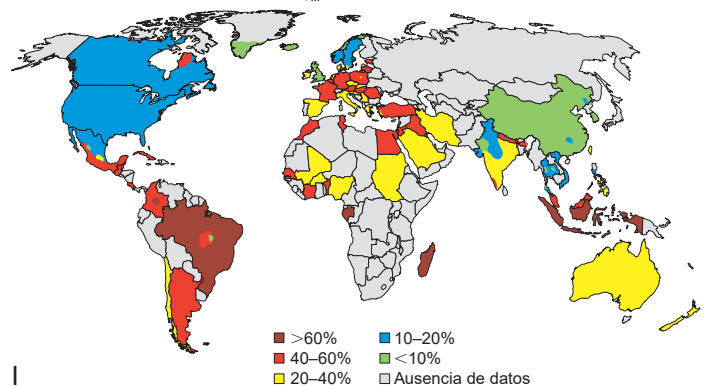
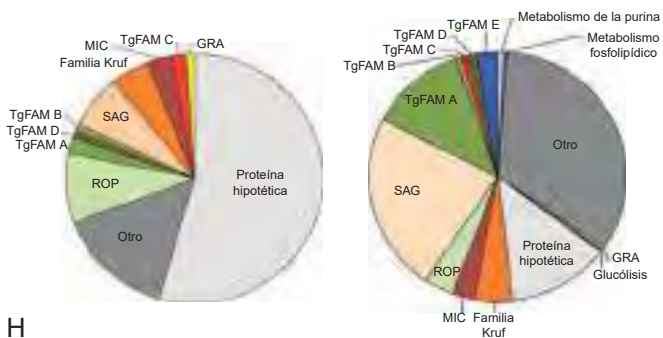
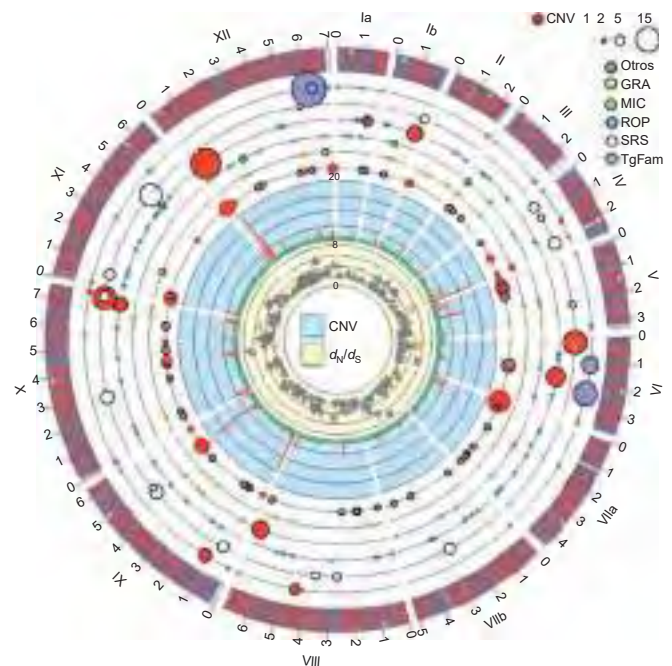
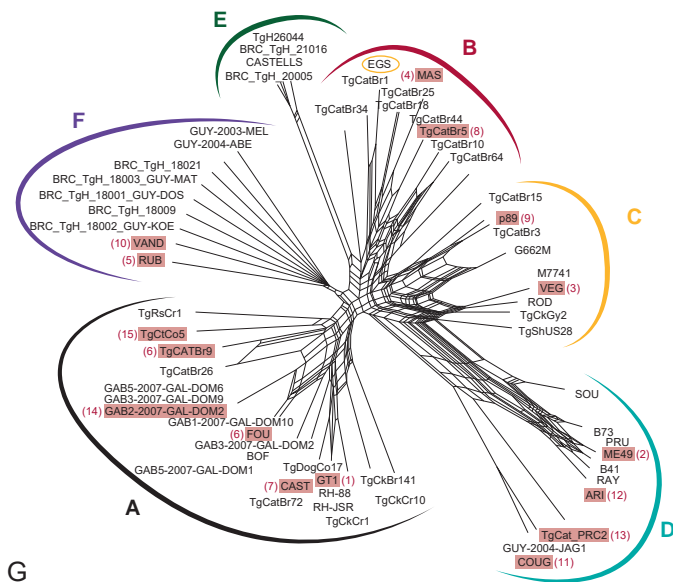
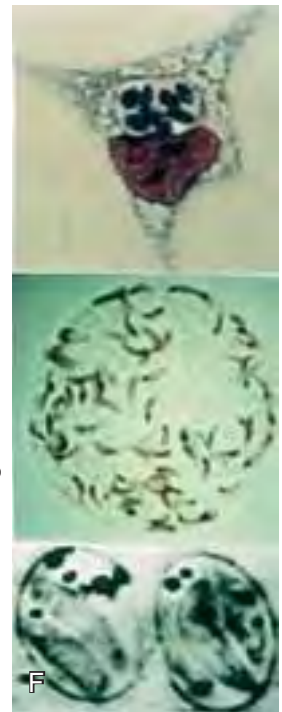
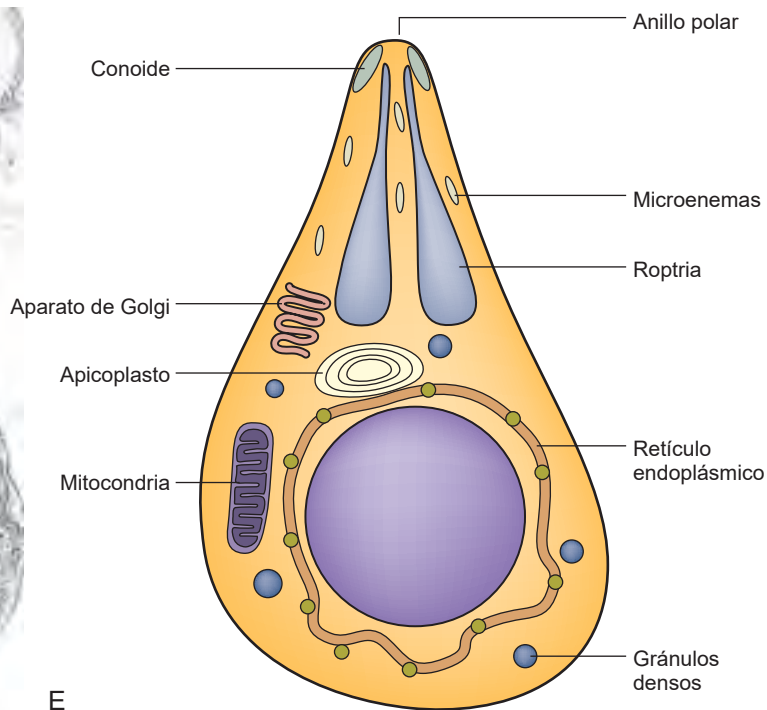
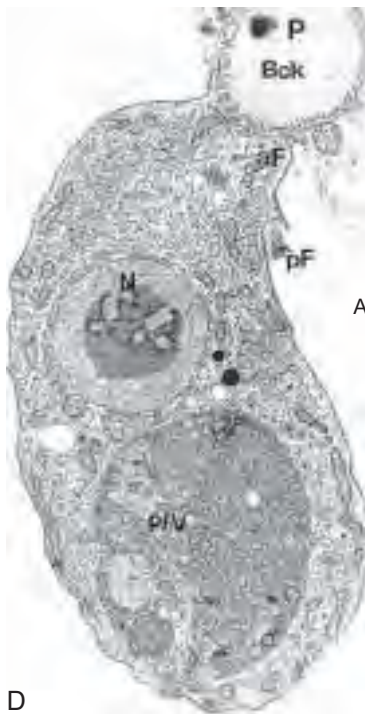


Fig. 316.1 (cont.) **D**, *Colpodella vorax*, un ancestro progenitor de los apicomplexa. **E**, Ultraestructura de un taquizoito de *T. gondii*. **F**, Fotografía con microscopio óptico de arriba abajo, taquizoito, bradizoito y esporozoito de *T. gondii*. **G**, Caracterización genética de las cepas EGS. Relaciones genéticas de las cepas aisladas de *T. gondii* (izquierda) y posición en los cromosomas (derecha). **H**, Composición del genoma de *T. gondii*. **I**, Estado global de la seroprevalencia de *T. gondii*. (B, De Cortina-Borja M, Tan HK, Wallon M, et al: Prenatal treatment of serious neurologic sequelae of congenital toxoplasmosis: an observational prospective cohort study, PLoS Med 7:e1000351, 2010; C, De Wallon M, Peyron F, Cornu C, et al: Congenital toxoplasmosis infection: monthly prenatal screening decreases transmission rate and improves clinical outcome at age 3 years, Clin Infect Dis 56:1229, 2013; D, De Brugerolle G: Colpodella vorax: ultrastructure, predation, life-cycle, mitosis, and phylogenetic relationships, Eur J Protistol 38(2):113-125, 2002; E, De Wheeler K: Characterization of Toxoplasma gondii dense granule protein 1: genetic, functional, and mechanistic analyses (tesis de pregrado), Kelsey Wheeler; F, De Dubey JP, Miller N, Frenkel JK: The Toxoplasma gondii oocyst from cat feces, J Exp Med 132(4):636-662, 1970; G, De McPhillie M, Zhou Y, El Bissati K, et al: New paradigms for understanding and step changes in treating active and chronic, persistent apicomplexan infections, Sci Rep 6(1), 2016; H, De Lorenzi H, Khan A, Behnke M, et al: Local admixture of amplified and diversified secreted pathogenesis determinants shapes mosaic Toxoplasma gondii genomes, Nat Commun 7:10147, 2016; I, De Pappas G, Roussos N, Falagas ME: Toxoplasmosis snapshots: global status of Toxoplasma gondii seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis, Int J Parasitol 39(12):1385-1394, 2009.)

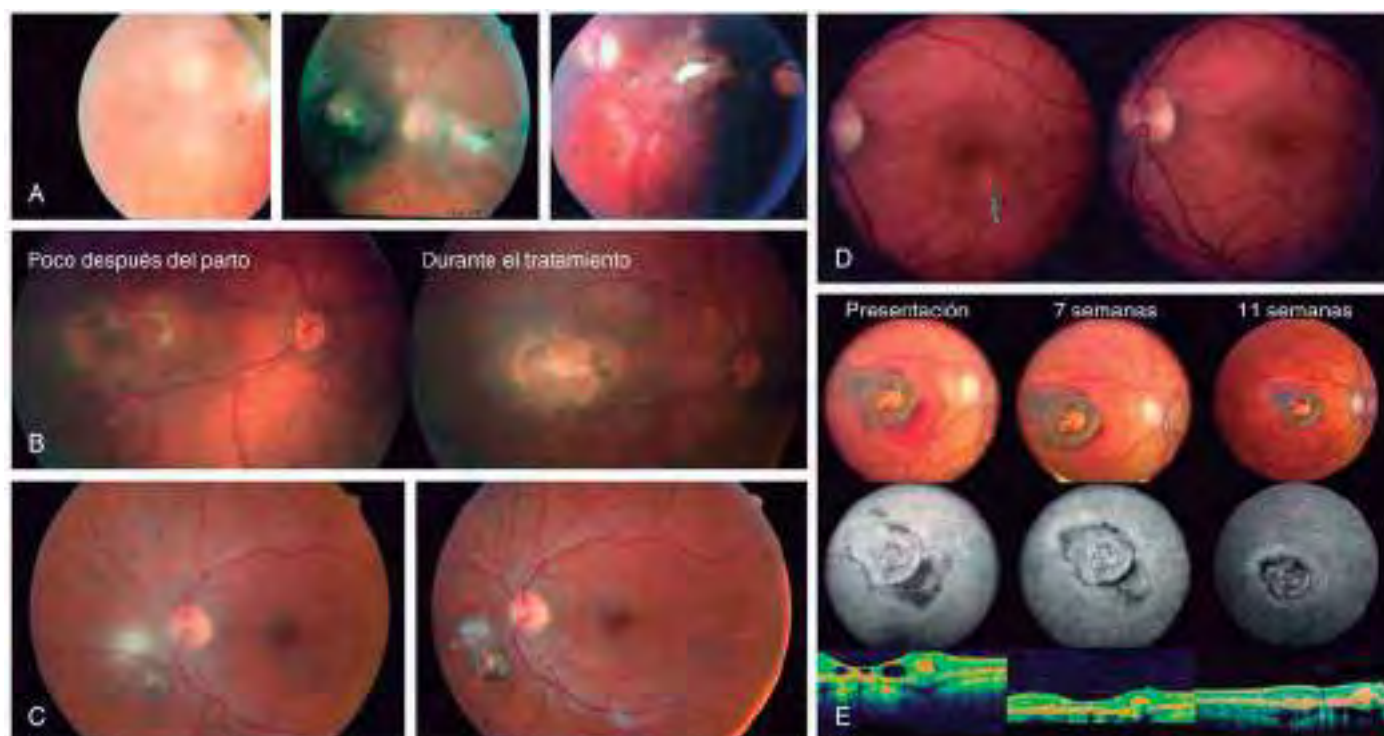


Fig. 316.2 Coriorretinitis toxoplásmica. **A**, Fotografías de la retina de un niño con una vitreítis grave, que es menos intensa que el clásico aspecto de «faro en la niebla» (izquierda). Vitreítis en resolución causada por una lesión activa de base (centro). Lesión curada resuelta sin vitreítis (derecha). **B**, Fotografías de la retina de un recién nacido con una vitreítis activa (izquierda, etiquetada «poco después del parto») con aclaramiento de la vitreítis y resolución marcada, aunque no completa, de la actividad de la lesión a las 3 semanas (derecha, etiquetada «durante el tratamiento»). **C**, Fotografías retinianas de un niño con una lesión activa en el momento de presentación (izquierda) y una lesión cicatrizada (derecha). **D**, Fotografías retinianas que muestran una lesión retiniana activa antes del tratamiento (izquierda) y una retina de aspecto normal completamente resuelta al mes de comenzar el tratamiento (derecha). **E**, Membranas neovasculares coroideas (MNVC) activas en un niño. Fotografías del fondo de ojo (fila superior), angiografía con fluoresceína (FA, fila intermedia) y tomografía de coherencia ocular (OCT, fila inferior) de un niño en el momento de presentación (primera columna), a las 7 semanas de iniciar el tratamiento con inyecciones de ranibizumab (anticuerpo frente a VEGF) (segunda columna) y a las 11 semanas de la primera inyección con ranibizumab (tercera columna). (A-D, Adaptadas de Delair E, Latkany P, Noble AG, et al: Clinical manifestations of ocular toxoplasmosis, Ocul Immunol Inflamm 19:91-102, 2011; E, Adaptada de Benevento JD, Jager RD, Noble AG, et al: Toxoplasmosis-associated neovascular lesions treated successfully with ranibizumab and antiparasitic therapy, Arch Ophthalmol 126:1152-1156, 2008.)

administrados por trasplante de órganos, la infección diseminada por *T. gondii* afecta al SNC en un 50% de los casos y puede afectar también al corazón, los pulmones y el tubo digestivo. Los receptores de trasplante de células pluripotenciales presentan un problema particular, porque es difícil diagnosticarles una infección activa por la serología. Tras el trasplante, los títulos de anticuerpos específicos frente a *T. gondii* pueden mantenerse igual, disminuir o aumentar, y hacerse incluso indetectables. La toxoplasmosis en los enfermos trasplantados es casi siempre consecuencia del trasplante desde un donante seropositivo a un receptor seronegativo. Por tanto, es básico el conocimiento del estado serológico tanto del donante como del receptor. La infección activa, en general, es fulminante y rápidamente fatal sin tratamiento. La prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

seriada en sangre puede establecer el diagnóstico y monitorizar la eficacia del tratamiento.

La infección congénita por *T. gondii* en lactantes infectados con VIH es rara en Estados Unidos y puede comportarse como una enfermedad grave y fulminante con importante afectación del SNC. En algunas ocasiones puede ser más indolente en su presentación, con déficits neurológicos focales o manifestaciones sistémicas como neumonitis, que se asocia a la depleción de CD4 en los lactantes con una terapia antirretroviral de alta actividad no tratados.

Entre un 25-50% de las personas con anticuerpos frente a *T. gondii* e infección por VIH que no realizan tratamiento antirretroviral experimenta en algún momento **encefalitis toxoplásmica**, que es mortal si no se trata.

El tratamiento antirretroviral de alta actividad y la profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) para prevenir *Pneumocystis* han disminuido la incidencia de toxoplasmosis en los pacientes con VIH, pero la encefalitis toxoplásmica sigue siendo una forma de presentación en los pacientes adultos con SIDA. Los hallazgos típicos comprenden fiebre, cefalea, alteración del nivel de consciencia, psicosis, deterioro cognitivo, convulsiones y déficit neurológico focal, que incluye hemiparesia, afasia, ataxia, pérdida de visión, parálisis de pares craneales y dismetría o trastornos del movimiento. En los adultos con SIDA, las lesiones retinianas toxoplásmicas suelen ser grandes, con necrosis difusa y con muchos organismos, pero poco infiltrado inflamatorio. El diagnóstico de una probable encefalitis toxoplásmica, basado en estudios neurorradiológicos, en un paciente con SIDA exige iniciar inmediatamente un tratamiento empírico contra *T. gondii*. La mejoría clínica a los 7-14 días y la mejoría en los signos neurorradiológicos dentro de las 3 semanas siguientes al inicio del tratamiento apoyan de forma prácticamente definitiva el diagnóstico de presunción.

Toxoplasmosis congénita

Habitualmente, la toxoplasmosis congénita se produce cuando una mujer adquiere la infección por primera vez durante el embarazo. La mayoría de las veces, la infección materna es asintomática o no presenta signos o síntomas específicos. Al igual que en otros adultos con toxoplasmosis aguda, la linfadenopatía es el síntoma más común.

En los gemelos monocigotos, el patrón clínico casi siempre es similar, mientras que en los dicigotos las manifestaciones clínicas varían, con casos de infecciones congénitas en un solo gemelo. El gen DQ3 del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de clase II parece ser más frecuente en personas infectadas con VIH y anticuerpos frente a *T. gondii* que desarrollan encefalitis toxoplásmica, y en niños con toxoplasmosis congénita que desarrollan hidrocefalia. Estos hallazgos sugieren que la presencia de HLA-DQ3 es un factor de riesgo en la gravedad de la toxoplasmosis. Otras variantes alélicas de los genes, que incluyen *COL2A*, *ABCA4R*, *P2X7R*, *NALP1*, *ALOX12*, *TLR9* y *ERAAP*, también están asociadas con la susceptibilidad.

La infección congénita puede presentarse como una enfermedad neonatal leve o grave, o con secuelas o recaídas de una infección previa no diagnosticada ni tratada que aparece en la infancia o incluso posteriormente durante la vida. La infección congénita se presenta con una amplia variedad de manifestaciones que van desde anasarca fetal y muerte perinatal a feto de bajo peso para su edad gestacional, prematuridad, cicatrices retinianas periféricas, ictericia persistente, trombocitopenia leve, pleocitosis del LCR y la tríada característica de coriorretinitis, hidrocefalia y calcificaciones cerebrales. Más del 50% de los niños con infección congénita son considerados normales en el periodo perinatal, pero prácticamente todos ellos desarrollan afectación ocular más tarde durante su vida, si no se tratan al inicio de la infancia. Los signos neurológicos, como las convulsiones, signo de la puesta de sol con desviación de la mirada hacia abajo e hidrocefalia con aumento del perímetro craneal, pueden ir asociados a un daño cerebral importante o a una inflamación relativamente leve que obstruye el acueducto de Silvio. Si se trata y realiza una derivación de manera precoz a los niños afectados, los signos y síntomas pueden resolverse y el desarrollo puede ser normal.

En 1984 se describió el espectro y la frecuencia de las manifestaciones neonatales de 210 neonatos con infección congénita por *Toxoplasma* identificada a través de un programa de cribado serológico a mujeres embarazadas en Francia. En este estudio, el 10% presentaba una toxoplasmosis congénita grave con afectación del SNC, lesiones oculares y manifestaciones sistémicas generales; el 34% tenía afectación leve con resultados normales en la exploración clínica, excepto la presencia de cicatrices retinianas en el examen directo o calcificaciones intracraneales aisladas en la TC; y el 55% no presentaba manifestaciones detectables. Estas cifras representan una *infraestimación* de la incidencia de infección congénita grave, que se debe a varias razones: los casos más graves, entre ellos los pacientes que murieron, no están incluidos; en ocasiones se realizaba un aborto terapéutico cuando se diagnosticaba una infección aguda en las primeras etapas del embarazo; el tratamiento con *espiramicina in utero* puede haber prevenido o disminuido la gravedad de la infección; solo se realizó TC cerebral en 13 de los 210 recién nacidos con infección congénita, y solo en un 77% de ellos se hizo examen de LCR. Las exploraciones de rutina de los recién nacidos suelen ser normales en los niños con infección congénita, pero una evaluación más a fondo puede revelar anomalías significativas. En un análisis de 2012 del estudio NCCCTS (National Collaborative Chicago-Based Congenital Toxoplasmosis Study, 1981-2009) se demostró que un 72% de los niños tenía cicatrices coriorretinianas en el momento del parto o cerca de este; un 70% presentaba calcificaciones del SNC; un 12% tenía microcefalia; un

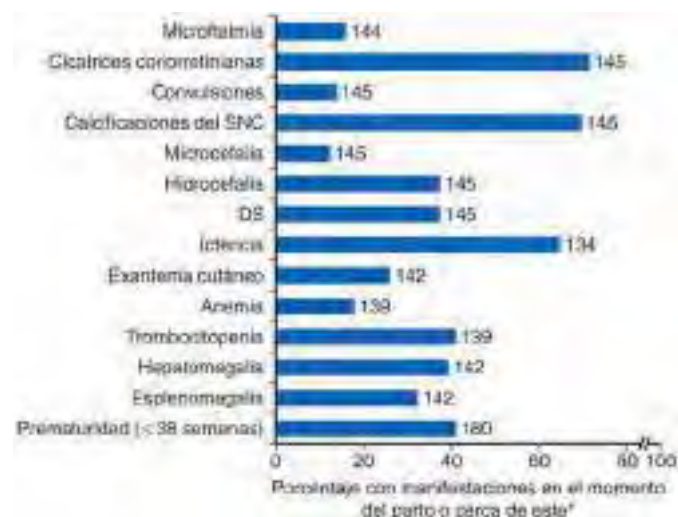


Fig. 316.3 Toxoplasmosis congénita: manifestaciones en el momento de presentación. Estudio NCCCTS (National Collaborative Chicago-Based Congenital Toxoplasmosis Study) (1981-2009). *Lactantes diagnosticados de toxoplasmosis congénita en el periodo neonatal y derivados al NCCCTS durante el primer año de vida. Los números de la barra del histograma reflejan número de lactantes con esta manifestación y se basa en la información recogida en los certificados de nacimiento. DS, descartar sepsis. El tamaño muestral depende de los registros/diagnósticos en el momento del nacimiento disponibles. (Adaptada de McLeod R, Boyer KM, Lee D, et al: Prematurity and severity are associated with *Toxoplasma gondii* alleles [NCCCTS, 1981-2009], Clin Infect Dis 54: 1595-1605, 2012.)

37% hidrocefalia; un 41% trombocitopenia; un 39% hepatomegalia; un 32% esplenomegalia, y un 41% nació de forma prematura (fig. 316.3). En un estudio en Nueva Inglaterra, con 28 lactantes detectados por un programa estatal universal de detección selectiva serológica de inmunoglobulina M (IgM) *T. gondii*-específica, 26 (93%) habían sido considerados como normales en las exploraciones neonatales de rutina, pero en 14 de ellos (50%) se habían detectado anomalías significativas mediante una evaluación más detallada. Las anomalías incluían cicatrices retinianas (7 lactantes), coriorretinitis activa (3 lactantes) y anomalías en el SNC (8 lactantes). En Fiocruz, Belo Horizonte, Brasil, la infección es común y ocurre en 1 de cada 600 nacidos vivos. La mitad de estos niños infectados tiene coriorretinitis activa al nacimiento. Cuando la infección se adquiere dentro del útero y el feto recibe tratamiento con *pirimetamina*, *sulfadiazina* y *leucovorina* al recibirlo la madre, se pueden prevenir los signos y síntomas del lactante. El recién nacido puede parecer normal sin alteraciones del LCR ni cerebrales u oculares. El inicio rápido del tratamiento intrauterino consigue reducir las secuelas oculares y neurológicas.

Hay también un espectro amplio de síntomas de toxoplasmosis congénita no tratada que aparece durante el primer año de vida (tabla 316.1). Estos niños muestran puntuaciones del CI menores de 70, y muchos presentan convulsiones y disminución importante de la visión.

SIGNOS SISTÉMICOS

Entre un 25 y más del 50% de los lactantes con enfermedad clínicamente evidente al nacer son prematuros. Los parásitos clonales distintos del tipo II se asocian con más frecuencia a prematuridad y enfermedad más grave. Puede producirse retraso en el crecimiento intrauterino, valores bajos del Apgar e inestabilidad en la regulación de la temperatura. Otras manifestaciones sistémicas son la presencia de adenopatías, hepatoesplenomegalia, miocarditis, neumonitis, síndrome nefrótico, vómitos, diarrea y problemas en la alimentación. Pueden presentarse bandas radiolúcidas en las metafisis e irregularidad de la línea de calcificación provisional de las epífisis, sin reacción perióstica, en las costillas, fémures y vértebras. La toxoplasmosis congénita puede confundirse con eritroblastosis fetal por isosensibilización, aunque el resultado de la prueba de Coombs suele ser negativo en la infección congénita por *T. gondii*.

Tabla 316.1

Signos y síntomas que ocurren antes del diagnóstico o durante la evolución de una toxoplasmosis congénita aguda no tratada en 152 lactantes (A) y 101 de estos mismos niños tras un seguimiento de 4 años o más (B)

SIGNOS Y SÍNTOMAS	FRECUENCIA DE APARICIÓN EN PACIENTES CON	
	Enfermedad «neurológica»*	Enfermedad «generalizada»†
A. LACTANTES	108 PACIENTES (%)	44 PACIENTES (%)
Coriorretinitis	102 (94)	29 (66)
Alteraciones del líquido cefalorraquídeo	59 (55)	37 (84)
Anemia	55 (51)	34 (77)
Convulsiones	54 (50)	8 (18)
Calcificaciones intracraneales	54 (50)	2 (4)
Ictericia	31 (29)	35 (80)
Hidrocefalia	30 (28)	0 (0)
Fiebre	27 (25)	34 (77)
Esplenomegalia	23 (21)	40 (90)
Adenopatías	18 (17)	30 (68)
Hepatomegalia	18 (17)	34 (77)
Vómitos	17 (16)	21 (48)
Microcefalia	14 (13)	0 (0)
Diarrea	7 (6)	11 (25)
Cataratas	5 (5)	0 (0)
Eosinofilia	6 (4)	8 (18)
Hemorragia anómala	3 (3)	8 (18)
Hipotermia	2 (2)	9 (20)
Glaucoma	2 (2)	0 (0)
Atrofia del nervio óptico	2 (2)	0 (0)
Microftalmía	2 (2)	0 (0)
Exantema	1 (1)	11 (25)
Neumonitis	0 (0)	18 (41)
B. NIÑOS ≥4 AÑOS	70 PACIENTES (%)	31 PACIENTES (%)
Retraso mental	62 (89)	25 (81)
Convulsiones	58 (83)	24 (77)
Espasticidad y parálisis	53 (76)	18 (58)
Trastorno grave de la visión	48 (69)	13 (42)
Hidrocefalia o microcefalia	31 (44)	2 (6)
Sordera	12 (17)	3 (10)
Normal	6 (9)	5 (16)

*Pacientes con enfermedad no diagnosticada del sistema nervioso central durante el primer año de vida.

†Pacientes con enfermedad no neurológica no diagnóstica en los dos primeros meses de vida.

Adaptada de Eichenwald H: A study of congenital toxoplasmosis. En Slim JC, editor: *Human toxoplasmosis*, Copenhagen, 1960, Munksgaard, pp. 41-49. Estudio realizado en 1947. Los pacientes más gravemente afectados institucionalizados no se incluyeron en el estudio posterior sobre 101 niños.

Piel

Entre las manifestaciones cutáneas de los lactantes con toxoplasmosis congénita se encuentran erupciones e ictericia y/o Petequias secundarias a trombocitopenia, pero también pueden aparecer equimosis o grandes hemorragias secundarias a trombocitopenia. La erupción puede ser fina puntiforme, maculopapular difusa, lenticular, de color rojo oscuro, macular muy definida o papular azulada difusa. Se ha descrito erupción macular que afecta a todo el cuerpo, incluidas las palmas y las plantas, dermatitis exfoliativa y calcificaciones cutáneas. Puede presentarse ictericia con afectación hepática y/o hemólisis, cianosis debido a neumonitis intersticial por infección congénita y edema secundario a miocarditis o síndrome nefrótico. La ictericia y la hiperbilirrubinemia conjugada pueden persistir durante meses.

Alteraciones endocrinas

Las alteraciones endocrinas pueden ser secundarias a la afectación hipotalámica o hipofisaria o a la afectación de las glándulas diana, pero no son frecuentes. Las endocrinopatías descritas en ocasiones incluyen el mixedema,

la hipernatremia persistente con diabetes insípida sensible a la vasopresina, precocidad sexual e hipopituitarismo parcial anterior.

Sistema nervioso central

Las manifestaciones neurológicas de la toxoplasmosis congénita varían desde una encefalopatía aguda masiva hasta síndromes neurológicos sutiles. Se debe considerar la posibilidad de toxoplasmosis como causa potencial de cualquier trastorno neurológico no diagnosticado en un niño menor de 1 año de edad, especialmente si presenta lesiones retinianas.

La hidrocefalia puede ser la única manifestación neurológica clínica de la toxoplasmosis congénita y casi siempre exige la colocación de una derivación. Puede presentarse en el periodo perinatal y progresar después de este o, con mucha menos frecuencia, podría aparecer más adelante en la vida del niño. Los patrones de convulsiones son muy variados e incluyen crisis motoras focales, crisis tipo pequeño y gran mal, fasciculaciones, opistótonos e hipsarritmia. La afectación medular o bulbar puede ponerse de manifiesto por parálisis de las extremidades, dificultad para tragar y dificultad respiratoria. La microcefalia suele ser reflejo de daño cerebral grave, pero algunos niños con microcefalia por toxoplasmosis congénita tratada presentan una función cognitiva normal o superior. La toxoplasmosis congénita, no tratada, sintomática durante el primer año de vida, puede causar un deterioro sustancial de la función cognitiva y retraso en el desarrollo. También algunos niños con infección subclínica presentan alteraciones intelectuales, si no han sido tratados o a pesar del tratamiento con pirimetamina y sulfamidas. Pasado el periodo neonatal pueden aparecer convulsiones y déficits motores focales, incluso cuando la infección ha sido subclínica al nacer.

Al menos el 50% de los niños con toxoplasmosis congénita presenta anomalías en el LCR. Una cifra de proteínas mayor de 1 g/dl en el LCR es característica de toxoplasmosis grave del SNC y va acompañada habitualmente por hidrocefalia. Se puede demostrar la producción local de anticuerpos específicos IgG e IgM antitoxoplasma en el LCR. La TC cerebral detecta las calcificaciones, determina el tamaño ventricular y demuestra estructuras pencefálicas quísticas (fig. 316.4). Las calcificaciones pueden desarrollarse por todo el cerebro, pero existe una mayor propensión para el desarrollo de calcificaciones en el núcleo caudado y en los ganglios basales, el plexo coroideo y en la región subependimaria. La RM y la TC con contraste del cerebro son útiles para detectar lesiones inflamatorias activas. Para realizar un seguimiento del tamaño del ventrículo pueden ser útiles RM de corta duración (menos de 45 segundos) o ecografías. El tratamiento intrauterino y en el primer año de vida produce una mejora de los efectos neurológicos y puede, en muchos casos, hacer que las calcificaciones disminuyan o desaparezcan.

Ojos

Casi todos los lactantes con infección congénita no tratada desarrollan lesiones coriorretinianas antes de la edad adulta y pueden presentar alteraciones visuales graves. *T. gondii* causa una retinitis necrosante focal en las infecciones congénitas (v. fig. 316.2). Puede producirse un desprendimiento de retina. Cualquier parte de la retina puede verse afectada, bien sea unilateral o bilateralmente, incluida la mácula. El nervio óptico puede resultar dañado, y las lesiones toxoplásmicas que afectan a las proyecciones de las vías visuales en el cerebro o en la corteza visual también pueden afectar a la visión. En asociación con las lesiones retinianas graves y las vitritis, puede aparecer una uveítis anterior y, en ocasiones, producir eritema del ojo externo. Otros hallazgos oculares son células y proteínas en la cámara anterior, grandes precipitados queratínicos, sinequias posteriores, nódulos en el iris y formaciones neovasculares en la superficie de este, a veces con aumento de la presión intraocular y glaucoma. Los músculos extraoculares también pueden ser afectados directamente en raras ocasiones. Otras manifestaciones comprenden estrabismo, nistagmo, alteraciones visuales y microftalmía. En ocasiones ha sido necesaria la enucleación de un ojo ya ciego, disminuido de tamaño y doloroso. El diagnóstico diferencial de la toxoplasmosis ocular incluye el coloboma congénito y lesiones inflamatorias debidas a citomegalovirus, virus de la coriomeningitis linfocítica, *Bartonella henselae*, *Toxocara canis*, *Treponema pallidum*, *Mycobacterium tuberculosis*, virus zóster de la varicela, virus del Zika o vasculitis. La toxoplasmosis ocular es una enfermedad recurrente y progresiva que requiere muchos ciclos de tratamiento. Algunos datos limitados sugieren que la aparición de lesiones en los primeros años de vida puede prevenirse instaurando tratamiento antimicrobiano con pirimetamina y sulfamidas durante el primer año de vida, y que el tratamiento del feto infectado *in utero* seguido de tratamiento durante el primer año con pirimetamina, sulfadiazina y leucovorina reduce la incidencia y gravedad de la enfermedad retiniana.

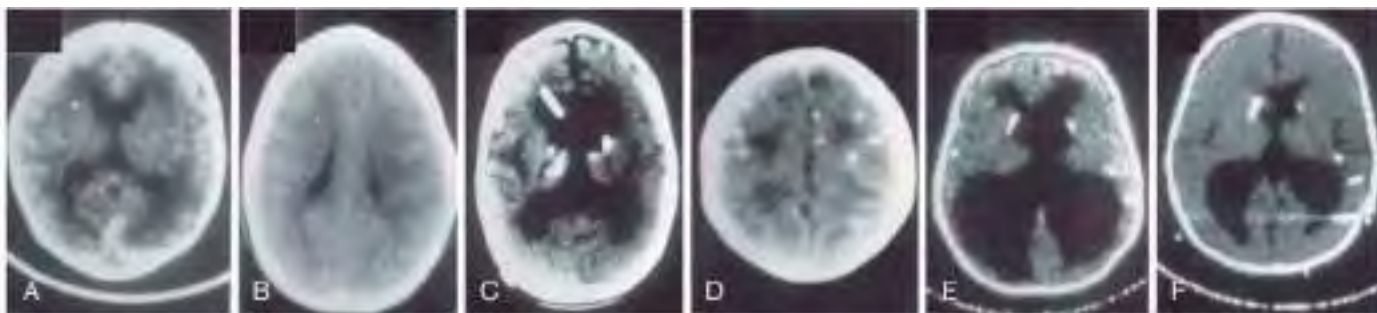


Fig. 316.4 TC craneal de niños con toxoplasmosis congénita. **A**, TC al nacimiento que muestra áreas de hipolucencia, ventrículos ligeramente dilatados y pequeñas calcificaciones. **B**, TC del mismo niño en el primer año de vida (después de tratamiento antimicrobiano durante 1 año). Esta TC es normal salvo la presencia de dos pequeñas calcificaciones. El índice de desarrollo mental (IDM) de este niño en el primer año de vida fue de 140 según la Escala Bayley de Desarrollo del Lactante. **C**, TC de un lactante de 1 año de edad que fue normal al nacimiento. Su meningoencefalitis se hizo sintomática en las primeras semanas de vida, pero no fue diagnosticada correctamente y permaneció sin tratamiento durante sus primeros 3 meses de vida. A los 3 meses de edad, el desarrollo de hidrocéfalo y coriorretinitis macular bilateral llevó al diagnóstico de toxoplasmosis congénita, y se inició tratamiento antimicrobiano. Esta TC muestra significativa atrofia residual y calcificaciones. Este niño presentó una considerable disfunción motora, retraso del desarrollo y deterioro de la función visual. **D**, TC obtenida durante el primer año de vida de un niño con microcefalia. Cabe observar las numerosas calcificaciones. Las puntuaciones del CI de este niño con la Escala Stanford-Binet de Inteligencia para niños cuando tenía 3 años de edad y con la Escala Wechsler de Inteligencia para Primaria y Preescolar cuando tenía 5 años de edad fueron de 100 y 102, respectivamente. El niño recibió terapia antimicrobiana durante su primer año de vida. **E**, TC con hidrocéfalo por obstrucción del acueducto, antes de practicarse derivación. **F**, TC del mismo enfermo que en **E**, después de la derivación. Las puntuaciones del CI de este niño con la Escala Stanford-Binet de Inteligencia para niños fueron aproximadamente de 100 cuando tenía 3 y 6 años de edad. (A-F, Adaptadas de McAuley J, Boyer K, Patel D, et al: *Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis: the Chicago Collaborative Treatment Trial*, Clin Infect Dis 18:38-72, 1994.)

Oídos

Puede producirse una pérdida auditiva neurosensorial tanto leve como grave. Se desconoce si se trata de un proceso estático o progresivo. La terapia durante el primer año de vida se asocia con una menor frecuencia de pérdida auditiva.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la infección aguda por *Toxoplasma* se establece por diversos métodos (tabla 316.2): el aislamiento de *T. gondii* en la sangre o los líquidos corporales; la identificación de taquizoítos en cortes o preparaciones de tejidos y líquidos corporales, líquido amniótico o placenta; la identificación de quistes en la placenta o en tejidos del feto o del recién nacido, o de características histológicas típicas en un ganglio linfático permite establecer el diagnóstico. Las pruebas serológicas son muy útiles en el diagnóstico. La PCR es también útil para establecer un diagnóstico definitivo por identificación del ADN de *T. gondii* en el LCR y el líquido amniótico, y además se ha descrito su utilidad en sangre periférica y orina en los lactantes para establecer el diagnóstico definitivo y en pacientes inmunodeprimidos para el diagnóstico y la monitorización del tratamiento.

Aislamiento

Los parásitos se aíslan mediante inoculación de líquidos corporales, leucocitos o muestras de tejido en ratones o cultivos tisulares. Los líquidos corporales deben ser procesados e inoculados inmediatamente, pero *T. gondii* se ha aislado en tejidos y sangre que se han almacenado durante toda la noche o incluso durante 4-5 días a 4 °C. La congelación o el tratamiento de las muestras con formalina destruye a *T. gondii*. Entre 6 y 10 días tras la inoculación en ratones, o antes si estos mueren, se debe buscar taquizoítos en el líquido peritoneal. Si los ratones inoculados sobreviven 6 semanas y presentan seroconversión, el diagnóstico definitivo se realiza visualizando los quistes de *Toxoplasma* en el cerebro del ratón. Si no se ven quistes, se llevan a cabo **subinoculaciones** de tejido del ratón en otros ratones. El tratamiento con corticoides de los ratones que recibieron estas subinoculaciones parece aumentar la posibilidad del aislamiento del parásito.

El examen microscópico del cultivo de tejido inoculado con *T. gondii* muestra células necróticas densamente infectadas con numerosos taquizoítos extracelulares. El aislamiento de *T. gondii* en la sangre o en los líquidos corporales refleja infección aguda. A excepción del feto y del neonato, no suele ser posible diferenciar la infección aguda de la crónica aislando *T. gondii* de tejidos como músculo esquelético, pulmón, cerebro u ojo obtenidos por biopsia o autopsia.

La infección aguda puede diagnosticarse mediante la visualización de taquizoítos en cortes tisulares de biopsias, en aspirados de médula ósea o en líquidos corporales como el LCR o el líquido amniótico. Pueden necesitarse técnicas de tinción con anticuerpos fluorescentes o inmunoperoxidasa, porque habitualmente es difícil distinguir los taquizoítos utilizando tinciones

normales. Los quistes tisulares son diagnósticos de infección, pero no diferencian entre infección aguda o crónica, aunque la presencia de numerosos quistes sugiere infección aguda reciente. Los quistes placentarios o en los tejidos del recién nacido establecen el diagnóstico de infección congénita. Las características histológicas típicas sugieren el diagnóstico de linfadenitis toxoplásmica.

Pruebas serológicas

Las pruebas serológicas son útiles para establecer el diagnóstico de infección congénita o adquirida aguda. Cada laboratorio que emita resultados de pruebas serológicas debe establecer unos valores que diagnostiquen la infección en contextos clínicos específicos, interpretar los resultados y asegurar un buen control de calidad antes de que se inicie un tratamiento a partir de sus resultados serológicos. Los resultados serológicos en los que se basa el tratamiento deben ser confirmados por un laboratorio de referencia.

La **prueba del colorante de Sabin-Feldman** es sensible y específica. Mide principalmente anticuerpos IgG. Los resultados deben expresarse en unidades internacionales (UI/ml), basadas en sueros de referencia estándar internacionales disponibles en la Organización Mundial de la Salud.

La **prueba de inmunofluorescencia indirecta IgG (IFA IgG)** mide los mismos anticuerpos que la prueba de la tinción, y los títulos tienden a ser paralelos. Estos anticuerpos suelen aparecer a las 1-2 semanas de la infección y alcanzar sus títulos más altos (mayores o iguales a 1:1.000) a las 6-8 semanas, para descender a lo largo de meses o años. Habitualmente persisten títulos bajos (1:4 a 1:64) de por vida. El título de anticuerpos no se relaciona con la gravedad de la infección.

Una **prueba de aglutinación** (bioMérieux, Lyon, Francia) comercializada en Europa emplea parásitos completos preservados en formalina para detectar anticuerpos IgM. Esta prueba es precisa, de ejecución simple y poco costosa.

La **prueba de detección IFA IgM** es útil para el diagnóstico de infección aguda en los niños mayores, ya que los anticuerpos IgM aparecen antes, habitualmente 5 días tras la infección, y desaparecen antes que los anticuerpos IgG. En la mayoría de los casos, los anticuerpos IgM aumentan con rapidez (de 1:50 a menos de 1:1.000) y a continuación descienden hasta títulos bajos (1:10 o 1:20) o desaparecen pasadas unas semanas o meses. Sin embargo, algunos pacientes siguen presentando resultados positivos de IgM con bajos títulos durante varios años. La prueba de IFA IgM detecta IgM específica antitoxoplasma en apenas un 25% de los lactantes con infección congénita al nacer. Los anticuerpos IgM pueden no estar presentes en los inmunocomprometidos con toxoplasmosis aguda ni en pacientes con reactivación de una toxoplasmosis ocular. La prueba de IFA IgM puede arrojar resultados falsos positivos en presencia de factor reumatoide.

El **enzoinmunoanálisis IgM (ELISA IgM) en doble sándwich** es también útil para detectar anticuerpos IgM antitoxoplasma. En el niño mayor, los anticuerpos IgM antitoxoplasma detectados en plasma por

Tabla 316.2 Generalizaciones en relación con las presentaciones clínicas, las pruebas diagnósticas específicas para *Toxoplasma* y el tratamiento

SITUACIÓN Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS	FUENTE DE LA MUESTRA	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS ESPECÍFICAS DE TOXOPLASMA								TRATAMIENTO				
		G	M	A	E	Av	AC/HS	PCR	Subinoculación	Sp	PSL*	Co	Lu	Ninguno
PRENATAL														
Infección aguda en gestante en la semana 18 de gestación o antes sin evidencia clínica de infección fetal	Madre	+	+	+	+	L	Aguda	LA (17-18 semanas)	NS		+	†No P primer trimestre		
Infección aguda en gestante en la semana 18 de gestación o antes y signos de infección fetal	Madre	+	+	+	+	L	Aguda	LA (puede no ser necesario)	NS		+	†No P primer trimestre		
Infección aguda en gestante después de 21 semanas de gestación	Madre	+	+	+	+	L	Aguda	LA	NS		+			
Infección congénita en lactante	Lactante	+	+	+	+	L	Aguda	Placenta/capa leucocítica	Placenta/capa leucocítica		+		‡	
POSNATAL														
Sintomática aguda	Niño	+	+	+	+	L	Aguda	NS	NS		+			+
Síntomas agudos autolimitados														
Crónica asintomática	Niño	+	–	–	–	H	Crónica	NS						
Sintomática aguda grave	Niño	+	+	+	+	L	Aguda	§	NS	Líquidos corporales/capa leucocitaria	+			
Inmunodeprimido†¶	Niño	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	§		Líquidos corporales/capa leucocitaria				
Accidente de laboratorio¶¶	Niño	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	NS	NS		+			
Enfermedad ocular														
Cicatriz quiescente**	Niño	+	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	NS	NS					+
Coriorretinitis activa**	Niño	+	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	NS	NS		+			
MNVC activas**	Niño	+	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	NS	NS		+		††	

*Pirimetamina y leucovorina se deberían ajustar en función de la granulocitopenia; se deben recoger los hemogramas completos, incluidas las plaquetas, todos los lunes y jueves. Si existe alergia a las sulfamidas, los fármacos alternativos pueden ser clindamicina, azitromicina o claritromicina en lugar de sulfadiazina.

†NO use pirimetamina durante las primeras 14 semanas de gestación.

‡En ocasiones se han empleado corticoides (prednisona) cuando las proteínas del LCR son de 1 g/dl o más, o si una coriorretinitis grave amenaza la visión, y se deberían mantener hasta que los signos de inflamación o la coriorretinitis activa con riesgo para la vista hayan desaparecido; posteriormente se podría ajustar la dosis y luego suspender los corticoides.

§La utilidad de la PCR depende de la situación clínica. Por ejemplo, los siguientes pueden ser útiles para establecer el diagnóstico: PCR de líquidos corporales, como el líquido amniótico o el LCR; células de lavado broncoalveolar en un paciente con neumonía, o tejidos como la placenta en los que la existencia de parásitos o ADN del parásito apoya el diagnóstico de infección.

¶En algunos casos, en pacientes inmunodeprimidos no se encuentra una respuesta serológica frente a *T. gondii* detectable. Sin embargo, si la presentación clínica sugiere infección en ausencia de resultados serológicos positivos, se podría realizar un estudio de la capa leucocitaria de la sangre periférica, un estudio histopatológico de tejidos o el análisis de los líquidos corporales mediante PCR o subinoculación. Si la PCR identifica presencia de ADN de *T. gondii* en la muestra, será útil para el diagnóstico. Sin embargo, la sensibilidad de la PCR en esta situación ha sido variable. En algunos casos puede estar indicado el tratamiento ante la sospecha.

||Decidir si se debe tratar o no a una persona tras un accidente de laboratorio depende de la naturaleza del suceso, de la serología de dicha persona antes del accidente y de otros factores. Se administra tratamiento cuando existe riesgo de infección.

**Los resultados serológicos dependen de que la infección sea aguda (adquirida recientemente) o crónica. Cuando se analiza el suero de los pacientes con una toxoplasmosis ocular, puede demostrar IgG específica frente a *T. gondii* solo en una muestra de suero no diluido.

††Los corticoides (prednisona) se emplean cuando la inflamación o el edema secundarios a la infección ponen en riesgo la visión y se deberían mantener hasta que los signos de inflamación o la coriorretinitis que amenaza la visión hayan desaparecido; posteriormente se podría reducir la dosis hasta suspender los corticoides.

+, positivo; -, negativo; +/-, dudoso; A, IgA específica frente a *T. gondii*; AC/HS, aglutinación directa; Av, avidez de IgG específica frente a *T. gondii*; Co, corticoides (prednisona); E, IgE específica frente a *T. gondii*; G, IgG específica frente a *T. gondii*; IG, inmunoglobulina; LA, líquido amniótico; LCR, líquido cefalorraquídeo; Lu, Lucentis (anticuerpos frente al factor de crecimiento endotelial vascular); M, IgM específica frente a *T. gondii*; MNVC, membrana neovascular coroidea; NS, no convencional; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; PSL, pirimetamina, sulfadiazina, leucovorina (ácido folínico); Sp, espiramicina.

Adaptada de Remington JS, McLeod R, et al: Toxoplasmosis. En Remington JS, Klein JO, editors: *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*, ed 6, Philadelphia, 2006, WB Saunders.

ELISA IgM mayores de 2,0 (valor de un laboratorio de referencia; cada laboratorio debe establecer sus propios valores para considerar el resultado positivo) indican con un alto porcentaje de probabilidad que la infección se ha adquirido recientemente. El ELISA IgM identifica a cerca de un 50-75% de los pacientes con infección congénita y evita tanto los falsos positivos por el factor reumatoide como los falsos negativos por los niveles elevados de anticuerpos IgG maternos transplacentarios pasivos, como puede ocurrir con la IFA IgM. Los resultados obtenidos con los equipos comercializados deben interpretarse con cuidado porque no son infrecuentes las reacciones falsas positivas. También se debe ser cauteloso y

determinar si los equipos han sido estandarizados para el diagnóstico de infección en contextos clínicos específicos, como en el recién nacido. El **ELISA IgA** es, además, una prueba sensible para la detección de infección materna y congénita, con resultados que pueden ser positivos, aunque no lo sean los de ELISA IgM.

El **análisis de aglutinación e inmuoabsorción (ISAGA)** combina el atrapamiento de las IgM del paciente en una superficie sólida y el empleo de organismos fijados en formalina o de partículas de látex recubiertas con antígeno. Se lee como un análisis de aglutinación. No hay falsos positivos por factor reumatoide o por anticuerpos antinucleares (ANA). El **ISAGA**

IgM es más sensible que el ELISA IgM y puede detectar anticuerpos IgM específicos antes y durante lapsos más largos.

En la actualidad, los ISAGA IgM y los ELISA IgA son las pruebas más útiles para el diagnóstico de infección congénita en el recién nacido, pero no son positivas en todos los lactantes infectados. El ELISA IgE y el ISAGA IgE también son útiles a veces para el diagnóstico de la infección congénita o adquirida por *T. gondii*. La presencia de anticuerpos IgM en el niño mayor o en el adulto no puede ser utilizada por sí sola como diagnóstico de infección aguda adquirida.

El **análisis de aglutinación diferencial (HS/AC)** compara los títulos de anticuerpos obtenidos mediante taquizoitos fijados en formalina (**antígeno HS**) con los títulos obtenidos a través de taquizoitos fijados en acetona o metanol (**antígeno AC**) para diferenciar infecciones recientes o antiguas en adultos y niños mayores. Este método puede ser particularmente útil para diferenciar infecciones antiguas en embarazadas porque los niveles de IgM o IgA detectables mediante ELISA o ISAGA pueden mantenerse elevados durante meses o años en adultos y niños mayores.

La **prueba de avidez** puede resultar útil para establecer el momento de adquisición de la infección. Un resultado de avidez elevada indica que la infección comenzó más de 12-16 semanas antes, lo que resulta especialmente útil para determinar si la infección fue adquirida en las primeras o últimas 16 semanas de gestación. Un resultado de avidez baja puede persistir durante muchos meses y no es diagnóstico de adquisición reciente de la infección.

Un nivel relativamente elevado de anticuerpos en el humor acuoso o en el LCR demuestra producción local de anticuerpos durante la toxoplasmosis activa ocular o del SNC. Se realiza esta comparación y se calcula un coeficiente [C] de la siguiente manera:

$$C = \frac{\frac{\text{Título de anticuerpos en líquido corporal}}{\text{Título de anticuerpos en suero}}}{\frac{\text{Concentración de IgG en suero}}{\text{Concentración de IgG en líquido corporal}}} \times$$

Los coeficientes [C] significativos son mayores de 8 en la infección ocular, mayores de 4 en la infección del SNC congénita y mayores de 1 en la infección del SNC en los pacientes con SIDA. Si el título obtenido mediante la prueba del colorante en plasma es mayor de 300 UI/ml, lo más frecuente es que no sea posible demostrar producción de anticuerpos local significativa mediante esta fórmula, ya sea con la prueba de tinción o con IFA IgM. Los anticuerpos IgM pueden detectarse en el LCR.

La comparación de las pruebas de **inmunotransferencia Western blot** del plasma de madre e hijo puede detectar una infección congénita. Se sospecha infección cuando el plasma de la madre y del hijo contiene anticuerpos que reaccionan con distintos antígenos de *Toxoplasma*.

El **análisis de inmunofiltración ligado a enzimas** con membranas microporosas permite el estudio simultáneo de anticuerpos específicos mediante inmunoprecipitación y la caracterización de los isotipos de anticuerpos mediante inmunofiltración con anticuerpos marcados con enzimas. Este método es capaz de detectar un 85% de los casos de infección congénita en los primeros días de vida.

Las pruebas serológicas en desarrollo incluyen múltiples pruebas de anticuerpos para IgG, IgM e IgA específicas, así como pruebas con punto de corte diseñadas para ofrecer una identificación rápida y exacta de una infección reciente o seroconversión en mujeres embarazadas.

La **PCR** se utiliza para amplificar el ADN de *T. gondii*, que después se detecta mediante sondas de ADN. La detección de genes repetitivos de *T. gondii*, el gen B1 o 300 copias del gen 529 pb en el líquido amniótico es el objetivo de la PCR para establecer el diagnóstico de infección congénita por *Toxoplasma* en el feto. La sensibilidad y especificidad de esta prueba con líquido amniótico obtenido para diagnosticar las infecciones adquiridas entre las semanas 17 y 21 de gestación son de aproximadamente el 95%. Antes y después de ese momento, la PCR para 529 pb, con 300 repeticiones del gen como punto de corte, tiene una sensibilidad del 92% y una especificidad del 100% para la detección de infección congénita. Se ha empleado la PCR en humor vítreo o en humor acuoso para diagnosticar la toxoplasmosis ocular. Se ha utilizado PCR de leucocitos en sangre periférica, del LCR y de la orina para detectar infección congénita.

Las **pruebas con punto de corte**, como los test de IgG-IgM ICT *Toxoplasma* o un test con nanopartículas de oro, disminuirá el coste e incrementará la facilidad de pruebas de diagnóstico rápido.

Se utiliza la **blastogénesis de linfocitos** ante antígenos de *Toxoplasma* para diagnosticar la toxoplasmosis congénita cuando el diagnóstico es dudoso y otras pruebas resultan negativas. Sin embargo, un resultado negativo no excluye el diagnóstico porque los linfocitos de la sangre periférica de los neonatos infectados pueden no responder a los antígenos de *T. gondii* debido a la tolerancia del sistema inmune en circunstancias específicas.

Toxoplasmosis adquirida

La infección reciente se diagnostica por la seroconversión, desde un título negativo de anticuerpos IgG a un título positivo (en ausencia de transfusión); por un aumento en el título de IgG *Toxoplasma*-específica en dos tubos seriados, obtenidos con una diferencia de 3 semanas y analizados en paralelo, o por la detección de IgM *Toxoplasma*-específicas junto con la positividad de otras pruebas, pero nunca de forma aislada.

Toxoplasmosis ocular

En los niños mayores con coriorretinitis activa por *Toxoplasma* son habituales los títulos de IgG de 1:4 a 1:64. Incluso la presencia de anticuerpos detectables solo cuando el suero se prueba sin diluir es útil para establecer el diagnóstico. El diagnóstico es muy probable con lesiones retinianas características y resultados serológicos positivos. La PCR del humor vítreo o del humor acuoso se ha empleado para el diagnóstico de toxoplasmosis ocular, pero no se realiza de manera rutinaria debido a los riesgos asociados con la obtención de líquido intraocular.

Personas inmunocomprometidas

En receptores inmunocomprometidos por trasplante de células pluripotenciales, pero no por trasplante renal o cardíaco, los títulos de IgG pueden ser bajos y la IgM *Toxoplasma*-específica puede estar ausente. La demostración de ADN de *Toxoplasma* en plasma, sangre o LCR puede identificar una infección diseminada en los inmunocomprometidos. En los pacientes con SIDA también ha sido útil para el diagnóstico de encefalitis por *Toxoplasma* la resolución de las lesiones del SNC durante un ensayo terapéutico con pirimetamina y sulfadiazina. Se realizan biopsias cerebrales para establecer el diagnóstico cuando no hay respuesta al ensayo terapéutico y para excluir otros probables diagnósticos como linfoma del SNC.

Toxoplasmosis congénita

Para el diagnóstico prenatal, se utiliza la exploración bisemanal del feto con ecografía, empezando en el momento del diagnóstico de infección aguda en la embarazada, y la PCR en el líquido amniótico. Se puede aislar *T. gondii* de la placenta en el momento del parto.

Las pruebas serológicas son también útiles a la hora de establecer el diagnóstico de toxoplasmosis congénita. Un título persistente o en aumento en la prueba del colorante o en la IFA, así como un resultado positivo del ELISA IgM o del ISAGA IgM, son diagnóstico de toxoplasmosis congénita. La semivida de la IgM es de unos 2 días, por lo que, si existen pérdidas placentarias, el nivel de IgM en el plasma del lactante disminuye significativamente, por lo general al cabo de 1 semana. Los anticuerpos IgG maternos transferidos de forma pasiva al feto tardan de varios meses a 1 año en desaparecer del plasma del niño, dependiendo de la magnitud del título original. La semivida de la IgG materna transferida de forma pasiva es de aproximadamente 30 días, de forma que el título se reduce a la mitad cada 30 días. Si el lactante no recibe tratamiento, se demuestra síntesis de anticuerpos antitoxoplasma al tercer mes de vida, aunque la velocidad de síntesis de IgG varía mucho en los lactantes menores de 1 año. Si el lactante recibe tratamiento, la síntesis puede retrasarse hasta el noveno mes y, en raras ocasiones, puede no producirse en absoluto. Cuando un lactante comienza a sintetizar anticuerpos IgG, la infección puede diagnosticarse serológicamente, incluso sin demostrarse elevación de IgM, por un aumento de la proporción IgG específica/IgG total, mientras que esta proporción disminuye si el anticuerpo IgG específico se debe a transferencia pasiva desde la madre.

Los neonatos con sospecha de toxoplasmosis congénita deben ser evaluados con exploración general, oftalmológica y neurológica, TC cerebral o con algunas o, en condiciones óptimas, todas las siguientes pruebas: un intento de aislamiento del parásito en la placenta y en los leucocitos del recién nacido mediante muestra de sangre periférica y de la capa leucocitaria centrifugada; determinación de IgG, IgM, IgA e IgE *Toxoplasma*-específicas y de la cantidad total de IgM e IgG; punción lumbar con análisis de LCR para células, glucosa, proteínas, IgG e IgM *Toxoplasma*-específicas y valor total de IgG; y examen del LCR para *T. gondii* mediante PCR e inoculación en ratones. La presencia de IgM *Toxoplasma*-específica en el LCR no contaminado con sangre o la producción local confirmada de IgG *Toxoplasma*-específica en el LCR establecen el diagnóstico de toxoplasmosis congénita.

Muchas de las manifestaciones de la toxoplasmosis congénita son similares a las que aparecen en otras infecciones perinatales, en particular la infección congénita por citomegalovirus (CMV). Por tanto, ni la calcificación cerebral ni la coriorretinitis son patognomónicas, un cultivo de orina negativo o una PCR para CMV pronto después del nacimiento es una prueba adyuvante útil. El cuadro clínico en el neonato puede ser también compatible con sepsis, meningitis aséptica, sífilis o enfermedad hemolítica. Algunos niños menores de 5 años con coriorretinitis padecen una infección por *T. gondii* adquirida después del nacimiento.

TRATAMIENTO

La **pirimetamina** y la **sulfadiazina** actúan sinérgicamente contra *Toxoplasma*, y el tratamiento combinado está indicado en la mayoría de las formas de toxoplasmosis. Durante el primer trimestre del embarazo, la pirimetamina está contraindicada. La **espiramicina** se utiliza en un intento de prevenir la transmisión vertical al feto en las madres con infección aguda. La pirimetamina inhibe la enzima dihidrofolato reductasa y, por tanto, también la síntesis de ácido fólico, produciendo una depresión de la médula ósea gradual, reversible, dosis-dependiente. La neutropenia es el efecto más habitual, si bien se han descrito casos de trombopenia y anemia. La **neutropenia reversible** es el efecto adverso más frecuente en los niños. A todos los pacientes tratados con pirimetamina se les debe realizar un hemograma dos veces a la semana. La intoxicación con este fármaco puede producir convulsiones. Los efectos tóxicos potenciales de las sulfamidas (p. ej., cristalluria, hematuria, erupciones cutáneas) deben ser monitorizados. Se producen reacciones de hipersensibilidad, especialmente en los pacientes con SIDA. Con el fin de evitar la supresión medular, siempre se debe administrar concomitantemente ácido fólico, en forma de **calcio leucovorina**, con la pirimetamina y hasta 1 semana después de finalizar el tratamiento.

Toxoplasmosis adquirida

Los pacientes con toxoplasmosis adquirida y linfadenopatía no suelen precisar tratamiento específico, a menos que presenten síntomas graves y persistentes o evidencia de lesión en órganos vitales (v. [tabla 316.2](#)). Si se da esta circunstancia, se inicia tratamiento con pirimetamina, sulfadiazina y leucovorina. Los pacientes que parecen inmunocompetentes, pero presentan síntomas graves y persistentes o lesión de órganos vitales (p. ej., coriorretinitis, miocarditis), precisan tratamiento específico hasta que se resuelvan estos síntomas, seguido de tratamiento durante 2 semanas más. Este tratamiento suele administrarse al menos 4-6 semanas. No se conoce la duración óptima. Los niños mayores reciben una dosis de carga de 2 mg/kg/día dividido en dos dosis (máximo 50 mg cada 12 horas) que se dan los dos primeros días de tratamiento. La dosis de mantenimiento se empieza a administrar al tercer día y es de 1 mg/kg/día (máximo 50 mg/día). La sulfadiazina se administra en dosis de 100 mg/kg/día (máximo 4 g/día) divididos en dos dosis diarias. La leucovorina se administra por vía oral a dosis de 5-20 mg tres veces a la semana (o incluso diariamente, dependiendo del recuento leucocitario).

Toxoplasmosis ocular

Los pacientes con toxoplasmosis ocular activa suelen tratarse con pirimetamina, sulfadiazina y leucovorina (v. [tabla 316.2](#)). Se tratan mientras la enfermedad es activa y hasta aproximadamente 1 semana después de que la lesión desarrolle una apariencia quiescente (es decir, bordes bien definidos, pigmentación en los márgenes de la lesión y resolución del infiltrado inflamatorio en el vítreo), lo que suele producirse a las 2-4 semanas cuando se inicia el tratamiento de forma temprana. A los 7-10 días, los bordes de las lesiones retinianas se definen y la agudeza visual vuelve a su estado previo a la lesión aguda. Se han administrado corticoides sistémicos concomitantemente al tratamiento antimicrobiano cuando las lesiones afectan a la mácula, la cabeza del nervio óptico o al paquete maculopapilar. Los corticoides nunca deben darse de forma aislada y el tratamiento con ellos debe iniciarse tras haberse administrado la dosis de carga de pirimetamina y sulfadiazina (2 días). Cuando se producen recaídas, las nuevas lesiones suelen ser contiguas a las previas. Muy raramente es preciso retirar el cristalino y realizar vitrectomía para recuperar la agudeza visual. Las membranas neovasculares coroides activas como consecuencia de una coriorretinitis por toxoplasma se han tratado con éxito en niños mediante la inyección intravítrea de anticuerpos frente al factor de crecimiento endotelial vascular además de fármacos orales frente al *Toxoplasma*. El tratamiento supresor previene la recurrencia de las lesiones que comprometen la visión.

Personas inmunocomprometidas

La evidencia serológica de infección aguda en un paciente inmunocomprometido, independientemente de la presencia de signos y síntomas o de la demostración de taquizoitos en los tejidos, es una indicación de tratamiento similar al descrito en los individuos inmunocompetentes con síntomas de lesión orgánica (v. [tabla 316.2](#)). Es importante establecer el diagnóstico lo más rápido posible e iniciar el tratamiento precozmente. En los inmunocomprometidos distintos de los afectados de SIDA, se debe mantener el tratamiento al menos 4-6 semanas tras la resolución de los signos y síntomas de enfermedad activa y la resolución de la causa de inmunosupresión. El seguimiento estrecho de estos pacientes es obligado, ya que pueden producirse recidivas que requieren la reinstauración rápida del tratamiento. Las recaídas eran frecuentes en los pacientes con SIDA sin tratamiento antirretroviral, y el tratamiento supresor con pirimetamina y sulfamidas, o con TMP-SMX, tradicionalmente se solía mantener de por vida. Ahora es

posible interrumpir el tratamiento de mantenimiento cuando el recuento de CD4 se mantiene en más de 200 células/μl durante 4 meses y todas las lesiones se han resuelto. El tratamiento suele inducir una respuesta clínica beneficiosa, pero no erradica los quistes. El tratamiento de los pacientes con SIDA y seropositividad para *T. gondii* se continúa siempre que los recuentos de CD4 sean menores de 200 células/μl. El tratamiento profiláctico de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (antiguo *Pneumocystis carinii*) con TMP-SMX reduce de forma significativa la incidencia de toxoplasmosis en los pacientes con SIDA.

Toxoplasmosis congénita

Se debe tratar a todos los fetos y recién nacidos infectados con *T. gondii*, tengan o no manifestaciones clínicas de la infección, porque el tratamiento es eficaz en la interrupción de la infección aguda que daña órganos vitales en los lactantes con infección congénita ([fig. 316.5](#); v. [tabla 316.2](#)). El feto recibe tratamiento cuando se trata a la madre con pirimetamina y sulfadiazina (con leucovorina). Los lactantes deben recibir tratamiento durante 1 año con pirimetamina (2 mg/kg/día v.o. en dos tomas durante 2 días, a continuación 1 mg/kg/día durante los primeros 2 o 6 meses a partir del tercer día y a continuación 1 mg/kg los lunes, miércoles y viernes), sulfadiazina (100 mg/kg/día v.o. en dos dosis diarias) y leucovorina (5-10 mg v.o. los lunes, miércoles y viernes o más a menudo, dependiendo del recuento de neutrófilos). En el U.S. National Collaborative Study se está comparando la eficacia relativa a la hora de reducir las secuelas de la infección y la seguridad del tratamiento según se mantenga la dosis inicial más elevada de pirimetamina 2 o 6 meses. (La información actualizada sobre este estudio y estos regímenes está disponible contactando con el doctor Rima McLeod en el número 773-834-4131). La pirimetamina y la sulfadiazina están disponibles en forma de comprimidos y pueden prepararse en suspensión. Se ha empleado **prednisona** (1 mg/kg/día v.o. dividido en dos tomas) cuando la coriorretinitis activa afecta a la mácula o amenaza la visión, o cuando las proteínas en el LCR al nacimiento sobrepasen los 1.000 mg/dl, pero su eficacia no está establecida. La prednisona se mantendrá únicamente mientras el proceso inflamatorio activo en el polo posterior del ojo amenace la visión o las proteínas en el LCR superen los 1.000 mg/dl, y luego se reducirá rápidamente la dosis si la duración del tratamiento ha sido breve.

Embarazadas con infección por *Toxoplasma gondii*

La embarazada inmunológicamente normal que adquirió la infección más de 6 meses antes de la concepción no precisa tratamiento para prevenir la infección congénita. Aunque no se dispone de datos en cuanto al intervalo de tiempo, si la infección se produce durante la concepción o poco tiempo antes de esta, es razonable evaluar al feto por ecografía y por PCR en el líquido amniótico y tratarlo para prevenir la infección congénita del feto (v. [tabla 316.2](#)).

El tratamiento de la embarazada que contrae la infección en cualquier momento de la gestación reduce la posibilidad de infección congénita en el hijo. Para la profilaxis de la infección fetal cuando la madre desarrolla toxoplasmosis aguda durante el embarazo se recomienda la **espiramicina** (1 g cada 8 horas v.o., sin alimentos). En Estados Unidos, la espiramicina está disponible con solicitud previa para «uso urgente» a través de la División de Antiinfecciosos de la FDA (301-796-1400) una vez confirmado el diagnóstico de infección aguda en un laboratorio de referencia (Palo Alto Medical Facility Toxoplasma Serology Lab, 650-853-4828). Tras la aprobación, el médico puede contactar con el fabricante de espiramicina, Sanofi Pasteur (1-800-822-2463), para obtener la espiramicina para el paciente. Entre las reacciones secundarias, que son infrecuentes, se incluyen parestias, erupciones cutáneas, náuseas, vómitos y diarrea.

Para el tratamiento de una mujer embarazada, en el segundo o tercer trimestre, en cuyo feto se ha confirmado o es probable que sufra la infección, está recomendada la combinación de pirimetamina, sulfadiazina y leucovorina. Tras una dosis de carga de pirimetamina (50 mg dos veces al día) durante 2 días, se administra a partir del tercer día una dosis de pirimetamina de 50 mg una vez al día. Desde el primer día de tratamiento con pirimetamina, se administra también sulfadiazina (1,5-2 g v.o. dos veces al día) y leucovorina (10 mg v.o. una vez al día). En el primer trimestre, cuando existe infección segura, se recomienda utilizar **sulfadiazina** aislada, ya que la pirimetamina es potencialmente teratogénica en ese periodo. El tratamiento con espiramicina se utiliza para las infecciones adquiridas en etapas precoces de la gestación, cuando no se tiene certeza sobre la existencia de infección fetal. El tratamiento con pirimetamina y sulfadiazina de la madre de un feto infectado reduce la infección en la placenta y la gravedad de la enfermedad en el recién nacido. El retraso en el tratamiento de la madre durante la gestación conduce a una mayor afectación cerebral y ocular en el hijo. La amniocentesis diagnóstica no se debe realizar antes de las 17-18 semanas de gestación en los embarazos que presenten un elevado índice de sospecha de infección fetal.

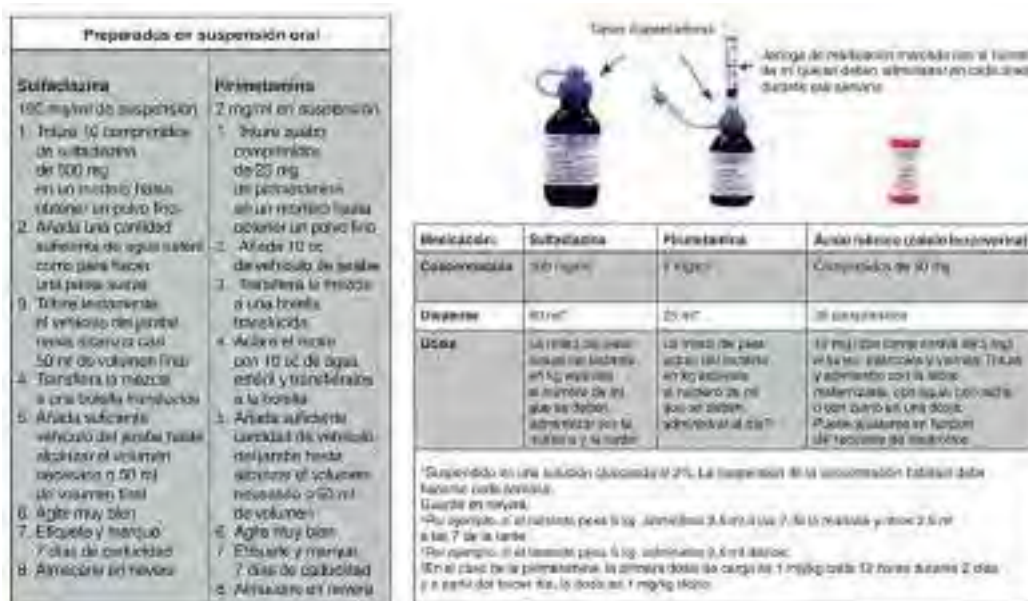


Fig. 316.5 Composición y administración de fármacos para el tratamiento de la toxoplasmosis congénita en lactantes. (Adaptada de Remington JS, McLeod R, et al: *Toxoplasmosis*. En Remington JS, Klein JO, editors: *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*, ed 6, Philadelphia, 2006, WB Saunders; y McAuley J, Boyer K, Patel D, et al: *Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis: the Chicago Collaborative Treatment Trial*, Clin Infect Dis 18:38-72, 1994.)

La sensibilidad global de la PCR en el líquido amniótico es del 85% entre las semanas 17 y 21 de gestación. La sensibilidad de la PCR en el líquido amniótico para la detección de infección fetal es del 92% en las primeras y últimas fases de la gestación cuando el LCR presenta 300 copias del gen 529 pb. Después de la semana 24 de gestación, la incidencia de transmisión es relativamente alta, y las embarazadas que se hayan infectado agudamente después de este momento suelen recibir tratamiento con pirimetamina y sulfadiazina para tratar también al feto.

El control de la toxoplasmosis congénita en Francia incluye la detección serológica sistemática de todas las mujeres en edad reproductiva y de aquellas que son seronegativas de nuevo cada mes durante el embarazo, empezando en la semana 11 de gestación o antes, en el parto y 1 mes después de este. Las madres con infección aguda en las fases tempranas del embarazo y sin evidencia de afectación fetal son tratadas con espiramicina, que disminuye la transmisión. Para el diagnóstico fetal se emplean la ecografía y la amniocentesis para PCR a las 17-18 semanas de gestación, que tienen una sensibilidad del 97% y una especificidad del 100%. Los intervalos de confianza para la sensibilidad son más elevados al inicio y al final de la gestación. La infección fetal se trata con pirimetamina y sulfadiazina. La interrupción del embarazo es muy infrecuente en la actualidad. El inicio rápido del tratamiento con pirimetamina y sulfadiazina suele tener resultados excelentes y los niños se desarrollan normalmente. Apenas un 19% presenta signos de infección congénita, como calcificaciones intracraneales (13%) y cicatrices coriorretinianas (6%), aunque un 39% presenta cicatrices coriorretinianas que se detectan durante el seguimiento posterior. Varios estudios han demostrado mejores resultados cuando el tiempo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento es menor. En Alemania, en mujeres que presentan seroconversión entre las semanas 15 y 17 de gestación y antes de la amniocentesis, la administración de pirimetamina, sulfadiazina y leucovorina ofrece buenos resultados para los bebés aunque a veces la sulfadiazina provoca hipersensibilidad en las madres.

Algunas mujeres con infección crónica que se encuentran inmunodeprimidas han transmitido *T. gondii* al feto. Las embarazadas en estas circunstancias deben ser tratadas con espiramicina durante toda la gestación. No se conoce el mejor tratamiento para la prevención de la toxoplasmosis congénita de los fetos de madres con VIH y un recuento de CD4 inferior a 200 células/ μ l e infección por *T. gondii* inactiva. Afortunadamente, esta situación ahora es poco frecuente en Estados Unidos. Algunos investigadores sugieren que, si no se interrumpe el embarazo, se debe tratar a la madre con espiramicina o sulfadiazina como tratamientos únicos durante las primeras 14 semanas de gestación y luego con pirimetamina y sulfadiazina hasta llegar a término. En este momento no hay directrices de tratamiento aceptadas de forma universal. En un estudio de adultos con SIDA y encefalitis por toxoplasma, la pirimetamina (75 mg v.o. una vez al día) combinada con clindamicina intravenosa a altas dosis (1.200 mg i.v. cada 6 horas) presentaba

la misma eficacia que la sulfadiazina y la pirimetamina para el tratamiento de la encefalitis toxoplásmica. Otros fármacos en experimentación son los macrólidos claritromicina y azitromicina.

PRONÓSTICO

El tratamiento específico precoz de los niños con infección congénita suele controlar rápidamente las manifestaciones activas de la toxoplasmosis, incluidas la coriorretinitis activa, la meningitis, la encefalitis, la hepatitis, la esplenomegalia y la trombocitopenia. En raras ocasiones puede desarrollarse hidrocefalia por obstrucción del acueducto o empeorar durante el tratamiento. Dicho tratamiento parece reducir la incidencia de algunas secuelas, como el deterioro de las funciones cognitivas y motoras. Sin tratamiento, y también en algunos enfermos tratados, se desarrolla a menudo coriorretinitis. Los niños con mucha afectación al nacimiento pueden tener un desarrollo normal posterior o presentar alteración de leve a moderada de la visión, del oído, de la función cognitiva o de otras funciones neurológicas. Se asocian con peor pronóstico el retraso en el diagnóstico y en el tratamiento, la hipoglucemia perinatal, la hipoxia, la hipotensión, las infecciones recurrentes de la derivación y la alteración grave de la visión. El pronóstico no es necesariamente malo en los bebés infectados. Sin embargo, se debe recordar que el tratamiento con sulfadiazina y pirimetamina no erradica el parásito enquistado.

Estudios efectuados en Lyon y París, Francia, demuestran que el resultado de la toxoplasmosis fetal tratada, incluso cuando la infección se produjo al inicio de la gestación, es habitualmente favorable siempre que no se detecte hidrocefalia en la ecografía y que se haya iniciado con prontitud el tratamiento con pirimetamina y sulfadiazina. En Europa, El estudio SYROCOT (*Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis*) indicó que el resultado neurológico es mejor cuando se acorta el tiempo entre el diagnóstico y el comienzo del tratamiento de la toxoplasmosis fetal. Un trabajo en Lyon ha mostrado una baja incidencia de enfermedad ocular recurrente en niños con toxoplasmosis congénita que habían sido tratados intraútero y en su primer año de vida. En el NCCCTS (National Collaborative Chicago-based Congenital Toxoplasmosis Study, 1981-2004) efectuado en Estados Unidos se observó que los resultados neurológicos, del desarrollo, auditivos y oftalmológicos son considerablemente mejores para la mayoría de los niños, aunque no todos, que habían sido tratados durante su primer año de vida con pirimetamina y sulfadiazina (más leucovorina) en comparación con niños que, en décadas anteriores, no habían sido tratados o habían recibido tratamiento solo durante 1 mes según los datos publicados.

PREVENCIÓN

Los consejos a la mujer embarazada acerca de los métodos de prevención de la infección (v. fig. 316.1) pueden reducir la adquisición de esta durante la gestación. Las mujeres que no tienen anticuerpos específicos contra *T.*

gondii antes del embarazo solo deben comer la carne bien cocinada y evitar el contacto con los ooquistes excretados por los gatos. Los gatos que viven dentro de las casas, que ingieren comida preparada y no carne cruda, no deberían entrar en contacto ni eliminar ooquistes o quistes de *T. gondii*. La detección selectiva serológica, la monitorización con ecografía y el tratamiento de las embarazadas durante la gestación también reducen la incidencia y las manifestaciones de la toxoplasmosis congénita. No se dispone de una vacuna protectora.

Las pruebas de punto de corte para facilitar el chequeo durante la gestación, los avances recientes en fármacos para el tratamiento de las infecciones activas y crónicas y los progresos mediante las vacunas para prevenir las infecciones en humanos y la eliminación de ooquistes en los gatos son todos avances que prometen prevenir o mejorar los resultados en las infecciones por *Toxoplasma gondii*.

AGRADECIMIENTOS

Nuestro reconocido agradecimiento a las familias participantes, profesionales médicos y todo el personal del National Collaborative Congenital Toxoplasmosis Study (NCCTS) y a todos los compañeros, por su ayuda en el desarrollo de este capítulo y a la familia Cornwell Mann, a Taking out Toxo (TOT), al TRI y a las becas de investigación R01 AI27530 y R01 AI071319-01 de los NIH, NIAID/DMID por su respaldo.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Sección 16 Helmintiasis

Capítulo 317

Ascariasis (*Ascaris lumbricoides*)

Arlene E. Dent y James W. Kazura

ETIOLOGÍA

La ascariasis se debe al nematodo, o **gusano redondo**, *Ascaris lumbricoides*. Los gusanos adultos de *A. lumbricoides* habitan en la luz del intestino delgado. El potencial reproductor de *Ascaris* es prodigioso; una hembra fecundada produce 200.000 huevos al día. Los huevos fértiles son ovalados, tienen un recubrimiento mamilado grueso y miden entre 45 y 70 µm de

longitud y entre 35 y 50 µm de grosor (fig. 317.1). Después de ser expulsados con las heces, los huevos maduran y se hacen infecciosos en 5-10 días si las condiciones ambientales son favorables. Los gusanos adultos pueden vivir durante 12-18 meses (fig. 317.2).

EPIDEMIOLOGÍA

La ascariasis se da en todo el mundo y constituye la **helmintiasis** más prevalente en humanos. Es más frecuente en las áreas tropicales (Sudamérica, África, Asia), donde las condiciones medioambientales son óptimas para la maduración de los huevos en la tierra. Se estima que, aproximadamente, mil millones de personas están infectadas. Aunque se desconoce el número exacto de casos en Estados Unidos, la máxima prevalencia se produce en áreas de extrema pobreza del sur y en los Apalaches. Las granjas de cerdos de Maine también se asocian a especies de *Ascaris*. Los factores clave relacionados con una prevalencia más alta de infección consisten en malas condiciones socioeconómicas, empleo de las heces humanas como fertilizantes y geofagia. Aunque la infección se puede presentar a cualquier edad, la tasa más alta se da en niños en edad preescolar o escolar temprana. La transmisión es sobre todo por vía mano-boca, pero también puede deberse a la ingesta de fruta y vegetales crudos. Se ve potenciada por la elevada cantidad de huevos puestos por la hembra y por la resistencia de estos en el medio exterior. Los huevos de *Ascaris* permanecen viables a 5-10 °C hasta 2 años.

PATOGENIA

Una vez ingeridos, los huevos de *Ascaris* rompen en el intestino delgado del huésped humano. Las larvas son liberadas, penetran en la mucosa de la pared intestinal y migran hasta los pulmones a través de la circulación venosa. Los parásitos causan **ascariasis pulmonar** cuando entran en los alvéolos y migran por los bronquios y la tráquea (fig. 317.3). A continuación son deglutidos y retornan a los intestinos, donde maduran y pasan a ser gusanos adultos. Las hembras comienzan a poner huevos a las 8-10 semanas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica depende de la intensidad de la infección y de los órganos afectados. La mayoría de los individuos porta cantidades pequeñas o moderadas de gusanos y no presenta signos ni síntomas. Los problemas clínicos más frecuentes se deben a la **enfermedad pulmonar** y a la **obstrucción intestinal o del tracto biliar**. Las larvas que migran por estos tejidos pueden causar síntomas alérgicos, fiebre, urticaria y granulomatosis. Las manifestaciones pulmonares son similares a las del síndrome de Loeffler e incluyen síntomas respiratorios transitorios como tos y disnea, infiltrados pulmonares y eosinofilia periférica. En el esputo pueden observarse larvas. Las molestias abdominales inespecíficas se han atribuido a la presencia de gusanos adultos en el intestino delgado, aunque es difícil de determinar la contribución exacta del parásito a estos síntomas. Una complicación más grave se origina cuando una gran masa de gusanos causa una obstrucción intestinal aguda. Los niños con infecciones importantes pueden presentar vómitos, distensión abdominal y retortijones. En algunos casos, los gusanos pueden expulsarse con los vómitos o las heces. A veces, el gusano migra a través de los conductos biliar o pancreático, donde genera colecistitis o pancreatitis. La migración de los gusanos a través de la pared intestinal puede dar lugar a peritonitis. Los gusanos muertos pueden servir de nidos para la

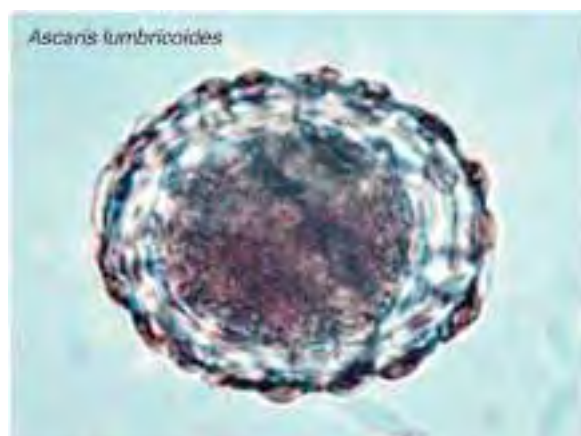


Fig. 317.1 Huevos de helmintos transmitidos por el suelo (*A. lumbricoides*). (De Bethony J, Brooker S, Albonico M, et al: Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm, Lancet 367:1521-1532, 2006.)



Fig. 317.2 Imagen endoscópica de una coinfección por *Ascaris lumbricoides* intestinal y anquilostoma. El ascárido es largo respecto a la luz y a los múltiples anquilostomas llenos de sangre. (Por cortesía del Dr. Kunimitsu Inoue, Almeida Hospital, Oita, Japón.)

Tabla 317.1 Control clínico y de salud pública de las helmintiasis transmitidas por el suelo		
DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y MANEJO		CONTROL DE SALUD PÚBLICA
Diagnóstico	Individual	Nivel comunitario (p. ej., en colegios seleccionados)
Criterio diagnóstico	Parasitológico	Residencia en un área con una prevalencia de helmintiasis transmitidas por el suelo >20%
Protocolo de tratamiento	Dosis única o múltiples dosis	Tratamiento periódico en masa con una única dosis
Decisión para el tratamiento	Historia de viaje, síntomas y signos, pruebas de laboratorio positivas	Prevalencia estimada de la infección en la población diana
Objetivo del tratamiento	Cura parasitológica	Descenso en la carga de gusanos; reducción de la transmisión
Tratamiento complementario	Basado en los signos y síntomas	Habitualmente, solo si se incluye en el tratamiento en masa (p. ej., suplementación con vitamina A)
Seguimiento	Pruebas parasitológicas; mejoras en las condiciones de salud	No se realizan normalmente
Educación (sanidad/higiene)	Recomendado	Recomendado

De Jourdan PM, Lamberton PHL, Fenwick A, Addiss DG: Soil-transmitted helminth infections, *Lancet* 391:252-262, 2018 (Table 1).

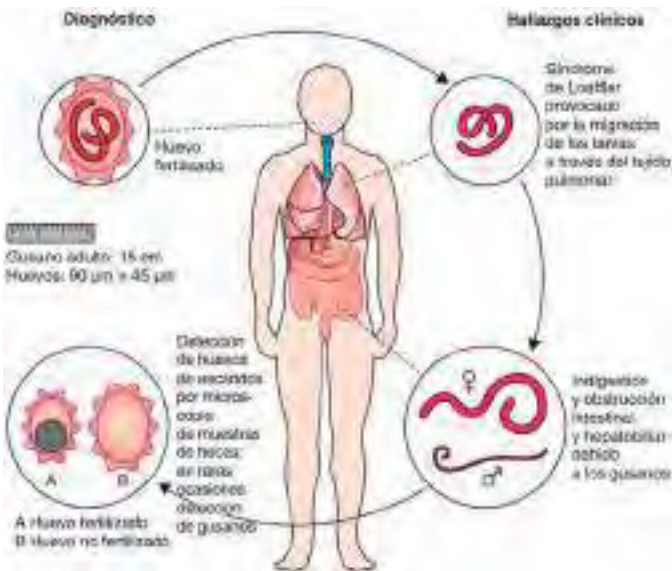


Fig. 317.3 Transmisión de *Ascaris lumbricoides*: diagnóstico y hallazgos clínicos. (De Jourdan PM, Lamberton PHL, Fenwick A, Addiss DG: *Soil-transmitted helminth infections*, *Lancet* 391:252-262, 2018, Fig. 2A.)

formación de cálculos. Algunos estudios demuestran que la infección crónica por *A. lumbricoides* (que coincide a menudo con infestaciones por otros helmintos) afecta al crecimiento, a la salud general y al desarrollo cognitivo.

DIAGNÓSTICO

Se puede emplear el examen microscópico de extensiones de heces para el diagnóstico, ya que el número de huevos excretados por los gusanos hembras adultos es muy elevado (v. fig. 317.1). Para diagnosticar la ascariasis pulmonar o la obstrucción gastrointestinal se precisan fuertes sospechas en el contexto clínico adecuado. La ecografía abdominal puede detectar a los gusanos adultos intraluminales.

TRATAMIENTO

Aunque muchos fármacos son eficaces contra la ascariasis, ninguno ha demostrado ser útil durante la fase pulmonar de la infección. Entre las opciones terapéuticas para la ascariasis gastrointestinal se incluyen el **albendazol** (400 mg v.o. en una dosis única, para todas las edades), el **mebendazol** (100 mg v.o. dos veces al día, durante 3 días, o 500 mg v.o. en dosis única, para todas las edades) o la **ivermectina** (150-200 µg/kg v.o. en una dosis). El tratamiento de elección de la obstrucción intestinal o biliar es el **citrate de piperazina** (75 mg/kg/día, durante 2 días, con un máximo de 3,5 g/día), que provoca parálisis neuromuscular del parásito y una expulsión rápida de los gusanos, y se administra como jarabe por

sonda nasogástrica. En los casos de obstrucción grave puede ser necesaria la cirugía. La **nitazoxanida** (100 mg v.o. dos veces al día, durante 3 días para niños de 1-3 años de edad; 200 mg v.o. dos veces al día, durante 3 días para niños de 4-11 años; y 500 mg v.o. dos veces al día, durante 3 días para adolescentes y adultos) consigue tasas de curación similares a las del albendazol en dosis única. No se ha descrito resistencia a los fármacos, pero puede ser necesario un tratamiento repetido de la ascariasis, porque la reinfección es frecuente.

PREVENCIÓN

Aunque la ascariasis es la forma más prevalente de infección por gusanos en el mundo, se ha prestado muy poca atención a su control (tabla 317.1). Los **programas de quimioterapia antihelmíntica** pueden aplicarse de 3 maneras diferentes: 1) con la administración de tratamiento universal a todos los individuos que habiten en un área de elevada endemia, 2) con tratamiento dirigido a los grupos con alta frecuencia de infección, como los niños de escuelas primarias, o 3) con tratamiento individual basado en la intensidad de la infección actual o pasada. Las medidas más eficaces a largo plazo son mejorar la educación y la práctica de medidas sanitarias y servicios de aguas residuales y el abandono del empleo de heces humanas como fertilizante.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 318

Uncinariasis
(*Necator americanus*
y *Ancylostoma* spp.)

Peter J. Hotez

ETIOLOGÍA

Existen dos géneros principales de uncinarias, nematodos o gusanos redondos que infectan a los humanos. *Necator americanus*, el único representante de su género, es una importante **uncinaria antropofílica** y la causa más frecuente de infección por uncinarias en el hombre. Las uncinarias del género *Ancylostoma* comprenden la uncinaria antropofílica principal *Ancylostoma duodenale*, que también causa infección clásica por uncinaria, y la especie **zoonótica** menos frecuente *Ancylostoma ceylanicum* (limitada

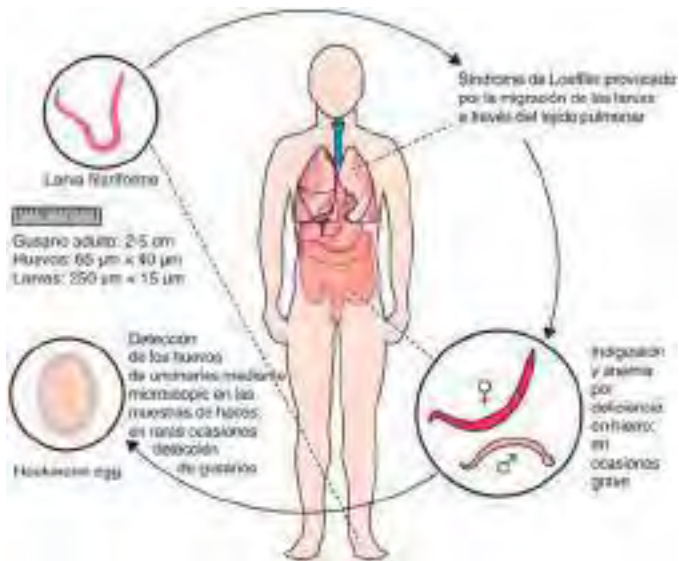


Fig. 318.1 Transmisión de uncinarias (*Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*): diagnóstico y hallazgos clínicos. (De Jourdan PM, Lamberton PHL, Fenwick A, Addiss DG: Soil-transmitted helminth infections, Lancet 391:252-262, 2018, Fig 2C.)



Fig. 318.2 Imágenes de endoscopia de una infección intestinal por uncinarias. (Por cortesía del Dr. Kunimitsu Inoue, Almeida Hospital, Oita, Japón.)

principalmente al sudeste asiático). La infección zoonótica humana por parte de la uncinaria del perro *A. caninum* se asocia con un síndrome de enteritis eosinófila. El estado larvario de *A. braziliense*, cuyos huéspedes definitivos son los perros y los gatos, es la causa principal de la larva migrans cutánea.

Los estados larvarios infecciosos de las uncinarias antropofílicas viven en tierra húmeda y templada, en un estado latente de desarrollo. Las larvas infectan a los humanos a través de la piel (*N. americanus* y *A. duodenale*) o al ser ingeridas (*A. duodenale*). Las que entran en el huésped humano mediante la penetración cutánea experimentan una **migración extraintestinal** a través de la circulación venosa y los pulmones antes de ser deglutidas, mientras que las que entran por ingesta pueden experimentar esta migración o permanecer en el tubo gastrointestinal (figs. 318.1 y 318.2). Las larvas que regresan al intestino delgado sufren dos mudas hasta convertirse en adultos sexualmente maduros, machos y hembras, que varían en longitud de 5 a 13 mm. La cápsula bucal del gusano adulto está dotada de placas cortantes (*N. americanus*) o de dientes (*A. duodenale*) para facilitar la fijación a la mucosa y submucosa del intestino delgado. Las uncinarias pueden permanecer en el intestino entre 1 y 5 años, reproduciéndose y poniendo huevos. Aunque se requieren hasta 2 meses para que las larvas migren de forma extraintestinal y se desarro-



Fig. 318.3 Huevos de helmintos transmitidos por el suelo. (De Bethony J, Brooker S, Albonico M, et al: Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm, Lancet 367:1521-1532, 2006.)

llen hasta ser adultos maduros, las de *A. duodenale* pueden permanecer quiescentes durante muchos meses antes de finalizar su desarrollo en el intestino. Las hembras maduras de *A. duodenale* producen unos 30.000 huevos al día; la producción diaria de huevos de *N. americanus* es inferior a 10.000 (fig. 318.1). Los huevos poseen una cápsula fina y son ovalados, con una medida aproximada de 40-60 µm. Los depositados en la tierra en condiciones adecuadas de humedad y de sombra desarrollan en su interior larvas de primer estadio y eclosionan a continuación. En los días siguientes, y si se dan las condiciones adecuadas, las larvas mudan dos veces para llegar al estadio **infectivo**, y entonces quedan detenidas en un momento del desarrollo y no se alimentan. Migran verticalmente en la tierra hasta que interceptan a un nuevo huésped o agotan sus reservas metabólicas lipídicas y mueren.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por uncinarias es una de las más prevalentes en humanos. El estudio sobre la carga global de enfermedad de 2015 indicó que aproximadamente 428 millones de personas en el mundo estaban infectadas por uncinarias, con estimaciones posteriores que indican que esta infección a nivel global provoca 4,1 millones de años de vida ajustados por discapacidad, liderando probablemente todas las **enfermedades tropicales desatendidas** en años perdidos por discapacidad. Hay también un importante impacto socioeconómico debido a las uncinariasis, que se estima que pueda provocar hasta 139 mil millones de dólares en pérdidas por disminución de la productividad.

Debido a los requerimientos de humedad, sombra y ambiente templado de la tierra, esta infección suele confinarse a las áreas rurales, sobre todo en aquellos lugares donde se emplean heces humanas como fertilizantes o donde las condiciones higiénicas no son saludables. La infección por uncinarias se asocia a un **bajo desarrollo económico y a pobreza**, en las áreas tropicales y subtropicales. África subsahariana, este de Asia y las regiones tropicales de América presentan la prevalencia más elevada de infección por uncinarias. Las tasas elevadas de infección se asocian en gran medida al cultivo de ciertos productos agrícolas, como el té en India; la batata, el maíz, el algodón y las moreras en China; el café en América Central y del Sur, y el caucho en África. No es infrecuente encontrar infecciones mixtas por *N. americanus* y *A. duodenale*. *N. americanus* predomina en el centro y el sur de América, así como en el sur de China y en el sudeste asiático, mientras que *A. duodenale* es más prevalente en el norte de África, en el norte de la India, al norte del río Yangtsé en China, y entre las poblaciones aborígenes de Australia. La facilidad de *A. duodenale* de resistir en condiciones medioambientales y climáticas más duras puede reflejar su capacidad para detener su desarrollo en los tejidos humanos. La infección por *A. ceylanicum* se produce en India y en el sudeste asiático.

La **enteritis eosinofílica** causada por *A. caninum* se describió por primera vez en Queensland, Australia, y ha habido dos casos en Estados Unidos. Debido a su distribución global en los perros, se pensó anteriormente que en muchos lugares habría infecciones por *A. caninum* en humanos, pero esta previsión no se ha confirmado.

PATOGENIA

La morbilidad principal de las uncinarias es un resultado directo de las pérdidas sanguíneas intestinales. Los gusanos adultos se adhieren de forma tenaz a la mucosa y submucosa del intestino delgado proximal, para lo que usan sus placas cortantes o dientes y un esfago muscular que crea presión negativa en sus cápsulas bucales. En el punto de fijación, la respuesta inflamatoria del huésped se ve inhibida por la liberación de polipéptidos antiinflamatorios del parásito. La rotura de los capilares en la lámina propia va seguida de extravasación de sangre, parte de la cual es ingerida directamente por las uncinarias. Tras su ingestión, el gusano anticoagula la sangre, lisa los eritrocitos y digiere la hemoglobina liberada. Cada gusano adulto de *A. duodenale* provoca la pérdida de unos 0,2 ml de sangre al día; la pérdida sanguínea es menor en el caso de *N. americanus*. Los individuos con infecciones leves sufren una pérdida muy pequeña de sangre y, en consecuencia, presentan infección por uncinarias y no enfermedad por uncinarias. Existe una correlación directa entre el número de uncinarias adultas en el intestino y la cuantía de la pérdida de sangre por las heces. La enfermedad por uncinarias se produce solo cuando los individuos con infecciones moderadas y graves sufren una pérdida sanguínea lo bastante importante como para desarrollar déficit de hierro y anemia. También puede producirse hipoalbuminemia con el consiguiente edema, y anasarca por la pérdida de presión oncótica intravascular. Estas características dependen, en gran medida, de las reservas dietéticas del huésped.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los niños infectados crónicamente con un número moderado a intenso de uncinarias sufren pérdidas sanguíneas intestinales que dan lugar a **déficit de hierro**, que a su vez puede producir anemia y desnutrición proteica. La insuficiencia de hierro prolongada asociada a las uncinarias puede causar un retraso en el crecimiento, así como un déficit cognitivo e intelectual.

Las larvas de uncinaria antropofílicas en ocasiones producen una dermatitis conocida como **picor de la tierra** cuando penetran en la piel humana. Las vesículas y el edema del picor de la tierra se exacerban con infecciones repetidas. La infección por uncinaria zoonótica, sobre todo *A. braziliense*, puede originar una migración lateral de las larvas para producir los tractos cutáneos característicos de la **larva migrans cutánea** (v. cap. 318.1). En la infección por *A. duodenale* y *N. americanus* aparece tos cuando las larvas migran a través de los pulmones y causan laringotraqueobronquitis, por lo general 1 semana después de la exposición. También puede producirse faringitis. La aparición de la eosinofilia coincide con la entrada de las larvas de las uncinarias en el tubo digestivo. Durante este periodo puede producirse dolor abdominal alto, pero al final desaparece.

La infección intestinal crónica puede no acompañarse de síntomas gastrointestinales específicos, aunque se han atribuido dolor, anorexia y diarrea a la presencia de los gusanos. Las manifestaciones clínicas principales están relacionadas con las pérdidas sanguíneas. Los niños con infecciones graves muestran todos los signos y síntomas de **anemia por falta de hierro** y de **desnutrición proteica**. En algunos casos, los niños con enfermedad crónica por uncinaria adquieren un tono amarillo-verdoso conocido como **clorosis**.

Se ha descrito una forma infantil de **ancilostomiasis** debida a la infección grave por *A. duodenale*. Los niños afectados sufren diarrea, melena, retraso en el crecimiento y anemia grave. La ancilostomiasis infantil tiene una mortalidad significativa.

La **enteritis eosinofílica** causada por *A. caninum* se asocia a dolores abdominales tipo cólico, que suelen exacerbarse después de las comidas y que comienzan en el epigastrio y se irradian hacia fuera. Los casos extremos pueden simular una apendicitis aguda.

DIAGNÓSTICO

Los niños con uncinaria liberan huevos que pueden ser detectados con un examen directo de heces (fig. 318.3). Los métodos cuantitativos determinan si un niño tiene una gran **cantidad de gusanos**, que podría causar enfermedad uncinaria. Los huevos de *N. americanus* y de *A. duodenale* son indistinguibles en su morfología. La identificación de la especie requiere que los huevos eclosionen y se diferencien en larvas infecciosas de tercer estadio; se han desarrollado nuevos métodos que emplean la reacción en cadena de la polimerasa, pero no se suelen emplear en la práctica clínica.

Por el contrario, los pacientes con enteritis eosinofílica por *A. caninum* no suelen presentar huevos en las heces. La enteritis eosinofílica se diagnostica al demostrar la existencia de úlceras ileales y colónicas mediante colonoscopia y la presencia de eosinofilia significativa en sangre. En ocasiones se puede encontrar una uncinaria canina adulta en la biopsia de colon. Los

pacientes con este síndrome desarrollan respuestas serológicas mediante inmunoglobulinas G y E.

TRATAMIENTO

El objetivo de la **desparasitación** es la eliminación de los gusanos adultos con un fármaco **antihelmíntico**. Los antihelmínticos **benzimidazoles**, mebendazol y albendazol, son eficaces para eliminar las uncinarias del intestino, aunque a veces es necesario administrar dosis repetidas. El **albendazol** (400 mg v.o. en dosis única, para todas las edades) alcanza habitualmente elevadas tasas de curación, aunque las uncinarias adultas de *N. americanus* a veces son refractarias y requieren dosis adicionales. El **mebendazol** (100 mg v.o. dos veces al día, durante 3 días, para todas las edades) también es eficaz. En numerosos países en desarrollo, el mebendazol se administra en dosis única de 500 mg; sin embargo, con este régimen, las tasas de curación pueden no pasar del 10%. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), a los niños hay que indicarles que mastiquen los comprimidos de albendazol o mebendazol por el peligro de atragantamiento o asfixia que conlleva en su caso que traten de tragarlos. El mebendazol está recomendado en la enteritis eosinofílica asociada a *A. caninum*, aunque las recidivas son frecuentes. Se ha descrito embriotoxicidad y teratogenicidad en animales de laboratorio al emplear benzimidazoles, por lo que su seguridad durante el embarazo y en niños pequeños es un problema potencial y deben tenerse muy en cuenta los riesgos frente a los beneficios. La OMS apoya en la actualidad el uso de los benzimidazoles en niños infectados de 1 año o mayores, pero con una dosis reducida (200 mg para el albendazol) en el grupo de edad de los más pequeños (1-2 años). El **pamoato de pirantel** (11 mg/kg v.o., 1 vez al día, durante 3 días, máximo 1 g) se emplea en forma líquida y es una alternativa eficaz a los benzimidazoles. Un nuevo fármaco conocido como **tribendimidina** está todavía bajo desarrollo clínico y podrá estar disponible en el futuro. En los niños no suele ser necesario el tratamiento con sales de hierro para corregir la falta de hierro asociada a la infestación por uncinarias.

PREVENCIÓN

En 2001, la Asamblea Mundial de la Salud de la OMS urgió a sus estados miembros a que implementasen programas de desparasitación periódica con el fin de controlar la morbilidad de las uncinarias y de otras infestaciones producidas por helmintos transmitidos por el suelo (v. tabla 317.1 en el cap. 317). Aunque los fármacos antihelmínticos son eficaces en la eliminación de uncinarias del intestino, las elevadas tasas de fracaso terapéutico tras una dosis única de mebendazol y reinfección en niños tras el tratamiento sugieren que la mera administración de fármacos en masa no basta para controlar la uncinaria en las áreas con endemia elevada. Más aún, los datos sugieren que la eficacia del mebendazol disminuye con su uso periódico y frecuente, lo que ha provocado una gran preocupación sobre la posible aparición de **resistencia a los fármacos antihelmínticos**. Con el fin de reducir el peso del tratamiento exclusivamente en los fármacos antihelmínticos, se ha desarrollado una vacuna recombinante humana frente a las uncinarias, con la que se están realizando actualmente ensayos clínicos. El desarrollo económico y las mejoras asociadas en salud pública, educación sanitaria y eliminación de las heces humanas como fertilizantes siguen siendo fundamentales para reducir la transmisión y la endemidad de las uncinarias.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

318.1 Larva migrans cutánea

Peter J. Hotez

ETIOLOGÍA

La larva migrans cutánea (**erupción serpiginosa**) se origina por larvas de varios nematodos, sobre todo uncinarias, que no son parásitos habituales del hombre. La causa más frecuente es *A. braziliense*, una uncinaria de perros y gatos, pero también pueden producir la enfermedad otras uncinarias animales.

EPIDEMIOLOGÍA

La larva migrans cutánea suele estar provocada por *A. braziliense*, que es endémica en el sudeste de Estados Unidos y en Puerto Rico. Los viajeros representan un porcentaje importante de los casos. Recientemente, se han descrito casos autóctonos en Europa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Una vez que han penetrado en la piel, las larvas se localizan en la unión dermoepidérmica y migran en este plano a una velocidad de 1-2 cm al día. La respuesta al parásito se caracteriza por tractos serpiginosos, eritematosos y elevados, que en ocasiones forman ampollas (fig. 318.4). Las lesiones pueden ser únicas o numerosas y se localizan, por lo general, en una extremidad, aunque cualquier parte del cuerpo puede verse afectada. Según migra el organismo, aparecen nuevas áreas afectadas cada varios días. Las lesiones pueden asociarse a un prurito intenso localizado, sin síntomas sistémicos. Se pueden producir sobreinfecciones bacterianas.

DIAGNÓSTICO

La larva migrans cutánea se diagnostica mediante la exploración de la piel. Los pacientes suelen recordar el momento exacto y la localización de la exposición, porque las larvas producen un intenso picor en el lugar de penetración. Puede aparecer eosinofilia, pero es poco frecuente.

TRATAMIENTO

Sin tratamiento, las larvas mueren y el síndrome se resuelve al cabo de varias semanas o varios meses. El tratamiento con **ivermectina** (200 µg/kg v.o. cada día durante 1-2 días; algunos investigadores consideran este fármaco el de primera elección), **albendazol** (400 mg v.o. cada día durante 3 días para todas las edades) o la aplicación tópica de **tiabendazol** aceleran la curación cuando los síntomas justifiquen un tratamiento. La Food and Drug Administration no ha aprobado estos tratamientos para la larva migrans. Queda por aclarar la seguridad de la ivermectina en el caso de los niños pequeños (menos de 15 kg) y las embarazadas. El albendazol debería tomarse con alimentos grasos.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).



Fig. 318.4 Erupción serpiginosa de larva migrans cutánea. (De Korting GW: Hautkrankheiten bei Kindern und Jugendlichen, Stuttgart, Germany, 1969, FK Schattauer Verlag.)

Capítulo 319

Tricuriasis (*Trichuris trichiura*)

Arlene E. Dent y James W. Kazura

ETIOLOGÍA

La tricuriasis está producida por *Trichuris trichiura*, un nematodo o gusano redondo, con **forma de látigo**, que habita el ciego y el colon ascendente. El huésped principal es el ser humano, que adquiere la infección al ingerir los huevos embrionados, en forma de tonel (fig. 319.1). Las larvas salen del cascarón en el intestino delgado superior y penetran en las vellosidades intestinales. Los gusanos avanzan con lentitud hacia el ciego, donde las 3/4 partes proximales en forma de látigo permanecen en la mucosa superficial, mientras que la corta porción distal o posterior queda libre en la luz (fig. 319.2). En un plazo de 1 a 3 meses, la hembra adulta comienza a poner huevos y produce unos 5.000-20.000 al día. Después de su excreción con las heces se produce el desarrollo embrionario en unas 2 o 4 semanas bajo condiciones óptimas de temperatura y suelo. El adulto suele vivir cerca de 2 años.

EPIDEMIOLOGÍA

La tricuriasis aparece por todo el mundo y es mucho más frecuente en las comunidades rurales pobres con condiciones sanitarias inapropiadas y con suelos contaminados por heces animales o humanas. La tricuriasis es una de las helmintiasis humanas más prevalentes, y se estima que mil millones de individuos están infectados en todo el mundo. En muchos lugares donde la desnutrición proteico-calórica y la anemia son frecuentes, la prevalencia por infección de *T. trichiura* puede llegar hasta el 95%. Aunque la tricuriasis

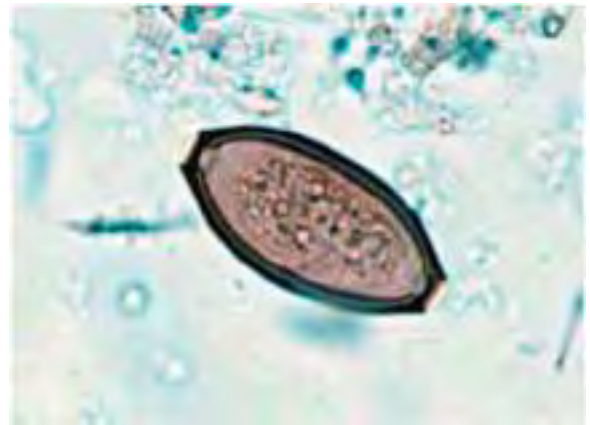


Fig. 319.1 *Trichuris trichiura*. Huevos de helmintos transmitidos por el suelo. (De Bethony J, Brooker S, Albonico M, et al: Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm, Lancet 367:1521-1532, 2006.)



Fig. 319.2 Infección por *Trichuris trichiura*. (Por cortesía del Dr. Kunitsumu Inoue, Almeida Hospital, Oita, Japón.)

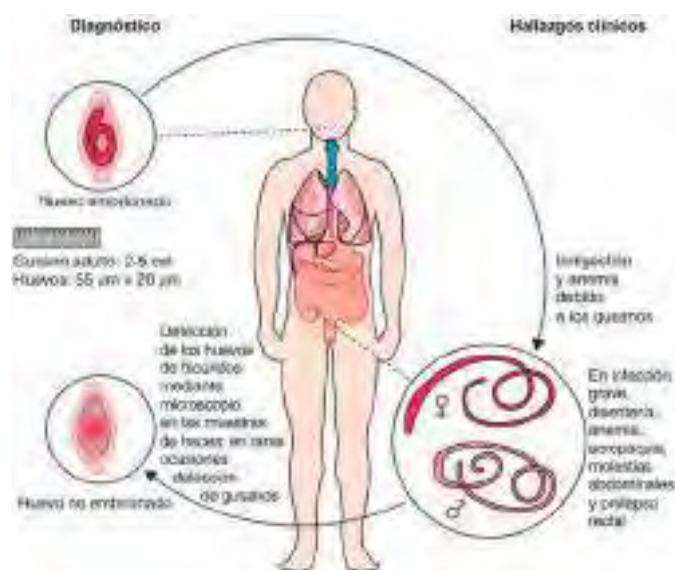


Fig. 319.3 Trasmisión de *Trichuris trichiura*: diagnóstico y hallazgos clínicos. (De Jourdan PM, Lamberton PHL, Fenwick A, Addiss DG: Soil-transmitted helminth infections, Lancet 391:252-262, 2018, Fig 2B.)

existe en la región rural del sudeste de Estados Unidos, no se ha notificado su prevalencia. La mayor tasa de infección se produce en los niños de 5-15 años. La infección comienza después de ingerir huevos embrionados, por contaminación directa de las manos, de los alimentos (fruta y vegetales crudos fertilizados con heces humanas) o de la bebida (fig. 319.3). También puede haber una transmisión indirecta por medio de las moscas o de otros insectos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las personas porta cantidades pequeñas de gusanos y no presenta síntomas. Algunos individuos pueden tener antecedentes de dolor inespecífico en fosa ilíaca derecha o periumbilical. Los adultos de *Trichuris* succionan aproximadamente 0,005 ml de sangre por gusano al día. Los niños, que son los que tienen más probabilidad de contraer una infección grave, suelen padecer esta enfermedad. Las manifestaciones clínicas comprenden disentería crónica, prolapso rectal, anemia y retraso en el crecimiento, así como insuficiencia cognitiva y del desarrollo. No hay eosinofilia significativa a pesar de que una parte de los gusanos se encuentra dentro de la mucosa del intestino grueso.

DIAGNÓSTICO

Debido a la elevada puesta de huevos, las extensiones de heces suelen mostrar los huevos característicos de *T. trichiura* en forma de tonel.

TRATAMIENTO

El **albendazol** (400 mg v.o. durante 3 días para todas las edades) es el fármaco de elección y es eficaz y seguro, en parte porque se absorbe mal en el tubo gastrointestinal. Reduce la puesta de huevos en un 90-99% y llega a tasas de curación del 70-90%, aunque puede producirse la reinfección y la nueva producción de huevos por parte de los gusanos vivos que presumiblemente sobreviven. Las alternativas son el **mebendazol** (100 mg v.o. cada 12 horas durante 3 días) y la **ivermectina** (200 µg/kg v.o. durante 3 días). El tratamiento durante un solo día con albendazol, nitazoxanida o albendazol más nitazoxanida consigue una frecuencia de curaciones baja y además de corta duración. El tratamiento combinado con **pamoato de oxantel** (20 mg/kg) más 400 mg de albendazol en días consecutivos parece conseguir la frecuencia más alta de curaciones.

PREVENCIÓN

La enfermedad se puede prevenir con el cuidado de la higiene personal, la mejora de las condiciones sanitarias y evitando el uso de heces humanas como fertilizantes (v. tabla 317.1).

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 320

Enterobiasis (*Enterobius vermicularis*)

Arlene E. Dent y James W. Kazura

ETIOLOGÍA

La enterobiasis, o infección por **oxiuros**, se debe a *Enterobius vermicularis*, que es un nematodo, o gusano redondo, pequeño (1 cm de longitud), blanco y filamentosos que habita en el ciego, en el apéndice y en las áreas adyacentes del íleo y del colon ascendente. La hembra grávida migra durante la noche a las regiones perianal y perineal, donde deposita hasta 15.000 huevos. Dichos huevos son convexos por un lado y aplanados por el otro, y tienen un diámetro aproximado de 30 por 60 µm. Se desarrollan en 6 horas y se mantienen viables hasta 20 días. Habitualmente, los humanos se infectan por vía fecal-oral al ingerir estos huevos infecciosos que se llevan en las uñas, la ropa, las sábanas o el polvo doméstico. Después de la ingesta, las larvas maduran para dar lugar a gusanos adultos en 36-53 días.

EPIDEMIOLOGÍA

La enterobiasis se produce en individuos de todas las edades y niveles socioeconómicos. Es prevalente en las regiones con climas templados y es la infección por helmintos más frecuente en Estados Unidos. Infecta a un 30% de los niños en todo el mundo, y el hombre es el único huésped conocido. Se da sobre todo en instituciones o familias con niños. La prevalencia es más alta en los niños de 5-14 años de edad. Es común en áreas donde los niños viven, juegan y duermen muy juntos unos de otros, lo que facilita la transmisión de los huevos. Debido al corto ciclo vital del gusano adulto, es probable que el parasitismo crónico sea consecuencia de reinfecciones. La **autoinoculación** puede producirse en los individuos que se llevan las manos a la boca.

PATOGENIA

La infección por *Enterobius* puede causar síntomas por estimulación mecánica e irritación, por reacciones alérgicas y por la migración del gusano hacia localizaciones donde se convierte en patógeno. El cuadro se ha asociado con la infección concurrente por *Dientamoeba fragilis*, la cual provoca diarrea.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección por *Enterobius* es inocua y rara vez causa problemas médicos graves. Las complicaciones más frecuentes pueden ser picor y sueño interrumpido debido al **prurito perineal** o perianal. La causa precisa y la incidencia del prurito se desconocen, pero pueden estar relacionadas con la intensidad de la infección, con el perfil psicológico del individuo infectado y de su familia o con las reacciones alérgicas al parásito. En la mayoría de los casos no hay eosinofilia, ya que no se produce invasión tisular. La migración aberrante a localizaciones ectópicas puede producir apendicitis, salpingitis crónica, enfermedad inflamatoria pélvica, peritonitis, hepatitis y lesiones ulcerosas en el intestino delgado o grueso.

DIAGNÓSTICO

Los antecedentes de **prurito perianal** nocturno en un niño son un fuerte indicio de enterobiasis. El diagnóstico definitivo se establece por la identificación de los huevos del parásito o los gusanos. El examen microscópico de un celofán adhesivo presionado contra la región perianal a primera hora de la mañana suele demostrar la presencia de huevos (fig. 320.1). Los exámenes repetidos aumentan la probabilidad de detectar huevos; un único examen detecta el 50% de las infecciones; 3 exámenes, el 90%; y 5 exámenes, el 99%. Los gusanos detectados en la región perianal deben ser retirados y preservados en alcohol etílico al 75% hasta que se realice el examen microscópico. Con el fin de obtener muestras para preparaciones húmedas, también se puede realizar una exploración digital rectal. Las muestras de heces de rutina no suelen mostrar huevos de *Enterobius*.



Fig. 320.1 Huevos de *Enterobius vermicularis*. (De Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, et al: Tropical infectious diseases, Philadelphia, 2006, Churchill Livingstone, p 1248.)

TRATAMIENTO

Se deben administrar fármacos antihelmínticos a los individuos infectados y a sus familiares. El tratamiento de elección es una dosis de **albendazol** (400 mg v.o. con otra dosis de recuerdo a las 2 semanas en todos los grupos de edad), que consigue curar más del 90% de los casos. Otras alternativas incluyen **mebendazol** (100 mg v.o. repetida a las 2 semanas) y **pamoato de pirantel** (11 mg/kg base v.o. tres veces durante 1 día hasta alcanzar un máximo de 1 g; repetir a las 2 semanas). El baño matutino elimina una gran cantidad de huevos. El cambio frecuente de ropa interior, pijamas y sábanas disminuye el número de huevos en el entorno y puede limitar el riesgo de autoinfección.

PREVENCIÓN

Los contactos que habiten en la misma casa pueden ser tratados a la vez que los individuos infectados. En circunstancias de exposición repetida, como las de los niños institucionalizados, puede necesitarse un tratamiento repetido cada 3 o 4 meses. Una buena higiene de las manos es la medida más eficaz de prevención.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 321

Estrongiloidiasis (*Strongyloides stercoralis*)

Arlene E. Dent y James W. Kazura

ETIOLOGÍA

La estrongiloidiasis está causada por el nematodo, o gusano redondo, *Strongyloides stercoralis*. Solo las hembras adultas habitan el intestino delgado humano. El nematodo se reproduce en el huésped humano mediante partenogénesis y libera a la luz intestinal huevos que contienen larvas maduras. Las larvas **rabditiformes** emergen de inmediato de los huevos y son excretadas con las heces, donde pueden visualizarse. Estas larvas pueden diferenciarse en gusanos adultos machos y hembras de vida libre, o bien sufrir una metamorfosis hacia la forma **filariiforme** infecciosa. La reproducción sexual se produce solo durante la fase de vida libre. Los humanos suelen infectarse por el contacto de la piel con tierra contaminada con larvas infecciosas ([fig. 321.1](#)). Estas penetran en la piel, entran en la circulación venosa y pasan a los pulmones, donde perforan los espacios alveolares y migran por el árbol bronquial. Después son deglutidas y pasan al estómago. Los gusanos hembra adultos se desarrollan en el intestino delgado. La puesta de huevos comienza, aproximadamente, a los 28 días de la infección inicial.

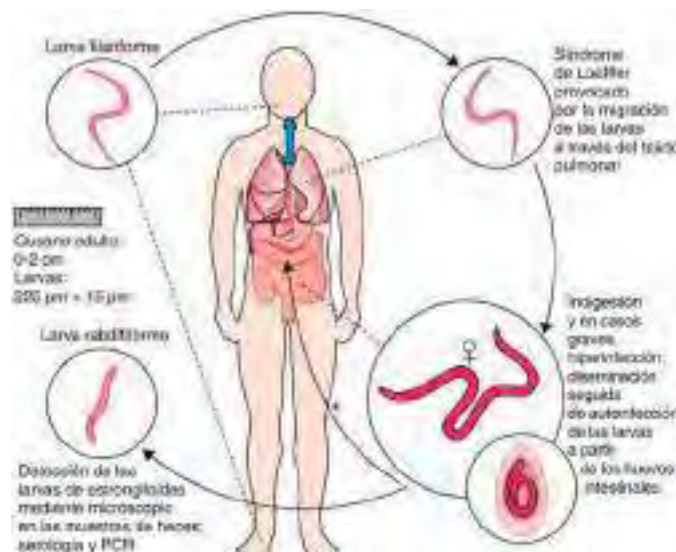


Fig. 321.1 Trasmisión de *Strongyloides stercoralis*: diagnóstico y hallazgos clínicos. (De Jourdan PM, Lamberton PHL, Fenwick A, Addiss DG: Soil-transmitted helminth infections, Lancet 391:252-262, 2018, Fig 2D.)

El **síndrome de hiperinfección** se produce cuando grandes cantidades de larvas se transforman en organismos infecciosos durante su excreción por las heces y reinfectan (**autoinfectan**) al huésped por el tracto gastrointestinal inferior o la región perianal. Este ciclo puede acelerarse en los pacientes inmunocomprometidos, en particular los que sufren depresión de la función de las células T.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por *S. stercoralis* es prevalente en regiones tropicales y subtropicales, y endémica en varias áreas de Europa, en el sur de Estados Unidos y en Puerto Rico. La transmisión requiere condiciones medioambientales adecuadas, en especial una tierra templada y húmeda. Las malas condiciones de salud pública y el hacinamiento se relacionan con niveles altos de transmisión. Los perros y los gatos pueden actuar como reservorios. La prevalencia más elevada en Estados Unidos (4% de la población general afectada) se encuentra en las áreas pobres de Kentucky y Tennessee. La infección puede ser mucho más frecuente entre los residentes de instituciones psiquiátricas, los antiguos prisioneros de guerra en áreas endémicas y en los refugiados e inmigrantes. Como consecuencia de la autoinfección endógena, algunas personas pueden mantenerse infectadas durante décadas. La infección se puede transmitir a través de un trasplante de órganos. Los individuos con neoplasias hematológicas, enfermedades autoinmunitarias, malnutrición o inmunosupresión inducida por fármacos (sobre todo corticoides) tienen más riesgo en cuanto al síndrome de hiperinfección. Los pacientes con SIDA pueden sufrir una evolución rápida de estrongiloidiasis diseminada con evolución mortal.

PATOGENIA

La respuesta inicial del huésped a la infección es la producción de inmunoglobulina E y de eosinofilia en la sangre y los tejidos, que de forma presumible previene la diseminación y la hiperinfección en el huésped inmunocompetente. Los gusanos adultos hembra pueden persistir en el tubo digestivo de individuos por lo demás sanos y asintomáticos durante años. Si las personas infectadas adquieren una inmunodepresión, la reducción de la inmunidad celular y humoral puede conducir a un aumento súbito y grave de la carga parasitaria con diseminación sistémica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aproximadamente un 30% de los individuos infectados están asintomáticos. El resto presenta síntomas que se correlacionan con los tres grados de la infección: invasión de la piel, migración de las larvas a través de los pulmones y parasitación del intestino delgado por gusanos adultos. La **larva currentes** es la manifestación de una reacción alérgica a las larvas filariiformes que migran por la piel, donde dejan trectos urticariales, tortuosos y pruriginosos. Las lesiones, que pueden recurrir, suelen localizarse en la pared abdominal

inferior, las nalgas o los muslos, como consecuencia de la migración larvaria a partir de las deposiciones. Es poco frecuente la enfermedad pulmonar secundaria a la migración de las larvas por el pulmón. En tal caso, simula un **síndrome de Loeffler** (tos, sibilancias, disnea e infiltrados pulmonares transitorios que se acompañan de eosinofilia). La estrongiloidiasis gastrointestinal se caracteriza por indigestión, un dolor abdominal como el de los retortijones, vómitos, diarrea, esteatorrea, enteropatía con pérdida de proteínas, malnutrición proteico-calórica y pérdida de peso. En las radiografías se puede observar edema del duodeno con pliegues mucosos irregulares, úlceras y estenosis. La infestación puede ser de naturaleza crónica y se asocia a **eosinofilia**.

La estrongiloidiasis es mortal en potencia debido a la capacidad del parásito de replicarse dentro del huésped y causar una hiperinfección fulminante en los pacientes inmunocomprometidos. El **síndrome de hiperinfección** se caracteriza por una exageración de la clínica típica en los individuos inmunocomprometidos sintomáticos. El inicio suele ser brusco, con dolor abdominal generalizado, distensión y fiebre. La diseminación masiva de larvas por todo el cuerpo y la introducción de flora intestinal pueden afectar a múltiples órganos, con un resultado de bacteriemia y septicemia. Las manifestaciones cutáneas pueden abarcar petequias y púrpura. La tos, las sibilancias y la hemoptisis indican afectación pulmonar. Mientras que la eosinofilia es una característica predominante de la estrongiloidiasis en los pacientes inmunocompetentes, puede estar ausente en los inmunocomprometidos. Debido a la baja incidencia del cuadro en los países industrializados, a menudo no es diagnosticada correctamente, razón por la que puede retrasarse significativamente el tratamiento.

DIAGNÓSTICO

La estrongiloidiasis intestinal se diagnostica con un examen de heces o de líquido duodenal para determinar la presencia de las larvas características (fig. 321.2). Se deben examinar varias muestras de heces, ya sea por extensión directa, por el método de agar en placa de Koga o la prueba de Baermann. Por otra parte, el líquido duodenal puede obtenerse mediante el **método del hilo encapsulado** (Entero-Test) o por aspiración mediante endoscopia. En los niños con síndrome de hiperinfección se pueden encontrar larvas en el esputo, en el aspirado gástrico y, raras veces, en las biopsias de intestino delgado. Una prueba de inmunoanálisis de absorción ligado a enzimas para anticuerpos de inmunoglobulina G contra *Strongyloides* puede ser más sensible que los métodos parasitológicos en cuanto al diagnóstico de la infección intestinal en el huésped inmunocompetente. Pero en el diagnóstico de la infección en inmunocomprometidos con síndrome de hiperinfección, la utilidad de este análisis está aún por determinar. Es habitual la eosinofilia.

TRATAMIENTO

El tratamiento se dirige a la erradicación de la infección. La **ivermectina** (200 µg/kg/día v.o. una vez al día, durante 2 días) es el fármaco de elección en la estrongiloidiasis no complicada. Otra alternativa que se puede emplear es el **albendazol** (400 mg v.o. cada 12 horas, durante 7 días). Los pacientes con el síndrome de hiperinfección deben ser tratados con ivermectina durante 7-10 días y pueden requerir ciclos repetidos. Resulta esencial reducir la dosis de los tratamientos inmunodepresores y tratar de forma concomitante

las infecciones bacterianas para completar el tratamiento del **síndrome de hiperinfección**. Es preciso realizar un seguimiento estrecho con exámenes de heces repetidos para asegurar la completa eliminación del parásito. Tras el correcto tratamiento, los anticuerpos frente a *Strongyloides* descienden en 6 meses.

PREVENCIÓN

Las medidas sanitarias para prevenir la transmisión por la tierra y de persona a persona son las más eficaces en el control de la enfermedad (v. tabla 317.1). El uso de **zapatos** es una estrategia preventiva de primer orden. Se puede conseguir disminuir la transmisión en las instituciones con la reducción de la contaminación fecal del medioambiente; por ejemplo, con el empleo de ropa de cama limpia. Como la infección es poco frecuente en la mayoría de los entornos, es importante detectar los casos y tratarlos. Los individuos que vayan a recibir corticoides a dosis altas de forma prolongada, tratamiento inmunosupresor antes de un trasplante o quimioterapia antineoplásica deben someterse a una detección selectiva de *S. stercoralis*. Si están infectados, hay que tratarlos antes de iniciar la inmunodepresión.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 322

Filariasis linfática (*Brugia malayi*, *Brugia timori* y *Wuchereria bancrofti*)

Arlene E. Dent y James W. Kazura

ETIOLOGÍA

Los gusanos *Brugia malayi* (**filariasis malaya**), *Brugia timori* y *Wuchereria bancrofti* (**filariasis de Bancroft**) son nematodos filiformes que causan infecciones similares. Las larvas infecciosas se introducen en el cuerpo humano durante la picadura del **mosquito** vector. Durante un periodo de entre 4 y 6 meses, las larvas se desarrollan hasta originar gusanos adultos sexualmente maduros. Una vez que se ha acumulado un número adecuado de gusanos machos y hembras en los vasos linfáticos aferentes, las hembras adultas sexualmente maduras liberan gran cantidad de microfilarias que circulan por el torrente sanguíneo. El ciclo vital del parásito se completa cuando el mosquito ingiere las microfilarias durante la picadura y mudan para dar lugar a las formas infecciosas de larvas, al cabo de un periodo de 10 a 14 días. Los adultos suelen vivir 5-7 años.

EPIDEMIOLOGÍA

Más de 120 millones de habitantes de África tropical, Asia y Latinoamérica están infectados; aproximadamente un 10-20% de estos individuos presenta morbilidad clínica significativa atribuible a la filariasis. *W. bancrofti* se transmite en África, Asia y Latinoamérica, y supone el 90% de las filariasis linfáticas. *B. malayi* se localiza en el Pacífico Sur y el sudeste asiático, y *B. timori*, a su vez, está restringida a varias islas de Indonesia. Es raro que los viajeros procedentes de áreas no endémicas que pasan poco tiempo en las áreas endémicas se infecten. Se ha planeado el objetivo de su eliminación global para el año 2020.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En las infecciones por *B. malayi*, *B. timori* y *W. bancrofti*, los síntomas son similares; las manifestaciones de infección aguda comprenden linfadenitis y linfangitis transitorias y recurrentes. Los signos y síntomas iniciales son fiebre episódica, linfangitis de una extremidad, linfadenitis (sobre todo en las áreas inguinal y axilar), cefaleas y mialgias que duran entre varios días y varias semanas. Estos síntomas están producidos por una respuesta inflamatoria aguda desencadenada por la muerte de los



Fig. 321.2 Larvas en la estrongiloidiasis intestinal.

gusanos adultos. La lesión inicial a los vasos linfáticos puede permanecer subclínica durante años. El síndrome se observa con más frecuencia en las personas de 10 a 20 años de edad. Las manifestaciones de la filariasis linfática crónica se dan en gran medida en los pacientes de 30 o más años y son el resultado de la obstrucción anatómica y funcional del flujo linfático. Esta obstrucción provoca linfedema en miembros inferiores y superiores, en mamas y/o en genitales. La afectación genital masculina en forma de hidrocele es muy frecuente en los cuadros por *W. bancrofti*, pero rara en los casos provocados por el género *Brugia*. El linfedema crónico predispone a que la extremidad afectada sufra sobreinfecciones bacterianas, esclerosis y transformaciones verrugosas de la piel, y termina dando lugar a **elefantiasis**, que puede afectar a más de un miembro, a mamas y a genitales. No es habitual que los niños muestren signos evidentes de filariasis crónica.

Eosinofilia tropical pulmonar

La presencia de microfilarias en el cuerpo no tiene consecuencias patológicas aparentes, excepto en las personas con eosinofilia tropical pulmonar, un síndrome de etiología filarial en el que las microfilarias se encuentran en los pulmones y los nódulos linfáticos, pero no en el torrente sanguíneo. Se produce solo en los individuos que han vivido durante años en áreas endémicas. Se ven afectados con más frecuencia los varones entre 20 y 30 años de edad, aunque en ocasiones también los niños. La presentación incluye tos nocturna paroxística con disnea, fiebre, pérdida de peso y fatiga. En la auscultación se escuchan ruidos crepitantes y roncus. Las radiografías pueden ser normales a veces, pero de forma habitual se observa aumento de la trama broncovascular, opacidades discretas en las regiones medias y basales del pulmón o lesiones miliares difusas (fig. 322.1). Los episodios recidivantes pueden dar lugar a fibrosis intersticial y a insuficiencia respiratoria crónica en los individuos no tratados. Con frecuencia los niños presentan hepatoesplenomegalia y adenopatías generalizadas. El **diagnóstico** se presume por la residencia en un área endémica de filaria, por la eosinofilia (más de 2.000/ μ l), por los síntomas clínicos y por el aumento de inmunoglobulina E en suero (más de 1.000 IU/ml), así como por los elevados títulos de anticuerpos contra microfilarias en ausencia de microfilaremia. Aunque se pueden encontrar microfilarias en cortes de pulmones o en nódulos linfáticos, no se recomienda realizar biopsias de estos tejidos en la mayoría de los casos. El criterio diagnóstico final es la respuesta clínica a la **dietilcarbamazina** (2 mg/kg/dosis v.o. tres veces al día, durante 12-21 días); la mayoría de los pacientes mejora con este tratamiento. Si los síntomas reaparecen, se administra un segundo ciclo de antihelmíntico. Es menos probable que los pacientes con síntomas crónicos muestren mejoría, no así los que han presentado una enfermedad de evolución corta.



Fig. 322.1 Radiografía de tórax de una mujer con eosinofilia tropical pulmonar. Se observan opacidades reticulonodulares diseminadas por ambos pulmones. (De Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors: Principles and practice of infectious diseases, ed 6, Philadelphia, 2006, Elsevier, p. 3274.)

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece con la demostración de que existen microfilarias en la sangre. Como en la mayoría de los casos la microfilaremia es **nocturna**, las muestras de sangre deben obtenerse entre las 10 de la noche y 2 de la mañana. La sangre anticoagulada se pasa a través de un filtro Nuclepore que se tiñe y se observa al microscopio, en busca de microfilarias. En muestras tisulares obtenidas por biopsia pueden identificarse tanto las microfilarias como los gusanos adultos. La infección por *W. bancrofti* en ausencia de microfilarias en sangre puede diagnosticarse por la detección del antígeno parasitario en el suero. Mediante ecografía pueden visualizarse los gusanos adultos en los vasos linfáticos.

TRATAMIENTO

El empleo de fármacos antifilariales para el tratamiento de la linfadenitis y las linfangitis agudas es controvertido. No existen estudios controlados que demuestren que la administración de fármacos como la dietilcarbamazina modifique el curso de la linfangitis aguda. La dietilcarbamazina puede administrarse a los pacientes asintomáticos para disminuir la intensidad de la parasitemia. Este fármaco también destruye a una parte de los gusanos adultos. Pueden producirse complicaciones como prurito, fiebre, dolor generalizado, hipotensión e incluso la muerte, sobre todo con altos niveles de microfilarias. Por eso la dosis de **dietilcarbamazina** debe aumentarse de forma gradual (*niños*: 1 mg/kg v.o. en dosis única el día 1, 1 mg/kg tres veces al día v.o. el día 2, 1-2 mg/kg tres veces al día v.o. el día 3, y 2 mg/kg/día tres veces al día v.o. en los días 4-14; *adultos*: 50 mg v.o. el día 1, 50 mg tres veces al día v.o. el día 2, 100 mg tres veces al día v.o. el día 3, y 2 mg/kg/día tres veces al día v.o. en los días 4-14). En el caso de los pacientes sin microfilarias en la sangre, se puede administrar la dosis completa el día 1 (2 mg/kg/día v.o. tres veces al día). Pueden necesitarse dosis repetidas para reducir la microfilaremia y destruir los parásitos adultos de los linfáticos. *W. bancrofti* es más sensible que *B. malayi* a la dietilcarbamazina.

Algunos programas globales dirigidos al control y, finalmente, a la erradicación de las filariasis linfáticas en poblaciones endémicas recomiendan en la actualidad una única dosis anual de dietilcarbamazina (6 mg/kg v.o. una vez), en combinación con **albendazol** (400 mg v.o. una vez) durante 5 años (administración de fármacos en masa). En áreas coendémicas de filariasis y **oncocercosis**, se utilizan aplicaciones farmacológicas masivas con dosis únicas de **ivermectina** (150 μ g/kg v.o. una vez) y albendazol, a causa de las graves reacciones adversas producidas por la dietilcarbamazina en individuos con oncocercosis. Parecen ser necesarios 5 años de tratamiento anual masivo para detener la transmisión. Los fármacos adyuvantes (p. ej., doxiciclina) que combaten la bacteria endosimbionte (*Wolbachia*) en los parásitos pueden acelerar la erradicación.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 323

Otros nematodos tisulares

Arlene E. Dent y James W. Kazura

ONCOCERCOSIS (ONCHOCERCA VOLVULUS)

La infección por *Onchocerca volvulus* produce oncocercosis o **ceguera de los ríos**. La oncocercosis se da principalmente en el oeste de África, pero también en África central y del este, y es la segunda causa más importante de ceguera infecciosa en el mundo. Se han descrito focos aislados en América Central y del Sur, aunque en la actualidad se piensa que esta infección está eliminada en América. Las larvas de *O. volvulus* se transmiten a los humanos por la picadura de las moscas negras *Simulium*, que se alimentan en las corrientes de aguas rápidas. Las larvas penetran en la piel y migran a través del tejido conjuntivo. Finalmente se desarrollan en gusanos adultos que forman una maraña dentro de un tejido fibroso. Los gusanos adultos pueden vivir en el cuerpo humano hasta 14 años. Las hembras producen una gran cantidad de microfilarias que migran a través de la piel, el tejido conjuntivo y los ojos. La mayoría de los individuos infectados están asintomáticos. Los sujetos con infecciones graves presentan manifestaciones clínicas secundarias a las reacciones inflamatorias localizadas del huésped contra

las microfilarias muertas o moribundas y los gusanos adultos subcutáneos rodeados por una cápsula fibrosa. Las reacciones cutáneas y oculares frente a las microfilarias producen dermatitis pruriginosa, queratitis puntata, formación de pannus corneal y coriorretinitis. Los gusanos adultos de los nódulos subcutáneos no son dolorosos y suelen desarrollarse sobre las prominencias óseas de la cadera. El **diagnóstico** puede establecerse con la obtención de porciones de la piel que cubre la escápula, las crestas ilíacas, las nalgas o las pantorrillas. La piel se sumerge en suero salino durante varias horas y se examina después al microscopio en busca de las microfilarias que habrán emergido en el líquido. También puede llegarse al diagnóstico si se evidencian microfilarias en la córnea o en la cámara anterior mediante la exploración con lámpara de hendidura, o con la detección de gusanos adultos en la biopsia de un nódulo. Antes de tratar las lesiones oculares se debe consultar al oftalmólogo.

Una única dosis de **ivermectina** (150 µg/kg v.o.) es el tratamiento de elección; elimina las microfilarias de *O. volvulus* de la piel durante varios meses, pero no tiene efectos sobre el gusano adulto. El tratamiento con ivermectina debe repetirse en intervalos de 6-12 meses hasta que el paciente esté asintomático o no tenga evidencia de infección ocular. Los efectos secundarios del tratamiento con ivermectina pueden ser fiebre, urticaria y prurito, y son más frecuentes en los individuos no nacidos en áreas endémicas que adquieren la infección tras periodos de exposición intensa, como los voluntarios del Cuerpo de Paz. Los pacientes con una microfilaremia de alta densidad por loasis concurrente pueden desarrollar encefalopatía potencialmente mortal durante el tratamiento con ivermectina. El tratamiento con ivermectina debería retrasarse hasta que se pueda reducir la microfilaremia por *Loa loa*. La **moxidectina** es un fármaco nuevo prometededor. La protección personal supone evitar las áreas donde estas moscas son numerosas, vestir ropa protectora y utilizar repelentes de insectos. En África se han desarrollado programas de control del vector para reducir la prevalencia de la oncocercosis.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) tiene como objetivo eliminar la oncocercosis en 2020 utilizando la administración de ivermectina en masa. La eliminación solamente puede ser declarada si a los 3 años siguientes al tratamiento no hay detección de microfilarias en las biopsias cutáneas.

El **síndrome del cabeceo** es una forma de epilepsia en niños que viven en áreas focales de Uganda, Tanzania y el sur de Sudán que fue asociado epidemiológicamente con la oncocercosis, pero en el que no se ha establecido un vínculo etiológico. Recientemente, los investigadores han identificado anticuerpos neurotóxicos que tienen reacciones cruzadas con las proteínas de *O. volvulus*, los cuales se han encontrado con más frecuencia en personas con el síndrome del cabeceo que en aquellos de una misma aldea sin el síndrome. Esta enfermedad puede ser un trastorno epiléptico autoinmune desencadenado por la infección por *O. volvulus*.

LOASIS (LOA LOA)

La loasis se debe a la infección por el nematodo tisular *Loa loa*. El parásito se transmite a los humanos por las moscas (*Chrysops*) que pican durante el día y que viven en las selvas lluviosas del oeste y el centro de África. La migración de los gusanos adultos por la piel, los tejidos subcutáneos y el área subconjuntival puede originar episodios transitorios de prurito, eritema y edema localizado conocido como **edemas de Calabar**, áreas no eritematosas de edema subcutáneo, de 10-20 cm de diámetro, habitualmente localizadas alrededor de las articulaciones, como la muñeca o la rodilla (fig. 323.1). Se resuelven en un plazo de varios días o semanas y pueden recidivar en la misma localización o en otras. Las personas que han residido largo tiempo en las regiones endémicas pueden tener microfilaremia y eosinofilia, pero suelen estar asintomáticas. Por el contrario, los viajeros a regiones endémicas pueden presentar una respuesta hiperreactiva a la infección por *L. loa* con episodios recurrentes de inflamación, eosinofilia elevada, debilidad y complicaciones graves como glomerulonefritis y encefalitis. El **diagnóstico** suele establecerse por la clínica, ayudado con frecuencia por el propio paciente, que dice haber visto un gusano cruzando por su conjuntiva. Las microfilarias pueden detectarse en frotis de sangre recogidos entre las 10 de la mañana y 2 de la tarde. Los gusanos adultos deben ser retirados de forma quirúrgica cuando sea posible.

El fármaco de elección contra la microfilaremia es la **dietilcarbamazina**, pero este fármaco no elimina los gusanos adultos. Ya que pueden presentarse complicaciones como prurito, fiebre, dolor generalizado, hipertensión e incluso la muerte cuando los niveles de microfilarias son elevados, la dosis de dietilcarbamazina debe aumentarse de forma gradual en estos casos (**niños**: 1 mg/kg v.o. el día 1, 1 mg/kg tres veces al día v.o. el día 2, 1-2 mg/kg tres veces al día v.o. el día 3, 2 mg/kg/día tres veces al día v.o. los días 4-21; **adultos**: 50 mg v.o. el día 1, 50 mg tres veces al día v.o. el día 2, 100 mg tres veces al día v.o. el día 3, y 2 mg/kg/día tres veces al día v.o. los días 4-21).



Fig. 323.1 Edema de Calabar en la mano derecha. (De Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, et al: Tropical infectious diseases, Philadelphia, 2006, Churchill Livingstone, p. 1165.)

En los pacientes sin microfilaremia se puede empezar con dosis completas el día 1 (3 mg/kg/día tres veces al día v.o. durante 12 días). También puede emplearse un ciclo de 3 semanas de **albendazol** para reducir despacio los niveles de microfilarias debido a su efecto embriotóxico en los gusanos adultos. Se pueden utilizar antihistamínicos o corticoides para limitar las reacciones alérgicas secundarias a la destrucción de las microfilarias. Las medidas personales de protección son evitar las áreas donde habitan las moscas, vestir ropa protectora y utilizar repelentes de insectos. La dietilcarbamazina (300 mg v.o. una vez a la semana) previene la infección en los viajeros que pasan largos periodos en las áreas endémicas. *L. loa* no cobija endosimbiontes *Wolbachia* y, por tanto, la doxiciclina no tiene efecto en este cuadro.

INFECCIONES POR FILARIAS ANIMALES

Las infecciones zoonóticas por filarias más frecuentes son las que causan los miembros del género *Dirofilaria*. Los gusanos penetran en el ser humano por las picaduras de los mosquitos que contienen larvas de tercer estadio. La zoonosis filarial más común en Estados Unidos es la *Dirofilaria tenuis*, un parásito de los mapaches. En Europa, África y sudeste de Asia, el parásito canino *Dirofilaria repens* es el mayor causante de estas infecciones. El **gusano cardiaco del perro**, *Dirofilaria immitis*, es la segunda zoonosis por filarias más frecuente en el mundo. Otros géneros son los gusanos tipo *Dipetalonema*, *Onchocerca* y *Brugia*, pero no suelen provocar filariasis zoonótica.

Las filarias animales no tienen un desarrollo normal en el huésped humano. Las manifestaciones clínicas y los hallazgos patológicos se corresponden con el lugar anatómico de la infección y se clasifican en cuatro grupos principales: subcutáneos, pulmonares, oculares y linfáticos. La anatomía patológica de los tejidos afectados muestra una reacción de cuerpo extraño en torno a un parásito muerto o moribundo. La lesión consiste en granulomas con eosinófilos, neutrófilos y necrosis tisular. *D. tenuis* no abandona los tejidos subcutáneos, mientras que *Brugia beaveri* finalmente se localiza en los ganglios linfáticos superficiales. Las infecciones pueden durar hasta varios meses. Las larvas de *D. immitis* migran durante este periodo en los tejidos subcutáneos y suelen dar lugar a una lesión bien circunscrita con forma de moneda en un único lóbulo del pulmón. La radiografía de tórax muestra un nódulo pulmonar solitario de entre 1 y 3 cm de diámetro. El **diagnóstico** definitivo y la curación dependen de la escisión quirúrgica y de la identificación del nematodo en la respuesta granulomatosa. Las infecciones por *B. tenuis* y *B. beaveri* se manifiestan como nódulos dolorosos, gomosos, de 1 a 5 cm en la piel del tronco, las extremidades y alrededor de la órbita. Los pacientes suelen haber realizado actividades que predisponen a la exposición a mosquitos infectados, como la caza o el trabajo en áreas pantanosas. El diagnóstico y el tratamiento se basan en la **escisión quirúrgica**.

ANGIOSTRONGYLUS CANTONENSIS

Angiostrongylus cantonensis, el **gusano pulmonar de la rata**, es la causa más frecuente de **meningitis eosinofílica** en el mundo. Las ratas son el

huésped definitivo. Los humanos se infectan al ingerir las larvas de tercer estadio presentes en huéspedes intermediarios crudos o poco cocinados como caracoles y babosas, o las de huéspedes de transporte como las gambas de agua dulce, las ranas y los peces. La mayoría de los casos son esporádicos, pero se han descrito brotes relacionados con el consumo de lechugas contaminadas con huéspedes intermediarios o de transporte. Aunque la mayoría de las infecciones se han descrito en el sudeste asiático, el Pacífico Sur y Taiwán, los desplazamientos de las ratas infectadas en barcos han extendido el parásito a Madagascar, África, el Caribe y, en los últimos tiempos, a Australia y Norteamérica. Las larvas penetran en los vasos del tubo intestinal y migran hasta las meninges, donde suelen morir, pero inducen una meningitis eosinofílica aséptica. Los pacientes presentan, en un plazo de 2 a 35 días desde la ingesta de las larvas, cefalea grave, nalgalgia o rigidez de nuca, hiperestesias y parestesias (a menudo migratorias), disnea, fiebre, erupciones cutáneas, prurito, náuseas y vómitos. La afectación neurológica varía desde un cuadro asintomático hasta parestesias, dolor agudo, debilidad y focalidad neurológica, como en el caso de parálisis de pares craneales. Los síntomas pueden durar desde semanas a meses, sobre todo las cefaleas. En raras ocasiones, infestaciones muy intensas pueden producir coma y muerte por hidrocefalia. En la exploración inicial no siempre aparece eosinofilia en sangre periférica, pero después hay un pico a las 5 semanas de la exposición, por lo general cuando los síntomas están mejorando. El análisis del líquido cefalorraquídeo muestra pleocitosis con más del 10% de eosinófilos en más de la mitad de los pacientes, con niveles levemente elevados de proteínas, glucosa normal y elevada presión de salida. La TC o RM craneal no muestra alteraciones. El **diagnóstico** se establece por la clínica junto con los antecedentes de viaje y de ingesta de alimentos probablemente contaminados. Se dispone de forma limitada de un enzoinmunoanálisis, sensible y específico, en los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), para analizar el líquido cefalorraquídeo o el suero.

El **tratamiento** es principalmente de soporte, ya que la mayoría de las infecciones son leves y los pacientes suelen mejorar a los 2 meses sin secuelas neurológicas. Se deben dar analgésicos para la cefalea. Las punciones lumbares repetidas pueden mejorar la hidrocefalia. Los fármacos antihelmínticos no han demostrado mejorar los resultados y pueden exacerbar los síntomas neurológicos. El empleo de corticoides puede acortar la duración de las cefaleas persistentes y graves. Hay una mayor incidencia de secuelas neurológicas permanentes y de mortalidad en los niños que en los adultos. La infección puede prevenirse evitando ingerir cangrejos, gambas o caracoles crudos o poco cocinados.

ANGIOSTRONGYLUS COSTARICENSIS

Angiostrongylus costaricensis es un nematodo que infecta a varias especies de roedores y causa **angiostrongiliasis** abdominal, descrita sobre todo en Latinoamérica y en el Caribe. La forma de transmisión a humanos, que son huéspedes accidentales, se desconoce. Se especula que las larvas infecciosas presentes en un molusco que es huésped intermediario, como la babosa *Vaginulus plebeius*, contaminan el agua o los vegetales consumidos inadvertidamente por los humanos (cortados en ensaladas o en vegetales contaminados con las secreciones mucosas de estas babosas). Aunque esta babosa no se encuentra en Estados Unidos continental, se ha detectado en flores y productos importados. El periodo de incubación de la angiostrongiliasis abdominal se desconoce, pero los pocos datos disponibles sugieren que va desde 2 semanas hasta varios meses tras la ingesta de las larvas. Las larvas de tercer estadio migran del tubo gastrointestinal a las arterias mesentéricas, donde maduran en formas adultas. Los huevos degeneran y provocan una reacción granulomatosa eosinofílica. Los hallazgos clínicos de la angiostrongiliasis abdominal simulan una **apendicitis**, aunque los primeros son generalmente más indolentes. Los niños pueden presentar fiebre, dolor en el cuadrante inferior derecho, una masa tumoral, rigidez abdominal y exploración rectal dolorosa. La mayoría de los pacientes muestra leucocitosis con eosinofilia. En la exploración radiológica puede observarse edema de pared intestinal, espasticidad o defectos de llenado en la región ileocecal y en el colon ascendente. El examen de las heces en busca de huevos y parásitos no es útil para *A. costaricensis*, pero sí puede emplearse para evaluar si hay otros parásitos intestinales. Se dispone de forma limitada de un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas para el **diagnóstico** en los CDC, pero su especificidad es baja y tiene reacciones cruzadas con *Toxocara*, *Strongyloides* y *Paragonimus*.

Muchos pacientes son sometidos a laparotomías por sospecha de apendicitis, y entonces se encuentra una masa que va del ileo terminal al colon ascendente. No se conoce un tratamiento específico para la angiostrongiliasis abdominal. Aunque el empleo de fármacos antihelmínticos no se ha

estudiado de forma sistemática, se ha sugerido el uso de tiabendazol o dietilcarbamazina. El pronóstico suele ser bueno. La mayoría de los casos son autolimitados, aunque algunos pacientes pueden requerir cirugía. Las bases de la **prevención** son evitar las babosas y la ingesta de alimentos crudos, y de agua que pueda estar contaminada con babosas imperceptibles o con sus secreciones. El control de las ratas también es importante para prevenir la diseminación de la infección.

DRACUNCULIASIS (DRACUNCULUS MEDINENSIS)

La dracunculiasis se debe al gusano de Guinea *Dracunculus medinensis*. La OMS ha identificado la dracunculiasis como objetivo de erradicación. En 2016, la transmisión de la infección había quedado confinada a Chad, Etiopía, Mali y la parte sur de Sudán. Los humanos se infectan al beber aguas estancadas contaminadas que contienen formas inmaduras del parásito en el intestino de pequeños crustáceos (copépodos o pulgas de agua dulce). Las larvas son liberadas en el estómago, penetran en la mucosa, maduran y se reproducen. Al cabo de 1 año aproximadamente, la hembra adulta (de entre 1 y 2 mm de diámetro y hasta 1 m de largo) migra y emerge en parte a través de la piel, de forma habitual en las piernas. Cuando la parte del cuerpo afectada se sumerge en el agua se liberan miles de larvas inmaduras. El ciclo se completa cuando las formas larvianas son ingeridas por los crustáceos. Los humanos infectados no presentan síntomas hasta que el gusano llega al tejido subcutáneo, y causa una **pápula de dolor punzante** que puede acompañarse de urticaria, náuseas, vómitos, diarrea y disnea. La lesión se transforma en vesícula, se rompe y forma una úlcera dolorosa en la que se ve una parte del gusano. El **diagnóstico** es clínico. Las larvas pueden identificarse con el examen microscópico del fluido secretado.

El **metronidazol** (25 mg/kg/día v.o. dividido en tres dosis durante 10 días, dosis máxima de 750 mg) disminuye la inflamación local. Aunque este fármaco no destruye al gusano, facilita su retirada. El gusano debe ser extraído enrollando poco a poco en un palo fino el largo parásito emergente de hasta 1 m, a lo largo de 1 semana. Los corticoides tópicos acortan el tiempo hasta la curación total y los antibióticos tópicos reducen el riesgo de infección bacteriana secundaria. La dracunculiasis se previene hirviendo o clorando el agua para beber o pasando el agua a través de un tejido antes de consumirla. La erradicación depende de cambios en el comportamiento y la educación.

GNATHOSTOMA SPINIGERUM

Gnathostoma spinigerum es un nematodo propio de perros y gatos, endémico en el sudeste asiático, Japón, China, Bangladesh e India, aunque también ha sido identificado en México y en algunas partes de Sudamérica. La infección se adquiere al ingerir los huéspedes intermediarios que contienen larvas del parásito, como peces de agua dulce, pollo, cerdo, caracoles o ranas poco cocinados o crudos. También se ha descrito la penetración en la piel de las larvas y la transmisión prenatal. A las 24-48 horas de la ingesta de *G. spinigerum* aparecen síntomas y signos no específicos, como malestar generalizado, fiebre, urticaria, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea y dolor epigástrico. Las larvas atraviesan la pared gástrica y migran a través de los tejidos blandos hasta 10 años. Puede producirse eosinofilia de moderada a grave. La **gnatostomiasis** cutánea se manifiesta en forma de episodios intermitentes de edema localizado, migratorio, sin fovea, asociados con dolor, prurito o eritema. La focalidad neurológica sugiere afectación del sistema nervioso central, que se manifiesta al principio como neuralgia seguida a los pocos días de parálisis o cambios en el nivel de consciencia. Pueden afectarse múltiples pares craneales y el líquido cefalorraquídeo muestra generalmente pleocitosis eosinofílica. El **diagnóstico** de gnatostomiasis se basa en la presentación clínica y en el contexto epidemiológico. La TC o la RM pueden detectar lesiones en el encéfalo o en la médula espinal. Las pruebas serológicas varían en sensibilidad y especificidad, y están disponibles a través de los CDC.

No existe un tratamiento eficaz bien documentado, aunque se recomienda administrar **albendazol** (400 mg v.o. dos veces al día durante 21 días) como tratamiento de primera línea o **ivermectina** (200 µg/kg durante 2 días) como alternativa, asociado o no a la resección quirúrgica. Pueden ser necesarios varios ciclos. Se han utilizado corticoides para aliviar los déficits neurológicos focales. El tratamiento principal y de elección es la resección quirúrgica del gnatostoma. No se recomienda la resección quirúrgica a ciegas de áreas subcutáneas de inflamación difusa, porque raras veces se puede localizar el parásito. Debe evitarse la ingesta de pescado, pollo o cerdo crudos o poco cocinados, y hay que poner énfasis en la **prevención** en individuos que visitan áreas endémicas o viven en ellas.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 324

Toxocariasis (larva migrans ocular y visceral)

Arlene E. Dent y James W. Kazura

ETIOLOGÍA

La mayoría de los casos de toxocariasis humana se debe al **gusano redondo del perro**, *Toxocara canis*. Los gusanos hembras adultos de *T. canis* viven en el tubo digestivo de los cachorros y de sus madres lactantes. En las heces de los perros se excreta gran cantidad de huevos que germinan en condiciones de suelo óptimas. Los huevos de *Toxocara* pueden sobrevivir en condiciones relativamente duras y son resistentes a la congelación y a los extremos de humedad y pH. Los humanos ingieren los huevos germinados a través de la tierra, las manos y otros fómites contaminados. Las larvas son liberadas y penetran en la pared intestinal, por donde viajan por la circulación hasta el hígado, los pulmones y otros tejidos. Los humanos no excretan huevos de *T. canis* porque las larvas no pueden completar su maduración en gusanos adultos en el intestino. El **gusano redondo del gato**, *Toxocara cati*, es el responsable de muchos menos casos de **larva migrans visceral** (LMV) que *T. canis*. La ingesta de larvas infecciosas del ascárido del mapache, *Baylisascaris procyonis*, rara vez produce LMV, pero puede dar lugar a **larva migrans neurológica** con meningitis eosinofílica mortal. La ingesta de larvas del ascárido de la zarigüeya, *Lagochilascaris minor*, produce LMV en raras ocasiones.

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones humanas por *T. canis* se han descrito en casi todo el mundo, sobre todo en las áreas templadas y tropicales donde los perros son animales domésticos habituales. Los niños pequeños son los que tienen más riesgo por sus hábitos de juego poco higiénicos y su tendencia a meterse los dedos en la boca. Otros comportamientos de riesgo son la **pica**, el contacto con la arena de los cachorros y la institucionalización. En Norteamérica, las prevalencias más altas se dan en el sudeste de Estados Unidos y en Puerto Rico, en particular en los niños afroamericanos e hispanos de clases sociales bajas. En estudios serológicos realizados en Estados Unidos se observa que el 4,6-7,3% de los niños está infectado. Si se asume la presencia de una población canina ilimitada y no tratada, la toxocariasis es prevalente en aquellos lugares donde son frecuentes las **infecciones por otros geohelmintos**, como la ascariasis, la tricuriasis y la uncinuriasis.

PATOGENIA

Las larvas de *T. canis* secretan gran cantidad de proteínas glucosiladas inmunogénicas. Estos antígenos inducen respuestas inmunitarias que originan eosinofilia y producción policlonal de inmunoglobulina E específica frente al antígeno. Las lesiones características son los granulomas que contienen

eosinófilos, células gigantes multinucleadas (histiocitos) y colágeno. Los granulomas se suelen encontrar en el hígado, pero también pueden aparecer en los pulmones, el sistema nervioso central y los tejidos oculares. Las manifestaciones clínicas reflejan la intensidad y cronicidad de la infección, la localización anatómica de las larvas y la respuesta granulomatosa del huésped.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hay tres síndromes clínicos principales asociados a la toxocariasis humana: LMV, **larva migrans ocular (LMO)** y **toxocariasis encubierta** (tabla 324.1). La presentación clásica de la LMV comprende eosinofilia, fiebre y hepatomegalia, y suele producirse en los niños de entre 1 y 2 años con antecedentes de pica y de exposición a cachorros. Los síntomas incluyen fiebre, tos, sibilancias, bronconeumonía, anemia, hepatomegalia, leucocitosis, eosinofilia y serología positiva para *Toxocara*. Pueden presentarse manifestaciones cutáneas como prurito, eczema y urticaria. La LMO tiende a aparecer en niños mayores sin signos ni síntomas de LMV. Los síntomas de presentación pueden ser la pérdida de visión unilateral, el dolor ocular, la leucocoria o el estrabismo, que se desarrolla en varias semanas. Los granulomas aparecen en el polo posterior de la retina y pueden confundirse con retinoblastomas. Las pruebas serológicas de *Toxocara* permiten identificar a los individuos con síntomas encubiertos o menos evidentes de infección. Estos niños pueden presentar síntomas no específicos que no constituyen ningún síndrome reconocible. La exploración física suele mostrar hepatomegalia, dolor abdominal, tos, alteraciones del sueño, retraso del crecimiento y cefalea con títulos elevados de anticuerpos contra *Toxocara*. Tan solo un 50-75% de los casos presenta eosinofilia. La prevalencia de serología positiva para *Toxocara* en la población general apoya la idea de que la mayoría de los niños con infección por *T. canis* están asintomáticos y no desarrollarán después secuelas clínicas evidentes. También se ha descrito una correlación entre la serología positiva para *Toxocara* y el asma alérgica.

DIAGNÓSTICO

Se puede establecer un diagnóstico de presunción en un niño pequeño con **eosinofilia** (más del 20%), leucocitosis, hepatomegalia, fiebre, sibilancias y antecedentes de geofagia y exposición a cachorros y perros salvajes. Los datos de las pruebas de laboratorio que apoyan el diagnóstico son la hipergammaglobulinemia y títulos elevados de isohemaglutininas para los antígenos de los grupos sanguíneos A y B. La mayoría de los pacientes con LMV tiene una cifra absoluta de eosinófilos mayor de 500/μl. La eosinofilia es menos frecuente en los sujetos con LMO. La biopsia confirma el diagnóstico. Cuando no pueden obtenerse biopsias, la prueba serológica estándar que confirma la toxocariasis es el enzimoimmunoanálisis con proteínas excretoras-secretoras obtenidas de larvas de *T. canis* mantenidas *in vitro*. Un título 1:32 se asocia a una sensibilidad cercana al 78% y una especificidad del 92%. La sensibilidad para la LMO es significativamente inferior. El diagnóstico de LMO puede establecerse en pacientes con clínica típica de granuloma retiniano o del polo periférico, o en los que tienen endoftalmitis con títulos de anticuerpos elevados. Los títulos de antitoxocara en el humor vítreo y acuoso son, por lo general, mayores a los obtenidos en plasma. Se debe considerar el diagnóstico de toxocariasis

Tabla 324.1 Síndromes clínicos de toxocariasis humana						
SÍNDROME	SÍNTOMAS CLÍNICOS	MEDIA DE EDAD	DOSIS INFECCIOSA	PERIODO DE INCUBACIÓN	HALLAZGOS DE LABORATORIO	ELISA
Larva migrans visceral	Fiebre, hepatomegalia, asma	5 años	Entre moderada y alta	Entre semanas y meses	Eosinofilia, leucocitosis, IgE elevada	Elevado (≥1:16)
Larva migrans ocular	Alteraciones visuales, granulomas retinianos, endoftalmitis, granulomas periféricos	12 años	Baja	Entre meses y años	Habitualmente ninguno	Bajo
Toxocariasis encubierta	Dolor abdominal, síntomas gastrointestinales, debilidad, hepatomegalia, prurito, exantema	Desde la edad escolar hasta la adulta	Entre baja y moderada	Entre semanas y años	± Eosinofilia, ± IgE elevada	Entre bajo y moderado

ELISA, enzimoimmunoanálisis; IgE, inmunoglobulina E; ±, con o sin.
Adaptada de Liu LX: Toxocariasis and larva migrans syndrome. En Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, editors: *Tropical infectious diseases: principles, pathogens & practice*, Philadelphia, 2006, Churchill-Livingstone, p 1209.

encubierta en los individuos con debilidad crónica, dolor abdominal o signos de alergia con eosinofilia y elevación de inmunoglobulina E. En las regiones templadas del mundo, las causas no parasitarias de eosinofilia que hay que considerar en el diagnóstico diferencial son las alergias, la hipersensibilidad a fármacos, el linfoma, la vasculitis y el **síndrome hipereosinófilo idiopático** (v. cap. 155).

TRATAMIENTO

La mayoría de los casos no requiere tratamiento, ya que los signos y síntomas son leves y desaparecen en un periodo de entre semanas y meses. Se han empleado varios fármacos antihelmínticos para tratar los casos sintomáticos, a menudo con corticoides adyuvantes para limitar la respuesta inflamatoria como resultado de la liberación de antígenos por los parásitos moribundos. El **albendazol** (400 mg v.o. dos veces al día durante 5 días, para todas las edades) se ha demostrado eficaz tanto en niños como en adultos. También es útil el **mebendazol** (100-200 mg v.o. dos veces al día v.o. durante 5 días, para todas las edades). El tratamiento con antihelmínticos en el caso de enfermedad ocular o del sistema nervioso central debe ampliarse (3-4 semanas). Aunque no existen ensayos clínicos sobre el tratamiento de la LMO, se ha recomendado un ciclo oral de corticoides, como la **prednisona** (1 mg/kg/día v.o. durante 2-4 semanas), para inhibir la respuesta inflamatoria local al inicio del tratamiento con antihelmínticos.

PREVENCIÓN

La transmisión puede reducirse con medidas de salud pública que prevengan la contaminación del medioambiente con heces caninas; por ejemplo, mantener a los perros atados e impedir que frecuenten las zonas de recreo de los niños. Se debe evitar que los niños se metan los dedos en la boca o que coman sin lavarse las manos. El recubrimiento con vinilo de las zonas de recreo de arena reduce la viabilidad de los huevos de *T. canis*. El uso veterinario muy extendido de antihelmínticos de amplio espectro eficaces contra *Toxocara* puede reducir la transmisión del parásito a los humanos.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 325

Triquinosis (*Trichinella spiralis*)

Arlene E. Dent y James W. Kazura

ETIOLOGÍA

La triquinelosis humana (llamada también **triquinosis**) está causada por el consumo de carne con larvas enquistadas de *Trichinella spiralis*, un nematodo tisular de distribución mundial. Después de la ingesta de carne de cerdo (u otras fuentes de carne comerciales, como caballo) crudas o poco cocinadas, con larvas viables de *Trichinella*, el organismo es liberado del quiste por la digestión de sus paredes con pepsina ácida y queda en la luz del estómago, para pasar después al intestino delgado. Las larvas invaden el epitelio columnar del intestino delgado en la base de las vellosidades y se desarrollan hasta ser gusanos adultos. La hembra de gusano adulta produce unas 500 larvas durante 2 semanas y después se elimina con las heces. Las larvas entran en el torrente sanguíneo y producen una siembra en el músculo estriado, abriéndose camino hasta fibras musculares individuales. Tras un periodo de 3 semanas, se enrollan sobre sí mismas y crecen hasta 10 veces su longitud inicial y se transforman en larvas capaces de infectar a un nuevo huésped si son ingeridas. A veces pueden enquistarse y permanecer viables durante años. Las especies de *Trichinella* **selváticas** (*T. brivoti*, *T. nativa*, *T. pseudospiralis* y *T. murrelli*) presentes en las comidas tradicionales nativas, como la **carne de caza** o de morsa, puede provocar una enfermedad parecida a la causada por *T. spiralis*.

EPIDEMIOLOGÍA

A pesar de los esfuerzos de salud pública para controlar la triquinelosis mediante la eliminación de la costumbre de alimentar con desperdicios a los cerdos domésticos, las epidemias y los casos aislados de infección por especies de *Trichinella*, siguen representando un problema de salud en muchas áreas del mundo. La triquinosis es más frecuente en Asia, Latinoamérica y Europa central. Los cerdos alimentados con desperdicios pueden infectarse al ingerir sobras triquinosas no cocinadas, sobre todo carne de cerdo, o cadáveres de animales infectados, como las ratas. Las tasas de prevalencia de *T. spiralis* en los cerdos domésticos van desde el 0,001% en Estados Unidos hasta un 25% o más en China. El rebrote de la enfermedad puede atribuirse al traslado de las poblaciones animales, a los desplazamientos humanos y a la exportación de comida, así como a la ingesta de especies selváticas de *Trichinella* en carne de caza. Desde 1997 hasta 2001, la carne de caza salvaje (especialmente de oso o morsa) fue la fuente más habitual de infección en Estados Unidos. La mayoría de los brotes se deben al consumo de carne de cerdo infectada con *T. spiralis* (o de caballo en las áreas del mundo donde se come) obtenida de una única fuente.

PATOGENIA

Durante las 2-3 semanas siguientes a la infección, las reacciones patológicas se limitan al tubo digestivo e incluyen una atrofia leve, parcial de las vellosidades, junto a un infiltrado inflamatorio de neutrófilos, eosinófilos, linfocitos y macrófagos en la mucosa y submucosa. Las hembras adultas liberan las larvas y estas se diseminan durante varias semanas. El músculo esquelético muestra los cambios más llamativos, con edema y degeneración basófila. La fibra muscular puede contener el gusano enrollado típico, la pared del quiste derivada de la célula huésped y el infiltrado linfocítico y eosinófilo circundante.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El desarrollo de los síntomas depende del número de larvas viables ingeridas. La mayoría de las infecciones son asintomáticas o leves, y los niños presentan a menudo síntomas más leves que los adultos que han ingerido la misma cantidad de carne infectada. El síntoma más frecuente es la diarrea acuosa, que se corresponde con la maduración del gusano adulto en el tracto gastrointestinal, que se produce la primera o segunda semana después de la ingesta. Los pacientes pueden también presentar molestias abdominales y vómitos, y en los que tienen cargas elevadas de gusanos se puede desarrollar una **enteritis** fulminante. Los síntomas clásicos de edema facial y periorbitario, fiebre, debilidad, malestar general y mialgia aparecen aproximadamente a las 2-3 semanas de la ingesta de la carne infectada, cuando las larvas migran y se enquistan en el músculo. Puede producirse cefalea, tos, disnea, disfagia, hemorragias subconjuntivales y en astilla y erupción macular o petequeal. Los pacientes con alta densidad de infección pueden fallecer por miocarditis, encefalitis o neumonía. En los enfermos sintomáticos, la **eosinofilia** es habitual y puede ser muy elevada.

DIAGNÓSTICO

Los criterios diagnósticos de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de la triquinelosis requieren una prueba serológica positiva o una biopsia muscular positiva para *Trichinella*, con uno o más síntomas clínicos compatibles (eosinofilia, fiebre, mialgias, edema facial o periorbitario). Para declarar la existencia de un brote pequeño, al menos una persona debe presentar una serología o biopsia positiva para *Trichinella*. Los anticuerpos contra *Trichinella* se detectan aproximadamente a las 3 semanas de la infección. La afectación muscular grave provoca una elevación de los niveles de creatina fosfoquinasa y de lactato deshidrogenasa en plasma. No suele necesitarse la biopsia muscular, pero, en caso contrario, la muestra se debe obtener de un músculo doloroso inflamado. El antecedente de ingesta de comida poco cocinada apoya el diagnóstico. Los quistes pueden calcificarse y llegar a visualizarse en las radiografías.

TRATAMIENTO

Si el paciente ha ingerido carne contaminada en la última semana, el tratamiento recomendado de la triquinosis diagnosticada en fase gastrointestinal es el **albendazol**, para erradicar los gusanos adultos (400 mg v.o. dos veces al día durante 8-10 días, para todas las edades). El mebendazol es una alternativa (200-400 mg v.o. tres veces al día durante 3 días seguidos de 400-500 mg tres veces al día durante 10 días). No hay consenso sobre el tratamiento de la fase muscular de la triquinosis. Pueden emplearse corticoides, aunque las evidencias de eficacia son anecdóticas.

PREVENCIÓN

Se pueden destruir las larvas de *Trichinella* si se cocina la carne (a 55 °C o más) hasta que no quede líquido rosado ni carne cruda, o por congelación (a -15 °C) durante 3 semanas o más. El método de congelación para destruir las larvas debe aplicarse solo a la carne de cerdo, ya que la carne de caballo, de oso o de caza puede mantener larvas viables incluso tras su congelación durante 4 semanas. Ahumar, salar y desecar la carne son métodos poco fiables para destruir la *Trichinella*. El seguimiento estricto de las medidas de salud pública, incluidas las normas de alimentación con restos, el control de roedores, la prevención de la exposición de cerdos y otro ganado a cadáveres de animales, la construcción de barreras de protección entre el ganado, los animales salvajes y los animales domésticos y el manejo adecuado de los cadáveres animales por parte de los cazadores puede reducir la infección por *Trichinella*. Las medidas vigentes de inspección cárnica para detección de triquinosis consisten en la visualización directa y tras digestión de las larvas enquistadas en muestras de carne. Las pruebas serológicas no tienen ninguna utilidad en la inspección cárnica.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

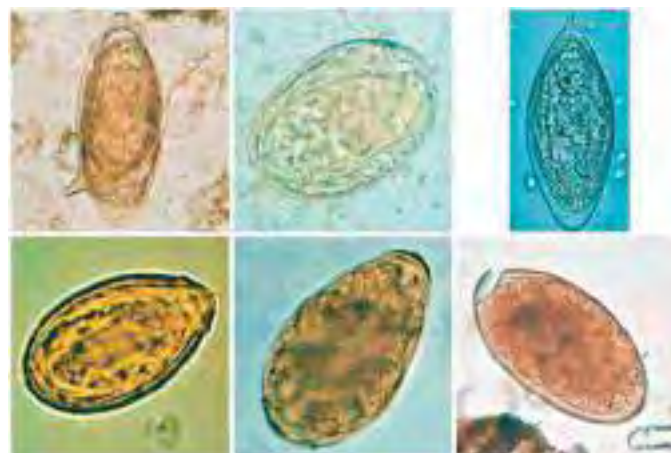


Fig. 326.1 Huevos de trematodos frecuentes en el ser humano. En sentido de las agujas del reloj desde la esquina superior izquierda: *Schistosoma mansoni*, *S. japonicum*, *S. haematobium*, *Clonorchis sinensis*, *Paragonimus westermani* y *Fasciola hepatica* (obsérvese el opérculo parcialmente abierto). (De Centers for Disease Control and Prevention: DPDx: laboratory identification of parasites of public health concern. Disponible en: <http://www.cdc.gov/dpdx/az.html>.)

Capítulo 326

Esquistosomiasis (*Schistosoma*)

Charles H. King y Amaya L. Bustinduy

El término *esquistosomiasis* (**bilharzia**) engloba los trastornos inflamatorios agudos y crónicos secundarios a la infestación por el parásito *Schistosoma* spp. La enfermedad se relaciona con los efectos focales y sistémicos y las consiguientes respuestas inmunitarias del huésped, desencadenadas por los huevos del parásito depositados en los tejidos. En los individuos afectados, este proceso se manifiesta con frecuencia como un cuadro incapacitante crónico.

ETIOLOGÍA

Los organismos *Schistosoma* son los trematodos o **duelas** que parasitan la sangre. Existen cinco especies de esquistosoma que infectan al ser humano: *Schistosoma haematobium*, *S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. intercalatum* y *S. mekongi*. Los humanos se infectan por el contacto con agua contaminada con *cercarias*, la forma infecciosa de vida libre del parásito. Estos organismos móviles, de cola bifurcada, provienen de caracoles infectados y pueden penetrar la piel humana intacta. Cuando alcanzan la madurez, los gusanos adultos migran a localizaciones anatómicas específicas, que son características de cada especie de esquistosoma: los adultos de *S. haematobium* se encuentran en los plexos venosos perivesicales y periuretrales, *S. mansoni* en las venas mesentéricas inferiores y *S. japonicum* en las venas mesentéricas superiores. *S. intercalatum* y *S. mekongi* se hallan habitualmente en los vasos mesentéricos. Los gusanos adultos de esquistosoma (de 1 a 2 cm de largo) están claramente adaptados para la vida intravascular. La hembra acompaña al macho en una ranura formada por los bordes laterales de su cuerpo. Tras la fertilización, las hembras comienzan a poner huevos en las pequeñas venas tributarias. Los huevos de las tres especies principales de esquistosoma tienen características morfológicas diferentes: *S. haematobium* tiene un espólon terminal, *S. mansoni* uno lateral y *S. japonicum* es más pequeño, con un espólon corto y curvado (fig. 326.1). Los huevos del parásito provocan una significativa respuesta inflamatoria granulomatosa que les permite ir atravesando los diferentes tejidos del huésped hasta llegar a la luz del tracto urinario o intestinal. Se expulsan al medio exterior en la orina o las heces (según la especie), y allí eclosionan si se depositan en agua dulce. Los miracidios móviles emergen, infectan a los huéspedes intermediarios (caracoles de agua dulce específicos) y se dividen asexualmente. Tras 4-12 semanas, las cercarias infecciosas son liberadas en el agua contaminada por los caracoles.

EPIDEMIOLOGÍA

La esquistosomiasis afecta a más de 300 millones de personas en todo el mundo, y sitúa a más de 700 millones en riesgo, sobre todo niños y adultos jóvenes. Hay 3,3 millones de años de vida ajustados por discapacidad atribuidos a la esquistosomiasis, siendo la segunda enfermedad parasitaria después de la malaria más discapacitante. La prevalencia está aumentando en muchas áreas a medida que crece la densidad de población y que nuevos proyectos de irrigación proporcionan un hábitat más extenso para los **caracoles** vectores. Los humanos son los principales huéspedes definitivos para las cinco especies de esquistosoma con significación clínica, aunque *S. japonicum* es también una zoonosis, que puede infectar a algunos animales como perros, ratas, cerdos y reses. *S. haematobium* es prevalente en África y en Oriente Medio; *S. mansoni*, en África, Oriente Medio, el Caribe y Sudamérica, y *S. japonicum*, en China, Filipinas e Indonesia, con algunos focos esporádicos en zonas del sudeste asiático. Las otras dos especies son menos prevalentes. *S. intercalatum* se encuentra en África central y occidental, y *S. mekongi* solo en la zona alta del río Mekong, en el Lejano Oriente.

La transmisión depende de la eliminación de los excrementos, de la presencia de los caracoles específicos y de los patrones de contacto con el agua y de hábitos sociales de la población (fig. 326.2). La distribución de la infección en las áreas endémicas muestra que la prevalencia aumenta con la edad y alcanza el máximo a los 10-20 años de edad. La exposición al agua infectada comienza en los primeros años en los niños que residen en áreas endémicas. El contacto pasivo de los lactantes con el agua (que acompañan a sus madres en las actividades domésticas diarias) progresa a un contacto más activo con el agua cuando los niños en edad escolar realizan actividades lúdicas, como nadar o chapotear.

La medida de la intensidad de la infección (según la cantidad de huevos en orina o heces) demuestra que las mayores cargas de gusanos se dan en escolares y adolescentes. Aun sabiendo que la esquistosomiasis es más prevalente y grave en los niños y adultos jóvenes, que tienen el máximo riesgo de sufrir secuelas agudas y crónicas, los niños en edad preescolar también muestran manifestaciones significativas de la enfermedad.

PATOGENIA

Tanto las manifestaciones iniciales como las tardías de la esquistosomiasis están mediadas por la respuesta inmunitaria. La esquistosomiasis **aguda**, conocida como **fiebre de los caracoles** o **síndrome de Katayama**, es un proceso febril que representa una enfermedad inmunitaria compleja asociada a una infección y puesta de huevos precoces. La principal patología de la infección aparece más tarde, con la esquistosomiasis **crónica**, en la que la retención de huevos en los tejidos del huésped se relaciona con una lesión granulomatosa crónica. Los huevos pueden quedar atrapados en los lugares de deposición (vejiga, uréteres e intestinos) o ser transportados por la sangre hacia otros órganos, a menudo el hígado y con menos frecuencia los pulmones y el sistema nervioso central. La respuesta del huésped a la

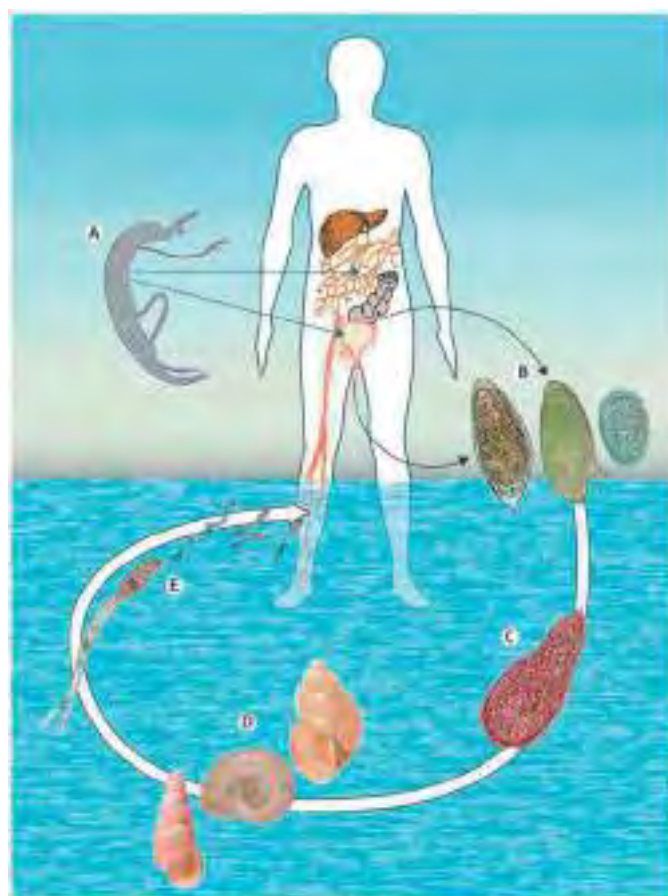


Fig. 326.2 Ciclos vitales de *Schistosoma mansoni*, *S. haematobium* y *S. japonicum*. **A**, Pareja de gusanos adultos (el macho más grande rodea a la hembra más delgada). **B**, Huevos (de izquierda a derecha, *S. haematobium*, *S. mansoni* y *S. japonicum*). **C**, Miracidio ciliado. **D**, Caracoles intermediarios (de izquierda a derecha, *Oncomelania*, *Biomphalaria* y *Bulinus*). **E**, Cercaria. (De Colley DG, Bustinduy AL, Secor WE, King CH: Human schistosomiasis, Lancet 383: 2253-2264, 2014, Fig 1.)

siembra de huevos implica manifestaciones locales y sistémicas. La respuesta inmunitaria celular da lugar a granulomas compuestos por linfocitos, macrófagos y eosinófilos que rodean los huevos atrapados y contribuyen de forma significativa a la destrucción tisular. La formación de granulomas en la pared de la vejiga y en la unión ureterovesical origina las principales manifestaciones de la esquistosomiasis por *S. haematobium*: hematuria y uropatía obstructiva. Los granulomas intestinales y hepáticos subyacen bajo las secuelas patológicas de las otras infecciones por esquistosoma: úlceras y fibrosis de la pared intestinal, hepatoesplenomegalia e hipertensión portal debidas a la obstrucción presinusoidal del flujo sanguíneo. Desde el punto de vista sistémico, la inflamación antiesquistosoma aumenta los niveles circulantes de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral α y la interleucina 6, que se asocian a aumentos de la proteína C reactiva. Estas respuestas se asocian con la inhibición mediada por hepcidina de la captación y utilización del hierro, lo que conduce a una anemia de inflamación crónica. La infranutrición asociada a la esquistosomiasis puede ser consecuencia de procesos similares asociados a esta inflamación crónica. En algunos animales se ha demostrado la presencia de inmunidad parcial adquirida contra el esquistosoma, que también es posible en humanos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Son dos los síndromes clínicos crónicos asociados a la infección por las distintas especies de *Schistosoma*: la **esquistosomiasis urogenital** provocada por *S. haematobium* y la **esquistosomiasis intestinal** causada por *S. mansoni* o *S. japonicum*. La mayoría de los individuos crónicamente infectados presenta solo síntomas leves y quizás no busca atención médica; los síntomas más graves de la esquistosomiasis se dan ante todo en los que sufren infecciones intensas o en los que se han contagiado a lo largo de periodos de tiempo más largos. Además de la morbilidad organoespecífica,

los enfermos infectados presentan con frecuencia anemia, dolor crónico, diarrea, intolerancia al ejercicio y desnutrición crónica, que se manifiesta como una detención del crecimiento. La penetración de las cercarias en la piel puede originar un exantema papular pruriginoso conocido como **dermatitis esquistosómica** o **prurito del bañista**. Es más pronunciado en los individuos previamente expuestos y se caracteriza por edema e infiltrados celulares intensos en la dermis y la epidermis. La esquistosomiasis aguda (síndrome de Katayama) puede producirse en particular en los individuos con infecciones intensas a las 4 u 8 semanas de la exposición. Se trata de un síndrome similar a la enfermedad del suero que se manifiesta como un cuadro agudo de fiebre, tos, escalofríos, sudoración, dolor abdominal, adenopatías, hepatoesplenomegalia y eosinofilia. La esquistosomiasis aguda se suele presentar en personas que visitan por primera vez un área endémica, que sufren la infección primaria a una edad tardía.

Los niños sintomáticos con esquistosomiasis urogenital crónica presentan polaquiuria, disuria y hematuria. El examen de orina muestra eritrocitos, huevos del parásito y, ocasionalmente, eosinófilos en la orina. En las áreas endémicas se han demostrado lesiones entre moderadas y graves en el tracto urinario de más del 20% de los niños infectados. La extensión de la enfermedad se correlaciona con la intensidad de la infección, pero es posible una morbilidad significativa incluso en niños con infecciones poco intensas. Las fases avanzadas de la esquistosomiasis urogenital se caracterizan por insuficiencia renal crónica, infecciones secundarias y cáncer escamoso vesical.

Una complicación importante de la infección por *S. haematobium* es la **esquistosomiasis genital femenina**. Los huevos emigran desde el plexo vesical para quedar alojados en el aparato genital femenino, donde inducen una respuesta inflamatoria granulomatosa que se puede manifestar como una hemorragia por contacto, dolor e incluso infertilidad. Los síntomas debutan a los 10 años con un riesgo aparente de transmisión del VIH 3-4 veces superior. Las lesiones patognomónicas cervicales pueden visualizarse mediante una fotocolposcopia. La **esquistomosis genital masculina** también puede presentarse con hematospermia, dolor y semen grumoso.

Los niños con esquistosomiasis crónica por *S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. intercalatum* o *S. mekongi* pueden tener síntomas intestinales; los más frecuentes son el dolor abdominal cólico y la diarrea sanguinolenta. Sin embargo, la fase intestinal puede permanecer subclínica, y el cuadro tardío de hepatoesplenomegalia, hipertensión portal, ascitis y hematemesis puede a veces ser la primera forma de presentación clínica. La enfermedad hepática se debe a la formación de granulomas y a la **fibrosis periportal** subsiguiente; no se produce una lesión hepatocelular apreciable, y la función hepática puede estar preservada durante mucho tiempo. Los huevos de esquistosoma pueden llegar a los pulmones, causando **hipertensión pulmonar** y **cor pulmonale**. Los gusanos de *S. japonicum* pueden migrar a la vasculatura cerebral y producir lesiones localizadas que provoquen convulsiones. En raras ocasiones se ha descrito **mielitis transversa**, compresión medular y otras alteraciones del sistema nervioso central (meningoencefalitis) en niños y adultos jóvenes con infección tanto aguda como crónica por *S. haematobium* o *S. mansoni*, aunque son complicaciones bien reconocidas.

Aunque la cicatrización de los órganos terminales es patognomónica, los niños afectados pueden tener también efectos persistentes a largo plazo de la infección, como retraso del crecimiento, anemia, reducción de la capacidad aeróbica y trastorno cognitivo.

DIAGNÓSTICO

Los huevos de esquistosoma se pueden encontrar en los excrementos de los individuos infectados; se deben emplear métodos cuantitativos que proporcionen un índice de intensidad de la infección. Para establecer el diagnóstico de esquistosomiasis por *S. haematobium* se debe recoger un volumen de 10 ml de orina en torno a la mitad del día, cuando la excreción de huevos es máxima, y filtrarla para examen microscópico. El examen de heces con el procedimiento de la extensión gruesa de Kato-Katz y la detección de los antígenos del parásito en el suero o la orina del paciente son los métodos de elección para el diagnóstico y la cuantificación de otras infecciones por esquistosoma. También se pueden detectar en orina o en plasma los antígenos esquistosómicos únicos: **antígeno anódico circulante** y **antígeno catódico circulante**.

TRATAMIENTO

El tratamiento de los niños con esquistosomiasis se debe basar en la intensidad de la infección y en la extensión de la enfermedad. El tratamiento recomendado es el **prazicuantel** (40 mg/kg/día v.o. dividido en dos tomas durante 1 día en la esquistosomiasis por *S. haematobium*, *S. mansoni* y *S. intercalatum*; 60 mg/kg/día v.o. dividido en tres veces durante 1 día en la esquistosomiasis por *S. japonicum* y *S. mekongi*). Los niños menores de 5 años con *S. mansoni* pueden necesitar hasta 60 mg/kg/día v.o. tres veces al

día 1 día para conseguir la eliminación. Para eliminar la infección residual puede ayudar un segundo tratamiento 4-6 semanas después.

PREVENCIÓN

La transmisión dentro de las áreas endémicas puede reducirse al disminuir la carga parasitaria en la población. La disponibilidad de fármacos eficaces orales y en dosis única puede contribuir a alcanzar este objetivo. Otras medidas, añadidas a los programas de control nacional basados en fármacos, como la mejora de las condiciones sanitarias, el tratamiento antiparasitario administrado a todos los niños visitantes, la aplicación local de molusquicidas y la vacunación animal, también pueden ser útiles para detener el ciclo de transmisión. En último término, el control de la esquistosomiasis está muy relacionado con el desarrollo económico y social.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 327

Duelas (hepática, pulmonar e intestinal)

Charles H. King y Amaya L. Bustinduy

Existen varios **trematodos** o duelas que pueden parasitar al ser humano y causar enfermedad. Las duelas son endémicas en el mundo entero, pero muestran más prevalencia en los lugares menos desarrollados. Entre ellas se encuentran *Schistosoma*, o duelas sanguíneas (v. cap. 326), y las especies de duela que causan infección en el árbol biliar humano, el tejido pulmonar y el tubo gastrointestinal. Estos últimos trematodos se caracterizan por ciclos vitales complejos (fig. 327.1). La reproducción sexual de los gusanos adultos en el huésped definitivo da lugar a huevos que son eliminados con las heces. Las larvas, denominadas **miracidios**, se desarrollan en agua dulce. Estas, a su vez, infectan a ciertas especies de moluscos (caracoles acuáticos o almejas), en los que la multiplicación asexual de las larvas del parásito produce las cercarias. Dichas cercarias buscan entonces un segundo huésped intermediario, que puede ser un insecto, un crustáceo o un pez, o se adhieren a la vegetación para producir **metacercarias** infecciosas. Los humanos adquieren la infección hepática, intestinal y pulmonar al ingerir alimentos no cocinados o poco cocinados, especiados o ahumados, que contienen los quistes del parásito. La «alternancia de

generaciones» requiere que las fasciolas parasiten a más de un huésped (generalmente tres) para completar su ciclo vital. Como dependen de estas especies no humanas para su transmisión, la distribución de las infecciones por duelas humanas se correlaciona de forma estrecha con la distribución ecológica de los huéspedes intermedios de las duelas. Como grupo, estos parásitos son conocidos habitualmente como **trematodos transmitidos por alimentos**.

DUELAS HEPÁTICAS

Fasciolosis (*Fasciola hepatica*)

Fasciola hepatica, la duela hepática ovina, es un parásito del ganado ovino, bovino y de otros ungulados, y en ocasiones de los humanos. Esta infección afecta aproximadamente a 17 millones de personas en muchos lugares del mundo, en particular en Sudamérica, Europa, África, China, Australia y Cuba. Aunque *F. hepatica* es enzoótica en Norteamérica, se ha informado de muy pocos casos. Los humanos se infectan por la ingesta de metacercarias adheridas a la vegetación, en especial al berro salvaje, la lechuga y la alfalfa. En el duodeno, los parásitos salen del quiste y penetran en la pared intestinal, la cápsula hepática y el parénquima. Allí permanecen unas semanas antes de entrar en los conductos biliares, donde maduran. El adulto de *F. hepatica* (1-2,5 cm) comienza a poner huevos más o menos 12 semanas después de la infección; son huevos grandes (75-140 µm) y operculados. Pasan al intestino con la bilis y salen del cuerpo con las heces (v. fig. 327.1). Al alcanzar agua dulce, los huevos maduran y rompen, liberando los miracidios, que infectan a caracoles específicos como huéspedes intermediarios, multiplicándose en numerosas cercarias. Estas abandonan los caracoles y se enquistan en las plantas acuáticas.

Las **manifestaciones clínicas** suelen producirse durante la fase migratoria hepática del parásito o a su llegada a su hábitat final en los conductos biliares superiores. La primera fase de la enfermedad se caracteriza por fiebre, dolor en el cuadrante superior derecho y hepatoesplenomegalia. Suele haber una marcada eosinofilia en sangre periférica. A medida que los gusanos entran en los conductos biliares, la mayoría de los síntomas agudos mejora. En raras ocasiones, los pacientes pueden sufrir una íctericia obstructiva o una cirrosis biliar, con signos de colestasis, colangitis ascendente, colelitiasis e íctericia con elevación de enzimas hepáticas, bilirrubina directa y γ -glutamyl transpeptidasa. La infección por *F. hepatica* se diagnostica con la identificación de los huevos característicos en las extensiones de heces o en los aspirados duodenales. El **diagnóstico** se sospecha por la serología y las pruebas de imagen que muestran lesiones hepáticas hipodensas que cambian a lo largo del tiempo. La presentación puede ser espectacular en niños, con edema generalizado, cirrosis hepática y varices esofágicas y, en casos graves, muerte debida a fallo multiorgánico.

El **tratamiento** recomendado de la fasciolosis es el triclabendazol (10 mg/kg v.o. una o dos veces al día) o el bitionol (30-50 mg/kg v.o. una vez al día en días alternos hasta un total de 10-15 dosis). En Estados Unidos, el bitionol generalmente no está disponible, pero puede conseguirse a partir de formulaciones magistrales.

Clonorquiasis (*Clonorchis sinensis*)

La infección de las vías biliares por *Clonorchis sinensis*, la duela hepática oriental o china, es endémica en China, Corea del Sur, el norte de Vietnam y partes de Rusia y Japón, donde existen más de 15 millones de personas afectadas. Los humanos adquieren la infección al ingerir peces de agua dulce crudos o poco cocinados, que contienen las metacercarias enquistadas del parásito bajo las escamas o la piel. Dichas metacercarias rompen los quistes en el duodeno y pasan por la ampolla de Vater hasta el conducto biliar principal y los capilares biliares, donde maduran para dar gusanos a dultos hermafroditas (3-15 mm). Los gusanos de *C. sinensis* ponen huevos pequeños operculados (14-30 µm), liberados al intestino por los conductos biliares y más tarde excretados con las heces (v. fig. 327.1). Los huevos maduran y rompen fuera del cuerpo, liberando los miracidios móviles en las corrientes de agua dulce, ríos o lagos. Si penetran en los caracoles adecuados, se desarrollan en cercarias, que a su vez son liberadas por el caracol y pasan a enquistarse bajo la piel o las escamas de los peces de agua dulce.

La mayoría de los individuos con infección por *C. sinensis*, en particular aquellos con pocos organismos, tiene pocos síntomas. En los individuos con infecciones graves, que tienden a ser mayores (más de 30 años de edad), la obstrucción localizada de los conductos biliares se debe al traumatismo local y a la inflamación repetida. En estos casos, la colangitis y la colangiohepatitis pueden aumentar el tamaño hepático y provocar ictericia. En Hong Kong, Corea y otras partes de Asia, el colangiocarcinoma se asocia a la infección crónica por *C. sinensis*.

La clonorquiasis se diagnostica por la presencia de huevos del parásito en el examen de heces o en el aspirado duodenal. El **tratamiento** recomendado es el praziquantel (75 mg/kg/día v.o. dividido en tres veces durante 2 días).

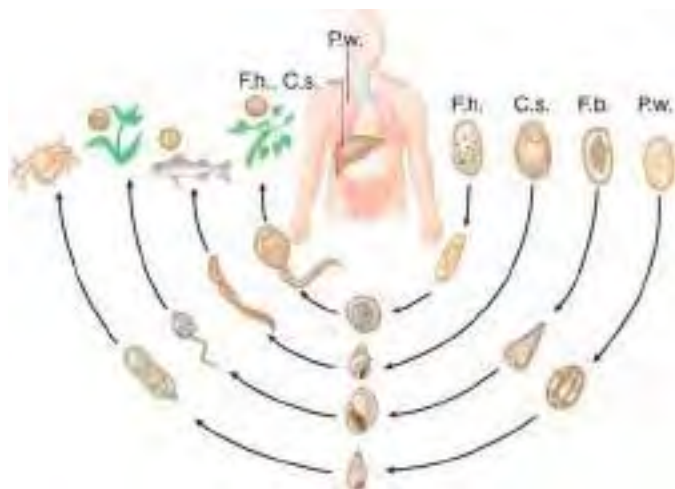


Fig. 327.1 Ciclo vital de las duelas hepáticas, pulmonares e intestinales. C.s., *Clonorchis sinensis*; F.b., *Fasciolopsis buski*; F.h., *Fasciola hepatica*; P.w., *Paragonimus westermani*. (Adaptada de Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors: Principles and practice of infectious diseases, ed 7, Philadelphia, 2010, Elsevier, Fig 289-2.)

Una alternativa empleada en adultos es el albendazol (10 mg/kg v.o. una vez al día durante 7 días). En China se ha usado recientemente tribendimidina (400 mg v.o. durante 3 días) con buenos índices de curación.

Opistorquiasis (*Opisthorchis* spp.)

Las infecciones por las especies de *Opisthorchis* son clínicamente similares a las originadas por *C. sinensis*. *Opisthorchis felinus* y *Opisthorchis viverrini* son duelas hepáticas de perros y gatos que infectan a los humanos por la ingesta de metacercarias presentes en peces de agua dulce. La infección por *O. felinus* es endémica en Europa del Este y en el sudeste asiático, y *O. viverrini* se encuentra sobre todo en Tailandia, donde afecta a unos 10 millones de personas. La mayoría de los individuos están mínimamente sintomáticos; los que sufren infecciones intensas pueden presentar aumento del tamaño hepático, colangitis recidivante e ictericia. El diagnóstico se establece al observar huevos en las muestras de heces o en los aspirados duodenales. El **tratamiento** recomendado es el prazicuantel (75 mg/kg/día v.o. dividido en tres veces durante 2 días).

DUELAS PULMONARES

Paragonimiasis (*Paragonimus* spp.)

La infección en humanos por la duela pulmonar *Paragonimus westermani*, y con menor frecuencia por otras especies de *Paragonimus*, se encuentra en el Lejano Oriente, en áreas localizadas de África occidental y en varias regiones del centro y del sur de América, con afectación aproximadamente de unos 20 millones de personas. La incidencia más alta de paragonimiasis se observa en los niños mayores y en los adolescentes de 11 a 15 años. Aunque *P. westermani* se encuentra en muchos carnívoros, los casos en humanos son relativamente raros y parecen estar asociados a hábitos dietéticos específicos, como la ingesta de jaibas o cangrejos de agua dulce crudos. Estos crustáceos contienen las metacercarias infecciosas en sus tejidos. Tras la ingesta, las metacercarias salen del quiste en el duodeno, penetran en la pared intestinal y migran hacia su hábitat final en los pulmones. Los gusanos adultos (5-10 mm) se encapsulan en el parénquima pulmonar y depositan huevos marrones operculados (60-100 µm), que pasan a los bronquiolos y se expectoran con la tos (v. fig. 327.1). Los huevos se pueden detectar en el esputo o en las heces de los individuos infectados. Si llegan a agua dulce, se rompen y experimentan una multiplicación asexual dentro de caracoles específicos. Las cercarias se enquistan en los músculos y vísceras de los crustáceos y de los cangrejos de agua dulce.

La mayoría de los individuos infectados por *P. westermani* porta cargas bajas o moderadas de gusanos y tiene poca sintomatología. Entre las manifestaciones clínicas se encuentran la tos, la producción de esputos herrumbrosos y la hemoptisis (parecida a la de la tuberculosis), que es el signo principal y se da en un 98% de los niños sintomáticos. No hay hallazgos físicos característicos, pero las pruebas de laboratorio suelen mostrar eosinofilia marcada. Las radiografías de tórax muestran a menudo infiltrados parcheados pequeños o zonas radiolúcidas en los campos pulmonares medios; sin embargo, la radiografía puede parecer normal en 1/5 de los pacientes. En raras circunstancias pueden desarrollarse abscesos pulmonares, derrames pleurales o pericárdicos, o bronquiectasias. Las localizaciones extrapulmonares de *P. westermani* en el cerebro, el peritoneo, los intestinos o el pericardio son muy raras. La paragonimiasis cerebral se produce sobre todo en los individuos con infecciones intensas que habitan en áreas de elevada endemidad en el Lejano Oriente. La presentación clínica se asemeja a la de una epilepsia jacksoniana o a los síntomas de los tumores cerebrales.

El diagnóstico definitivo se establece al identificar los huevos en las extensiones de heces o de esputo. El **tratamiento** recomendado es el prazicuantel (75 mg/kg/día v.o. dividido en tres veces durante 2 días). También puede administrarse triclabendazol (10 mg/kg/día v.o. durante 1-2 días).

DUELAS INTESINALES

Varias duelas intestinales de animales salvajes y domésticos, entre las que se incluyen *Fasciolopsis buski*, *Nanophyetus salmincola* y *Heterophyes heterophyes*, pueden infectar por accidente a los humanos cuando se ingieren plantas acuáticas o pescados crudos o poco cocinados. Por ejemplo, *F. buski* es endémica en el Lejano Oriente y la infección se produce tras ingerir metacercarias enquistadas en plantas acuáticas. Estas se desarrollan para dar lugar a duelas grandes (1-5 cm), que viven en el duodeno y en el yeyuno. Los gusanos maduros producen huevos operculados que se excretan con las heces; el organismo completa su ciclo vital en un caracol específico que sirve de huésped intermediario. Los individuos con infección por *F. buski* suelen estar asintomáticos; los aquejados de infecciones intensas sufren dolor abdominal y diarrea, y muestran signos de malabsorción. El diagnóstico de la fasciolopsiasis y de las otras infecciones por duelas intestinales se establece

mediante el examen de heces y la identificación de los huevos (v. fig. 327.1). Como en otras infecciones por duelas, el **prazicuantel** es el fármaco de elección (75 mg/kg/día v.o. dividido en tres veces durante 2 días).

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 328

Infecciones por gusanos planos adultos

Philip R. Fischer y A. Clinton White, Jr.

Los gusanos planos son formas adultas de **cestodos**, parásitos helmintos multicelulares, que viven en el intestino humano y producen una enfermedad sin riesgo vital. Las formas larvianas invasivas de los cestodos se asocian a quistes, que provocan una enfermedad humana grave como la neurocisticercosis (*Taenia solium*; v. cap. 329) y la equinococosis (principalmente *Echinococcus granulosus* y *E. multilocularis*; v. cap. 330). Los gusanos son planos y multisegmentados, y tienen longitudes variables entre 8 mm y 10 m. La [tabla 328.1](#) resume las características fundamentales de los gusanos planos que afectan a los niños.

ETIOLOGÍA

La **tenia bovina** (*Taenia saginata*), la **tenia porcina** (*T. solium*) y la tenia asiática (*T. asiatica*) son parásitos largos (de entre 4 y 10 m) denominados así según sus huéspedes intermediarios (*T. saginata*, *T. solium*) o la distribución geográfica (*T. asiatica*; el huésped de las larvas es el cerdo). Las formas adultas solo se encuentran en el intestino humano. El cuerpo del gusano adulto consiste en una serie de cientos o miles de segmentos aplanados (**proglótidos**) cuyo órgano de adherencia anterior (**escólex**) ancla el parásito a la pared intestinal. Los segmentos nuevos surgen del extremo distal del escólex, seguidos de otros cada vez más maduros unidos en la parte más distal. Los segmentos terminales grávidos contienen cada uno entre 50.000 y 100.000 huevos, y estos, o incluso las mismas proglótides intactas desprendidas, salen del cuerpo del niño a través del ano (con las heces o de forma independiente de la defecación). Estas tenias difieren de forma significativa en que el estadio intermediario de la tenia porcina (cisticerco) también puede infectar a los humanos y causar morbilidad significativa (v. cap. 329), mientras que la forma larvaria de *T. saginata* no ocasiona enfermedad humana. *T. asiatica* se parece a la tenia bovina y a menudo se confunde con ella.

EPIDEMIOLOGÍA

La tenia bovina y la tenia porcina se encuentran en todo el mundo, con un mayor riesgo de infección en Latinoamérica, África, India, sudeste asiático y China, donde se crían los huéspedes intermediarios a nivel doméstico. La prevalencia en adultos puede no reflejar la que se da en niños pequeños, porque las prácticas culturales determinan cuánto se cocina la carne y qué cantidad se sirve a los niños.

PATOGENIA

Cuando los niños ingieren carne cruda o poco cocida que contiene quistes larvianos, el ácido gástrico y la bilis facilitan la liberación de los escólex inmaduros, que se adhieren a la luz del intestino delgado. Un parásito adquiere nuevos segmentos al crecer en la base del escólex. Los segmentos terminales maduran y al cabo de 2 o 3 meses producen huevos, que se liberan y aparecen en las heces. La superficie de las proglótides sirve como órgano absorbente para «robar» los elementos nutricionales del intestino delgado del niño para que los utilice el parásito. En ocasiones se produce una eosinofilia transitoria antes de que el parásito madure suficiente como para liberar huevos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se han descrito síntomas abdominales inespecíficos en las infecciones por tenias bovinas y porcinas, pero el síntoma más inquietante es la preocupación psicológica que genera visualizar las proglótides en las heces o la ropa interior. Los segmentos liberados del gusano son móviles (sobre todo los de *T. saginata*)

Tabla 328.1 Características clave de los gusanos planos en niños

ESPECIES DEL PARÁSITO	GEOGRAFÍA	FUENTE	SÍNTOMAS	TRATAMIENTOS
<i>Taenia saginata</i>	Asia, África, Latinoamérica	Quistes en terneras	Molestias abdominales, migración de las proglótides móviles, eliminación de segmentos	Praziquantel o niclosamida, posiblemente nitazoxanida
<i>Taenia solium</i>	Asia, África, Latinoamérica	Cisticercos en cerdos	Mínimos, proglótides en las heces	Praziquantel o niclosamida, posiblemente nitazoxanida
<i>Taenia asiatica</i>	Asia	Cerdos	Mínimos	Praziquantel o niclosamida, posiblemente nitazoxanida
Especies de <i>Diphyllobothrium</i>	Mundial, a menudo en áreas del norte	Quistes plerocercoides en peces de agua dulce	Suelen ser mínimos; en las infecciones prolongadas o intensas por <i>Diphyllobothrium latum</i> , deficiencia de vitamina B ₁₂	Praziquantel o niclosamida
<i>Hymenolepis</i>	Mundial, a menudo en áreas del norte	Humanos infectados, roedores	Molestias abdominales leves	Praziquantel, niclosamida o nitazoxanida
<i>Dipylidium caninum</i>	Mundial	Perros y gatos domésticos	Proglótides en heces, prurito que se confunde con oxiuros	Praziquantel o niclosamida

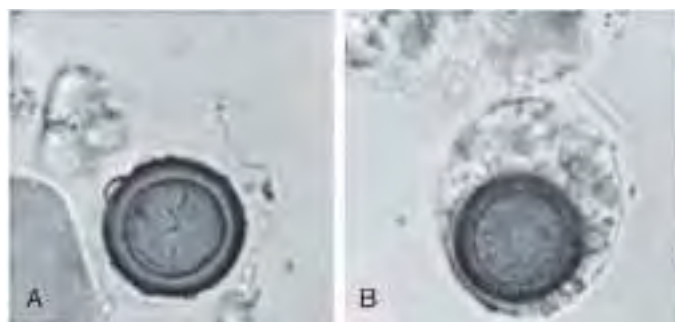


Fig. 328.1 Huevos de *Taenia saginata* en heces (aumento original $\times 400$). **A** y **B**, Los huevos suelen estar teñidos de bilis, son oscuros y prismáticos. Ocasionalmente están rodeados por material celular de la proglótide en la que se ha desarrollado el huevo, más evidente en **B** que en **A**. Las larvas en el interior del huevo muestran tres pares de ganchos (**A**), que a veces pueden verse en movimiento.

y en ocasiones provocan prurito anal. Es raro que las tenias bovinas y porcinas adultas produzcan otros síntomas.

DIAGNÓSTICO

Se deben identificar las especies infecciosas de tenia para valorar el riesgo de enfermedad invasiva. Los portadores de tenias porcinas adultas tienen más riesgo de transmitir huevos en la forma patogénica intermediaria (cisticerco) a ellos mismos o a otros, mientras que los niños con tenia bovina o *T. asiatica* representan un riesgo solo para el ganado. Como las proglótides se suelen excretar intactas, el examen visual en las heces de las que son grávidas es una prueba sensible. Estos segmentos pueden utilizarse para identificar la especie. Los huevos, por el contrario, no suelen encontrarse en las heces y no se puede distinguir entre *T. saginata* y *T. solium* a partir de ellos (fig. 328.1). Si el parásito se elimina por completo, el escólex de cada especie es diagnóstico. El escólex de *T. saginata* tiene solo cuatro ventosas anteriores, mientras que *T. solium* presenta una doble fila de ganchos además de las ventosas. Las proglótides de *T. saginata* tienen más de 20 ramas que surgen de una estructura uterina central, y las de *T. solium* tienen 10 o menos. Los segmentos de proglótide expulsados suelen medir aproximadamente 0,5 por 1-2 por 0,1 cm. Los métodos moleculares permiten distinguir *T. saginata* y *T. asiatica*. Cada vez se dispone de más pruebas de detección antigénica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El prurito anal puede simular los síntomas de la infección por oxiuros (*Enterobius vermicularis*). *Diphyllobothrium latum* y *Ascaris lumbricoides* (un gusano redondo largo) pueden confundirse en las heces con *T. saginata* o *T. solium*.

TRATAMIENTO

Todas las infecciones por tenias adultas responden al praziquantel (25 mg/kg v.o., dosis única). Cuando está disponible, una alternativa para el tratamiento de las **teniasis** es la niclosamida (50 mg/kg v.o., dosis única en niños; 2 g v.o., dosis única en adultos). La nitazoxanida también es eficaz en ocasiones. El parásito suele expulsarse el mismo día de la administración. El tratamiento con los preparados intestinales basados en electrolitos-polietilenglicol puede aumentar la eficiencia de la eliminación de los escólices.

PREVENCIÓN

La congelación prolongada y la cocción completa de la carne de vacuno y de porcino destruyen las formas quísticas del parásito. Una higiene humana adecuada puede interrumpir la transmisión al impedir la infección del ganado.

DIFILOBOTRIASIS (*DIPHYLLOBOTHRIUM* SPP.)

Etiología

La **tenias del pez** del género *Diphyllobothrium* son los gusanos planos más largos, llegan a alcanzar más de 10 m de longitud y tienen una organización anatómica similar a la de los otros cestodos adultos. Un escólex alargado provisto de ranuras a cada lado (**botrias**), sin ventosas ni ganchos, va seguido por miles de segmentos enrollados en el intestino delgado. La proglótide terminal grávida se desprende periódicamente, pero tiende a desintegrarse antes de la expulsión y libera así los huevos en las heces en lugar de segmentos del gusano intacto en las heces. Al contrario que en las otras tenias, el ciclo vital de *Diphyllobothrium* spp. requiere dos huéspedes intermediarios. Unos pequeños crustáceos (copépodos) de agua dulce adquieren las larvas que provienen de la eclosión de los huevos del parásito. El parásito entra en la cadena alimentaria cuando pequeños peces ingieren los copépodos y son a su vez ingeridos por peces mayores. De esta forma, el parásito joven se concentra en el lucio, la lota, la perca y quizá el salmón en relación con la acuicultura de estas especies. El consumo de estos peces crudos o poco cocinados produce infección en humanos.

Epidemiología

El cestodo del pez es más prevalente en los climas templados de Europa, América del Norte y Asia, pero puede encontrarse en la costa del Pacífico de Sudamérica y África. En Norteamérica, la prevalencia es mayor en Alaska, Canadá y el norte de la parte continental de Estados Unidos. El cestodo puede encontrarse en el pescado que se comercializa procedente de esas áreas. Las personas que preparan pescado crudo para uso doméstico o comercial, o que prueban el pescado antes de cocinarlo, tienen más riesgo de infección.

Patogenia

El gusano adulto de *Diphyllobothrium latum* (presente en el norte de Europa) tiene unos receptores de alta afinidad y consume vitamina B₁₂ de una forma eficiente para usarlo en la producción constante de grandes cantidades de segmentos y casi 1 millón de huevos diarios. Como consecuencia, la difilobotriasis causa **anemia megaloblástica** en un porcentaje de las infecciones entre el 2 y el 9%. Es interesante recordar que otras especies de *Diphy-*

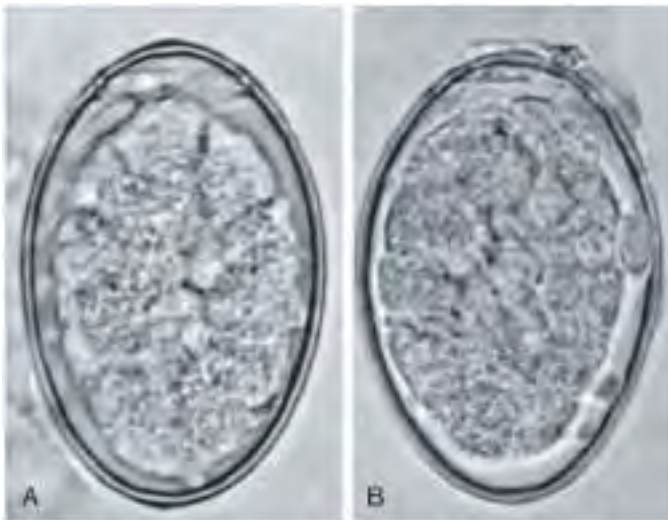


Fig. 328.2 Huevos de *Diphylobothrium latum* tal como se ven en las heces ($\times 400$). A y B, Se observa un opérculo terminal en forma de casco en el extremo del huevo.

llobothrium no compiten con el huésped por la vitamina B₁₂. Los niños con otras causas de deficiencia de vitamina B₁₂ o de ácido fólico, como la diarrea infecciosa crónica, la enfermedad celíaca o la malabsorción congénita, tienen más probabilidades de desarrollar infección sintomática.

Manifestaciones clínicas

La infección es principalmente asintomática. Pueden aparecer segmentos en las heces. Los pacientes que desarrollan un déficit de vitamina B₁₂ o de ácido fólico presentan una anemia megaloblástica con leucopenia, trombocitopenia, glositis y signos de disfunción de los cordones medulares posteriores (pérdida de la sensibilidad vibratoria, propiocepción y coordinación).

Diagnóstico

El examen parasitológico de las heces es útil, ya que los huevos son abundantes y tienen una morfología diferente a la de los otros cestodos. Los huevos son ovoides y presentan un **opérculo** que es una estructura en forma de casco en un extremo, que se abre para liberar el embrión (fig. 328.2). El gusano en sí mismo tiene un escólex y una proglótide diferenciados; sin embargo, no es habitual que se excreten de forma espontánea.

Diagnóstico diferencial

Un segmento o una sección completa del gusano pueden confundirse con *Taenia* o *Ascaris* en las heces. La anemia perniciosa, las mielotoxinas y las deficiencias dietéticas pueden contribuir a causar una difilobotriasis o simular las deficiencias nutricionales asociadas a esta.

Tratamiento

Como en el caso de todas las infestaciones por cestodos adultos, las debidas a *D. latum* responden a prazicuantel (5-10 mg/kg v.o. en dosis única). La niclosamida (50 mg/kg v.o. en una sola dosis) es también eficaz.

Prevención

El estadio intermediario se elimina fácilmente con la cocción o congelación prolongadas del pescado antes de la ingesta. Debido a que los humanos somos el mayor reservorio de gusanos adultos, la educación para la salud es una de las mejores herramientas para prevenir la transmisión, junto con las mejoras sanitarias.

HIMENOLEPIASIS (HYMENOLEPIS)

La infección por *Hymenolepis nana*, la **tenia enana**, es muy frecuente en los países en vías de desarrollo. La mayoría de los casos son asintomáticos. Sin embargo, las infecciones intensas se han relacionado con diarrea, pérdida de peso, fiebre y eosinofilia. La forma intermedia de *Hymenolepis diminuta* se desarrolla en varios huéspedes (como roedores, garrapatas y pulgas), pero todo el ciclo vital de *H. nana* puede completarse en los humanos. Así pues, es posible una hiperinfestación con miles de pequeños gusanos adultos en un niño. Con menos frecuencia se puede producir una infección similar por la especie *H. diminuta*. En las heces se pueden encontrar huevos, pero no

segmentos. La infección por *H. nana* responde a prazicuantel (25 mg/kg v.o. en dosis única). La nitazoxanida es eficaz en tres cuartas partes de los niños (100 mg v.o. cada 12 horas durante 3 días en niños de 1-3 años; 200 mg v.o. cada 12 horas durante 3 días en niños de 4-11 años; y 500 mg v.o. cada 12 horas durante 3 días en niños mayores).

DIPILIDIASIS (*DIPYLIDIUM CANINUM*)

Dipylidium caninum es un cestodo frecuente en los perros y gatos domésticos. La infección en humanos es relativamente rara. No se produce una transmisión directa entre las mascotas y los humanos, de forma que la infección humana requiere la ingesta del huésped intermediario, la pulga del perro o del gato. Los lactantes y niños pequeños son más susceptibles por su grado de higiene, su contacto más íntimo con las mascotas y sus actividades en áreas donde pueden encontrarse pulgas. Por eso, los niños presentan el máximo riesgo de ingerir de forma inadvertida las pulgas infectadas por las larvas. El síntoma más frecuente es la eliminación de proglótides por las heces. Las proglótides tienen una forma y tamaño parecidos a los granos de arroz blanco. A veces se han asociado el prurito anal, las molestias abdominales inespecíficas y la diarrea a la dipilidiasis, que puede por ello confundirse en ocasiones con la infección por oxiuros (*E. vermicularis*). La dipilidiasis responde al tratamiento con prazicuantel (5-10 mg/kg v.o. en dosis única) y niclosamida (50 mg/kg v.o. en dosis única). Las medidas de prevención más eficaces son la **desparasitación** de las mascotas y el **control de las pulgas**.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 329

Cisticercosis

A. Clinton White, Jr. y Philip R. Fischer

ETIOLOGÍA

Taenia solium, denominada también **tenia porcina**, produce dos infestaciones distintas en los niños. En su ciclo vital normal, los niños pueden adquirir el gusano mediante la ingesta de carne de cerdo poco cocinada que contiene quistes larvarios (v. cap. 328). En los intestinos, el quiste se convierte en la forma adulta del gusano. Tras ingerir los huevos, se produce la liberación de las larvas, que invaden a través del intestino y emigran por el torrente circulatorio hacia los músculos (y otros órganos), donde forman quistes tisulares (vesículas de 0,2-2 cm de contenido líquido en las que se aloja un solo **escólex** invaginado). La infestación por la forma quística se denomina **cisticercosis**, y la afectación del sistema nervioso central se llama **neurocisticercosis**. La forma de gusano solo se desarrolla tras la ingesta de carne de cerdo mal cocinada. No es preciso ingerir cerdo para que se desarrolle una cisticercosis, ya que las personas portadoras de un gusano adulto de *T. solium* también pueden autoinfectarse con los huevos por la ruta fecal-oral.

EPIDEMIOLOGÍA

La tenia del cerdo se distribuye ampliamente donde se crían cerdos y existe contacto con material fecal humano. Existe una intensa transmisión en América Central y del Sur, la región sur y sudeste de Asia y gran parte del África subsahariana. En estas zonas, aproximadamente un 30% de los casos de epilepsia puede deberse a la cisticercosis. La mayoría de los casos en Estados Unidos son importados; sin embargo, la transmisión local rara vez se ha demostrado.

PATOGENIA

Habitualmente, los estadios quísticos vivos intactos suprimen la respuesta inmune del huésped y las respuestas inflamatorias. Los quistes de este tipo pueden asociarse a enfermedad cuando obstruyen el flujo del líquido cefalorraquídeo. La mayor parte de los quistes están asintomáticos durante unos años. Los síntomas se desarrollan generalmente cuando los cisticercos empiezan a degenerar, lo que se asocia a la respuesta inflamatoria del huésped. La evolución natural de los quistes es la resolución por reabsorción o calcificación completas, aunque este proceso puede tardar años. Los cis-



Fig. 329.1 Neurocisticercosis. **A**, RM (potenciada en T1) en la que se muestran dos quistes parenquimatosos con protoescolices. **B**, RM (potenciada en T1) de aracnoiditis basilar por cisticercosis. **C**, RM (potenciada en T1) en la que se observa un quiste bajo el cuarto ventrículo (flecha). **D**, RM (potenciada en T2) que muestra un cisticercos (C) encima del nervio óptico (ON).

ticerfos también se pueden presentar como nódulos subcutáneos, infecciones oculares o lesiones medulares con mielopatía o radiculopatía.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las **convulsiones** son el primer síntoma en la inmensa mayoría de los niños con una neurocisticercosis. Otras manifestaciones menos frecuentes son la hidrocefalia, el edema cerebral difuso y alteraciones neurológicas focales. Resulta importante clasificar la neurocisticercosis en parenquimatosa, intraventricular, subaracnoidea, medular u ocular, según la localización anatómica, la presentación clínica y la apariencia radiológica, dado que el pronóstico y el tratamiento varían con la localización.

La neurocisticercosis **parenquimatosa** produce típicamente convulsiones. Estas suelen ser focales, pero con frecuencia se generalizan. Los niños pueden debutar con una convulsión aislada o con epilepsia de repetición. Se han demostrado deficiencias neurocognitivas leves producidas por la sola presencia de cisticercos, aunque se encuentran con más frecuencia en relación con convulsiones mal controladas. En muy raras ocasiones puede producirse una presentación fulminante similar a una encefalitis, después de una infección masiva inicial asociada a edema cerebral. La neurocisticercosis **intraventricular** (hasta un 20% de todos los casos) se asocia con hidrocefalia obstructiva y con signos agudos, subagudos o intermitentes de aumento de la presión intracraneal, habitualmente sin signos localizadores. La neurocisticercosis **subaracnoidea** es infrecuente en los niños. Puede asociarse a una aracnoiditis basilar, que puede debutar con signos de irritación meníngea, hidrocefalia comunicante, infarto cerebral o enfermedad **medular** con radiculitis o mielitis transversa. Los cisticercos tisulares pueden producir hallazgos focales en relación con un efecto masa. La neurocisticercosis **ocular** causa una disminución de la agudeza visual por los cisticercos que flotan en la retina o el humor vítreo, o por desprendimiento de retina o iridociclitis.

DIAGNÓSTICO

Debería sospecharse la existencia de neurocisticercosis en niños que empiezan a sufrir convulsiones o hidrocefalia y tienen antecedentes de residencia en una zona endémica o de contacto con un cuidador de una zona endémica. La RM craneal es el estudio diagnóstico más útil para la enfermedad parenquimatosa. La RM proporciona la mejor información sobre la localización y viabilidad del quiste y sobre la inflamación circundante. A veces es posible observar el **protoescoléx** en el interior del quiste, lo que proporciona un signo patognomónico de cisticercosis (fig. 329.1A). La RM también detecta mejor la existencia de aracnoiditis basilar (fig. 329.1B), de quistes intraventriculares (fig. 329.1C) y de otros localizados en la médula espinal. La TC identifica mejor las calcificaciones. En los niños, un quiste parenquimatoso solitario, con o sin captación de contraste, y calcificaciones numerosas son los hallazgos más frecuentes (fig. 329.2). Las radiografías simples pueden mostrar calcificaciones compatibles con cisticercosis en el músculo o en el cerebro. En los niños procedentes de regiones endémicas, la presentación con una lesión solitaria que capta contraste y es redondeada y menor de 2 cm de diámetro, la ausencia de signos o síntomas de otras enfermedades (ausencia de fiebre o ganglios), la ausencia de hallazgos focales y la falta de evidencia de hipertensión intracraneal son muy específicas de la neurocisticercosis.

El diagnóstico serológico mediante inmunotransferencia ligada a enzimas está disponible comercialmente en Estados Unidos y a través de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. La determinación de

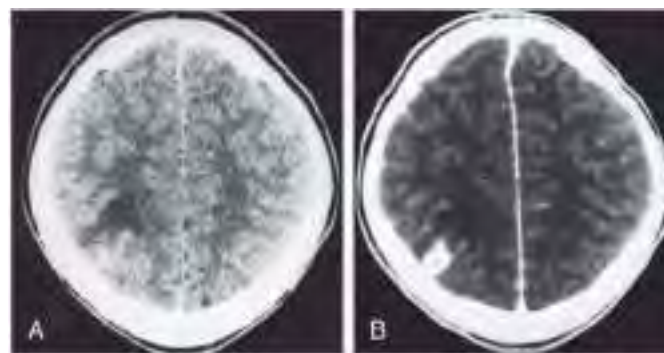


Fig. 329.2 Neurocisticercosis. TC de una lesión solitaria de neurocisticercosis con (A) y sin (B) contraste, donde se observa captación tras el contraste. (Por cortesía del Dr. Wendy G. Mitchell y del Dr. Marvin D. Nelson, Children's Hospital, Los Ángeles.)

anticuerpos en el suero es muy específica, pero con frecuencia es negativa en los niños que tienen lesiones solitarias o solo calcificaciones. Las pruebas de detección antigénica y la reacción en cadena de la polimerasa son técnicas diagnósticas prometedoras, pero de momento no están comercializadas en Estados Unidos.

Diagnóstico diferencial

La neurocisticercosis se confunde a menudo en la clínica con otros trastornos que cursan con convulsiones. La sospecha clínica se fundamenta en antecedentes de viajes o de contacto con un posible portador de una tenia adulta o en una imagen radiológica sugestiva. En los estudios de imagen, los cisticercos pueden ser difíciles de distinguir de los abscesos cerebrales, los granulomas (incluidos los tuberculomas, las infecciones fúngicas, la histiocitosis de Langerhans y la toxoplasmosis) y los tumores.

TRATAMIENTO

El tratamiento inicial de la cisticercosis se debería centrar en el tratamiento sintomático de las convulsiones, la hidrocefalia o ambos procesos. Las convulsiones se suelen controlar con fármacos anticonvulsivantes habituales. Si las lesiones se resuelven, se podrá reducir la dosis de anticonvulsivantes hasta suspenderlos. Las convulsiones frecuentes o la aparición de lesiones calcificadas son factores de riesgo para el desarrollo de convulsiones de repetición e indicación de un tratamiento prolongado o durante toda la vida con anticonvulsivantes.

La tendencia natural de las lesiones **parenquimatosas** activas suele ser la resolución espontánea con o sin fármacos antiparasitarios, pero este proceso suele ser prolongado (meses a años). Los quistes parenquimatosos solitarios se resuelven algo más rápidamente con el tratamiento antiparasitario. Los fármacos antiparasitarios pueden reducir también la frecuencia de convulsiones de repetición. En niños son menos frecuentes otras formas de presentación de la enfermedad. En los adultos con lesiones quísticas, una serie de ensayos controlados aleatorizados sugirieron el doble de disminuciones de recurrencias de crisis generalizadas en pacientes tratados

con albendazol. En el caso de los niños, el beneficio era significativamente menor, quizá debido a que la mayoría de estas infestaciones eran con solo 1-2 quistes. Parece que los corticoides reducen la frecuencia de las convulsiones.

El **albendazol** es el fármaco antiparasitario más empleado (15 mg/kg/día v.o. dos dosis al día). Puede tomarse con una comida grasa para mejorar la absorción. La duración más habitual del tratamiento son 7 días para las lesiones parenquimatosas únicas. Sin embargo, a menudo se necesitan tratamientos más prolongados (meses), dosis más altas (hasta 30 mg/kg/día) o tratamiento combinado con prazicuantel para las lesiones múltiples o la enfermedad subaracnoidea. Por ejemplo, en adultos con más de dos cisticercos, ensayos recientes han observado mejoría en la resolución con la combinación de albendazol, prazicuantel y corticoides. Junto con el albendazol, o como alternativa a este, puede emplearse **prazicuantel** (50-100 mg/kg/día v.o. tres dosis al día durante 28 días). El metabolismo del primer paso es frecuente con los corticoides o los fármacos anticonvulsivantes. Se puede emplear **cimetidina** combinada con prazicuantel para reducir este metabolismo del primer paso. Es posible un empeoramiento de los síntomas tras el uso de cualquiera de los dos fármacos debido a la respuesta inflamatoria del huésped a la muerte del parásito. Hay que administrar prednisona (1-2 mg/kg/día) o dexametasona oral (0,15 mg/kg/día) antes de administrar la primera dosis del antiparasitario y mantenerla durante al menos 2 semanas. Es posible emplear **metotrexato** como fármaco para ahorrar corticoides en los pacientes que necesitan tratamiento antiinflamatorio prolongado.

La mayor parte de los pacientes con una hidrocefalia necesitan una intervención neuroquirúrgica. Algunos casos requieren una ventriculostomía urgente, pero la mayoría se pueden tratar con una cistectomía simple. En los casos de hidrocefalia obstructiva por cisticercosis ventricular, es posible conseguir la curación con una cirugía mínimamente invasiva. La **neuroendoscopia** es el abordaje preferido para los cisticercos en el ventrículo lateral o el tercero. Los cisticercos del cuarto ventrículo pueden eliminarse mediante una endoscopia flexible o a través de una craneotomía suboccipital. Los cisticercos adherentes que no se pueden extirpar pueden tratarse colocando una derivación ventriculoperitoneal. Sin embargo, existe un elevado riesgo de fracaso de la derivación, que se puede reducir en cierta medida mediante el uso de fármacos antiparasitarios y corticoides.

La enfermedad **subaracnoidea** se asocia a mal pronóstico. Sin embargo, estudios recientes sugieren que el pronóstico mejora mucho con tratamiento agresivo, que debe incluir fármacos antiparasitarios, antiinflamatorios e intervenciones neuroquirúrgicas para la hidrocefalia (p. ej., colocación de una derivación ventriculoperitoneal). Sin embargo, la duración de los tratamientos antiparasitarios y antiinflamatorios con frecuencia es prolongada. La cisticercosis **ocular** se suele tratar quirúrgicamente, aunque se han publicado casos de curación con tratamiento médico exclusivo.

PREVENCIÓN

En las regiones con sistemas de salud pública avanzados, la cisticercosis se puede eliminar en gran medida mediante la inspección de la carne, el rechazo de la carne infectada y el cocinado exhaustivo del cerdo. Este abordaje no funciona en los países en los que la carne se comercializa de un modo no reglamentado. La quimioterapia en masa para los portadores del gusano, el tratamiento masivo de los cerdos y la mejora de la higiene personal han reducido o eliminado la transmisión en algunas regiones. El cribado de las familias y de los responsables de preparar la comida en los casos de cisticercosis tiene un rendimiento muy bajo, en parte por la baja sensibilidad de las pruebas actuales. En los pacientes que describen haber expulsado por las heces un material sugestivo de teniasis se debería administrar prazicuantel, independientemente de los resultados de las pruebas en heces. Las vacunas veterinarias para diferentes infestaciones por cestodos muestran un alto grado de eficacia y tienen una posible función en el control de la transmisión parasitaria.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 330

Equinococosis (*Echinococcus granulosus* y *Echinococcus multilocularis*)

Miguel M. Cabada, Philip R. Fischer y A. Clinton White, Jr.

ETIOLOGÍA

La equinococosis (**enfermedad hidatídica** o **hidatidosis**) es una infección humana por cestodos grave y extendida ([fig. 330.1](#)). Dos grupos de especies principales de *Echinococcus* son los responsables de las diferentes presentaciones clínicas. *Echinococcus granulosus* y las especies relacionadas producen la **hidatidosis** o **quistes hidatídicos**, y *Echinococcus multilocularis* provoca la **hidatidosis** o **enfermedad hidatídica alveolar**. El parásito adulto es un pequeño cestodo (2-7 mm) con solo 2-6 segmentos que habita el intestino de perros, lobos, dingos, chacales, coyotes y zorros. Los cánidos se infectan mediante la ingestión de vísceras de ungulados (*E. granulosus*) o ratones (*E. multilocularis*). Estos carnívoros eliminan los huevos del parásito con las heces, que pasan a contaminar la tierra, el pasto y el agua, así como sus propias pieles. Los animales domésticos como las ovejas, las cabras, el ganado y los camellos ingieren huevos del complejo de *E. granulosus* al pastar. Algunas especies de este complejo tienen un ciclo **selvático** que afecta a cérvidos como el alce norteamericano, el alce euroasiático y el ciervo. Para la *E. multilocularis*, el huésped intermediario principal son los pequeños roedores. Los humanos se infectan también al consumir los huevos o mediante contacto directo con los perros infectados o con huevos existentes en el entorno. En Europa, la contaminación de los jardines por excrementos de zorro son el principal riesgo de transmisión. En las infecciones por *E. granulosus*, las larvas eclosionan, penetran el intestino y los sistemas vascular o linfático las transportan hasta el hígado, los pulmones y, con menos frecuencia, el tejido óseo, cerebral o cardíaco. Las larvas de *E. multilocularis* infectan casi exclusivamente el hígado.

El complejo *Equinococcus granulosus* incluye varias especies reconocidas, previamente clasificadas en grupos genotípicos. Estos son *E. granulosus sensu stricto* (G1-G3), *E. equinus* (G4), *E. ortleppi* (G5) y *E. canadensis* (G6-G10). Las especies dentro del complejo *E. granulosus* muestran variaciones significativas, no solamente en las características genéticas, sino también en la ecología. Mientras *E. granulosus sensu stricto* se encuentra principalmente en ovejas y perros domésticos en todo el mundo, *E. canadensis* se encuentra en ciclos selváticos de lobo/alce en Norteamérica y Siberia y ha sido identificado en vacas y cerdos en Sudamérica.

EPIDEMIOLOGÍA

Existe transmisión potencial de este parásito a los humanos siempre que se permita a los perros ingerir las entrañas de los rebaños. Se han detectado quistes hasta en el 10% de la población humana del norte de Kenia y de China occidental. La enfermedad es muy endémica en Oriente Medio y Asia central. En América del Sur, la enfermedad es prevalente en las zonas ovejeras de los Andes, en las zonas de ganado vacuno de la Pampa brasileña/argentina y en Uruguay. Entre los países desarrollados, la enfermedad se registra en Italia, Grecia, Portugal, España y Australia, y está volviendo a surgir en perros de Reino Unido. En cuanto a América del Norte, existe el ciclo salvaje de transmisión poco frecuente en Alaska y también focos del ciclo doméstico en las zonas de ganadería ovina del oeste de Estados Unidos.

La transmisión de *E. multilocularis* se produce sobre todo en el centro de Europa, Siberia, Turquía y China. La transmisión es actualmente infrecuente en las regiones árticas de Norteamérica. La ingestión de roedores infectados por parte de los perros o zorros facilita la transmisión a los niños. Especies distintas, *E. vogeli* y *E. oligarthrus*, tienen principalmente un ciclo selvático que afecta a caninos y felinos, que causa una enfermedad poliquistica similar a la hidatidosis alveolar en la parte norte de América del Sur.

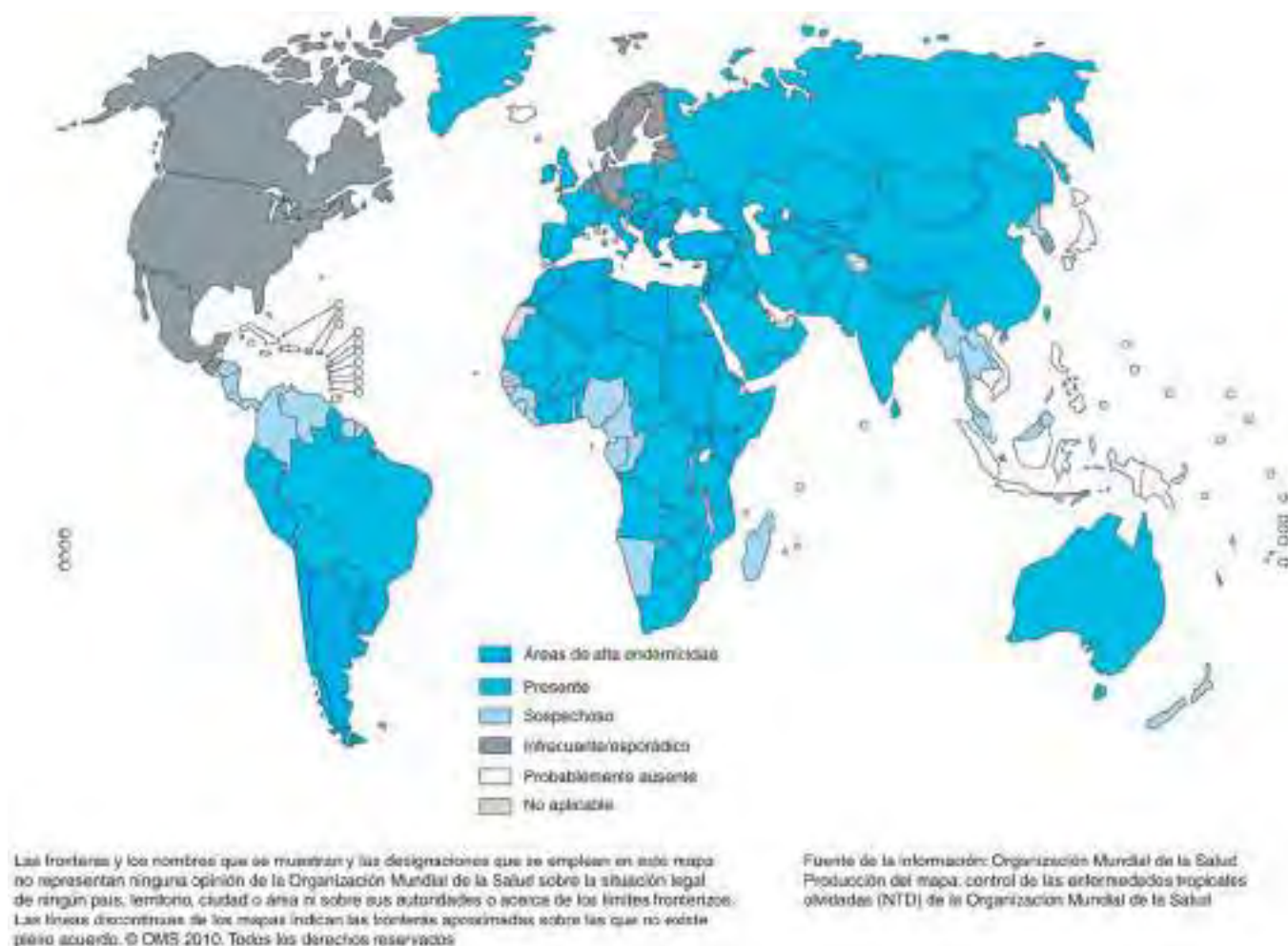


Fig. 330.1 Distribución mundial de *Equinococcus granulosus* y de la equinococosis quística (hidatidosis), 2009. (De *Control of Neglected Tropical Diseases*. © Organización Mundial de la Salud, 2011. Disponible en: http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_echinococcosis_2009.png.)

PATOGENIA

Los parásitos del complejo *E. granulosus* suelen adquirirse en la infancia, pero los quistes hepáticos tardan años en crecer hasta ser detectados o causar síntomas. En los niños, la localización más frecuente es en los pulmones, mientras que en adultos el 70% de los quistes se desarrolla en el hígado. También se desarrollan quistes en el hueso, el aparato genitourinario, el bazo, los tejidos subcutáneos y el cerebro. El huésped rodea el quiste primario con una cápsula dura, fibrosa. Dentro de ella, el parásito produce una gruesa capa laminar con la consistencia de la clara de huevo a medio cocer. Dentro de esta capa laminar se encuentra la delgada capa germinal de células responsables de la producción de miles de protoescolices, que permanecen adheridos a la pared o flotan libres en el líquido quístico (vídeo 330.1). Dentro de la cápsula quística primaria pueden desarrollarse pequeñas vesículas hijas. El líquido en un quiste sano es incoloro, cristalino y acuoso. La rotura del quiste, que puede ser secundaria a un traumatismo o durante una cirugía, puede asociarse a una reacción anafiláctica. Los protoescolices liberados hacia los tejidos pueden dar lugar a nuevos quistes.

E. multilocularis casi siempre afecta al hígado. Las lesiones crecen muy lentamente y es infrecuente que debuten en los niños. Las unidades reproductoras secundarias brotan de forma externa y no se delimitan en una estructura única bien definida. Estas lesiones son invasivas y a menudo se interpretan como lesiones malignas. Además, los tejidos quísticos están poco separados de los del huésped, lo que dificulta su resección quirúrgica. Los quistes secundarios también pueden metastatizar a distancia del parásito. La masa quística creciente sustituye al final una porción significativa del hígado y compromete los tejidos y las estructuras adyacentes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En el hígado, muchos quistes nunca llegan a ser sintomáticos e involucionan de manera espontánea o producen síntomas relativamente inespecíficos. Los quistes sintomáticos pueden producir aumento del perímetro abdominal, hepatomegalia, una masa palpable, vómitos o dolor abdominal. En el pulmón, los quistes producen dolor torácico, tos crónica o hemoptisis. El líquido expectorado que procede de la rotura de los quistes a menudo es descrito como “salado”. Se puede notar un efecto masa en el cerebro y en los huesos. Las complicaciones más graves se producen por la compresión de estructuras adyacentes o el escape de líquido quístico. Puede producirse un efecto masa en el encéfalo y el hueso. La rotura del quiste o el escape espontáneo de líquido quístico por un traumatismo o durante la intervención quirúrgica puede causar **anafilaxia**. Después de la rotura de un quiste se puede producir neumonitis por hipersensibilidad. En particular, este escape también puede ser desastroso a largo plazo, ya que cada protoescolix es capaz de formar un nuevo quiste en la cavidad abdominal o con menos frecuencia en el espacio pleural. La ictericia debida a la enfermedad por quiste hidatídico es rara.

En la enfermedad hidatídica alveolar puede ser un diagnóstico accidental, pero a menudo la masa proliferante puede comprometer el tejido hepático o el sistema biliar y provoca ictericia obstructiva progresiva e insuficiencia hepática. También se producen otros síntomas por la expansión de los focos extrahepáticos.

DIAGNÓSTICO

La ecografía es la herramienta más valiosa, tanto para el diagnóstico como para el tratamiento de la enfermedad hidatídica hepática. Se ha comprobado que los criterios ecográficos estandarizados de la Organización Mundial de la Salud para la clasificación de la equinococosis hepática quística tienen una

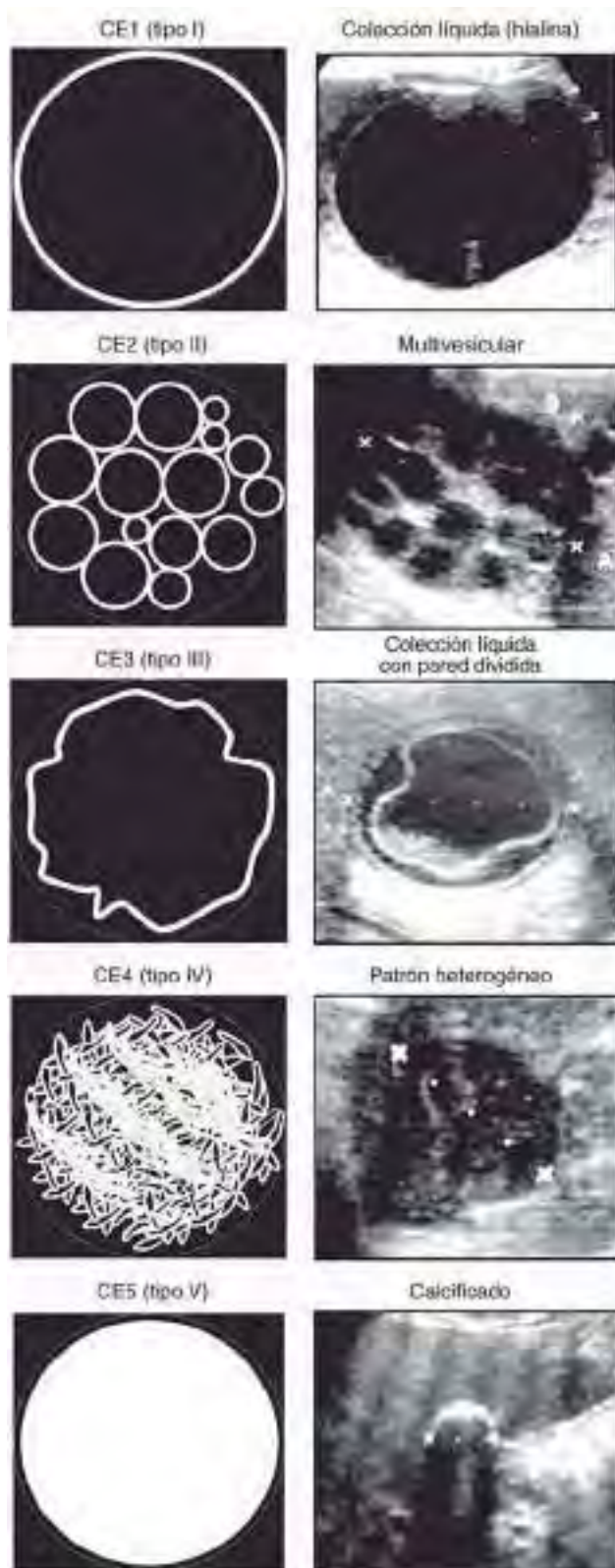


Fig. 330.2 Clasificación ecográfica de la equinocosis quística (CE). La clasificación del grupo de trabajo informal de la OMS sobre equinocosis discrepa de la propuesta por Gharbi y cols. en que incorpora un estadio de «lesión quística» (CL) (indiferenciado) (*no se muestra*) y porque invierte el orden de los tipos 2 y 3 de CE. Los quistes transicionales CE3 pueden dividirse en CE3a (con un endoquiste desprendido) y CE3b (predominantemente sólidos con vesículas hijas). CE1 y CE3a son quistes en estadio precoz, y CE4 y CE5 son quistes en estadio tardío. (De McManus DP, Gray DJ, Zhang W, Yang Y: *Diagnosis, treatment, and management of echinococcosis*, BMJ 344:e3866, 2012, Fig 4.)

excelente reproducibilidad tanto entre los distintos observadores como en un mismo observador. La estadificación ecográfica tiene un uso directo en la definición del tratamiento óptimo (fig. 330.2). Las radiografías de tórax suelen revelar masas redondeadas características (fig. 330.3). La enfermedad alveolar se parece a un tumor sólido difuso. Los hallazgos en la TC son similares a los de la ecografía y a veces pueden ser útiles para distinguir entre la enfermedad hidatídica quística y alveolar en regiones geográficas donde se producen ambas (fig. 330.4). La TC o la RM son también importantes a la hora de planificar una intervención quirúrgica.

Los estudios serológicos pueden ser útiles en la confirmación del diagnóstico de equinocosis quística. Sin embargo, la mayoría de las pruebas de detección de anticuerpos disponibles utilizan antígenos de líquido hidatídico sin purificar, lo que incluye epítomos que presentan reacciones cruzadas con otros helmintos. También se han descrito reacciones cruzadas con otras enfermedades no infecciosas. Además, en algunos niños con equinocosis quística activa puede que no existan concentraciones circulantes de antígenos específicos. Por ello, la sensibilidad y la especificidad de los ensayos inmunológicos para el diagnóstico de la equinocosis quística pueden variar del 50 al 100% y del 40 al 100%, respectivamente, dependiendo del antígeno utilizado y del estadio, la localización, el número y la viabilidad de los quistes. La sensibilidad es elevada para la enfermedad hepática u ósea, pero la tasa de falsos negativos puede ser mayor del 50% en la infección pulmonar o del sistema nervioso central.

Diagnóstico diferencial

Los quistes hepáticos benignos son relativamente frecuentes, pero pueden distinguirse de la hidatidosis quística por la ausencia de una pared definida con tres capas, las membranas internas y la arena hidatídica. La densidad de los abscesos bacterianos hepáticos es distinta a la del líquido quístico acuoso que es característico de la infección por *E. granulosus*, pero los quistes hidatídicos pueden complicarse por una infección bacteriana secundaria. Muchas veces la equinocosis alveolar se confunde con un hepatoma o un tumor metastásico.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la hidatidosis quística debería ser individualizado y dirigido en función del estadio y la localización de la enfermedad. Dichos abordajes van desde la extirpación quirúrgica en los casos que responden mal a los fármacos y en los quistes complicados a la vigilancia expectante en los quistes que ya están degenerando. Para las lesiones quísticas (CE) tipo 1 o 3a (v. fig. 330.2) menores de 5 cm de diámetro, el tratamiento con albendazol (15 mg/kg/día v.o. en dos dosis durante 1-6 meses; máximo 800 mg/día) puede conseguir una elevada frecuencia de curaciones. Los efectos adversos incluyen alopecia ocasional, leves molestias digestivas y aumento de las transaminasas cuando el uso es prolongado. Dado el riesgo de leucopenia, la Food and Drug Administration recomienda monitorizar el hemograma al principio y cada 2 semanas durante el tratamiento. Es posible utilizar tratamiento médico con albendazol en aquellos quistes que no son susceptibles de APIR (aspiración percutánea, instilación y reaspiración) o tratamiento quirúrgico, pero los índices de respuesta son bajos.

En las lesiones CE1 y CE3a más grandes, el tratamiento preferido es APIR guiada por ecografía o TC. En comparación con el tratamiento quirúrgico solo, la técnica APIR más albendazol produce una eliminación similar del quiste con menor número de acontecimientos adversos y menos días de ingreso hospitalario. Un posible escape con la técnica APIR es muy infrecuente, pero se administra tratamiento profiláctico con albendazol de forma rutinaria al menos 1 semana antes de la APIR y se debería mantener como mínimo durante 1 mes. La APIR está contraindicada durante el embarazo y para la resolución de quistes con tinte bilioso, que indican la presencia de una fistula biliar, en los que no debe inyectarse una sustancia esciolica porque aumenta el riesgo de complicaciones biliares. La cirugía con albendazol es el tratamiento recomendado para quistes hepáticos CE2 y CE3b. En los centros experimentados se pueden tratar los quistes con tabiques gruesos en su interior (CE2) con un trócar para romper las membranas y drenaje externo o cirugía. Los quistes CE4 y CE5 no requieren una intervención inmediata y son seguidos ecográficamente para detectar signos de reactivación.

La cirugía es el tratamiento de elección de los quistes complicados, incluidos los quistes rotos, los quistes en comunicación con el árbol biliar, los quistes pulmonares grandes o los quistes del sistema nervioso central o los huesos. Los quistes torácicos pequeños pueden resolverse con tratamiento médico, pero la mayoría requiere extirpación quirúrgica.

En la cirugía convencional, la pared interna del quiste (solo las capas laminar y germinativa son de origen parasitario) puede separarse con facilidad de la capa fibrosa, aunque algunos estudios sugieren que la extirpación de toda la cápsula da mejores resultados. Se debe tener especial cuidado en no



Fig. 330.3 Serie de radiografías simples de tórax de una joven keniana con quistes hidatídicos bilaterales. Tras 2 meses de tratamiento con albendazol, la rotura brusca del quiste derecho provocó una aspiración masiva y dificultad respiratoria aguda.

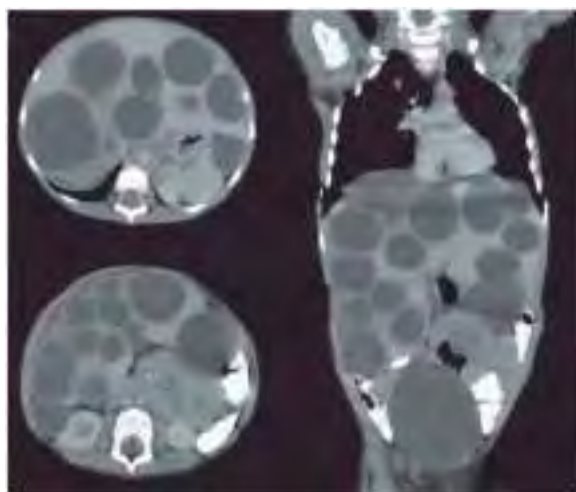


Fig. 330.4 Equinococosis hepática quística (hidatidosis). TC abdominal que muestra hepatomegalia y múltiples quistes hepáticos (más de 20). (De Ben-Shimol S, Zelcer I: Liver hydatid cysts, J Pediatr 163:1792, 2013.)

derramar el contenido del quiste y empapar los paños quirúrgicos en salino hipertónico, porque el líquido del quiste contiene protoescolices viables, cada uno capaz de producir quistes secundarios. Un riesgo adicional es la anafilaxia por un posible escape del líquido quístico, por lo que resulta muy aconsejable que realice la intervención un cirujano con experiencia previa. Cuando los pacientes tienen quistes hepáticos, deberían iniciar el tratamiento con albendazol (idealmente combinado con prazicuantel) durante varios

días o semanas antes de la cirugía. Los fármacos antiparasitarios deberían mantenerse durante 4-12 semanas tras la intervención.

La **hidatidosis alveolar** suele necesitar una cirugía radical, que puede incluir hepatectomía parcial, lobectomía o trasplante hepático. El tratamiento médico con albendazol se debería mantener durante 2 años tras la cirugía presuntamente curativa. En los pacientes que no sean candidatos a cirugía o cuyas lesiones no se puedan curar quirúrgicamente, se debería realizar tratamiento supresor con albendazol a largo plazo para retrasar la progresión, pero por lo general la infección recidiva cuando se suspende este fármaco.

PRONÓSTICO

Los factores que predicen el éxito del tratamiento farmacológico son la edad del quiste (menor de 2 años), su escasa complejidad interna y el pequeño tamaño. La localización no es importante, aunque los quistes en el hueso no responden bien. En el caso de la hidatidosis alveolar, si la resección quirúrgica no tiene éxito, la mortalidad media es del 92% en 10 años después del diagnóstico.

PREVENCIÓN

Las medidas importantes para interrumpir la transmisión son, sobre todo, el **lavado de manos** adecuado, evitar el contacto con perros en áreas endémicas, hervir o filtrar el agua en las acampadas, la eliminación apropiada de los cadáveres de animales y una adecuada inspección de la carne. Deben instituirse y seguirse normas estrictas para deshacerse de los animales rechazados en los mataderos, de forma que los perros y carnívoros salvajes no accedan a las vísceras. Otras medidas útiles son el control o el tratamiento de la población de perros sin dueño y el tratamiento regular con prazicuantel de las mascotas y los perros de trabajo en las áreas endémicas. Se han desarrollado vacunas para prevenir la infección en los animales herbívoros, pero no se usan mucho.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).