

de los individuos sanos pueden portar el microorganismo toxigénico, pero si la difteria no es frecuente, es raro que haya portadores. Las infecciones cutáneas y la presencia de portadores cutáneos son reservorios silenciosos de *C. diphtheriae*, y los microorganismos pueden permanecer viables en el polvo o en los fómites hasta 6 meses. Se han probado o sospechado casos de transmisión a través de leche contaminada y de manipuladores de alimentos infectados.

En la década de 1920 se declararon cada año en EE.UU. más de 125.000 casos de difteria con 10.000 muertes y unas tasas de mortalidad más elevadas entre los muy jóvenes y los ancianos. La incidencia comenzó a bajar a partir de entonces, y con el uso extendido en EE.UU. del toxoide diftérico tras la Segunda Guerra Mundial, descendió de forma constante durante el final de la década de 1970. Desde entonces, se han contado 5 casos o menos de difteria al año en EE.UU., y ninguna epidemia de las vías respiratorias. En Europa se alcanzaron reducciones similares. A pesar de la disminución de la incidencia en todo el mundo, la difteria es endémica en muchos países en vías de desarrollo con bajas tasas de inmunización contra la difteria.

Cuando la difteria era endémica en todo el mundo, afectaba más a los niños menores de 15 años. Desde la introducción de la inmunización con el toxoide, la enfermedad ha virado hacia los adultos que no se han expuesto de manera natural a *C. diphtheriae* toxigénica en la era de la vacuna y que presentan bajas tasas de vacunaciones de recuerdo. De los 27 casos esporádicos de difteria de las vías respiratorias que se declararon en la década de 1980, el 70% se produjeron entre personas mayores de 25 años. El brote más importante en el mundo desarrollado desde la década de 1960 sucedió entre 1990 y 1996 en los nuevos países independientes de la antigua Unión Soviética. Hubo más de 150.000 casos en 14 países. De estos, más de un 60% se dieron en individuos mayores de 14 años. Las tasas de mortalidad estuvieron entre el 3 y el 23%, según los países. Los factores de la epidemia fueron una gran población de adultos mal inmunizados, una tasa de inmunización infantil reducida, la inmigración, el hacinamiento y la incapacidad de responder de forma intensa durante las primeras fases de la epidemia. Se importaron casos de difteria a muchos países europeos a partir de viajeros provenientes de estas áreas endémicas.

La mayoría de los casos demostrados de difteria de las vías respiratorias en EE.UU. en la década de 1990 se asociaron a la **importación** de *C. diphtheriae* toxigénica, aunque está demostrada la persistencia de *C. diphtheriae* toxigénica clonalmente relacionada en este país y Canadá durante al menos 25 años. Los informes de vigilancia epidemiológica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) indican que la mayoría de los casos de difteria en el mundo se dan en el sudeste asiático y en África. En Europa, los casos reportados de infección sistémica y respiratoria se han atribuido a *C. ulcerans*, para los que el contacto animal es el factor de riesgo predominante.

La **difteria cutánea**, una curiosidad cuando la difteria era frecuente, suponía más del 50% de los aislamientos de *C. diphtheriae* notificados en EE.UU. en 1975. Esta infección local, indolente en comparación con la infección mucosa, se asocia a una secreción prolongada de la bacteria, a una mayor contaminación del entorno y a una mayor transmisión a la faringe y la piel de los individuos en contacto estrecho. Los brotes se relacionan con la falta de hogar, el hacinamiento, la pobreza, el alcoholismo, la mala higiene, los fómites contaminados, la dermatosis subyacente y la introducción de nuevas cepas de fuentes exógenas. Ya no es una enfermedad tropical o subtropical: se documentaron 1.100 infecciones por *C. diphtheriae* en un vecindario de Seattle (el lugar del último gran brote en EE.UU.), desde 1971 hasta 1982; el 86% eran cutáneas y en un 40% estaban implicadas cepas toxigénicas. La difteria cutánea es un reservorio importante de *C. diphtheriae* toxigénica en EE.UU., y su importación es, con frecuencia, el origen de casos esporádicos de difteria respiratoria. Hay un aumento de casos de difteria cutánea causada por *C. ulcerans* tras viajar a zonas tropicales o tras el contacto con animales.

## PATOGENIA

*C. diphtheriae*, tanto toxigénica como no toxigénica, causa infección mucosa y cutánea, y rara vez es causa de infección local tras bacteriemia. El microorganismo suele quedarse en las capas superficiales de las lesiones cutáneas o en la mucosa respiratoria, induciendo inflamación local. La virulencia del microorganismo reside en su capacidad de producir la potente exotoxina polipeptídica, que inhibe la síntesis proteica, causa necrosis tisular local y desencadena una respuesta inflamatoria local. Durante los primeros días de infección respiratoria (normalmente en la faringe), se crea un denso coágulo necrótico de microorganismos, células epiteliales, fibrina, leucocitos y eritrocitos, inicialmente de color blanco y que progresó hasta que se convierte en una **pseudomembrana** adherente gris-marrón con aspecto de cuero (*diphtheria* significa «cuero» en griego).

Retirar dicha membrana es difícil, y bajo ella se observa una submucosa sangrante y edematosas. La parálisis del paladar y la hipofaringe es un efecto local temprano de la toxina diftérica. La absorción de la toxina puede dar lugar a manifestaciones sistémicas: necrosis de los túbulos renales, trombocitopenia, miocardiopatía y desmielinización. Debido a que estas dos últimas complicaciones pueden darse entre 2 y 10 semanas tras la infección mucocutánea, se sospecha que el mecanismo fisiopatológico, en algunos casos, puede ser de origen inmunitario.

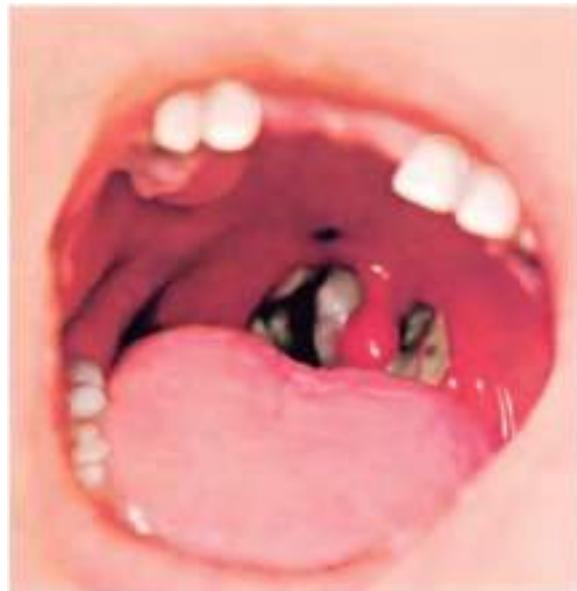
## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones de la infección por *C. diphtheriae* dependen de la localización anatómica de la lesión, del estado inmunitario del huésped y de la producción y la distribución sistémica de la toxina.

### Difteria de las vías respiratorias

En la descripción clásica de 1.400 casos de difteria en California (1954), el principal foco de infección estuvo en las amígdalas o la faringe (94% de los casos), y la nariz y la laringe fueron las dos localizaciones siguientes en frecuencia. Tras un periodo de incubación de 2 a 4 días (intervalo: 1-10 días), se desarrollan signos y síntomas de inflamación local. La infección de la parte anterior de la nariz, que es más frecuente en los niños, causa una rinitis serosanguinolenta, purulenta y erosiva, con formación de membranas. Es característica la ulceración poco profunda de la nariz externa y del labio superior. En la **difteria amigdalina y faríngea**, el dolor de garganta es el síntoma universal precoz: solo la mitad de los pacientes presentan fiebre, y unos pocos tienen disfagia, disfonía, malestar o cefalea. La inflamación faríngea leve va seguida de la formación de membranas amigdalinas unilaterales o bilaterales, que pueden extenderse a la úvula (lo que puede causar parálisis mediada por toxina), el paladar blando, la orofaringe posterior, la hipofaringe o las áreas glóticas (fig. 214.1). El edema de tejidos blandos subyacente y las adenopatías pueden ofrecer un aspecto de cuello de toro. El grado de extensión local se correlaciona de forma directa con la postración profunda, el aspecto de cuello de toro y la mortalidad debida al compromiso de las vías respiratorias o a las complicaciones secundarias a la toxina (fig. 214.2).

La membrana adherente característica, la extensión más allá de las fauces, la disfagia y la relativa ausencia de fiebre ayudan a diferenciar la difteria de las **faringitis exudativas** causadas por *Streptococcus pyogenes* o el virus de Epstein-Barr. La angina de Vincent, la flebitis infecciosa con trombosis de las venas yugulares (síndrome de Lemierre) y la mucositis en pacientes que reciben quimioterapia suelen ser fáciles de distinguir por el contexto clínico. La infección de la laringe, la tráquea y los bronquios



**Fig. 214.1** Difteria amigdalina. (Por cortesía de Franklin H. Top, MD, Professor and Head of the Department of Hygiene and Preventive Medicine, State University of Iowa, College of Medicine, Iowa City, IA; y Parke, Davis & Company's Therapeutic Notes.)



**Fig. 214.2** Difteria. Apariencia de cuello de toro en la linfadenopatía difterica cervical. (Por cortesía de los Centres for Disease Control and Prevention.)

puede ser primaria o una extensión secundaria de una infección faríngea. La disfonía, el estridor, la disnea y una tos parecida al crup son signos clave. La diferenciación entre epiglottitis bacteriana, laringotraqueobronquitis viral grave y traqueítis estafilocócica o estreptocócica se basa, en parte, en la relativa escasez de otros signos y síntomas en la difteria y, sobre todo, en la visualización de pseudomembranas adherentes en la laringoscopia y en la intubación.

Los pacientes con difteria laríngea tienen un riesgo importante de asfixia a causa del edema local de los tejidos blandos y de la obstrucción de las vías respiratorias por la membrana difterica, un conglomerado denso de epitelio respiratorio y coágulo necrótico. El establecimiento de una vía respiratoria artificial y la resección de las pseudomembranas son medidas que salvan la vida, pero los problemas obstructivos posteriores son frecuentes y las complicaciones sistémicas tóxicas, inevitables.

### Difteria cutánea

La difteria cutánea clásica es una infección indolente y no progresiva caracterizada por una úlcera superficial ectímica que no se cura, con una membrana gris-marrón. Las infecciones cutáneas diftericas no siempre pueden diferenciarse del impétigo estreptocócico o estafilocócico y, con frecuencia, estas afecciones coexisten. En la mayoría de los casos, un proceso primario —como dermatosis, laceraciones, quemaduras, mordeduras o impétigo— es infectado secundariamente por *C. diphtheriae*. Las extremidades suelen estar más afectadas que el tronco o la cabeza. Son típicos el dolor, la inflamación, el eritema y el exudado. La hiperestesia o la hipoestesia local son raras. En una minoría de pacientes con difteria cutánea se produce colonización de las vías respiratorias o infección sintomática con complicaciones tóxicas. Entre los adultos infectados en el brote de Seattle, un 3% de aquellos con infecciones cutáneas y un 21% de aquellos con infección nasofaríngea sintomática, con o sin afectación de la piel, mostraron miocarditis, neuropatía o complicaciones respiratorias obstructivas. Todos habían recibido al menos 20.000 unidades de antitoxina equina en el momento de la hospitalización.

### Infecciones en otras localizaciones

*C. diphtheriae* puede causar infecciones mucocutáneas en otras localizaciones, como el oído (otitis externa), el ojo (conjuntivitis purulenta y ulcerosa) y el tracto genital (vulvovaginitis purulenta y ulcerosa). El contexto clínico, la ulceración, la formación de membranas y el sangrado submucoso ayudan a diferenciar la difteria de otras causas bacterianas y virales. Se han descrito casos raros de septicemia, que son casi siempre mortales. Se pueden producir casos esporádicos de endocarditis y, en varios países, ha habido casos agrupados en consumidores de drogas por vía parenteral; la puerta de entrada es probablemente la piel, y casi todas las cepas son no toxigénicas. También se han observado casos esporádicos de artritis piógena, sobre todo por cepas no toxigénicas, en adultos y en niños. Los diferoídes aislados en localizaciones estériles no deben considerarse de forma rutinaria contaminantes sin un cuidadoso estudio del contexto clínico.

### DIAGNÓSTICO

Las muestras para cultivo se deben obtener de la nariz y de la faringe, y de cualquier otra lesión cutaneomucosa. Se debe recoger una porción de membrana para cultivo junto con el exudado subyacente. Se debe notificar al laboratorio para que se utilicen medios selectivos. *C. diphtheriae* sobrevive a la desecación. Si se ha obtenido en un lugar alejado, se puede obtener una muestra con escobillón y guardarla en un envoltorio con gel de silice para enviarla a un laboratorio de referencia. El examen directo de un frotis con tinción de Gram o con anticuerpos fluorescentes específicos no es fiable. Los microorganismos corineformes que se aíslen en cultivos deben identificarse a nivel de especie y, en el caso de tratarse de *C. diphtheriae*, se realizarán pruebas de toxicogenicidad y sensibilidad. Se recomienda enviar todos los aislados a un laboratorio de referencia. En EE.UU., los laboratorios de pertussis y difteria de los Centres for Disease Control and Prevention (CDC) proporcionan apoyo a los departamentos de salud locales y estatales que lo necesiten en relación con el aislamiento, la identificación y la subtipificación de *C. diphtheriae* y de *C. ulcerans*.

### COMPLICACIONES

La obstrucción del tracto respiratorio por pseudomembranas puede requerir broncoscopia o intubación y ventilación mecánica. Existen otros dos tejidos normalmente alejados de los puntos de infección por *C. diphtheriae* que pueden verse afectados de forma significativa por la **toxina difterica**: el corazón y el sistema nervioso.

### Miocardiopatía tóxica

La miocardiopatía tóxica se produce aproximadamente en un 10-25% de los pacientes con difteria respiratoria, y es responsable de un 50-60% de las muertes. En la mayoría de los pacientes, se pueden detectar signos sutiles de miocarditis, en especial en los ancianos, pero el riesgo de complicaciones significativas se correlaciona de forma directa con la extensión y la gravedad de la enfermedad exudativa local orofaringea, así como con el retraso en la administración de antitoxina. La primera evidencia de toxicidad cardiaca suele aparecer en la segunda o la tercera semana de la enfermedad, según mejora la clínica faríngea, pero puede ser de tipo agudo y presentarse en la primera semana, un signo de mal pronóstico, o surgir insidiosamente en la sexta semana. La taquicardia desproporcionada para la fiebre suele ser habitual, y puede demostrar toxicidad cardiaca o disfunción del sistema nervioso autónomo. Es frecuente encontrar en el electrocardiograma un intervalo PR alargado y cambios en el segmento ST y la onda T; a veces se ha detectado, por ecocardiograma, miocardiopatía hipertrófica o dilatada. Puede haber **disritmias** cardíacas únicas o progresivas como bloques de primer, segundo o tercer grado. Los resultados pueden mejorarse con marcapasos transvenosos temporales. También se han descrito disociación auriculoventricular y taquicardia ventricular, esta última con una elevada mortalidad asociada. La insuficiencia cardiaca congestiva puede tener un inicio insidioso o agudo. La elevación plasmática de la concentración de aspartato aminotransferasa es paralela a la gravedad de la mionecrosis. La disritmia grave tiene un pronóstico mortal. En cuanto a los hallazgos histológicos *post mortem*, son variables: poca o difusa mionecrosis con una respuesta inflamatoria aguda. La recuperación de la miocardiopatía tóxica suele ser completa, aunque los que sobreviven a disritmias graves pueden sufrir defectos de conducción permanentes.

### Neuropatía tóxica

Las complicaciones neurológicas se corresponden con la gravedad de la infección primaria y son de inicio multifásico. Unas 2 o 3 semanas después del inicio de la inflamación orofaríngea suele aparecer hipoestesia y **parálisis** local del paladar blando. Despues puede producirse una debilidad de los nervios de la faringe posterior, la laringe y la cara, que da lugar a una voz nasal, dificultad para tragar y riesgo de muerte por aspiración. Las **neuropatías craneales** se originan de forma característica en la quinta semana y producen parálisis oculomotoria y ciliar, que puede provocar estrabismo, visión borrosa o dificultad para la acomodación. La **polineuropatía** simétrica desmielinizante comienza en un plazo de 10 días a 3 meses tras la infección faríngea y causa, sobre todo, insuficiencia motora con disminución de los reflejos tendinosos. En la polineuropatía difterica, los estudios de velocidad de conducción nerviosa y el líquido cefalorraquídeo son indistinguibles de los del síndrome de Guillain-Barré. Despues puede sobrevenir una parálisis diafragmática. Es probable que la recuperación neurológica sea completa. Rara vez, al cabo de 2 o 3 semanas tras el inicio de la enfermedad, la disfunción de los centros vasomotores puede causar hipotensión o insuficiencia cardiaca.

La recuperación de la miocarditis y la neuritis suele ser completa, aunque, con frecuencia, es lenta. Los corticoides no reducen estas complicaciones y no se recomiendan.

## TRATAMIENTO

La **antitoxina** específica es la piedra angular del tratamiento y se debe administrar de acuerdo al diagnóstico clínico. Debido a que neutraliza solo a la toxina libre, su eficacia disminuye según pasa el tiempo desde el inicio de los síntomas mucocutáneos. La antitoxina diftérica equina en EE.UU. solo está disponible en los CDC. Los médicos que se enfrenten a un caso sospechoso de difteria en EE.UU. pueden contactar con el CDC Emergency Operations Center (770-488-7100, 24 horas al día). La antitoxina se administra en una sola dosis empírica de 20.000-100.000 unidades, según el grado de toxicidad, la localización y el tamaño de la membrana, y la duración de la enfermedad. Antes de administrar antitoxina hay que realizar una prueba cutánea, y los pacientes que tengan una prueba cutánea positiva o antecedentes de reacción de hipersensibilidad a proteínas equinas deben ser desensibilizados. Es probable que no tenga ningún valor en el tratamiento de las lesiones cutáneas locales, pero, aun así, se puede usar por prudencia, ya que se pueden producir secuelas tóxicas. Los preparados comerciales de inmunoglobulina intravenosa contienen títulos bajos de anticuerpos contra la toxina diftérica; su empleo en el tratamiento de la difteria no está probado ni aprobado. Tampoco se recomienda la antitoxina en los portadores asintomáticos.

El **tratamiento antibiótico** se indica para interrumpir la producción de toxina, tratar la infección localizada y prevenir la transmisión del microorganismo a las personas cercanas. *C. diphtheriae* suele ser sensible a varios fármacos *in vitro*, como las penicilinas, la eritromicina, la clindamicina, la rifampicina y la tetraciclina. Es frecuente encontrar resistencia a la eritromicina en aquellas poblaciones en las que se ha empleado mucho ese antibiótico, y también se ha detectado resistencia a la penicilina. Tan solo se recomienda el uso de eritromicina o penicilina; la eritromicina es ligeramente superior a la penicilina en la erradicación del estado de portador nasofaríngeo. Un tratamiento adecuado es la **eritromicina** (40-50 mg/kg/día v.o. o i.v. divididos en tomas cada 6 horas; máximo: 2 g/día), la **penicilina G cristalina acuosa** (100.000-150.000 unidades/kg/día i.v. o i.m. divididas en tomas cada 6 horas), o la **penicilina procaina** (300.000 unidades/12 horas i.m. en los que pesan menos de 10 kg; 600.000 unidades/12 horas i.m. en los que pesan más de 10 kg) durante 14 días. Cuando el paciente pueda pasar a la vía oral se administra penicilina V oral (250 mg cuatro veces al día). El **tratamiento antibiótico no sustituye a la terapia con antitoxina**. Algunos pacientes con difteria cutánea han sido tratados durante 7-10 días. La eliminación del microorganismo se debe documentar con dos cultivos sucesivos con resultado negativo, como mínimo, de la nariz y de la faringe (o de la piel), obtenidos con un intervalo de 24 horas tras completar el ciclo de tratamiento. Se repite la terapia con eritromicina si cualquiera de los cultivos resulta positivo para *C. diphtheriae*.

## TRATAMIENTO DE SOPORTE

Se instauran **precauciones de aislamiento** tipo gotas en los pacientes con difteria faríngea; en los pacientes con difteria cutánea se instauran **precauciones de contacto** hasta que los resultados de los cultivos posteriores al tratamiento sean negativos. Las heridas cutáneas se limpian en profundidad con agua y jabón. El reposo en cama es esencial durante la fase aguda, por lo general durante 2 semanas o más, hasta que pase el riesgo de lesión cardiaca sintomática. La vuelta a la actividad física vendrá guiada por el grado de toxicidad y la afectación cardiaca.

## PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con difteria depende de la virulencia del microorganismo (la subespecie *gravis* tiene la tasa más alta de mortalidad), la edad del paciente, el estado de inmunización, la localización de la infección y la prontitud en la administración de la antitoxina. La mayoría de las muertes por difteria se deben a la obstrucción mecánica por la difteria laríngea o por la difteria en cuello de toro, y a las complicaciones derivadas de la miocarditis. La tasa de mortalidad por difteria respiratoria de casi el 10% de los casos no ha variado en los últimos 50 años; en un brote ocurrido en Vietnam en 2004 la tasa fue del 8%. Durante la recuperación está indicada la administración de toxoide diftérico para completar las primeras series de dosis de recuerdo de inmunización, ya que no todos los pacientes desarrollan anticuerpos contra la toxina diftérica tras la infección.

## PREVENCIÓN

La protección contra la enfermedad grave causada por infección por *C. diphtheriae* importada o autóctona depende de la inmunización. El mínimo nivel protector de antitoxina de difteria se estima en 0,01-0,10 UI/ml; el límite protector preciso no se ha definido. En los brotes, un 90% de los individuos con enfermedad clínica tienen una cantidad de anticuerpos menor de 0,01 UI/ml, y un 92% de los portadores asintomáticos tiene valores superiores a 0,1 UI/ml. En estudios de seguimiento inmunológico en EE.UU. y en Europa occidental, donde casi se ha alcanzado la inmunización universal durante la infancia, se ha visto que desde un 25 hasta más de un 60% de los adultos carecen de niveles protectores de antitoxina, con niveles muy bajos sobre todo en los ancianos.

Todos los casos sospechosos de difteria se deben comunicar a las autoridades sanitarias locales y estatales. El fin de la investigación es prevenir los casos secundarios en los individuos expuestos y detectar las fuentes y los portadores para interrumpir la extensión de la enfermedad a individuos no expuestos. La tasa de portadores entre quienes conviven con un caso de difteria es del 0-25%. El riesgo de desarrollo de difteria por la exposición a un caso en el hogar es aproximadamente del 2%, y del 0,3% tras el contacto con un portador.

## Contactos con casos asintomáticos

Todas las personas que convivan con un paciente y las que tengan contacto respiratorio cercano o contacto físico habitual con él recibirán un seguimiento clínico estrecho durante los 7 días del periodo de incubación. Se realizarán cultivos de la nariz, la faringe y las lesiones cutáneas. La profilaxis antibiótica se supone efectiva y se administrará con independencia del estado de inmunización, empleando una única inyección de penicilina G benzatina (600.000 U i.m. en pacientes menores de 6 años de edad o 1.200.000 unidades i.m. en pacientes mayores de 6 años de edad) o eritromicina (40-50 mg/kg/día v.o. divididos en cuatro tomas durante 10 días; máximo: 2 g/día). La vacuna con toxoide diftérico, en una presentación adecuada a la edad, se administra a individuos inmunizados que no han recibido una dosis de recuerdo en los últimos 5 años. Los niños que no hayan recibido su cuarta dosis deberán ser vacunados. Aquellos que hayan recibido menos de tres dosis de toxoide diftérico o cuyo estado de inmunización se desconozca serán inmunizados con una preparación adecuada a la edad, según el esquema de vacunación primaria.

## Portadores asintomáticos

Cuando se identifica un portador asintomático, se administra de inmediato una profilaxis antibiótica durante 10-14 días y una preparación de toxoide diftérico adecuada a la edad, si no se ha recibido una dosis de recuerdo en el último año. Se coloca a los individuos bajo aislamiento respiratorio tipo gotas (colonización de las vías respiratorias) o bajo aislamiento cutáneo (solo colonización cutánea) hasta que los resultados de al menos dos cultivos consecutivos, obtenidos con una diferencia de 24 horas tras el fin del tratamiento, sean negativos.

Se repiten los cultivos a partir de las 2 semanas desde el fin del tratamiento, tanto para los pacientes como para los portadores; si los resultados son positivos, se administra un ciclo adicional de 10 días de eritromicina oral, con cultivos de seguimiento. Se deben realizar pruebas de sensibilidad, ya que se han descrito casos de resistencia a eritromicina. Ningún antibiótico erradica el estado de portador en el 100% de los individuos. En un informe no se consiguió la erradicación en un 21% de los portadores tras un único ciclo de antibiótico. En los hospitales modernos, la transmisión de la difteria es rara. Solo se tratará como contactos a aquellas personas que tengan un contacto inusual con las secreciones respiratorias u orales. La investigación de los contactos casuales de los pacientes y de los portadores, o de las personas de la comunidad sin exposición conocida, ha mostrado tasas de portadores muy bajas y no se recomienda hacerla por rutina.

## Vacuna

La única medida de control eficaz para proporcionar unos niveles protectores constantes y para disminuir la gravedad de la enfermedad por *C. diphtheriae* es la inmunización universal con toxoide diftérico a lo largo de la vida. Aunque la inmunización no evita el estado de portador respiratorio o cutáneo de *C. diphtheriae* toxicogénica, sí disminuye la extensión tisular local, previene las complicaciones tóxicas, disminuye la transmisión del microorganismo y proporciona inmunidad de rebaño cuando al menos un 70-80% de la población está inmunizada.

El toxoide diftérico se prepara tratando la toxina con formaldehído, con potencia estandarizada y adsorbido a sales de aluminio, para aumentar la inmunogenicidad. Se han formulado dos preparaciones de toxoide diftérico

según el límite de floculación (Lf), una medida de la cantidad de toxoide. Las preparaciones pediátricas (6 meses-6 años de edad) (es decir, DTPa [toxoides diftérico y tetánico y toxina acelular], DT [toxoides diftérico y tetánico]) contienen 6,7-25 unidades Lf de toxoide por dosis de 0,5 ml; la preparación para adulto (es decir, dT; 10% de la dosis pediátrica de toxoide diftérico, Tdpa [vacuna de baja carga de toxoides diftérico y tetánico y toxina acelular]) contiene no más de 2 unidades Lf de toxoide por dosis de 0,5 ml. La formulación más potente (D) se utiliza en las series primarias de vacunación y en las dosis de recuerdo para los niños de hasta 6 años, debido a su mayor inmunogenicidad y su mínima reactogenicidad. En los individuos de 7 años o más se recomienda dT en las series primarias y en las dosis de recuerdo, porque la concentración más baja de toxoide es lo bastante inmunogénica y porque, con la edad, al aumentar el contenido de toxoide se aumenta la reactogenicidad.

En los niños desde 6 semanas hasta 6 años se administran cinco dosis de 0,5 ml de vacuna diftérica (D) (preferiblemente DTPa) en una primera serie, que incluye dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad, más una cuarta dosis como parte integral de la serie primaria, a los 15-18 meses. A los 4-6 años de edad se administra una dosis de recuerdo (a menos que la cuarta dosis primaria se haya aportado a la edad de 4 años o más). Para niños de 7 años o mayores que no hayan sido previamente vacunados, se administran tres dosis de 0,5 ml de vacuna diftérica de bajo nivel (d), en una serie primaria de dos dosis separadas por 4 semanas y una tercera a los 6-12 meses de la segunda dosis. La primera dosis debe ser Tdpa, y las dosis posteriores deben ser Td. La única contraindicación del toxoide diftérico y del téton es el antecedente de una reacción neurológica o de hipersensibilidad grave tras una dosis previa. En los niños menores de 7 años en los que está contraindicada la vacuna de *B. pertussis*, se emplea DT. Los que han comenzado la inmunización con DTPa o DT antes del primer año de edad deben recibir un total de cinco dosis de 0,5 ml de vacuna diftérica (D) antes de los 6 años. En aquellos que comienzan la inmunización aproximadamente al cumplir el primer año de edad, la serie primaria es de tres dosis de 0,5 ml de vacuna diftérica (D), con un recuerdo a los 4-6 años, a menos que la tercera dosis se diese después de los 4 años.

Se recomienda una dosis de recuerdo, compuesta por una preparación adulta de Tdpa, a los 11-12 años de edad. Los adolescentes de 13-18 años que no hayan recibido la dosis de recuerdo Td o Tdpa a los 11-12 años o en quienes hayan pasado 5 años o más desde la dosis de recuerdo Td también deben recibir una dosis única de Tdpa si han completado las series DTP/DTPa.

No existe ninguna asociación conocida de DT o Td con riesgo de convulsiones. Los efectos secundarios locales, por sí solos, no impiden su uso. El paciente que experimenta una reacción de hipersensibilidad tipo Arthus o una temperatura superior a 39,3 °C tras una dosis de Td, lo cual es raro, suele tener niveles altos de antitoxina tetánica en plasma y no debe recibir Td más de una vez cada 10 años, incluso si presenta heridas con riesgo de infección tetánica. Las preparaciones DT o Td pueden administrarse junto con otras vacunas. Las vacunas conjugadas de *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), meningocócica y neumocócica, que contienen toxoide diftérico (PRP-D) o la variante de la toxina diftérica, la proteína CRM<sub>197</sub>, no son sustitutos de la inmunización con el toxoide diftérico y no parecen afectar a la reactogenicidad.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## Capítulo 215

# *Listeria monocytogenes*

Thomas S. Murray y Robert S. Baltimore

La listeriosis en los seres humanos la causa, sobre todo, *Listeria monocytogenes*, una de las seis especies del género *Listeria*, de distribución amplia en la naturaleza y a lo largo de la cadena alimentaria. Se suele encontrar un reservorio animal que origina las infecciones en los seres humanos que, a su vez, son más frecuentes en los más pequeños y en los más mayores. Entre la población pediátrica predominan las infecciones perinatales y suelen ser

secundarias a la infección o la colonización materna. Después del periodo neonatal, la infección es más frecuente en los niños y los adultos *immunodeprimidos* (generalmente con deficiencias de células T) y en los ancianos. Para la mayoría de la gente, el principal riesgo de infección por *Listeria* es la transmisión por alimentos. En EE.UU., los brotes por causa alimentaria se deben a productos lácteos tratados de forma inadecuada y a vegetales contaminados, y afectan sobre todo a los mismos individuos con alto riesgo de enfermedad esporádica.

## ETIOLOGÍA

Los miembros del género *Listeria* son bacilos grampositivos anaerobios facultativos, móviles, no formadores de esporas y catalasa-positivos. En el laboratorio, *Listeria* puede distinguirse de otros bacilos grampositivos por su característica motilidad por voldeo y su crecimiento a temperatura fría (4-10 °C). Las seis especies de *Listeria* se dividen en dos grupos genéticamente diferentes, según los estudios de hibridación ADN-ADN. Un grupo contiene la especie *L. grayi*, considerada no patogénica. El segundo grupo contiene cinco especies: las no hemolíticas *L. innocua* y *L. welshimeri*, y las hemolíticas *L. monocytogenes*, *L. seeligeri* y *L. ivanovii*. Esta última es patogénica en animales, y la gran mayoría de las enfermedades en humanos y animales se deben a *L. monocytogenes*.

Se ha intentado la subtipificación de *L. monocytogenes* para fines epidemiológicos con el empleo del antígeno termoestable somático O y el termolábil flagelar H, la fagotipificación, la electroforesis en gel de campo pulsado, la ribotipificación y la electroforesis enzimática multifocal. La tipificación electroforética demuestra la estructura clonal de las poblaciones de *L. monocytogenes*, así como la existencia de poblaciones compartidas entre las fuentes animales y humanas. La subtipificación es un componente importante para determinar si los casos están conectados o son esporádicos, pero, por lo general, requiere la colaboración con un laboratorio especializado.

Para establecer una identificación de *L. monocytogenes* suele bastar con pruebas bioquímicas seleccionadas, junto con la demostración de la motilidad por voldeo, la formación de un velo en forma de paraguas bajo la superficie del medio semisólido, hemólisis y una típica prueba de monofosfato de adenosina cíclico.

## EPIDEMIOLOGÍA

*Listeria monocytogenes* se encuentra en la naturaleza, se ha aislado en todos los entornos ambientales y se asocia a una enfermedad epizoótica y a más de 42 especies de animales domésticos y salvajes y 22 especies de aves que lo portan. La enfermedad epizoótica en grandes animales (como las ovejas y el ganado vacuno) se ha asociado con los abortos y con «enfermedad del rodeo», una forma de meningitis basilar. *L. monocytogenes* se ha aislado en aguas de desecho, en el forraje y en la tierra, donde sobrevive durante más de 295 días. Rara vez se produce la transmisión entre humanos, excepto en la transmisión maternofetal. La incidencia anual de listeriosis disminuyó un 36% entre 1996 y 2004, y ha permanecido al mismo nivel desde entonces. Sin embargo, se siguen produciendo brotes. En 2011 se rastreó un brote con 84 casos y 15 fallecimientos en 19 estados en melones cantalupos a partir de un único origen. Los casos fueron conectados por medio del empleo de electroforesis en gel de campo pulsado, que mostró que cuatro cepas diferentes tenían el mismo origen. La tasa de infecciones listeriosicas varía según los estados. La listeriosis humana epidémica se ha asociado a la transmisión alimentaria en algunos brotes importantes, sobre todo debido a quesos blandos caducados; leche y productos lácteos mal pasteurizados; carnes crudas y preparados precocinados de vaca, cerdo y pollo; carne y ensaladas envasadas contaminadas; y también vegetales, frescos o congelados, que han crecido en granjas con suelo contaminado por las heces de los animales colonizados. Los brotes de toxoinfección alimentaria de 2016 se debieron a leche cruda, ensaladas envasadas y vegetales congelados. La capacidad de *L. monocytogenes* de crecer a temperaturas de hasta 4 °C aumenta el riesgo de transmisión a partir de quesos blandos caducados y comida contaminada almacenada. La listeriosis es una causa poco frecuente, pero reconocida como importante, de septicemia y meningitis neonatales. Se han producido pequeños brotes nosocomiales de transmisión persona a persona en los servicios obstétricos y en las guarderías de hospitales. La listeriosis esporádica endémica está menos caracterizada. Las vías probables de transmisión son la alimentaria y la zoonótica. La transmisión zoonótica con infecciones cutáneas se da entre los veterinarios y los granjeros que tratan con animales enfermos.

Los casos notificados de listeriosis se acumulan en las edades extremas de la vida. Algunos estudios muestran tasas más altas en los hombres y un predominio estacional al final del verano y en el otoño en el hemisferio norte. fuera del periodo neonatal y durante el embarazo, la enfermedad se suele presen-

**Tabla 215.1** Tipos de infección por *Listeria monocytogenes*

Listeriosis del embarazo
Listeriosis neonatal
Inicio precoz
Inicio tardío
Brotes de toxifiinfección alimentaria/gastroenteritis febril
Listeriosis en niños y adultos sanos (rara)
Infecciones focales por <i>Listeria</i> (p. ej., meningitis, endocarditis, neumonía, absceso hepático, osteomielitis, artritis séptica)
Listeriosis en inmunodeprimidos
Neoplasias linfohematógenas
Enfermedades vasculares del colágeno
Diabetes mellitus
Infección por VIH
Receptores de trasplante
Insuficiencia renal en diálisis peritoneal
Listeriosis del anciano

**Tabla 215.2** Características de la listeriosis neonatal precoz y tardía

INICIO PRECOZ (<5 DÍAS)	INICIO TARDÍO (≥5 DÍAS)
Cultivos maternos positivos para <i>Listeria</i>	Cultivos maternos negativos para <i>Listeria</i>
Complicaciones obstétricas	Gestación sin complicaciones
Parto prematuro	Parto a término
Bajo peso al nacer	Peso normal al nacer
Septicemia neonatal	Meningitis neonatal
Media de edad al inicio: 1,5 días	Media de edad al inicio: 14,2 días
Tasa de mortalidad 30%	Tasa de mortalidad 10% Brote nosocomial

tar en los pacientes con inmunosupresión, con un riesgo 100-300 veces mayor entre los pacientes VIH-positivos y los ancianos (tabla 215.1). En un estudio de vigilancia reciente realizado en Inglaterra, las neoplasias dieron cuenta de un tercio de los casos, con un riesgo especial asociado con cáncer en las personas de edad avanzada.

El periodo de incubación, que se define solo para la enfermedad alimentaria de fuente común, es de 21-30 días, pero en algunos casos puede ser mayor. En un 1-5% de las personas sanas y en un 5% de los trabajadores de los mataderos se ha descrito estado de portador asintomático y excreción fecal, pero la duración de dicha excreción, cuando se ha estudiado, ha sido corta (menos de 1 mes).

### ANATOMÍA PATOLÓGICA

Uno de los principales conceptos de la anatomía patológica y la patogenia de *Listeria* es su capacidad para sobrevivir como patógeno intracelular. *Listeria* incita una respuesta mononuclear y la elaboración de citocinas, produciendo una enfermedad multisistémica, en particular meningitis piógena. Se han descrito reacciones granulomatosas y formación de microabscesos en muchos órganos, incluidos el hígado, los pulmones, las glándulas suprarrenales, los riñones, el sistema nervioso central (SNC) y, sobre todo, la placenta. Los modelos animales muestran *translocación*, el paso de microorganismos intraluminales a través de la mucosa intestinal intacta; no se sabe si esto mismo ocurre en los seres humanos. El examen histológico de tejidos, incluida la placenta, muestra inflamación granulomatosa y formación de microabscesos. Los microorganismos intracelulares pueden observarse con frecuencia con empleo de tinciones especiales.

### PATOGENIA

*Listeria* normalmente penetra en el huésped a través del tubo digestivo. La acidez gástrica aporta una cierta protección, y los medicamentos que elevan el pH gástrico pueden favorecer la infección. Los estudios de diseminación intra- e intercelular de *L. monocytogenes* revelan una patogenia compleja. Se identifican cuatro etapas patogénicas: internalización por fagocitosis, escape de la vacuola fagocítica, nucleación de filamentos de actina y diseminación de célula a célula. La **listeriolisina**, una hemolisina que es el factor de virulencia mejor caracterizado, probablemente media en la lisis de las vacuolas y es la responsable de la zona de hemólisis alrededor de las colonias en los cultivos sólidos que contienen sangre. En la diseminación de célula a célula, la locomoción se realiza a través de la polimerización sensible a la citocalasina de los filamentos de actina, que extruyen la bacteria en pseudópodos; estos, a su vez, son fagocitados por las células adyacentes, y necesitan escapar de una vacuola con doble membrana. Este mecanismo protege a la bacteria intracelular de la acción de la inmunidad humoral, y es el responsable de la necesidad, bien conocida, de la activación, mediada por células T, de los monocitos por parte de linfocinas para eliminar la infección y establecer la inmunidad. Parece que la secreción de monofosfato de adenosina cíclico por las bacterias induce la producción de interferón por parte del huésped, lo que activa el sistema inmunitario para luchar contra el microorganismo. El riesgo significativo de listeriosis en pacientes con depresión de la inmunidad por células T muestra el papel de esta rama del sistema inmunitario. El papel

de los anticuerpos opsonizantes en la protección contra la infección no se conoce con claridad. Además, los sideróforos recogen hierro del huésped, lo que facilita el crecimiento del microorganismo y explica probablemente el riesgo relativamente mayor de listeriosis en los síndromes de sobrecarga de hierro.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica de la listeriosis depende mucho de la edad del paciente y de las circunstancias de la infección.

#### **Listeriosis en el embarazo**

Las mujeres embarazadas tienen una mayor susceptibilidad a las infecciones por *Listeria* (aproximadamente 20 veces más que las mujeres no embarazadas), debido probablemente a un deterioro relativo de la inmunidad celular. *L. monocytogenes* ha crecido en cultivos fetales y de placenta de embarazos que terminaron en abortos espontáneos. La presentación habitual es en el segundo y el tercer trimestre como un síndrome gripeal que puede dar lugar a una siembra de los contenidos uterinos por bacteriemia. La listeriosis materna rara vez es grave, pero se han descrito casos de meningitis durante el embarazo. La identificación y el tratamiento en esta etapa se asocian a una evolución gestacional normal, y el feto puede no estar infectado, incluso si la madre no recibe tratamiento. En otros casos, la listeriosis placentaria da lugar a la infección del feto, lo que puede relacionarse con abortos o con partos prematuros. Los partos de prematuros infectados llevan una mortalidad infantil muy elevada. La enfermedad diseminada se manifiesta al nacer, con frecuencia por un exantema pustuloso difuso. La infección de la madre suele resolverse sin tratamiento específico tras el parto, pero puede presentarse fiebre posparto e infección de los loquios.

#### **Listeriosis neonatal**

Se reconocen dos presentaciones clínicas de la listeriosis neonatal: enfermedad neonatal de inicio precoz (con menos de 5 días de edad, generalmente entre 1 y 2 días después del nacimiento), que es una forma ante todo **septicémica**; y enfermedad neonatal de inicio tardío (con más de 5 días de edad, y una media de 14 días de vida), que es una forma predominantemente **meningítica** (tabla 215.2). Las principales características de las dos presentaciones son similares a los síndromes clínicos descritos para el estreptococo del grupo B (v. cap. 211).

La **enfermedad precoz** se debe a infecciones leves transplacentarias o ascendentes desde el tracto genital femenino. Existe una fuerte asociación entre el aislamiento de *L. monocytogenes* en el tracto genital materno, las complicaciones obstétricas, la prematuridad y la septicemia neonatal con afectación multiorgánica, incluida la presencia de exantema, sin localización en el SNC (fig. 215.1). La tasa de mortalidad es de aproximadamente un 20-30%.

Se conoce poco sobre la epidemiología de la **enfermedad tardía**. El inicio suele ser tras el quinto día de vida y antes del día 30. Los niños afectados, con frecuencia, han nacido a término; los cultivos en la madre son negativos y esta no presenta síntomas. El síndrome de presentación suele ser una



**Fig. 215.1** *Listeria monocytogenes*. El exantema generalizado maculopapular presente al nacimiento desaparece a las pocas horas de vida. (De Benítez-Segura I, Fiol-Jaume M, Balliu PR, Tejedor M: *Listeria monocytogenes: generalized maculopapular rash may be the clue*, Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 98(1):F64, 2013, Fig 1.)

meningitis purulenta con afectación del parénquima cerebral que, si se trata bien, tiene una mortalidad menor del 20%.

### Infecciones posnatales

La listeriosis fuera del periodo neonatal puede presentarse en raras ocasiones en niños por lo demás sanos, pero se asocia con más frecuencia con estados de inmunodepresión o neoplasias (especialmente linfomas). Cuando está asociada con brotes de toxoинфекción alimentaria, la enfermedad puede cursar con síntomas gastrointestinales (GI) o con cualquiera de los síndromes de *Listeria*. La presentación clínica suele ser la meningitis, con menos frecuencia la septicemia y, rara vez, otra afectación del SNC como la cerebritis, la meningoencefalitis, el absceso cerebral o el absceso de la médula espinal. También puede aparecer en un foco fuera del SNC, como una artritis infecciosa, una osteomielitis, una endocarditis, una peritonitis (asociada con diálisis peritoneal) o un absceso hepático. No se sabe si los frecuentes síntomas GI son el resultado de una infección entérica, ya que la vía de adquisición con frecuencia es desconocida.

### DIAGNÓSTICO

Se debe incluir la listeriosis en el diagnóstico diferencial de las infecciones del embarazo, la septicemia y la meningitis neonatales y la septicemia o la meningitis de los niños mayores con neoplasias, bajo tratamiento inmunosupresor o que han sido sometidos a trasplante. El diagnóstico se establece con el cultivo de *L. monocytogenes* en sangre o en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Cuando la infección intrauterina resulte en un parto prematuro o en una septicemia neonatal de inicio precoz, se deben obtener cultivos del cérvix, la vagina, los loquios y, si es posible, la placenta. Los cultivos de infecciones en espacios cerrados también pueden resultar útiles. Es importante avisar al laboratorio en los casos sospechosos, para que los aislados de *Listeria* no se interpreten como díferentes contaminantes.

También resulta útil realizar un examen histológico de la placenta. Ya existen pruebas moleculares que detectan *L. monocytogenes* en muestras de LCR. Las pruebas serológicas no han mostrado utilidad.

### Diagnóstico diferencial

La listeriosis es indistinguible en el plano clínico de la septicemia y la meningitis neonatales debidas a otros microorganismos. La presencia de monocitosis en sangre periférica sugiere la posibilidad de listeriosis. La linfocitosis o la monocitosis pueden ser moderadas o importantes. Después del periodo neonatal, la infección del SNC por *L. monocytogenes* produce fiebre, cefalea, convulsiones y signos de irritación meníngea. De forma característica, puede estar afectado el tronco cerebral. La concentración de leucocitos puede oscilar entre normal y levemente elevada,

y los hallazgos en el LCR son variables y menos llamativos que en las causas más comunes de meningitis bacteriana. Pueden predominar los leucocitos polimorfonucleares o las células mononucleares, con cambios de polimorfonucleares a células mononucleares en muestras de punciones lumbares secuenciales. La glucorraquia puede ser normal, pero una hipoglucorraquia refleja la gravedad de la infección. La concentración de proteínas en el LCR tiene una elevación moderada. *L. monocytogenes* se aísla en la sangre en un 40-75% de los casos de meningitis debidos a este microorganismo. Las infecciones focales profundas, como la endocarditis, la osteomielitis y los abscesos hepáticos por *L. monocytogenes*, no son distinguibles en la clínica de las originadas por los microorganismos que con más frecuencia causan infección en estas localizaciones. Se deben sospechar infecciones cutáneas en los pacientes con antecedentes de contacto con animales, sobre todo con los productos para la concepción.

### TRATAMIENTO

El surgimiento de múltiples resistencias antibióticas obliga a realizar de rutina pruebas de sensibilidad de todos los aislados. El tratamiento de elección es la **ampicilina** sola (100-200 mg/kg/día i.v. cada 6 horas; 200-400 mg/kg/día i.v. cada 6 horas si existe meningitis) o en combinación con un **aminoglucósido** (5-7,5 mg/kg/día i.v. cada 8 horas). El aminoglucósido favorece la actividad bactericida y se recomienda generalmente en casos de endocarditis y meningitis. La dosis para los adultos es 4-6 g/día de ampicilina divididos en dosis cada 6 horas más un aminoglucósido. En caso de meningitis, debe doblarse la dosis de ampicilina. Los neonatos requieren especial atención en cuanto a las dosis, ya que necesitan intervalos más largos entre dosis por la mayor semivida de los antibióticos en su organismo. *L. monocytogenes* no es sensible a las cefalosporinas, incluidas las de tercera generación. Si se emplean estos antibióticos como tratamiento empírico de la septicemia o la meningitis neonatal, resulta esencial añadir ampicilina por la posible infección por *L. monocytogenes*. Otras opciones alternativas a la ampicilina son la vancomicina, la vancomicina más un aminoglucósido, la trimetoprima-sulfametoaxazol y la eritromicina. La duración del tratamiento es de 2 a 3 semanas, con la recomendación de 3 semanas en las personas inmunodeprimidas o en los pacientes con meningitis. En los casos de endocarditis, absceso cerebral u osteomielitis, el tratamiento es más largo. Es innecesario el tratamiento antibiótico para la gastroenteritis sin enfermedad invasiva.

### PRONÓSTICO

La listeriosis gestacional precoz puede asociarse con abortos, aunque se ha descrito infección materna sin afectación fetal. No existen evidencias convincentes sobre la asociación de *L. monocytogenes* con los abortos de repetición en los seres humanos. La tasa de mortalidad es mayor del 50% en los niños prematuros infectados en el útero, del 30% en la septicemia neonatal de inicio precoz, del 15% en la meningitis neonatal de inicio tardío y menor del 10% en los niños mayores con tratamiento adecuado precoz. Se ha descrito retraso mental, hidrocefalia y otras secuelas del SNC en pacientes que han sobrevivido a una meningitis por *Listeria*.

### PREVENCIÓN

La listeriosis se puede prevenir con la pasteurización y cocinando los alimentos. También puede ser beneficioso irradiar los productos cárnicos. Se debe evitar el consumo de lácteos no pasteurizados o sin los procesos adecuados, sobre todo quesos blandos; de carnes no cocinadas o precocinadas que se han almacenado a más de 4 °C durante mucho tiempo y de vegetales sin lavar (tabla 215.3). Esto cobra especial importancia durante el embarazo y en las personas inmunodeprimidas. Hay que evitar, en la medida de lo posible, los animales domésticos infectados. La educación en relación con la reducción del riesgo se dirige particularmente a las mujeres embarazadas y las personas que están siendo tratadas por cánceres.

El cuidadoso lavado de las manos es esencial para prevenir la diseminación nosocomial en las unidades obstétricas y de neonatos. Los pacientes inmunodeprimidos que reciben profilaxis con trimetoprima-sulfametoaxazol están protegidos contra infecciones por *Listeria*. Debe informarse inmediatamente de los casos y, en especial, de los brotes a las autoridades sanitarias públicas para poder iniciar a tiempo la investigación con el objeto de interrumpir la transmisión desde la fuente contaminada.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

**Tabla 215.3** Prevención de la listeriosis de origen alimentario**RECOMENDACIONES GENERALES PARA PREVENIR LA INFECCIÓN POR LISTERIA**

Recomendaciones de la FDA sobre el lavado de manos y la manipulación de alimentos:

- Lave minuciosamente con agua corriente los alimentos crudos, como frutas y verduras, antes de comerlos, cortarlos o cocinarlos.
  - Aunque estén pelados, deben ser lavados primero
  - Limpie con un cepillo los alimentos como melones y pepinos
  - Séquelos con un paño limpio o una toalla de papel
  - Separe las carnes y aves no cocinadas de las verduras, los alimentos cocinados o los precocinados
- Mantenga la cocina y el ambiente limpios y seguros
- Lave los cuchillos, las tablas de cortar, las encimeras y las manos después de manipular y preparar alimentos no cocinados
  - Sepa que *Listeria monocytogenes* puede crecer en los alimentos del refrigerador. Utilice un termómetro de refrigerador para comprobar la temperatura en su interior. El refrigerador debe estar a 4,5 °C o menos y el congelador a -17,8 °C o menos
  - Limpie inmediatamente los vertidos en el refrigerador, especialmente el líquido de envases de salchichas y de carne, y de la carne y las aves crudas
  - Limpie las paredes interiores y las estanterías del refrigerador con agua caliente y jabón líquido. Luego, aclare
- Cocine suficientemente la carne y las aves
- Cocine suficientemente los alimentos crudos de origen animal como ternera, cerdo o aves hasta lograr una temperatura interior segura. En relación con las temperaturas recomendadas de carne y aves, véase el gráfico de temperaturas de cocinado mínimas seguras en <http://www.FoodSafety.gov>

Almacene los alimentos de modo seguro

- Use el alimento precocinado o listo para su consumo lo antes posible. No lo almacene en el refrigerador pasada la fecha de caducidad; siga las directrices del tiempo de almacenamiento de la USDA:
  - Perritos calientes: no almacene un envase abierto durante más de 1 semana y un envase no abierto más de 2 semanas en el refrigerador
  - Fiambres y embutidos envasados: no almacene un envase sin abrir sellado en fábrica durante más de 2 semanas. No almacene en el refrigerador durante más de 3-5 días envases abiertos o carne cortada en la charcutería
- Divida las sobras en recipientes poco hondos para facilitar un enfriamiento rápido y homogéneo. Cubra con cierre hermético o envuelva en papel transparente o de aluminio. Consuma las sobras en 3-4 días

Elija los alimentos más seguros

- No beba leche no pasterizada y no consuma alimentos que contengan leche no pasterizada

**RECOMENDACIONES PARA PERSONAS DE ALTO RIESGO\***

Además de lo indicado arriba, se incluye:

**Carnes**

- No consuma perritos calientes, fiambres, embutidos (p. ej., mortadela de Bolonia) o salchichas fermentadas o secas a menos que sean calentadas hasta una temperatura interior de 73,9 °C o hasta que estén humeantes inmediatamente antes de servir
- Evite que el líquido de los envases de salchichas y de fiambres entre en contacto con otros alimentos, utensilios y superficies de preparación de alimentos. Lávese las manos después de manipular perritos calientes y embutidos
- Fíjese bien en las etiquetas de los productos. No consuma paté refrigerado adquirido en una charcutería o en la sección de charcutería de un supermercado. Pueden consumirse con seguridad los alimentos que no requieren refrigeración, como paté enlatado o en conserva. Se debe refrigerar el producto una vez abierto el envase

**Quesos**

- No consuma quesos blandos, como feta, queso blanco, queso fresco, brie, Camembert, quesos azules o panela (queso panela), a menos que figure en la etiqueta que está fabricado con leche pasterizada. Asegúrese de que en la etiqueta se lee «FABRICADO CON LECHE PASTERIZADA»

**Pescados**

- No consuma pescado ahumado refrigerado, a no ser que se encuentre en un plato cocinado, como un guiso, o a menos que sea un producto enlatado o en conserva
- Los pescados ahumados refrigerados, como salmón, trucha, pescado blanco, bacalao, atún y caballa, suelen estar etiquetados como «nova-style», «salmón ahumado», «arenque ahumado», «ahumado» o «cecina de atún»
  - Estos pescados suelen encontrarse en la sección de productos refrigerados o venderse en los mostradores de pescadería o gourmet en los establecimientos de comestibles y tiendas de delicatessen
- Se pueden consumir atún, salmón y otros pescados enlatados

Siga estos consejos generales de la FDA en relación con la seguridad del melón:

- Los consumidores y los manipuladores de alimentos deben lavarse las manos con agua caliente y jabón durante al menos 20 segundos antes y después de manipular cualquier melón entero, como cantalupo, sandía o melón de pulpa dulce
- Limpie con un cepillo la superficie de los melones, como cantalupos, con agua corriente y séquelos con un paño seco o una toalla de papel antes de proceder al corte con un cuchillo. Asegúrese de desinfectar el cepillo después de haberlo usado, para evitar transferir bacterias de un melón a otro
- Consuma con prontitud el melón cortado o refrigeréelo rápidamente. Mantenga refrigerado el melón cortado a 4,5 °C o menos (lo mejor es a 0-1,1 °C), durante no más de 7 días
- Deseche las porciones de melón cortado que hayan estado a temperatura ambiente durante más de 4 horas

\*Incluye mujeres embarazadas y personas con inmunosupresión, así como ancianos.

FDA, Food and Drug Administration; USDA, U.S. Department of Agriculture.

Adaptada de los Centers for Disease Control and Prevention: *Listeria* (listeriosis): prevention. Disponible en <http://www.cdc.gov/listeria/prevention.html>.

te y granulomatosa, con un proceso supurativo con potencial extensión directa a los tejidos contiguos a través de barreras anatómicas naturales y de la formación de tractos sinusales y fistulas de drenaje. Los organismos del género *Actinomyces* pueden formar parte de la flora endógena de la orofaringe, del tubo digestivo y del tracto urogenital humano, motivo por el que las infecciones, habitualmente, son procesos locales que afectan a la piel o a las regiones cervicofacial, torácica, abdominal o pélvica. Además, la infección puede diseminarse a otras localizaciones, incluido el sistema nervioso central (SNC).

**ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA**

Se han identificado al menos 21 especies de *Actinomyces* por medio de la secuenciación de ARNr 16S, y más de la mitad están asociadas a infección

## Capítulo 216

# *Actinomyces*

Brian T. Fisher

en humanos. *Actinomyces israelii* es la especie predominante que causa actinomicosis en los seres humanos. Otras especies asociadas a infección, pero no las únicas, son *Actinomyces odontolyticus*, *A. meyeri*, *A. naeslundii*, *A. gerencseriae* y *A. viscosus*.

Aunque la actinomicosis tiene una distribución mundial, se trata de una infección rara. Por este motivo, se conoce la epidemiología de la actinomicosis únicamente por informes o series de casos. De acuerdo con estos informes, la infección parece afectar a personas de todas las edades, sin predilección por una raza particular, estación del año u ocupación. La tasa de infección puede ser mayor en hombres, posiblemente relacionada con una mayor incidencia de traumatismos o una peor higiene dental. En una revisión de 85 casos de actinomicosis, el 27% se dieron en personas de menos de 20 años de edad, y un 7% de ellos eran niños menores de 10 años. El paciente más joven de esta serie tenía 28 días. Los factores de riesgo en niños incluyen traumatismos, caries dental, debilitamiento y diabetes mellitus mal controlada. Aunque la actinomicosis no es una infección oportunista común, se ha asociado con el uso de corticoides, leucemia, insuficiencia renal, inmunodeficiencias congénitas e infección por VIH.

## PATOGENIA

Las tres localizaciones más importantes de infección por *Actinomyces* son, por orden de frecuencia, la cervicofacial, la abdominal y la pélvica; también la torácica, aunque la infección puede afectar a cualquier órgano del cuerpo. La actinomicosis suele seguir a la introducción del microorganismo por una brecha en la barrera cutánea o mucosa, como puede ser tras un traumatismo o cirugía. Otras intervenciones médicas pueden resultar en lesiones de la barrera mucosa y predisponer a infección, como es el caso de la asociación de dispositivos intrauterinos y la actinomicosis pélvica. Se ha postulado que la afectación torácica se puede presentar tras una aspiración en pacientes con mal estado de la dentadura o en los que se ha realizado un procedimiento dental reciente, o tras la aspiración de un cuerpo extraño. Pero en más de un tercio de pacientes no se identifica un evento como antecedente que pueda explicar la actinomicosis.

El sello distintivo de la actinomicosis es la diseminación por contigüidad, que no respeta los tejidos o los planos fasciales. Los focos de infección muestran infiltrados celulares densos y supuración, que forman muchos abscesos interconectados y trayectos fistulosos. Estos abscesos y trayectos fistulosos pueden seguirse de cicatrización curativa y, a partir de ella, el microorganismo se disemina en profundidad a través de los planos fasciales, lo que causa profundos trayectos fistulosos comunicantes y tractos sinusales cicatriciales.

## DIAGNÓSTICO

La presencia de **gránulos de azufre** durante el examen macroscópico o microscópico del tejido afectado sugiere el diagnóstico de actinomicosis. Macroscópicamente, los gránulos de azufre son típicamente amarillos, lo que da origen a su nombre, pero también pueden ser blancos, grises o marrones. Microscópicamente, con las tinciones de hematoxilina-eosina o metenamina de plata de Gomori, estos gránulos aparecen como una masa de bacilos grampositivos filamentosos ramificados rodeados de la respuesta inmunitaria del huésped, que consiste en neutrófilos polimorfonucleares y un medio de material eosinófilo inerte al que se suele denominar **fenómeno de Splendore-Hoepli**. Una de las especies, *A. meyeri*, no presenta ramificación. En la tinción de Gram, *Nocardia* es indistinguible de *Actinomyces*, pero en las tinciones ácido-alcohol resistentes, *Nocardia* sí se tiñe, a diferencia de *Actinomyces*.

Aunque sugieren actinomicosis, los gránulos de azufre no siempre están presentes, por lo que se necesitan pruebas adicionales para llegar al diagnóstico. Los pacientes con actinomicosis sin gránulos de azufre se suelen diagnosticar mediante cultivo del organismo desde tejido de la zona afectada. Los cultivos en agar infusión cerebro-corazón incubados a 37 °C en medio anaerobio (95% nitrógeno y 5% dióxido de carbono) y una muestra separada incubada aeróbicamente muestran microorganismos en las estrías de la siembra a las 24-48 horas. Las colonias de *A. israelii* son masas laxas de delicados filamentos ramificados que tienen un crecimiento característico en forma de araña. Las colonias de *A. naeslundii* y *A. viscosus* pueden tener similares características de crecimiento. Desafortunadamente, incluso bajo estas condiciones, puede ser muy complicado que crezca *Actinomyces*, y los resultados de diferentes técnicas de cultivo varían entre las especies. Además, las pruebas de especie con bioquímica convencional son complejas y pueden dar lugar a una clasificación errónea del microorganismo. La evolución de herramientas diagnósticas, como el análisis de la secuencia 16S del ARNr y la espectrometría de masas desorción/ionización láser asistida por una matriz (MALDI) con detección de masas por tiempo de vuelo (TOF), han mejorado la precisión en el diagnóstico de especie de los microorganismos cultivados y destacan

el potencial para la detección de *Actinomyces* directamente desde el tejido afectado, sin cultivo.

Es importante señalar que la actinomicosis suele ser muchas veces, si no siempre, parte de una infección **polimicrobiana**. En un gran estudio de más de 650 casos, la infección por *Actinomyces* se identificó como cultivo puro solo en un caso y, en general, se identificó junto con otras bacterias de la flora endógena, en especial las del **grupo HACEK**, que incluye *Aggregatibacter* (antes *Haemophilus*) *aphrophilus*, *Aggregatibacter* (antes *Actinobacillus*) *actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*. *A. actinomycetemcomitans* es un bacilo gramnegativo exigente que forma parte de la flora oral, y ha sido implicado como patógeno en la enfermedad periodontal. Otras especies bacterianas aisladas de forma concomitante en la actinomicosis humana son *Fusobacterium*, *Bacteroides*, *Capnocytophaga* y estreptococos aerobios y anaerobios.

Se suelen usar la TC o la RMN del área afectada en la evaluación inicial del paciente. No hay signos patognomónicos radiográficos en la actinomicosis, pero la identificación de un proceso que invade planos tisulares y que ignora las fronteras anatómicas sugiere actinomicosis. Por otra parte, las pruebas de imagen ayudan a establecer la extensión de la infección, a guiar los siguientes pasos diagnósticos y las intervenciones terapéuticas, y a hacer un seguimiento de la resolución de la infección.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

### *Actinomicosis cervicofacial*

La actinomicosis cervicofacial en un paciente pediátrico suele manifestarse como una masa cervical o submandibular que persiste semanas o meses. Menos de la mitad de los pacientes tienen dolor asociado y menos de un tercio tienen fiebre. Una minoría de pacientes refieren disfagia o tienen un *sinus* que drena (fig. 216.1). Con menos frecuencia, la actinomicosis cervicofacial se presenta clínicamente como una infección piógena aguda con una masa dolorosa, fluctuante y acompañada de *trismus*, de inflamación dura y de fistulas que drenan los característicos gránulos de azufre. El hueso no está afectado en las primeras etapas de la enfermedad, pero después puede desarrollarse una periostitis, una osteomielitis mandibular o un absceso perimandibular. La infección puede diseminarse por los trayectos fistulosos hasta los huesos craneales, lo que puede originar una meningitis. La capacidad de *Actinomyces* de progresar a través de los planos tisulares, e incluso a través del periostio, es clave para diferenciar esta infección de la nocardiosis. Los factores predisponentes de la forma cervicofacial de la actinomicosis no están bien definidos en niños; en cambio, en adultos, la infección suele ir precedida de un traumatismo oral, cirugía oral, procedimientos dentales o caries, lo que facilita la entrada de los microorganismos en los tejidos cervicofaciales.

### *Actinomicosis abdominal y pélvica*

De todas las formas de actinomicosis, el retraso en el diagnóstico es típico de la enfermedad abdominal o pélvica. En adultos, se suele evocar una lesión de la mucosa gastrointestinal (GI) —p. ej., una perforación GI aguda, o un traumatismo abdominal— como evento desencadenante de



Fig. 216.1 Niño de 2 años con infección por VIH que presenta una actinomicosis con una fistula de drenaje crónica.

la actinomicosis abdominopélvica. En cambio, en pacientes pediátricos, la anamnesis no suele encontrar una lesión previa de la barrera mucosa. En una serie contemporánea de casos pediátricos de actinomicosis abdominal y pélvica, tan solo en el 21% de los pacientes se informó de una cirugía abdominal previa (todas fueron apendicectomías), y en un 11% existía el antecedente de caries dental. Con frecuencia, los niños presentan dolor abdominal y una masa o bulbo palpable en la exploración abdominal. Más de la mitad de los casos presentan fiebre, y casi un tercio pérdida de peso. Al igual que con otras formas de actinomicosis, la infección abdominopélvica puede extenderse contiguamente a través de planos tisulares, afectando a cualquier tejido u órgano, incluidos el músculo, las vísceras sólidas abdominopélvicas y las paredes del tracto intestinal. Seguramente debido al retraso diagnóstico, más de un tercio de los casos pediátricos presentan fistulas y senos drenantes.

### Actinomicosis torácica

La actinomicosis torácica puede declararse como una infección endobronquial, una lesión de tipo tumoral, una neumonía difusa o un derrame pleural. Un estudio retrospectivo de casos pediátricos de infección torácica mostró que casi la mitad presentaba una masa en la pared torácica. Otros síntomas como tos, fiebre, dolor torácico y pérdida ponderal fueron descritos en menos del 40% de los pacientes. Cabe señalar que la actinomicosis torácica puede encontrarse accidentalmente en radiografías solicitadas por motivos diferentes a la patología infecciosa. La presentación variable y la naturaleza indolente de la actinomicosis torácica resultan en un retraso diagnóstico. Si no se trata, el proceso infeccioso puede ir diseccionando los planos tisulares y extenderse a través de la pared torácica o el diafragma, produciendo numerosas fistulas. Estas fistulas características contienen pequeños abscesos y drenaje purulento. Otras complicaciones son la destrucción ósea de las costillas adyacentes, el esternón y los cuerpos vertebrales. En ocasiones, la afectación de los pulmones es multilobar.

### Actinomicosis cerebral y otras formas

La afectación del SNC por *Actinomyces* suele deberse a la siembra hematógena en el parénquima cerebral desde un sitio distante, pero también puede resultar de la extensión contigua desde una lesión cervicofacial. La primera suele dar lugar a abscesos cerebrales múltiples. La actinomicosis laríngea se ha descrito rara vez en adolescentes mayores. La colonización de la orofaringe por *Actinomyces* puede estar implicada en el desarrollo de hipertrofia amigdalina obstructiva.

Las formas graves de **periodontitis**, en particular la periodontitis localizada juvenil, se han relacionado con *Actinomyces*, especialmente en pacientes de 10 a 19 años de edad. *Actinomyces* es propenso a infectar las válvulas cardíacas, proceso que da lugar a una forma insidiosa de endocarditis, en la que la fiebre se presenta en menos de la mitad de los casos.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La actinomicosis se conoce como «la gran imitadora», por sus presentaciones clínicas que simulan apendicitis, pseudoappendicitis por *Yersinia enterocolitica*, amebiasis, neoplasias y enfermedad inflamatoria intestinal.

Debe diferenciarse la actinomicosis de otras infecciones inflamatorias crónicas, como tuberculosis, nocardiosis, infecciones bacterianas polimicrobianas e infecciones fúngicas.

### TRATAMIENTO

Como con cualquier infección, una terapia antibiótica iniciada precozmente es muy importante para resolver la infección. No se suele hacer de rutina una prueba de susceptibilidad antibiótica, pero la mayoría de las especies de *Actinomyces* son sensibles a la penicilina G, que es el antibiótico de elección. Como la actinomicosis habitualmente es polimicrobiana, se tiene que aumentar el espectro con un inhibidor de β-lactamasa, como ampicilina-sulbactam o amoxicilina-ácido clavulánico, especialmente cuando la respuesta inicial al tratamiento ha sido pobre. En particular, *A. actinomycetemcomitans* es un **copatógeno** al menos en el 30% de las actinomicosis. El fracaso en la identificación de este microorganismo y su tratamiento ha resultado en una recaída clínica y deterioro en pacientes con actinomicosis. *A. actinomycetemcomitans* es sensible a la penicilina y la ampicilina *in vitro*, pero las pruebas de sensibilidad no siempre se correlacionan con el resultado clínico. En estos pacientes, se puede requerir pasar a una cefalosporina, ampicilina-sulbactam o amoxicilina-ácido clavulánico. El tratamiento de un paciente con alergia a penicilina puede ser complicado, ya que hay variación en la susceptibilidad de las especies de *Actinomyces* a otras clases de antibióticos. En particular, a pesar de ser anaerobio, un porcentaje importante de *Actinomyces* no es susceptible a

metronidazol. Se recomienda consultar con un especialista en enfermedades infecciosas para ayudar en la elección del tratamiento en pacientes con alergia a penicilina o en pacientes con infecciones profundas, como abscesos cerebrales, endocarditis u osteomielitis. Se han comercializado pruebas de susceptibilidad que se pueden usar en casos graves o de mala respuesta inicial al tratamiento.

No existen datos comparativos de eficacia para orientar sobre la mejor vía y tiempo de administración. La mayoría de los expertos recomiendan la administración inicial parenteral de antibióticos y pasar a la vía oral en cuanto haya mejoría clínica. La excepción sería la endocarditis o la infección del SNC, para las que la administración parenteral debe continuarse durante todo el tratamiento. Debido a la preocupación por las recaídas, los antibióticos se mantienen durante 3-12 meses. La duración final suele estar dictada por la localización de la infección y los exámenes de seguimiento y las pruebas de imagen. Se han usado regímenes de menos de 3 meses en casos de infección local con buena resección quirúrgica.

Tradicionalmente, la cirugía adyuvante se considera necesaria para un buen resultado clínico. Sin embargo, en algunas series de casos, un subgrupo de pacientes han respondido bien con tratamiento médico exclusivamente. En el caso de abscesos significativos y/o tractos sinusoidales, el manejo quirúrgico para controlar la fuente y, si es posible, resecar el tejido afectado, puede adelantar la mejoría clínica. Sin embargo, en cada paciente hay que sopesar la morbilidad del procedimiento quirúrgico frente al potencial beneficio.

### PRONÓSTICO

El pronóstico es excelente con un diagnóstico temprano, un inicio precoz del tratamiento antibiótico y, si es necesario, un desbridamiento quirúrgico adecuado. La actinomicosis, con frecuencia, se presenta en los niños sin una condición de inmunodeficiencia subyacente. Sin embargo, la actinomicosis diseminada o recalcitrante debe hacer sospechar una inmunodeficiencia.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Capítulo 217

# Nocardia

Brian T. Fisher

Se han identificado varias especies de *Nocardia* como origen de enfermedad, tanto local como diseminada, en niños y adultos. Estos microorganismos son patógenos oportunistas que infectan a personas inmunodeprimidas. La infección causada por estas bacterias se denomina **nocardiosis**, que consta de infecciones supurativas agudas, subagudas o crónicas, con una tendencia a la remisión y a las exacerbaciones.

### ETIOLOGÍA

Las especies de *Nocardia* son bacterias aerobias obligadas que crecen en una variedad de medios de cultivo, incluidos el agar sangre, la infusión cerebro-corazón y Lowenstein-Jensen. Las colonias pueden aparecer tan rápido como a las 48 horas, pero el crecimiento de *Nocardia* típicamente es más lento que el de otras bacterias, y puede llegar a ser de 1-2 semanas. El crecimiento, por lo general, tiene aspecto de cera, plegada o apilada en los bordes, y el mejor crecimiento se obtiene a 37 °C y 10% de dióxido de carbono. Sin embargo, muchos aislados de *Nocardia* son termófilos y crecen a temperaturas de hasta 50 °C. Microscópicamente, las especies de *Nocardia* son bacilos débilmente grampositivos y filamentosos. En algunos aislados pueden existir áreas alternantes de tinción grampositiva y gramnegativa, que producen un aspecto arrosetado, descrito con frecuencia en *Nocardia*. Este microorganismo también es débilmente ácido-alcohol resistente y la técnica ácido-alcohol resistente modificada de Kinyoun resulta de mucha utilidad para su identificación en muestras clínicas, como biopsias de tejido o lavado broncoalveolar (LBA).

Se han identificado aproximadamente 100 especies diferentes de *Nocardia*, de las cuales casi 20 se asocian a infección en humanos. La distribución

de *Nocardia* causante de enfermedad varía en los estudios observacionales, en parte debido a la variación en la clasificación taxonómica a lo largo del tiempo. Actualmente, las especies que causan enfermedad principalmente son *Nocardia farcinica*, *N. cyriacigeorgica*, *N. abscessus* y *N. nova*. La identificación de especie es esencial para el tratamiento clínico, debido a la variabilidad de las estrategias de virulencia y los perfiles de resistencia a antibióticos (v. Tratamiento más adelante). Las técnicas tradicionales de identificación de especie requieren de un procesado bioquímico que puede ser laborioso e ineficiente. Las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ARNr 16S o la espectrometría de masas desorción/ionización láser asistida por matriz y tiempo de vuelo (MALDI-TOF) son más eficaces en la identificación de especie. De ellas, MALDI-TOF es la tecnología que con mayor probabilidad estará disponible en el futuro en los laboratorios de microbiología.

## EPIDEMIOLOGÍA

Antiguamente se pensaba que la nocardiosis era una enfermedad humana rara, pero ahora aparece con más frecuencia, y ha sido diagnosticada en individuos de todas las edades. Los pacientes pediátricos que presentan inmunidad celular comprometida tienen mayor riesgo, incluidos los niños con tratamiento inmunosupresor tras un trasplante de órgano sólido o de células madre, neoplasia, corticoterapia prolongada, infección por VIH mal controlada o aquellos con inmunodeficiencia primaria, especialmente **enfermedad granulomatosa crónica** (v. cap. 156). Curiosamente, la nocardiosis se ha descrito en pacientes sin defectos inmunitarios, aunque en estos contextos clínicos suelen estar presentes otros factores predisponentes, como las bronquiectasias.

Se han realizado múltiples estudios retrospectivos contemporáneos en Australia, Francia y España para definir mejor la epidemiología de la nocardiosis en niños y adultos. La incidencia de la nocardiosis se ha estimado en 6 de cada 100.000 hospitalizaciones. Esta tasa es mucho más elevada en huéspedes susceptibles, como los receptores de trasplante de órgano sólido, en los que la tasa de infección se eleva a 20 de cada 1.000 trasplantes.

## PATOGENIA

Estos microorganismos son saprofitos ambientales ubicuos en el suelo y en material vegetal en descomposición, y se han aislado en el suelo en el mundo entero. La infección no se transmite de persona a persona, sino que típicamente se inhala, probablemente desde el polvo aerosolizado. Puede transmitirse por inoculación directa en la piel, incluidas las mordeduras de gato o las picaduras de arácnido. Un 70-80% de las infecciones por *Nocardia* se originan en el parénquima pulmonar, y el 10-25% son enfermedad cutánea primaria.

*Nocardia* puede diseminarse desde el foco primario de infección a cualquier órgano o localización musculoesquelética. Es frecuente la diseminación desde un foco primario pulmonar, lo que ocurre en el 15-50% de los pacientes; aquellos con inmunosupresión subyacente tienen más probabilidad de desarrollar enfermedad diseminada. El sistema nervioso central (SNC) es la localización de infección secundaria más frecuente y preocupante, y complica hasta un 25% de las enfermedades pulmonares. Aunque es rara, la infección aislada del SNC también ha sido descrita. La mayoría de los casos resultan de exposición medioambiental, pero se han descrito infecciones de herida quirúrgica esternal por *N. farcinica* en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, lo que aumenta la preocupación sobre *Nocardia* como patógeno nosocomial.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y RADIOLÓGICAS

La presentación clínica es inespecífica, con fiebre en alrededor de 60% de los pacientes, tos en el 30% y disnea en el 25%. Pueden existir signos y síntomas extrapulmonares correspondientes al lugar de la infección. En particular, se han reportado déficits neurológicos hasta en un 25% de los casos y en más de la mitad de los pacientes con afectación del SNC. La presentación neurológica puede incluir cefalea, confusión o alteración del estado mental, debilidad y trastorno de la articulación del lenguaje. La nocardiosis renal puede causar disuria, hematuria o piuria, y la afectación gastrointestinal (GI) se asocia a náuseas, vómitos, diarrea, distensión abdominal o melena. La infección cutánea se manifiesta como **nocardiosis esporotrócoide** o como úlceras superficiales (fig. 217.1). El **micetoma** es una infección crónica y progresiva que se desarrolla de días a meses después de la inoculación, normalmente en la zona distal de los miembros.

Dada la no especificidad de los signos y los síntomas de la nocardiosis (con la excepción de las lesiones cutáneas), es necesario proceder a pruebas de imagen radiológicas para definir la extensión de la enfermedad. La infección pulmonar aparece como una consolidación consistente con



Fig. 217.1 Niña de 2 años con múltiples pustulas en el dorso del pie derecho causadas por *Nocardia brasiliensis*. (Por cortesía de Jaime E. Fergie, MD.)

neumonía bacteriana típica o, incluso, como neumonía necrosante con o sin derrame pleural. También se han descrito nódulos únicos o múltiples y lesiones cavitadas. Las lesiones cavitadas son más frecuentes en pacientes con inmunosupresión. La enfermedad que afecta al SNC toma la forma de meningitis o de lesiones focales. La meningitis se presenta con pleocitos de predominio neutrófilo o linfocítico, proteínas elevadas e hipoglucorraquia. En el caso de las lesiones focales, la TC o la RMN cerebrales muestran lesiones únicas o múltiples con potenciación en anillo. Al igual que en el cerebro, cuando se ven afectados otros órganos o tejidos blandos, la TC o la RMN típicamente muestran lesiones múltiples o únicas con captación en anillo, que sugieren abscesos.

## DIAGNÓSTICO

Se requiere evidencia microbiológica para confirmar el diagnóstico de nocardiosis. Se estima que un 25% de los pacientes con nocardiosis serán diagnosticados mediante un hemocultivo rutinario. En los demás casos, se necesita una prueba invasiva como broncoscopia, biopsia de tejido o aspiración de un absceso para procurar muestras para diagnóstico. La tinción histopatológica de esos materiales muestra bacterias arrojadas filamentosas, débilmente grampositivas o positivas con tinción ácido-alcohol resistente modificada. La histopatología también puede mostrar bacterias con ramificaciones finas proclives a la fragmentación. La detección de especie de *Nocardia* requiere tecnologías de PCR del ARNr 16S o MALDI-TOF. Como *Nocardia* puede colonizar la vía respiratoria, la muestra de esputo o de LBA que identifica *Nocardia* no es por sí misma confirmatoria de nocardiosis. Sin embargo, un resultado microbiológico positivo de cualquiera de estas muestras en combinación con hallazgos clínicos y radiográficos apoya el diagnóstico de nocardiosis.

Cuando se diagnostica nocardiosis, se debe considerar si la enfermedad está diseminada, incluso en ausencia de signos o síntomas, en especial en el huésped inmunodeprimido. Aunque los datos son muy limitados, la mayoría de los expertos recomiendan como mínimo una RMN cerebral en el paciente inmunodeprimido con nocardiosis.

## TRATAMIENTO

La elección, la dosis y la duración del tratamiento antibiótico dependen del lugar y la extensión de la infección, del estado inmunitario del paciente, de la respuesta clínica inicial y de la especie y las pruebas de sensibilidad del aislado de *Nocardia*. Existen una serie de opciones terapéuticas para el tratamiento de la nocardiosis, pero no hay estudios comparativos de eficacia para seleccionar el régimen de tratamiento óptimo. La **trimetoprima-sulfametoxazol** (TMP-SMX) es la formulación de sulfonamida recomendada, aunque se ha empleado la sulfadiazina y el sulfisoxazol. La creciente resistencia a TMP-SMX entre las especies de *Nocardia* pone de manifiesto la importancia del diagnóstico de especie y de las pruebas de sensibilidad antibiótica realizadas por un laboratorio de microbiología certificado. La resistencia a TMP-SMX oscila entre el 3 y el 10%, con tasas más altas en algunas especies. En particular, algunos informes han identificado tasas de resistencia cercanas al 20% para las especies frecuentemente aisladas *N. cyriacigeorgica* y *N. farcinica*. Es importante destacar que la administración de TMP-SMX como profilaxis

contra la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* no siempre protege contra la nocardiosis y, por ello, los profesionales clínicos no deben excluir este diagnóstico de entre los posibles en un paciente que está recibiendo profilaxis con TMP-SMX.

Hay otros antibióticos con actividad *in vitro* contra *Nocardia*, como amikacina, amoxicilina-ácido clavulánico, ceftriaxona, ciprofloxacin, claritromicina, imipenem, linezolid y minociclina, entre otros. Algunos estudios grandes han descrito la resistencia *in vitro* de aislados clínicos, sugiriendo que **linezolid** presenta la menor resistencia en todas las especies. Por tanto, mientras se esperan nuevas pruebas de sensibilidad en pacientes en los que se ha aislado *Nocardia* en una muestra clínica, parece razonable administrar linezolid empíricamente. Las siguientes decisiones terapéuticas deben estar dirigidas por los resultados finales de las pruebas de sensibilidad y por el foco de infección y la farmacocinética de los antibióticos disponibles. Pero la mayoría de los expertos apoya el uso de la terapia parenteral en las enfermedades graves, incluidas la endocarditis o la afectación del SNC.

Modelos animales *in vitro* e *in vivo* sugieren que hay beneficio en los regímenes combinados. No hay datos clínicos que confirmen la necesidad de tratamiento combinado, pero, sobre la base de los datos preclínicos, los expertos apoyan el uso de tratamiento combinado en los casos de enfermedad diseminada y en niños con condiciones de inmunosupresión. Se ha propuesto una variedad de terapias combinadas en diferentes informes de casos, como amikacina con ceftriaxona o amikacina con imipenem. Dado que los datos de la terapia combinada son limitados, la elección de antibiótico debe guiarse principalmente por las pruebas de sensibilidad del aislado clínico de *Nocardia*.

El **drenaje quirúrgico** de los abscesos puede acelerar la resolución de la nocardiosis. Sin embargo, no hay datos comparativos que hayan documentado la mejora en los resultados globales con una intervención quirúrgica adyuvante, y se ha informado de resolución clínica en casos de abscesos profundos seguidos exclusivamente con tratamiento médico, incluso en los situados en el SNC. Por tanto, la decisión de intervenir quirúrgicamente debe sopesarse con las potenciales consecuencias del proceso quirúrgico de drenado de abscesos.

La duración del tratamiento de la nocardiosis varía dependiendo de la presentación clínica y del estado del paciente. En general, la infección cutánea superficial requiere 6-12 semanas de tratamiento. La nocardiosis pulmonar o sistémica se trata en 6-12 meses y la infección del SNC como mínimo 12 meses. Estos intervalos son guías para orientar sobre las duraciones esperadas. La duración final debe dictarse según la resolución clínica y radiológica.

## PRONÓSTICO

Históricamente, la nocardiosis se ha asociado a una mortalidad significativa. Afortunadamente, informes recientes documentan una mejoría de la tasa de curación completa que llega al 80%. La mortalidad atribuible varía según la enfermedad. No hay mortalidad atribuible asociada a enfermedad cutánea, pero es de un 10-20% en los casos de enfermedad diseminada y visceral. La infección del SNC tiene la mortalidad más alta, y llega al 25%. Es importante destacar que muchos de los datos de mortalidad vienen predominantemente de cohortes de adultos, por lo que puede haber menos mortalidad en niños. Aun así, el diagnóstico y el tratamiento precoces son importantes para reducir la morbilidad y la mortalidad, especialmente en pacientes inmunodeprimidos con mayor riesgo de desarrollar enfermedad diseminada.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## Sección 5

# Infecciones por bacterias gramnegativas

## Capítulo 218

# *Neisseria meningitidis* (meningococo)

Andrew J. Pollard y Manish Sadarangani

*Neisseria meningitidis* (el meningococo) es un microorganismo comensal de la nasofaringe humana en aproximadamente el 10% de la población y, con poca frecuencia, puede introducirse en el torrente circulatorio y causar una enfermedad invasiva devastadora como la meningitis y la septicemia meningocócica (meningococcemia). Aunque es una enfermedad endémica infrecuente en la mayoría de los países, la epidemiología varía mucho a lo largo del tiempo y en diferentes regiones geográficas, de modo que se producen patrones de enfermedad hiperendémica y epidémica. El inicio de la enfermedad en personas susceptibles puede ser muy rápido, en un plazo de horas, y la tasa de mortalidad es elevada, especialmente en los pacientes que inicialmente tienen shock séptico, a pesar del acceso a los modernos cuidados intensivos. Actualmente se sabe que la susceptibilidad individual supone una compleja relación entre factores ambientales, del huésped y bacterianos, y que la prevención de la enfermedad mediante modificación de la conducta (como evitar el humo de tabaco) y la vacunación ofrece la mejor posibilidad de control.

## ETIOLOGÍA

*N. meningitidis* es un diplococo encapsulado gramnegativo, de condiciones de crecimiento exigentes, oxidasa-positivo y aerobio. Las diferencias en la composición química de la cápsula de polisacárido permiten la definición de 12 (previamente se consideraban 13) grupos capsulares meningocócicos serológicamente distintos, 6 de los cuales —denominados A, B, C, W (previamente denominado W-135), X e Y— son responsables de casi todos los casos de enfermedad. Las cepas de meningococo se pueden subclasificar atendiendo a la variación antigenica en dos proteínas porínicas que se encuentran en la membrana externa: **PorB** (serotipo) y **PorA** (serosubtipo); y por el **lipopolisacárido** (inmunotipo), utilizando serología. La tipificación serológica está siendo reemplazada por métodos moleculares, que identifican genes sometidos a selección inmunitaria para obtener la **tipificación de la secuencia antigenica** (que se basa en la variación de aminoácidos en diversas proteínas de la superficie, como PorA y FetA). El secuenciado de los genes de antígenos (como *PorA*, *fHbp*, *NadA* y *NHBA*) se puede convertir en un importante método de monitorización de la presión sobre las poblaciones meningocócicas por las vacunas basadas en proteínas. Como los meningococos intercambian fácilmente material genético, la tipificación basada en unos pocos antígenos no puede ofrecer un cuadro exacto de la relación entre cepas, que es un objetivo importante de la monitorización de la epidemiología. La **tipificación de secuencias multilocus**, que tipifica los meningococos utilizando la variación en siete genes constitutivos, se utiliza mucho actualmente para cartografiar la distribución de los linajes genéticos de los meningococos (<http://pubmlst.org/neisseria/>) y ofrece un cuadro más claro de la relación genética y epidemiológica entre cepas. Para definir aún mejor la variación genética en algunos países, como Reino Unido, actualmente se utiliza el **secuenciado pangénomico** para tipificar los meningococos, y es probable que sustituya al secuenciado antigenico y a la tipificación de secuencias multilocus a medida que sigan disminuyendo los precios. La aplicación de abordajes moleculares en epidemiología ha establecido que: 1) la enfermedad meningocócica endémica está causada por cepas genéticamente heterogéneas, aunque solo un pequeño número de linajes genéticos se asocia a la mayoría de los casos de enfermedad invasiva, y 2) los brotes suelen ser cloniales y estar causados por cepas únicas.

## EPIDEMIOLOGÍA

Los meningococos se transmiten por contacto cercano mediante gotitas aerosolizadas o por la exposición a secreciones respiratorias, como sucede al besarse. El microorganismo no sobrevive durante períodos de tiempo prolongados en el entorno. Se ha visto mayor frecuencia de colonización de la mucosa y mayor riesgo de enfermedad asociados a actividades que aumentan la probabilidad de exposición a una nueva cepa o la proximidad a un portador, lo que facilita la transmisión, como besarse, ser cliente de un bar, la bebida social, la asistencia a clubes nocturnos, los hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres y vivir en dormitorios de estudiantes de primer año. Los factores que lesionan la mucosa nasofaringea, como el tabaco y las infecciones respiratorias víricas (sobre todo la gripe), también se asocian con un aumento de las tasas del estado de portador y de enfermedad, tal vez por la activación de moléculas de adhesión del huésped que son receptores para los meningococos. El estado de portador es poco habitual en la primera infancia y alcanza su máximo durante la adolescencia y al comienzo de la edad adulta.

La enfermedad meningocócica es un problema global, pero la frecuencia de la enfermedad varía en un factor de 10-100 veces en diferentes lugares geográficos en un momento temporal, y en el mismo lugar en diferentes momentos. La mayoría de los casos de enfermedad meningocócica son esporádicos, aunque los brotes pequeños (habitualmente en colegios y universidades, que representan menos del 3% de los casos en EE.UU.), la enfermedad **hiperendémica** (aumento de la incidencia de enfermedad que persiste durante una década o más como consecuencia de un único clon) y la enfermedad epidémica son todos ellos patrones reconocidos. Sin embargo, en la última década, la incidencia de enfermedad meningocócica ha disminuido en la mayoría de los países industrializados, en parte por la introducción de los programas de vacunación y, posiblemente, por la legislación generalizada contra el consumo de tabaco en lugares públicos. Uno de los factores más importantes relacionados con los cambios en las tasas de enfermedad es la llegada de cepas hiperinvasivas y su eventual declive mediante el desarrollo de la inmunidad natural. En EE.UU., la incidencia de la enfermedad fue de 1,1 casos por cada 100.000 personas en 1999, aunque había disminuido hasta 0,14 casos por cada 100.000 personas en 2014 (fig. 218.1). Por el contrario, la incidencia de la enfermedad en Irlanda en 1999 era de más de 12 casos por cada 100.000 personas, y se han descrito valores de incidencia de 1.000 por cada 100.000 personas durante epidemias en el África subsahariana. Se ha detectado enfermedad producida por clones hiperendémicos dominantes en la última década en Oregón, EE.UU.; Quebec, Canadá; en toda Nueva Zelanda; y en Normandía, Francia. Los datos de laboratorio infraestiman las tasas de incidencia de enfermedad meningocócica, porque en el 50% de los casos no se confirma

mediante cultivo, especialmente allí donde se recomiendan los antibióticos prehospitalarios en los casos sospechosos. En Reino Unido se utilizan sistemáticamente métodos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el diagnóstico de los casos sospechosos, lo que aumenta al doble el número de casos confirmados.

La mayor incidencia de enfermedad meningocócica se da en los lactantes de menos de 1 año de edad, posiblemente como consecuencia de la *inexperiencia inmunitaria* (los anticuerpos que reconocen los抗ígenos meningocócicos se adquieren de forma natural al final de la infancia), la inmadurez de las vías alternativa y de la lectina del complemento y, tal vez, la escasa respuesta que generan los lactantes a los polisacáridos bacterianos. En ausencia de vacunación, las tasas de incidencia disminuyen durante toda la infancia, aparte de un pico de enfermedad en adolescentes y adultos jóvenes, que puede relacionarse con una mayor oportunidad de exposición por actividades sociales.

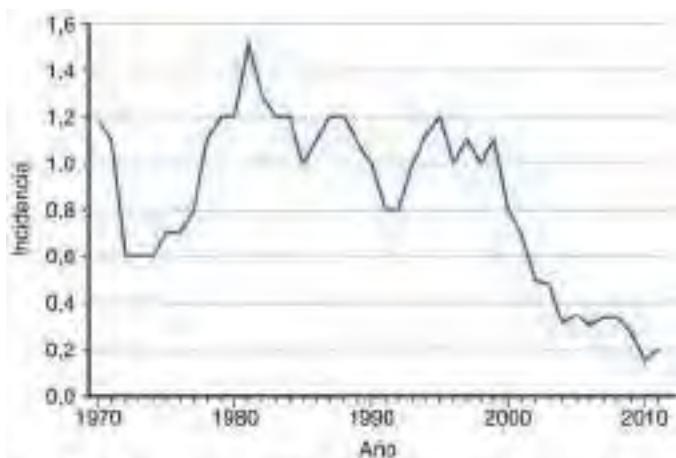
En EE.UU., la mayoría de los casos de enfermedad en el primer año de vida están causados por cepas del **grupo capsular B**. Después del primer año de edad, un 85% de los casos se distribuye aproximadamente por igual entre las cepas de los grupos capsulares B y C, y el resto se debe al **grupo Y**. En la mayoría de los otros países industrializados predominan las cepas del grupo capsular B en todas las edades, en parte por la introducción de la vacunación rutinaria con la vacuna conjugada meningocócica del **grupo capsular C** en los lactantes y en los niños que comienzan a andar. Por razones que no están claras, en niños, la enfermedad causada por cepas del grupo Y fue infrecuente en EE.UU. antes de la década de 1990, y luego empezó a subir. Las tasas por este grupo capsular también han aumentado en otros países, pero están descendiendo en EE.UU. La enfermedad causada por el grupo capsular W ha aumentado en Reino Unido como resultado de un clon hiperinvasivo, que parece haberse originado en Latinoamérica.

Durante la primera y la segunda guerra mundial se dieron grandes epidemias tanto en Europa como en EE.UU., pero desde los años noventa, casi todos los casos causados por **grupo capsular A** se han dado en Europa del Este, Rusia y países en desarrollo. La incidencia más elevada de enfermedad por grupo capsular A se ha dado en una banda de África subsahariana llamada «cinturón de la meningitis», con una endemidad anual de 10-25 casos por 100.000 habitantes. Durante más de un siglo, esta región ha experimentado epidemias de grupo capsular A cada 7-10 años, con tasa anual de hasta 1.000 por 100.000 habitantes. Los casos empiezan típicamente durante la estación seca en la región subsahariana, posiblemente relacionados con daño y lesión de la mucosa nasofaringea, y ceden en la estación de lluvias, aunque pueden resurgir en la siguiente estación seca. La incidencia de enfermedad meningocócica por grupo capsular A está decreciendo en esta región como resultado de la implementación de campañas de vacunación masiva contra las cepas con polisacárido A. Sin embargo, la enfermedad meningocócica endémica y epidémica en esta región está causada también por cepas de los grupos capsulares C, W y X. Las cepas de los **grupos capsulares A y X** son causas infrecuentes de enfermedad en otras regiones del mundo, aunque las cepas de los serogrupos A y W se han asociado con brotes en peregrinos que vuelven del Hajj.

## PATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA

La colonización de la nasofaringe por *N. meningitidis* es el primer paso tanto en el estado de portador como en la enfermedad invasiva. La enfermedad habitualmente se produce 1-14 días después del contacto con el patógeno. El contacto inicial de los meningococos con las células epiteliales del huésped está mediado por fimbrias, que pueden interactuar con la molécula CD46 o con una integrina del huésped. Después, la adhesión estrecha está mediada por la unión de Opa y Opc a los receptores de la molécula de adhesión celular del antígeno carcinoembrionario (ACE) y las integrinas, respectivamente. A la posterior interiorización de los meningococos por las células epiteliales le sigue la transcitosis hacia los tejidos basolaterales y la disseminación hacia el torrente sanguíneo. La proteasa de la inmunoglobulina A, segregada por las bacterias invasoras degradada la IgA secretora de la superficie mucosa, lo que permite evitar este mecanismo de defensa de primera línea del huésped.

Una vez en el torrente sanguíneo, los meningococos se multiplican rápidamente hasta cifras elevadas para producir septicemia (**meningococcemia**). Los pacientes con mayor cantidad de bacterias tienen un deterioro clínico más rápido y un periodo más prolongado de hospitalización, además de mayor riesgo de muerte y de secuelas permanentes. La resistencia a la lisis mediada por el complemento y la fagocitosis está, a su vez, mediada en gran parte por la cápsula de polisacárido y por el **lipopolisacárido (LPS)**. Las vesículas de la membrana externa liberadas desde la superficie del microorganismo contienen LPS, proteínas de la membrana externa, proteínas periplasmáticas y fosfolípidos, y tienen una función importante en la cadena inflamatoria que produce enfermedad grave.



Fuente: CDC, datos inéditos, National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDSS) for 1970-1996 y sistema Active Bacterial Core surveillance (ABCs) para 1997-2011.

\* Por cada 100.000 personas.

† Los casos del sistema ABCs fueron menores que los casos notificados al sistema NNDSS, y podrían no ser representativos.

**Fig. 218.1** Incidencia de enfermedad meningocócica por año. EE.UU., 1970-2011. (De Cohn AC, MacNeil JR, Clark TA, et al; Centers for Disease Control and Prevention: Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, MMWR Recomm Rep 62[RR-2]:1-28, 2013.)

Una parte del daño tisular está causado por los mecanismos inmunitarios del huésped que son activados por los componentes meningocócicos, en particular el LPS. Durante la enfermedad invasiva, el LPS se une a una proteína plasmática circulante, conocida como proteína de unión al LPS. El complejo del receptor del huésped para el LPS está formado por el receptor tipo Toll (TLR) 4, CD14 y la proteína de diferenciación mieloide 2. La unión del LPS al receptor tipo Toll 4, que está activado en los leucocitos circulantes durante la septicemia, lleva a la activación de diversos tipos celulares. Se produce una reacción inflamatoria intensa por la secreción de citocinas proinflamatorias, como factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , interleucina (IL) 1 $\beta$ , IL-6, IL-8 y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, cuyas concentraciones están relacionadas estrechamente con las concentraciones plasmáticas de LPS. Las principales citocinas antiinflamatorias IL-1Ra, IL-2, IL-4 e IL-12 y el factor transformador del crecimiento  $\beta$  están presentes a concentraciones muy bajas. Se han observado concentraciones tanto altas como bajas de IL-10 y de interferón  $\gamma$ .

Los fenómenos fisiopatológicos que se producen durante la septicemia meningocócica se relacionan principalmente con la lesión microvascular, que produce mayor permeabilidad vascular y síndrome de fuga capilar, vasoconstricción y vasodilatación patológicas, coagulación intravascular diseminada (CID) y disfunción miocárdica intensa. El aumento de la permeabilidad vascular puede producir una llamativa pérdida de líquido con hipovolemia grave. El **síndrome de fuga capilar**, con o sin reposición intensiva de líquidos (que es esencial en los casos graves), produce edema pulmonar e insuficiencia respiratoria. La vasoconstricción inicial es un mecanismo compensador en respuesta a la hipovolemia y produce las manifestaciones clínicas de palidez y extremidades frías. Después de la reposición de líquido, algunos pacientes tienen **shock caliente**, es decir, vasodilatación intensa con pulsos de rebote y extremidades calientes, a pesar de la hipotensión y la acidosis metabólica persistentes. Durante la septicemia meningocócica, hay disfunción de prácticamente todos los mecanismos antitrombóticos, lo que lleva a un estado procoagulante con CID. Todos estos factores contribuyen al deterioro del funcionamiento miocárdico, aunque también hay un efecto negativo directo de las citocinas sobre la contractilidad miocárdica, que probablemente esté mediado principalmente por la IL-6. En la septicemia grave, es frecuente que haya hipoxia, acidosis, hipoglucemia, hipopotasemia, hipocalcemia e hipofosfatemia, factores que reducen aún más el funcionamiento cardiaco. Algunos pacientes se hacen refractarios a los efectos inotropos positivos de las catecolaminas y precisan niveles elevados de soporte con inotropos durante su tratamiento en cuidados intensivos. Estos procesos causan un deterioro del flujo sanguíneo microvascular en todo el cuerpo y, en último término, producen **fallo multiorgánico**, que es responsable de buena parte de la mortalidad.

Después de la invasión de la circulación, los meningococos también pueden atravesar la barrera hematoencefálica y entrar en el líquido cefalorraquídeo (LCR), fenómeno facilitado por las fimbrias y, posiblemente, por Opc. Una vez ahí, las bacterias siguen proliferando, y el LPS y otros productos de la membrana externa pueden estimular una cadena proinflamatoria similar a la que se observa en la sangre, la cual lleva a la activación de moléculas de adhesión específicas y a la atracción de leucocitos hacia el LCR. El daño del sistema nervioso central se produce directamente por la inflamación meníngea e, indirectamente, por el colapso circulatorio, y se asocia a una elevada incidencia de secuelas neurológicas en los pacientes afectados. Se puede producir la muerte por edema cerebral, que da lugar a un **aumento de la presión intracranal (PIC)**, con herniación cerebral o cerebelosa.

## Inmunidad

Hay una correlación inversa entre la incidencia de la enfermedad y la prevalencia de **anticuerpos bactericidas séricos (ABS)** dependientes del complemento. La concentración de ABS es máxima en el momento del nacimiento y en adultos, y mínima en niños entre los 6 meses y los 2 años de edad, cuando se produce la máxima incidencia de la enfermedad. Estos anticuerpos frente a los meningococos están provocados de manera natural por el estado de portador asintomático de cepas patogénicas y no patogénicas de *Neisseria*, y por el estado de portador de especies relacionadas antigenéticamente, como *Neisseria lactamica* y otras bacterias gramnegativas antigenéticamente relacionadas. Se ha descrito una relación similar para los grupos capsulares A, B y C. Los ensayos con vacunas respaldan estos hallazgos anteriores. Para la vacuna conjugada contra los meningococos del grupo capsular C, un título de ABS igual o mayor de 1:8 se correlacionó intensamente con la eficacia de la vacuna después de su autorización. Para la enfermedad por el grupo capsular B, los datos son menos claros, aunque la proporción de receptores de la vacuna contra el grupo capsular B con aumentos de 4 veces o más del título de ABS después de la vacunación, o con títulos de ABS iguales o mayores de 1:4, se ha correlacionado con la eficacia clínica en los ensayos de vacunas contra las vesículas de la membrana externa. Por tanto, actualmente se utilizan

estos valores de corte para la autorización por parte de las autoridades de registro de las nuevas vacunas antimeningocócicas. La estrecha asociación entre riesgo de enfermedad y variación genética en humanos en el factor H del complemento apoya aún más la importancia de la protección contra la enfermedad conferida por el complemento.

Cada vez hay más datos de que otros mecanismos distintos a los anticuerpos bactericidas dependientes del complemento son importantes determinantes de la protección frente a la enfermedad meningocócica. En personas con deficiencia del complemento, la enfermedad tiene una distribución etaria diferente y manifestaciones clínicas de menor gravedad y, a menudo, están implicados grupos capsulares poco habituales. En particular, la deficiencia del complemento no parece relacionarse de forma importante con mayor riesgo de enfermedad por el grupo capsular B. Los marcadores indirectos alternativos de protección incluyen el ensayo opsonofagocítico y la avidez de los anticuerpos, pero no se han realizado estudios en los que se haya intentado relacionar estas pruebas de laboratorio con la eficacia de la vacuna o, incluso, con la protección en la población, como si se ha visto con los ABS.

## Factores del huésped

La susceptibilidad del huésped se relaciona claramente con la edad, tal y como se ha descrito antes, lo que indica que la reactividad inmunitaria y/o la falta de contacto con el antígeno durante la lactancia y la primera infancia son importantes determinantes del riesgo. El **complemento** es un factor fundamental que protege frente a la enfermedad meningocócica. Las personas con deficiencias hereditarias de properdina, factor D o componentes terminales del complemento tienen un riesgo hasta 1.000 veces superior de desarrollar enfermedad meningocócica que las personas sin deficiencias del complemento. El riesgo de enfermedad meningocócica está aumentado también en pacientes con deficiencias del complemento adquiridas asociadas con enfermedades como el síndrome nefrótico, el lupus eritematoso sistémico (LES) y la insuficiencia hepática, y también en pacientes tratados con eculizumab, un anticuerpo monoclonal contra la proteína del complemento C5.

Entre las personas con deficiencias del complemento, la enfermedad meningocócica es más prevalente durante la parte final de la infancia y la adolescencia, cuando las tasas de portador son mayores que en los niños menores de 10 años; las infecciones meningocócicas pueden ser recurrentes en estos pacientes. Aunque la enfermedad meningocócica, en ocasiones, puede ser abrumadora en pacientes con deficiencias en los componentes tardíos del complemento, los casos se describen más típicamente como menos graves que en las personas sin deficiencias del complemento (la excepción es la deficiencia de properdina), lo que quizás refleja el hecho de que estos casos están causados con frecuencia por grupos capsulares inhabituales. En un estudio, la tercera parte de los pacientes con enfermedad meningocócica producida por los grupos capsulares X, Y y W tenían una deficiencia del complemento. Aunque protegen frente a la infección temprana, una extensa activación del complemento y la bacteriolisis pueden contribuir a la patogenia de enfermedad grave, una vez que se ha producido la invasión bacteriana.

El cociente de riesgo de enfermedad meningocócica entre hermanos es similar al de otras enfermedades en las que la susceptibilidad tiene una herencia poligénica, y actualmente se ha identificado un gran número de factores genéticos del huésped que afectan a la susceptibilidad a la enfermedad meningocócica o a la gravedad de la enfermedad. Las moléculas implicadas incluyen proteínas de las superficies epiteliales, la cascada del complemento, receptores de reconocimiento de patrones, factores de coagulación o mediadores inflamatorios. Las deficiencias de las vías del complemento se asocian de forma constante a mayor riesgo de enfermedad meningocócica, de forma que se ha visto que polimorfismos específicos de la lectina de unión a la manosa y del factor H se asocian a susceptibilidad a la enfermedad. En un estudio de asociación pangenómica de 7.522 personas europeas, se identificaron polimorfismos mononucleotídicos (PMN) de genes que codifican el factor del complemento H (*CFH*) y la proteína 3 relacionada con CFH (*CFHR3*), que se asociaron a la susceptibilidad del huésped a la enfermedad meningocócica. Se sabe que la bacteriolisis mediada por el complemento es muy importante en la protección frente a la enfermedad meningocócica, lo que confiere plausibilidad biológica a estas asociaciones. En particular, el factor H se une a varias proteínas de unión que se expresan en la superficie bacteriana e inhibe la activación del complemento, permitiendo que el microorganismo escape a las respuestas del huésped.

En lo relativo a la gravedad de la enfermedad, en un metaanálisis de datos de estudios de menor tamaño se encontró que los PMN de genes que codifican el inhibidor del activador del plasminógeno 1 (*SERPINE1*), el antagonista del receptor de la IL-1 (*IL1RN*) e IL-1 $\beta$  (*IL1B*) se asocian a mayor mortalidad por la enfermedad meningocócica, reflejando los cambios fisiopatológicos conocidos que se producen durante la enfermedad invasiva.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La forma más frecuente de infección meningocócica es el estado de portador asintomático del microorganismo en la nasofaringe. En los infrecuentes casos en los que se produce enfermedad invasiva, el espectro clínico de la enfermedad meningocócica varía ampliamente, aunque la mayor proporción de los casos presenta meningitis meningocócica (30-50% de los casos). Otros cuadros clínicos reconocidos son bacteriemia sin septicemia, septicemia meningocócica con o sin meningitis, neumonía, meningococcemia crónica y bacteriemia oculta. Se conocen bien las infecciones focales en varias localizaciones (p. ej., miocardio, articulaciones, pericardio, hueso, ojo, peritoneo, senos paranasales y oído medio), y todas ellas pueden progresar a enfermedad diseminada. También puede producirse uretritis, cervicitis, vulvovaginitis, orquitis y proctitis.

La **septicemia meningocócica aguda** no se puede distinguir de otras infecciones víricas o bacterianas en fases tempranas después del inicio de los síntomas (tabla 218.1). Los síntomas tempranos habituales, aunque inespecíficos, incluyen fiebre, irritabilidad, letargo, síntomas respiratorios, rechazo de la bebida y vómitos. Con menos frecuencia hay diarrea, faringitis y escalofríos o temblores. Se puede observar un exantema maculopapuloso fino, indistinguible de los exantemas que se observan en algunas infecciones víricas, en alrededor del 10% de los casos, al inicio de la infección (fig. 218.2). Puede producirse dolor de las extremidades, mialgias y negativa a caminar, y son los síntomas principales en el 7% de los casos en los que, en principio, no se sospecha clínicamente. A medida que avanza la enfermedad, la frialdad de manos o pies y una coloración cutánea anómala pueden ser signos importantes; el tiempo de llenado capilar se prolonga y aparece un exantema que no se blanquea con la presión o un exantema petequial en más del 80% de los casos. En los casos de septicemia meningocócica fulminante, la enfermedad progresará con rapidez, en cuestión de horas, desde fiebre con signos inespecíficos hasta *shock* séptico, que se caracteriza por petequias y púrpura llamativas (**púrpura fulminante**), con perfusión periférica inadecuada, taquicardia (para compensar la reducción del volumen sanguíneo debido a la fuga capilar), aumento de la frecuencia respiratoria (para compensar el edema pulmonar), hipotensión (un signo tardío de *shock* en niños pequeños), confusión y coma (por la disminución de la perfusión cerebral). Puede producirse coagulopatía, trastornos electrolíticos (especialmente hipopotasemia), acidosis, hemorragia suprarrenal, insuficiencia renal e insuficiencia miocárdica (fig. 218.3). Se puede acompañar o no de meningitis.

La **meningitis meningocócica** es indistinguible de otras meningitis debidas a otras bacterias. Predominan los síntomas y los signos inespecíficos (v. tabla 218.1), como fiebre y cefalea, especialmente en niños pequeños y en fases tempranas de la enfermedad. Los niños menores de 5 años raras veces refieren cefalea. Pueden aparecer síntomas más específicos como fotofobia, rigidez de nuca, protrusión de la fontanela y signos clínicos de irritación meníngea, aunque son poco frecuentes en lactantes. En los pacientes con meningitis meningocócica, las convulsiones y otros signos neurológicos focales son menos frecuentes que en los pacientes con meningitis causada por *Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae* tipo b. Puede haber un cuadro parecido a una meningoencefalitis, que se asocia a edema rápidamente progresivo y muerte por elevación de la PIC, y que puede ser más habitual en la infección por el grupo capsular A.

La **bacteriemia meningocócica oculta** se manifiesta como fiebre, con o sin síntomas asociados que sugieren una infección vírica leve. Puede

producirse desaparición de la bacteriemia sin antibióticos, aunque una bacteriemia mantenida produce meningitis aproximadamente en el 60% de los casos, e infecciones en tejidos distantes.

La **meningococcemia crónica** es menos frecuente y se caracteriza por la presencia de fiebre, aspecto no tóxico, artralgias, cefalea, esplenomegalia y un exantema maculopapuloso o petequial (fig. 218.4). Los síntomas son intermitentes. La duración media de la enfermedad es de 6-8 semanas. Los resultados de los hemocultivos suelen ser positivos, pero los cultivos pueden ser inicialmente negativos. La meningococcemia crónica puede resolverse de modo espontáneo, pero en los casos no tratados puede desarrollarse meningitis. Algunos casos se han asociado a deficiencia del complemento y otros a tratamiento con sulfonamidas. En un trabajo se indica que hasta el 47% de los aislados de pacientes con meningococcemia crónica (en comparación con menos del 10% en los casos agudos) tienen una mutación del gen *lpxL1*, que da lugar a menor respuesta inflamatoria y una evolución más leve de la infección.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico inicial de la enfermedad meningocócica se debe hacer por la valoración clínica para evitar el retraso en la administración de un tratamiento adecuado. Los hallazgos de laboratorio son variables y pueden incluir leucocitopenia o leucocitosis, muchas veces con aumento del porcentaje de neutrófilos y cayados; anemia; trombocitopenia; proteinuria y hematuria. Puede haber elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y de la proteína C reactiva (CRP), aunque en pacientes con enfermedad de inicio rápido estos valores pueden estar dentro de los límites normales en la primera consulta. Por el contrario, la elevación de la CRP en presencia



**Fig. 218.3 A, Exantema purpúrico en un niño de 3 años de edad con meningococcemia. B, Púrpura fulminante en un niño de 11 meses de edad con meningococcemia. (De Thompson ED, Herzog KD: Fever and rash. En Zaoutis L, Chiang V, editors: Comprehensive pediatric hospital medicine, Philadelphia, 2007, Mosby, Figs 62-6 y 62-7.)**



**Tabla 218.1**

Prevalencia de síntomas y signos en niños y jóvenes con septicemia meningocócica, enfermedad meningocócica y meningitis bacteriana

SÍNTOMA O SIGNO	INTERVALO DE PREVALENCIA (NÚMERO DE ESTUDIOS)		
	Meningitis bacteriana	Enfermedad meningocócica	Septicemia meningocócica
Fiebre	66-97% (10)	58-97% (7)	98% (1)
Náuseas o vómitos	18-70% (10)	44-76% (6)	64% (1)
Exantema	9-62% (6)	59-100% (9)	70% (1)
Cefalea	3-59% (7)	16-49% (5)	40% (1)
Letargo	13-87% (6)	36-65% (3)	59% (1)
Tos	NP (0)	15-27% (2)	33% (1)
Irritabilidad o inquietud	21-79% (8)	36-67% (3)	32% (1)
Rinorrea	NP (0)	24% (1)	31% (1)
Dolor muscular o articular	23% (1)	7-65% (3)	30% (1)
Negativa a comer o beber	26-76% (4)	13-60% (3)	27% (1)
Alteración del estado mental*	26-93% (6)	45-81% (3)	NP (0)
Rigidez cervical	13-74% (13)	5-71% (6)	NP (0)
Disminución del nivel de conciencia	60-87% (4)	10-72% (2)	NP (0)
Inconsciencia	4-18% (4)	NP (0)	NP (0)
Escalofríos o tiritona	NP (0)	39% (1)	NP (0)
Fotofobia	5-16% (2)	2-31% (5)	NP (0)
Síntomas respiratorios	25-49% (4)	16-23% (2)	NP (0)
Dificultad respiratoria	13-34% (4)	11% (1)	NP (0)
Frialdad de manos o pies	NP (0)	43% (1)	NP (0)
Shock	8-16% (2)	27-29% (2)	NP (0)
Convulsiones	14-38% (12)	7-17% (3)	NP (0)
Diarrea	21-29% (2)	7-9% (2)	NP (0)
Dolor o distensión abdominal	17% (1)	4% (1)	NP (0)
Dolor en las piernas	NP (0)	11-37% (2)	NP (0)
Sed	NP (0)	8% (1)	NP (0)
Dolor de garganta, coriza o faringitis	18% (1)	24% (1)	NP (0)
Aspecto de gravedad	NP (0)	79% (1)	NP (0)
Tiempo de relleno capilar 2 s	NP (0)	83% (1)	NP (0)
Hipotensión	NP (0)	28% (1)	NP (0)
Color cutáneo anómalo	NP (0)	19% (1)	NP (0)
Protrusión de la fontanela†	13-45% (4)	NP (0)	NP (0)
Infección ótica o infecciones ótica, nasal y faríngea‡	18-49% (5)	NP (0)	NP (0)
Infección torácica	14% (1)	NP (0)	NP (0)
Signo de Brudzinski	11-66% (2)	NP (0)	NP (0)
Signo de Kernig	10-53% (3)	NP (0)	NP (0)
Pupilas anormales	10% (1)	NP (0)	NP (0)
Afectación de pares craneales	4% (1)	NP (0)	NP (0)
Estado tóxico o moribundo	3-49% (2)	NP (0)	NP (0)
Rigidez de espalda	46% (1)	NP (0)	NP (0)
Paresia	6% (1)	NP (0)	NP (0)
Defecto neurológico focal	6-47% (3)	NP (0)	NP (0)

La clasificación de los trastornos presentados en la tabla refleja terminología utilizada en las pruebas.

\*Se incluye confusión, trastorno confusional agudo y somnolencia.

†Los intervalos de edad en los cuatro estudios son 0-14 años, 0-2 años, 0-12 meses y 0-13 semanas.

‡En un estudio se indicó el número de niños y jóvenes con infecciones de oído, nariz y faringe; en los otros cuatro estudios se señaló únicamente el número de infecciones de oído.

NP, no procede.

Modificada de National Collaborating Center for Women's and Children's Health (UK): Bacterial meningitis and meningococcal septicaemia: management of bacterial meningitis and meningococcal septicaemia in children and young people younger than 16 years in primary and secondary care. NICE clinical guidelines, No. 102. London, 2010, RCOG Press.

de fiebre y petequias hace que el diagnóstico sea probable. En pacientes con septicemia meningocócica suele haber hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia, hipoglucemia y acidosis metabólica, muchas veces con elevación de la concentración de lactato. Los pacientes con coagulopatía tienen disminución de las concentraciones séricas de protrombina y fibrinógeno y prolongación de los tiempos de coagulación.

La confirmación del diagnóstico de enfermedad meningocócica se establece por el aislamiento de *N. meningitidis* de cualquier fluido corporal que normalmente sea estéril, como la sangre, el LCR o el líquido sinovial. Los meningococos se pueden identificar en una preparación de tinción de Gram o en el cultivo de lesiones cutáneas petequiales o purpúricas, aunque raras veces se realiza esta técnica; en ocasiones se observan en la tinción de Gram de la capa leucocitaria de una muestra de sangre centrifugada. Aunque el hemocultivo puede ser positivo en más de dos tercios de los casos antes del uso de antibióticos, los resultados de los cultivos, con frecuencia, son negativos si el paciente ha sido tratado con antibióticos antes de la recogida de la muestra para cultivo; los datos indican que el cultivo es positivo en menos del 50%. El aislamiento del microorganismo de la nasofaringe no es diagnóstico de enfermedad invasiva, porque el microorganismo es un comensal habitual.

La PCR con cebadores específicos de genes meningocócicos (p. ej., *ctrA*) tiene valores elevados de sensibilidad y especificidad para la detección de meningococos utilizando muestras de sangre entera, y ha elevado la confirmación de los casos sospechosos en más del 40% en Reino Unido.

La punción lumbar se debe realizar para determinar el diagnóstico de meningitis meningocócica en los pacientes que no tengan contraindicaciones (como presencia de shock séptico, coagulopatía, trombocitopenia, dificultad respiratoria, convulsiones, elevación de la PIC o infección local). En pacientes con meningitis meningocócica, las características celulares y químicas del LCR son las de la meningitis bacteriana aguda; aparecen diplococos gramnegativos en la tinción de Gram hasta en el 75% de los casos. Los resultados del cultivo del LCR pueden ser positivos en pacientes con meningococcemia en ausencia de pleocitosis del LCR o datos clínicos de meningitis; a la inversa, en ocasiones se dan resultados negativos en los cultivos de muestras de LCR positivas en la tinción de Gram. En las preparaciones de tinción de Gram, los neumococos muy decolorados pueden ser interpretados de modo erróneo como meningococos, por lo que el tratamiento empírico no debe reducirse a infección por *N. meningitidis* a tenor de los hallazgos de la tinción de Gram solamente.

La detección de antígenos polisacáridos capsulares en el LCR con aglutinación rápida en látex apoya el diagnóstico en los casos con clínica compatible con el diagnóstico de enfermedad meningocócica, pero las pruebas no se han realizado adecuadamente en la práctica clínica (baja sensibilidad y reacciones cruzadas del grupo capsular B con el antígeno K1 de *Escherichia coli*), y han sido sustituidas por métodos de diagnóstico molecular. El estudio del antígeno en orina no es sensible y no se debe utilizar. Están en fase de desarrollo varios análisis basados en la PCR para la detección de meningococos

en sangre y LCR, y análisis por PCR multiplex que detectan varias especies bacterianas asociadas con meningitis, incluido el meningococo, y se utilizan en algunos laboratorios.

### Diagnóstico diferencial

La enfermedad meningocócica puede presentarse de forma similar a la septicemia o la meningitis causadas por muchas otras bacterias gramnegativas, *S. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* o estreptococos del grupo A; a la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, la ehrlichiosis o el tifus epidémico, y a la endocarditis bacteriana. Se debe descartar una meningoencefalitis de origen vírico o de otra etiología infecciosa.

En las infecciones víricas (enterovirus, virus gripales y otros virus respiratorios, sarampión, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus y parvovirus) son comunes los exantemas petequiales, y se pueden confundir con la enfermedad meningocócica. También se observan exantemas petequiales o purpúricos en la deficiencia de proteína C o S, los trastornos plaquetarios (como púrpura trombocitopénica idiopática), la púrpura de Henoch-Schönlein, los trastornos del tejido conjuntivo, los exantemas medicamentosos y los traumatismos, incluidas las lesiones no accidentales. Los exantemas maculopapulosos no petequiales que desaparecen con la presión y que se observan en algunos casos de enfermedad meningocócica, especialmente en fases tempranas de la evolución, pueden ser confundidos al principio con un exantema de origen vírico.

## TRATAMIENTO

### Antibióticos

Debe comenzarse el tratamiento antimicrobiano empírico inmediatamente después de que se sospeche el diagnóstico de infección meningocócica invasiva y de que se hayan obtenido muestras para cultivos, utilizando una **cefalosporina de tercera generación** para cubrir los patógenos bacterianos más probables hasta que se haya confirmado el diagnóstico. En las regiones con una elevada incidencia de *S. pneumoniae* resistente a β-lactámicos, se recomienda la adición empírica de **vancomicina** intravenosa (i.v.) (v. cap. 621.1) mientras se espera el resultado de las pruebas de identificación y sensibilidad bacterianas, aunque no es necesario en otras situaciones en las que la resistencia de los neumococos a las cefalosporinas es muy infrecuente (en estas situaciones se debe realizar una evaluación del riesgo de forma individualizada). Cuando ya se haya confirmado en el laboratorio el diagnóstico de enfermedad meningocócica sensible a β-lactámicos, algunos autores recomiendan cambiar a penicilina; sin embargo, aunque no hay datos de que la supervivencia sea diferente, hay datos escasos de un estudio que indican que, en la púrpura meningocócica, las lesiones cutáneas necróticas son menos frecuentes en niños tratados con ceftriaxona que en los que reciben penicilina. Además, puede ser coste-efectivo utilizar una dosis única diaria de ceftriaxona para el tratamiento de niños pequeños, y esta es la práctica recomendada actualmente en Reino Unido (tabla 218.2). No se han realizado

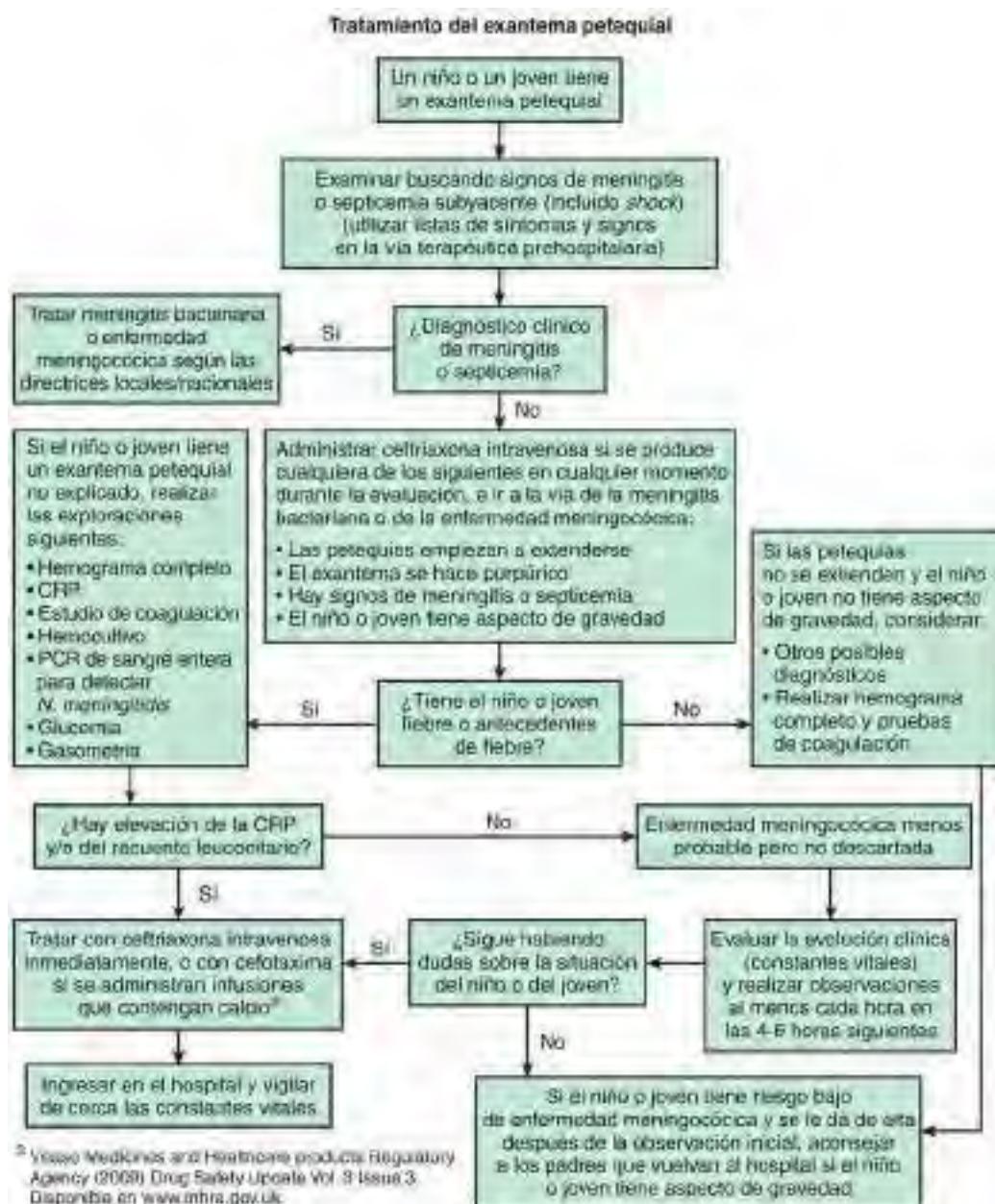
**Tabla 218.2** Tratamiento de las infecciones invasivas por *Neisseria meningitidis*

FÁRMACO	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	DOSIS	INTERVALO ENTRE DOSIS (h)	DOSIS MÁXIMA DIARIA	NOTAS
Penicilina G	i.m. o i.v.	300.000 U/kg/día	4-6	12-24 millones de U	No elimina el estado de portador y es necesaria la «profilaxis» al final del tratamiento
Ampicilina	i.m. o i.v.	200-400 mg/kg/día	6	6-12 g	No elimina el estado de portador y es necesaria la «profilaxis» al final del tratamiento
Cefotaxima Ceftriaxona	i.m. o i.v. i.m. o i.v.	200-300 mg/kg/día 100 mg/kg/día	6-8 12-24	8-12 g 2-4 g	Recomendada en recién nacidos Tratamiento preferido en administración una o dos veces al día, puede reducir las complicaciones cutáneas
<b>TRATAMIENTO ALTERNATIVO CUANDO EXISTE ALERGIA GRAVE A LOS ANTIBIÓTICOS β-LACTÁMICOS</b>					
Cloranfenicol*	i.v.	50-100 mg/kg/día	6	2-4 g	
Meropenem†	i.v.	60-120 mg/kg/día	8	1,5-6 g	

\*Vigilar las concentraciones en sangre para evitar toxicidad.

†La incidencia de reactividad cruzada en adultos alérgicos a la penicilina es del 2-3%.

i.m., intramuscular; i.v., intravenoso.



**Fig. 218.5** Algoritmo de tratamiento del exantema petequial. CRP, proteína C reactiva; PCR, reacción en cadena de la polimerasa. (De National Collaborating Center for Women's and Children's Health (UK): *Bacterial meningitis and meningococcal septicaemia: management of bacterial meningitis and meningococcal septicaemia in children and young people younger than 16 years in primary and secondary care*. NICE clinical guidelines, No. 102. London, 2010, RCOG Press.)

estudios adecuados para investigar la duración óptima del tratamiento en niños, aunque suele mantenerse 5-7 días.

El tratamiento precoz de las infecciones meningocócicas puede prevenir la aparición de secuelas graves, aunque, con frecuencia, es difícil un diagnóstico precoz en ausencia de hallazgos cutáneos de tipo petequial o purpúrico. En niños que consultan con exantemas petequiales, el 1-10% puede tener enfermedad meningocócica subyacente, y se han establecido protocolos para asegurarse de que se identifique a estos pacientes sin exponer a un tratamiento antibiótico parenteral innecesario a más del 90% de los casos sin enfermedad meningocócica (fig. 218.5).

Se han detectado cepas de *N. meningitidis* con disminución de la sensibilidad a la penicilina (concentración mínima inhibitoria de penicilina de 0,1-1 mg/ml) en Europa, África, Canadá y EE.UU. (4% de los aislados en 2006). Se cree que la menor sensibilidad a la penicilina se debe, en parte, a alteraciones de la proteína de unión a penicilina 2, y no parece que afecte de modo adverso a la respuesta al tratamiento. En Francia se han descrito aislados con sensibilidad reducida a las cefalosporinas de tercera generación, pero el nivel de pérdida de sensibilidad no parece que afectará a los resultados terapéuticos cuando se usen estos antibióticos como tratamiento.

### Tratamiento de soporte

A la mayoría de los niños con enfermedad meningocócica se les puede tratar con antibióticos y medidas de soporte sencillas, con las que mejoraran rápidamente. Sin embargo, con una tasa de mortalidad total del 5-10%, la prioridad en el inicio del tratamiento de los niños que consultan con enfermedad meningocócica es la identificación de las características potencialmente mortales de la enfermedad: *shock* y elevación de la PIC. El retraso en el inicio del tratamiento de soporte se asocia a mala evolución y, por ello, se han establecido protocolos para ayudar a los médicos en un abordaje escalonado (<http://www.meningitis.org>). En todos los niños que consultan con enfermedad meningocócica se debe evaluar la vía respiratoria, ya que podría estar en riesgo como consecuencia de la disminución del nivel de conciencia (aumento de la PIC en la meningitis o perfusión cerebral baja en el *shock*). En los pacientes con septicemia meningocócica, se debe administrar oxígeno suplementario para tratar la hipoxia, que se debe a edema pulmonar (por la fuga capilar), y algunos pacientes necesitarán intubación endotraqueal. En la hipovolemia, hace falta tanto reposición de volumen como soporte con inótopos para mantener el gasto cardiaco. Como la reposición continua de líquidos puede producir edema pulmonar, en el paciente que se mantenga

en estado de *shock* compensado después de una reposición de 40 ml/kg de líquidos se debe iniciar la intubación endotraqueal con ventilación para mejorar la oxigenación y reducir el trabajo de la respiración. En la septicemia meningocócica son frecuentes las alteraciones bioquímicas y hematológicas, y los protocolos recomiendan la anticipación, la evaluación y la corrección de las alteraciones de la glucosa, el potasio, el calcio, el magnesio, el fosfato, los factores de la coagulación y la anemia.

A los niños con meningitis meningocócica se les debe tratar de manera cauta con líquidos de mantenimiento (no se recomienda la restricción de líquidos y puede ser perjudicial), y en los que tengan elevación de la PIC se debe prestar mucha atención a las maniobras para mantener la perfusión cerebral. Si hay *shock* asociado a aumento de la PIC, el *shock* se debe corregir cuidadosamente para asegurar el mantenimiento de la presión de perfusión cerebral.

Se han intentado muchos tratamientos complementarios en pacientes con septicemia meningocócica grave, aunque se han realizado ensayos aleatorizados y controlados (EAC) de pocos de ellos. No hay datos suficientes que permitan recomendar el uso de anticoagulantes o fibrinolíticos, oxigenación con membrana extracorpórea, plasmaféresis u oxígeno hiperbárico. En ensayos clínicos bien diseñados, un anticuerpo dirigido contra la endotoxina (HA1A) no produjo ninguna mejoría en niños con enfermedad meningocócica y, aunque inicialmente fue prometedora en la septicemia del adulto, la proteína C activada no fue útil en la septicemia pediátrica y se asoció a mayor riesgo de hemorragia. En un ensayo con poca potencia ( criterio de valoración de supervivencia) se estudió una proteína recombinante bactericida que aumentaba la permeabilidad, y se vieron algunos efectos posiblemente beneficiosos en criterios de valoración secundarios (amputaciones, transfusiones, desenlace funcional), por lo que hacen falta estudios adicionales.

Aunque se aceptan los efectos beneficiosos de los **corticoides** como tratamiento complementario en la meningitis bacteriana pediátrica producida por *H. influenzae* de tipo b (Hib), no hay datos pediátricos que demuestren específicamente su utilidad en la meningitis meningocócica. Sin embargo, algunos autores extrapolan datos en animales, la experiencia con el Hib y datos convincentes de la meningitis en adultos, y recomiendan el uso de corticoides como tratamiento complementario en la meningitis meningocócica pediátrica, al mismo tiempo que la primera dosis de antibióticos o poco después. En la septicemia meningocócica no se deben utilizar habitualmente dosis terapéuticas de corticoides. Algunos intensivistas recomiendan el uso de dosis de restitución de corticoides en pacientes con *shock* séptico refractario al tratamiento, porque la septicemia grave producida por el meningococo se asocia a insuficiencia suprarrenal por necrosis o hemorragia suprarrenal (síndrome de Waterhouse-Friderichsen).

## COMPLICACIONES

Durante la fase aguda de la infección se pueden producir diversas complicaciones, como hemorragia suprarrenal, endoftalmitis, artritis, endocarditis, pericarditis, miocarditis, neumonía, absceso pulmonar, peritonitis e infartos renales. Puede producirse insuficiencia renal con necesidad de diálisis por mecanismo prerenal. Durante la infección meningocócica es frecuente la reactivación de una infección latente por el virus del herpes simple.

Puede haber vasculitis por inmunocomplejos con resolución espontánea, habitualmente en los primeros 10 días después del inicio de la enfermedad, y produce diversas manifestaciones como fiebre, exantema, artritis y, raras veces, iritis, pericarditis o carditis. La artritis puede ser monoarticular u oligoarticular; afecta a articulaciones grandes y se asocia a derrames estériles que responden a los antiinflamatorios no esteroideos. Como la mayoría de los pacientes con meningitis meningocócica están afebriles el séptimo día de la estancia hospitalaria, la persistencia o la reaparición de la fiebre después de 5 días de tratamiento antibiótico justifica la evaluación para detectar complicaciones mediadas por inmunocomplejos.

La complicación más frecuente de la septicemia meningocócica aguda grave es el infarto cutáneo focal, que típicamente afecta a las extremidades inferiores y puede producir cicatrices importantes y precisar injerto cutáneo. La necrosis hística distal en la púrpura fulminante puede precisar la amputación (que se debe retrasar para permitir la delimitación de la zona) aproximadamente en el 2% de los supervivientes. La CID generalizada puede originar necrosis avascular de las epífisis y defectos metafisopifisarios que causan alteraciones del crecimiento y deformidades esqueléticas tardías.

La secuela neurológica más frecuente de la meningitis es la hipoacusia, que aparece en un 5-10% de los niños. En los casos más graves, se puede producir una trombosis cerebral, arterial o venosa, que puede desencadenar un infarto cerebral. La meningitis meningocócica rara vez se complica con un derrame o empiema subdural o con un absceso cerebral. Otras secuelas neurológicas infrecuentes son la ataxia, las convulsiones, la ceguera, las parálisis de los pares craneales, la hemiparesia o la tetraparesia, y la hidrocefalia obstructiva (se presenta unas 3-4 semanas después del inicio de la

enfermedad). Con frecuencia se describen complicaciones conductuales y psicosociales de la enfermedad.

## PRONÓSTICO

La mortalidad de la enfermedad meningocócica invasiva es del 5-10%, con claras diferencias relacionadas con la edad del paciente y el genotipo del meningococo. La mayoría de los fallecimientos se producen en las 48 horas siguientes a la hospitalización en niños con meningococcemia. Los factores indicativos de un mal pronóstico en el inicio son hipotermia o fiebre extrema, hipotensión o *shock*, púrpura fulminante, convulsiones, leucopenia, trombocitopenia (incluida CID), acidosis y niveles séricos elevados de endotoxina y de TNF- $\alpha$ . La presencia de petequias de menos de 12 horas de evolución en el momento del ingreso, junto con la ausencia de meningitis y una velocidad de sedimentación globular baja o normal, indican una progresión rápida y fulminante, así como un peor pronóstico.

Como la deficiencia del complemento es poco frecuente después de la infección por el grupo capsular B, es poco probable que la detección selectiva sea útil para detectar los casos producidos por este grupo, aunque algunas autoridades sanitarias recomiendan el cribado. Sin embargo, como la tercera parte o más de los casos de enfermedad están producidos por los grupos X, Y y W asociados aparentemente a deficiencia del complemento, es adecuado realizar pruebas de detección sistemática después de la infección por grupos capsulares distintos al B.

## PREVENCIÓN

### Prevención secundaria

Los contactos cercanos de un paciente con enfermedad meningocócica poseen un riesgo elevado de infección porque estas personas probablemente estén colonizadas por la cepa índice (hiperinvasiva). La profilaxis antibiótica debe ofrecerse tan pronto como sea posible a las personas que han estado expuestas directamente a las secreciones bucales de un paciente, para las cuales el riesgo puede ser 1.000 veces la incidencia de fondo en la población. Esto incluye los contactos en el hogar, los besos y los contactos familiares estrechos de los casos, además de los cuidados de puericultura y los contactos preescolares recientes en EE.UU. Hasta el 30% de los casos se producen en la primera semana, aunque el riesgo persiste hasta 1 año después de la presentación del caso índice. Aunque la profilaxis no es eficaz en la prevención de los casos secundarios, pueden producirse casos coprimarios en los días siguientes a la presentación del caso índice, y se debe evaluar cuidadosamente a los contactos si presentan síntomas. El consejo sobre el tratamiento de los contactos no próximos, como en guarderías, centros de día, escuelas u otras instituciones, varía de unos países a otros, porque el riesgo de un caso secundario en estas situaciones es bajo y la opinión sobre la evaluación del riesgo es variable. La **ceftriaxona** y el **ciprofloxacino** son los fármacos más eficaces para la profilaxis, y este último es el fármaco de elección en algunos pacientes. La **rifampicina** se utiliza mucho, aunque no consigue erradicar la colonización en el 15% de los casos (tabla 218.3). No se recomienda la profilaxis de rutina al personal médico, a menos que haya tenido un contacto estrecho con aerosoles de secreciones respiratorias, como puede ser en las maniobras de reanimación boca a boca, en una intubación o en las maniobras de aspiración, antes o en las 24 horas siguientes al inicio del tratamiento antibiótico del caso índice.

Ni el tratamiento con penicilina ni el tratamiento con ampicilina erradican el estado de portador nasofaringeo, y no se deben utilizar sistemáticamente para la profilaxis. Los pacientes con infección meningocócica tratados únicamente con penicilina o ampicilina tienen, por tanto, riesgo de recurrencia y de transmisión a un contacto cercano, y deben recibir profilaxis antimicrobiana con uno de los fármacos que se señalan en la tabla 218.3 antes de ser dados de alta. Se prefiere utilizar ceftriaxona para tratar el caso índice, en cuyo caso no es necesaria una profilaxis adicional. Se deben observar las precauciones de transmisión de infecciones tipo gotitas en los pacientes hospitalizados durante 24 horas después del comienzo del tratamiento efectivo. Todos los casos de enfermedad meningocócica probables o confirmados deben declararse a los organismos sanitarios competentes, de acuerdo con la legislación nacional o regional.

También se debe vacunar a los contactos cercanos de los casos para reducir aún más el riesgo de infección secundaria, tal y como se describe a continuación.

## Vacunación

Desde la década de 1960 se dispone de *vacunas contra el polisacárido meningocócico* solo, que contienen polisacáridos capsulares de los grupos A + C o de los grupos A, C, W e Y, y se han utilizado para el control de brotes y epidemias y en grupos de alto riesgo. Sin embargo, estas vacunas polisacáridas son poco inmunogénicas en lactantes, no inducen memoria inmunitaria y se asocian a *hiporrespuesta inmunitaria* (reducción de la respuesta a dosis futuras del polisacárido). Las vacunas con polisacárido solo han sido supe-

Tabla 218.3 Profilaxis antibiótica para prevenir la infección por <i>Neisseria meningitidis</i> <sup>*</sup>			
EDAD	DOSIS	DURACIÓN	EFICACIA
<b>Rifampicina<sup>†</sup></b>			
Lactantes <1 mes	5 mg/kg v.o. cada 12 h	2 días (4 dosis)	
Niños ≥1 mes	10 mg/kg v.o. cada 12 h (máximo: 600 mg)	2 días (4 dosis)	90-95%
Adultos	600 mg v.o. cada 12 h	2 días (4 dosis)	90-95%
<b>Ceftriaxona</b>			
Niños <15 años	125 mg i.m.	1 dosis	90-95%
Niños ≥15 años	250 mg i.m.	1 dosis	90-95%
<b>Ciprofloxacino</b>			
Niños ≥1 mes <sup>‡</sup>	20 mg/kg v.o. (máximo: 500 mg)	1 dosis	90-95%
<b>Azitromicina (no recomendada de rutina)</b>			
Todas las edades	10 mg/kg v.o. (máx. 500 g)	1 dosis	90%

\*Recomendada para los contactos en el hogar y los contactos en los que ha habido besos. En EE.UU., se recomienda la quimioprofilaxis para:

- Contacto en el hogar, especialmente niños menores de 2 años.
- Contacto en guarderías o escuelas de preescolar, en cualquier momento durante los 7 días previos al inicio de la enfermedad.
- Exposición directa a las secreciones del paciente índice mediante besos o cepillos de dientes y utensilios de comida compartidos, en cualquier momento durante los 7 días previos al inicio de la enfermedad.
- Reanimación con respiración boca a boca o contacto no protegido durante la intubación endotraqueal en los 7 días previos al inicio de la enfermedad.
- Han dormido con frecuencia en el mismo lugar que el paciente índice en los 7 días previos al inicio de la enfermedad.
- Pasajeros sentados directamente al lado del caso índice durante vuelos en líneas aéreas de más de 8 horas de duración.

<sup>†</sup>No recomendado en embarazadas (ceftriaxona es el fármaco de elección).

<sup>‡</sup>No recomendado sistemáticamente en personas menores de 18 años; utilizar solo si no se han identificado en la comunidad cepas de *N. meningitidis* resistentes a quinolonas.  
i.m., intramuscular; v.o., vía oral.

Las vacunas meningocócicas conjugadas tetravalentes frente a los serogrupos A, C, Y y W (**MenACWY**) han estado disponibles desde 2005 y actualmente se utilizan de forma sistemática en adolescentes en EE.UU., y como única dosis de «refuerzo» en adolescentes en algunos países que habían establecido programas de vacunación de lactantes con MenC hace más de una década. Se introdujo inicialmente en EE.UU. como una única dosis a los 11 años de edad, aunque las preocupaciones por la desaparición progresiva de la inmunidad llevaron a la adopción de una segunda dosis. Las descripciones iniciales sobre la eficacia (más del 80%) de MenACWY en el programa estadounidense indican que estas vacunas probablemente permiten controlar la enfermedad producida por los grupos capsulares C, W e Y (el grupo capsular A es poco importante en la actualidad), aunque el programa ha tardado cierto tiempo en aplicarse por completo. A medida que crezca la población de lactantes y adultos jóvenes inmunizados en EE.UU., es probable que los efectos de estas vacunas sobre el estado de portador del meningococo reduzcan la enfermedad en otros segmentos de la población mediante inmunidad de grupo, suponiendo que la dinámica de transmisión de los meningococos Y y W sea la misma que la del grupo capsular C. Aunque actualmente no se recomienda el uso sistemático de las vacunas MenACWY a una edad más temprana en EE.UU., a la vista de la baja incidencia de enfermedad producida por estos grupos capsulares en lactantes, pueden ofrecer una protección más amplia en los países que ya utilizan vacunas MenC en programas en lactantes. Otras vacunas combinadas que contienen diversos conjugados, como Hib-MenC (se utiliza en Reino Unido como refuerzo a los 12 meses) y Hib-MenCY, pueden ser importantes para ampliar la protección más allá de MenC en fases tempranas de la vida. En la tabla 218.4 se resumen las recomendaciones actuales del programa estadounidense.

Las personas con riesgo elevado de enfermedad meningocócica, como las que tienen deficiencia del complemento y los viajeros a regiones en las que hay riesgo de enfermedad meningocócica epidémica producida por A o W, deben recibir MenACWY (en la tabla 218.4 se señalan las recomendaciones de uso en EE.UU.). El riesgo de enfermedad en los contactos cercanos de los casos de enfermedad producidos por los grupos capsulares de la vacuna puede reducirse aún más si se les ofrece MenACWY, además de profilaxis antimicrobiana. No se ha confirmado la posible asociación entre el toxoide diftérico y el síndrome de Guillain-Barré, que planteó preocupaciones poco después de que se utilizara esta vacuna por primera vez en EE.UU.

Se ha desarrollado una vacuna conjugada meningocócica frente al grupo capsular A (**MenA**), para su uso en el cinturón de la meningitis del África subsahariana, y su aplicación en 2010 mediante vacunación en masa ya parece haber interrumpido la enfermedad producida por este grupo. Desde su introducción, se ha vacunado a más de 235 millones de personas.

Como se ha señalado anteriormente, la mayor parte de la enfermedad en lactantes en la mayoría de los países industrializados está producida por *meningococos portadores de polisacárido del grupo B*. Esta cápsula de polisacárido tiene identidad química con antígenos proteicos glucosilados del feto humano; como autoantígeno, no es inmunogénica en seres humanos y plantea el riesgo teórico de inducción de autoinmunidad. Por tanto, el desarrollo de la vacuna se ha centrado en antígenos proteicos subcapsulares. En varios países (como Cuba, Noruega y Nueva Zelanda) se han controlado con éxito epidemias por el grupo capsular B inmunizando con vacunas de vesículas de la membrana externa individualizadas, preparadas con vesículas de la membrana externa obtenidas de las correspondientes cepas epidémicas. La principal limitación de las vacunas de vesículas de membrana externa es que las respuestas humorales bactericidas inducidas con la vacunación están limitadas a la cepa de la vacuna, porque la respuesta está dirigida, en gran medida, contra la proteína PorA homóloga (serosubtipo) y, por tanto, no se considera su uso en situaciones endémicas, como ocurre en EE.UU. y en la mayor parte de los demás países industrializados.

En la última década se han desarrollado abordajes prometedores para la prevención de la enfermedad por el grupo capsular B. En EE.UU., se autorizó en 2014 una vacuna que se desarrolló para la vacunación de adolescentes y contiene dos variantes de la proteína de unión al factor H (**2fHbp**; vacuna Pfizer); parece ser muy inmunogénica en la población tratada, e induce anticuerpos bactericidas contra un panel de cepas con variantes fHbp. Actualmente se recomienda su uso en grupos de alto riesgo durante las epidemias (v. tabla 218.4). La proteína de unión al factor H parece ser un importante determinante de virulencia que facilita la supervivencia de los meningococos en la sangre, y se expresa en prácticamente todas las cepas.

Hay otra vacuna meningocócica de cuatro componentes, **4CMenB** (Bexsero, vacuna GSK), que ha sido autorizada en Europa y en Norteamérica y está disponible en otras diversas regiones. Esta vacuna contiene una vesícula de la membrana externa (derivada de la cepa causante del brote Nueva Zelanda) y tres proteínas recombinantes: una variante única de la proteína de unión al factor H, la adhesina A de neisserias y el antígeno de neisseria de

**Tabla 218.4** Recomendaciones para la vacunación meningocócica (EE.UU., 2017)

POBLACIÓN GENERAL			
<2 AÑOS	2-10 AÑOS	11-18 AÑOS	19-55 AÑOS
No recomendada	No recomendada	Una dosis única de MenACWY-D o MenACWY-CRM a los 11-12 años de edad, con un recuerdo a los 16 años	No recomendada
POBLACIONES ESPECIALES CON MAYOR RIESGO DE ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA			
FACTOR DE RIESGO	2-18 MESES	7-23 MESES	2-55 AÑOS <sup>†</sup>
Deficiencias persistentes del complemento, asplenia funcional o anatómica	4 dosis de MenACWY-CRM a los 2, 4, 6 y 12-15 meses*	2 dosis de MenACWY-CRM, con la segunda dosis administrada a la edad de ≥12 meses y separadas ≥3 meses de la primera dosis, o 2 dosis de MenACWY-D (no indicada en asplenia anatómica o funcional <sup>‡</sup> ) a la edad de 9 y 12 meses <sup>†</sup>	2 dosis de MenACWY-CRM o MenACWY-D separadas entre sí 8-12 semanas <sup>*§</sup> y MenB (2 dosis de 4CMenB o 3 dosis de 2fHbp) <sup>†</sup>
En riesgo durante un brote comunitario con un grupo capsular cubierto por la vacuna relevante	4 dosis de MenACWY-CRM a los 2, 4, 6 y 12-15 meses	2 dosis de MenACWY-CRM, con la segunda dosis administrada a la edad de ≥12 meses y separadas ≥3 meses de la primera dosis, o 2 dosis de MenACWY-D a la edad de 9 y 12 meses <sup>†</sup>	1 dosis de MenACWY-CRM o MenACWY-D MenB (2 dosis de 4CMenB o 3 dosis de 2fHbp), dependiendo del grupo capsular asociado al brote epidémico <sup>†</sup>
Viaje o residencia en países en los que la enfermedad meningocócica es hiperendémica o epidémica	4 dosis de MenACWY-CRM a los 2, 4, 6 y 12-15 meses*	2 dosis de MenACWY-CRM, con la segunda dosis administrada a la edad de ≥12 meses y separadas ≥3 meses de la primera dosis, o 2 dosis de MenACWY-D a los 9 y 12 meses (puede reducirse a 8 semanas si se requiere por motivos de viaje) <sup>†</sup>	1 dosis de MenACWY-CRM o MenACWY-D <sup>†</sup>
Tiene VIH	4 dosis de MenACWY-CRM a los 2, 4, 6 y 12-15 meses*	2 dosis de MenACWY-CRM o 2 dosis de MenACWY-D a los 9-23 meses, separadas entre sí 12 semanas <sup>†</sup>	2 dosis de MenACWY-CRM o MenACWY-D separadas entre sí 8-12 semanas <sup>*  </sup>
Otros factores de riesgo	—	—	1 dosis de MenACWY

\*Recuerdo cada 5 años si se mantiene el riesgo (tras 3 años y <7 años de edad).

<sup>†</sup>Asumiendo que no estaba vacunado previamente.

<sup>‡</sup>Debido al elevado riesgo de enfermedad neumocócica invasiva, no se debe vacunar antes de los 2 años de edad con MenACWY-D a los niños con asplenia funcional o anatómica para evitar la interferencia con la respuesta inmunitaria a la vacuna conjugada neumocócica (PCV).

<sup>§</sup>Si se usa MenACWY-D, se debe administrar al menos 4 semanas después de finalizar todas las dosis de PCV.

<sup>||</sup>Por ejemplo, personas que viajen al «cinturón de la meningitis» del África subsahariana. El Gobierno de Arabia Saudí también requiere la vacunación a todos los que peregrinan a La Meca durante el Hajj anual.

Adaptada de <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/mening.html>.

unión a heparina. En ensayos clínicos, la vacuna 4CMenB indujo anticuerpos bactericidas frente a cepas que contenían los antígenos de la vacuna en lactantes, niños pequeños y adolescentes. La vacuna parece tener un perfil de seguridad en general favorable, aunque es frecuente que induzca fiebre en lactantes y dolor en el punto de inyección en otros grupos de edad. Se ha utilizado esta vacuna para controlar brotes de enfermedad meningocócica por el grupo capsular B en universidades de EE.UU. y Canadá, y en la enfermedad hiperendémica en Quebec, Canadá. Las recomendaciones actuales se resumen en la tabla 218.4. En 2014 se recomendó su uso sistemático en el programa de vacunación de lactantes en Reino Unido, y se extendió su uso en 2015. Los datos preliminares indican una eficacia del 82,9% contra la enfermedad meningocócica capsular B tras dos dosis a los 2 y 4 meses de edad, pero se espera que la eficacia sea más elevada contra cepas diana de los antígenos vacunales.

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

casos de gonorrea, transmitida por contacto sexual o vía perinatal, ocupa el segundo puesto, solo superada por las infecciones debidas a clamidias. Esta elevada prevalencia y la aparición de cepas resistentes a los antibióticos son las causas de la elevada morbilidad de la enfermedad.

## ETIOLOGÍA

*N. gonorrhoeae* es un diplococo gramnegativo, aerobio, sin movilidad, no formador de esporas y con superficies adyacentes aplanas. El crecimiento óptimo tiene lugar a 35-37 °C y a un pH de 7,2-7,6, en una atmósfera con dióxido de carbono al 3-5%. La muestra se debe inocular de inmediato en un medio de transporte especializado o en el medio de Thayer-Martin modificado, húmedo y fresco, ya que los gonococos no toleran la desecación. El medio de Thayer-Martin contiene agentes antimicrobianos que inhiben el crecimiento de la flora saprofita, más resistente, presente en las muestras clínicas de mucosas y que podría invadir e impedir el crecimiento del gonococo. La identificación de presunción se puede basar en el aspecto de las colonias, en el aspecto de la tinción de Gram y en la producción de citocromo oxidasa. Los gonococos se diferencian de otras especies de *Neisseria* porque fermentan la glucosa, pero no la maltosa, la sacarosa ni la lactosa. Se pueden observar diplococos gramnegativos en el material infectado, a menudo en el interior de los leucocitos polimorfonucleares (PMN).

Como todas las bacterias gramnegativas, *N. gonorrhoeae* posee una envoltura celular compuesta por una membrana citoplasmática interna, una capa intermedia de peptidoglicano y una membrana externa. La membrana externa contiene lipooligosacáridos (LOS, también llamados endotoxinas), fosfolípidos y diversas proteínas que contribuyen a la adherencia celular, a la invasión tisular y a la resistencia frente a las defensas del huésped. Los dos sistemas principales que se empleaban para caracterizar las distintas cepas de gonococo son el auxotipo y el serotipo. El **auxotipo** se basa en los requerimientos genéticamente estables de las cepas, de nutrientes específicos o de cofactores que condicionan el crecimiento de las bacterias en distintos medios definidos por su composición química. Los sistemas de **serotipificación** se basaban en anticuerpos monoclonales específicos dirigidos contra una proteína porina, denominada **PorB** (antes llamada proteína I o PorI), una proteína trimérica de la membrana externa que conforma gran parte

## Capítulo 219

# *Neisseria gonorrhoeae* (gonococo)

Katherine Hsu, Sanjay Ram y Toni Darville

*Neisseria gonorrhoeae* es el agente causal de la **gonorrea**, una infección de las mucosas del aparato genitourinario, y de la mucosa del recto, la orofaringe y la conjuntiva. De las enfermedades transmisibles que se declaran a los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de EE.UU., el número de

de la estructura de la cubierta del gonococo. Se postula que los cambios en las proteínas PorB en la comunidad son el resultado, al menos en parte, de la presión de selección inmunitaria. Los métodos de tipificación basados en ADN han sustituido a la serotipificación y la auxotipificación. Los métodos más antiguos de tipificación en gel basado en ADN que incluyen el análisis del ADN genómico o ARNr (ribotipificación) por polimorfismo de longitud de los fragmentos de restricción (RFLP) o la tipificación de genes codificantes de la proteína *opa* eran muy laboriosos y, a menudo, no discriminaban con precisión entre las diferentes cepas. Los métodos que se usan en la actualidad son la tipificación secuencial multiantígeno de *N. gonorrhoeae* (NG-MAST), que examina las secuencias de los fragmentos variables internos de dos genes muy polimórficos de *N. gonorrhoeae* (*porB* que codifica PorB y *tbpB* que codifica la subunidad B de la proteína de unión a la transferrina); y la técnica de tipificación multilocus de secuencias (MLST), que analiza las secuencias de siete genes de mantenimiento cromosómicos.

## EPIDEMIOLOGÍA

Desde que la gonorrea pasó a ser una enfermedad de declaración obligatoria en 1944, en EE.UU. las tasas han variado desde un pico histórico en 1975 de 467,7 casos por 100.000 habitantes hasta un mínimo histórico en 2009 de 98,1 casos por 100.000 habitantes. Sin embargo, las tasas han aumentado casi cada año desde 2009, con un total de 555.608 casos y una tasa de 171,9/100.000 reportados en 2017. Las tasas de gonorrea reportadas son más elevadas en el sur (194/100.000); en los adultos jóvenes de 20-24 años (684,8 casos por 100.000 mujeres de entre 20-24 años; 705,2 casos por 100.000 hombres de entre 20-24 años); en los hombres (169,7/100.000 hombres frente a 120,4/100.000 mujeres); y en las personas de raza negra (548,1/100.000 frente a 66,4/100.000 en blancos). Durante el periodo 2013-2017, la tasa en hombres aumentó un 86,3%, y en mujeres un 39,4%, lo que sugiere o bien un aumento de la transmisión o bien una mejora en la detección de la enfermedad (p. ej., con el cribado extragenital) entre la población gay, bisexual u otros hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres (HSH).

Se usan los métodos de tipificación molecular (NG-MAST, MLST) para analizar la extensión de las cepas individuales de *N. gonorrhoeae* en una comunidad. El mantenimiento y la extensión posterior de las infecciones gonocócicas en una comunidad persisten por la transmisión continuada desde individuos asintomáticos y por la existencia de un grupo central de **riesgo elevado, hiperendémico**, como los trabajadores del sexo, los HSH o los adolescentes promiscuos. Esta última observación refleja que la mayoría de las personas con gonorrea interrumpen su actividad sexual y buscan asistencia médica, a menos que, por necesidades económicas u otros factores (p. ej., drogadicción), mantengan sus hábitos sexuales. Por tanto, muchos transmisores centrales pertenecen a un subgrupo de personas infectadas asintomáticas o que, ignorando sus síntomas, continúan siendo sexualmente activos. Esto subraya la importancia de buscar y tratar a los contactos sexuales de las personas infectadas que solicitan asistencia médica. La práctica de **sexo oral** juega un papel en el mantenimiento de la gonorrea en los HSH, ya que proporciona un núcleo de infecciones faríngeas asintomáticas no tratadas y puede ser el origen de hasta un tercio de las uretritis gonocócicas sintomáticas en los HSH.

La infección gonocócica en los recién nacidos suele ocurrir por exposición en el parto al exudado infectado del cuello uterino materno. La infección aguda comienza 2-5 días después del parto. La incidencia de la infección neonatal depende de la prevalencia de la infección gonocócica en las mujeres embarazadas, de la búsqueda y la detección de infección gonocócica en la etapa prenatal y de la profilaxis oftálmica neonatal.

## PATOGENIA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

*N. gonorrhoeae* infecta principalmente los epitelios cilíndricos, ya que los epitelios escamosos estratificados son relativamente resistentes a la invasión. La invasión de las mucosas por los gonococos desencadena una inflamación local que da lugar a un exudado purulento de leucocitos PMN, suero y epitelio descamado. El LOS gonocócico (endotoxina) tiene un efecto citotóxico directo, lo que paraliza el movimiento de los cilios mucosos y provoca la pérdida de las células epiteliales ciliadas. Se cree que la citotoxicidad de las infecciones gonocócicas se encuentra mediada por el factor de necrosis tumoral (TNF) y por otras citocinas. El LOS activa el complemento, lo que también contribuye a la respuesta inflamatoria aguda.

Los gonococos pueden ascender por el aparato genitourinario y producir uretritis o epididimitis en los hombres pospuberales, y endometritis aguda, salpingitis y peritonitis, que en conjunto forman la denominada **enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) aguda**, en las mujeres pospuberales. La **periperatitis** (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis) se produce tras la diseminación peritoneal desde las trompas de Falopio hasta la cápsula hepática. Los gonococos, tras invadir los vasos linfáticos y los vasos sanguíneos, pueden producir una

linfadenopatía inguinal, abscesos perineales, perianales, isquiorrectales o periprostáticos, o bien una **infección gonocócica diseminada (IGD)**.

Varios factores de virulencia del gonococo y del estado inmunitario del huésped influyen en la penetración de las barreras mucosas y las posteriores manifestaciones de la infección local y sistémica. La presión selectiva de las distintas mucosas probablemente cause los cambios en la membrana externa del microorganismo, entre los que se incluyen la expresión de distintas variantes de fimbrias, proteínas de opacidad (Opa, antes proteína II) y LOS. Estas variaciones pueden aumentar la adhesividad del gonococo, su capacidad invasiva, su poder de replicación y la evasión de la respuesta inmunitaria del huésped.

Para que la infección tenga lugar, los gonococos deben adherirse primero a las células del huésped. Los gonococos se adhieren a las microvellosidades de las células epiteliales no ciliadas a través de unas estructuras filamentosas compuestas por proteínas, denominadas fimbrias, que se extienden a partir de la pared celular. Las fimbrias sufren variaciones antigenicas de alta frecuencia que contribuyen a la defensa del gonococo frente a la respuesta inmunitaria del huésped y proporcionan ligandos específicos para unirse a diversos receptores celulares. Las proteínas de opacidad, que en la mayor parte de los casos confieren un aspecto opaco a las colonias, también actúan como ligandos de miembros de la familia de moléculas de adhesión relacionadas con el antígeno carcinoembriionario (CEACAM) o de proteoglucanos heparán sulfato (HSPG), que favorecen la adherencia a las células del ser humano. En las mujeres, las interacciones entre el receptor de complemento (CR3) de las células epiteliales cervicales e iC3b, fimbrias y PorB en la superficie gonocócica facilita la entrada celular de los gonococos. En cambio, en los hombres, la interacción entre los LOS y el receptor asialoglicoproteico (ASGP-R) permite la entrada de los gonococos en las células del epitelio uretral. Los gonococos que expresan determinadas proteínas Opa se adhieren a CEACAM3 y son fagocitados por los neutrófilos humanos en ausencia de suero. La interacción de Opa con CEACAM1 en los linfocitos CD4<sup>+</sup>T puede suprimir su activación y proliferación y contribuir a la inmunosupresión asociada a la gonorrea. Una proteasa IgA gonocócica inactiva IgA<sub>1</sub> al romper la molécula en la región bisagra, contribuyendo a la colonización o invasión de las superficies de la mucosa del huésped.

Otras variaciones fenotípicas que tienen lugar como respuesta a las condiciones adversas del medio también contribuyen a la capacidad de producir infecciones del gonococo. Entre estas variaciones se incluyen las proteínas quelantes del hierro que se fijan a la transferrina o a la lactoferrina, ciertas proteínas que se expresan en condiciones anaerobias y proteínas que son sintetizadas en respuesta al contacto con las células epiteliales. Los gonococos pueden crecer *in vivo* en condiciones anaerobias o en ambientes con una falta relativa de hierro.

Aproximadamente 24 horas después de la unión, la célula epitelial sufre una invaginación de su superficie y engloba al gonococo en el interior de una vacuola fagocítica. Se cree que este fenómeno está mediado por la inserción de la proteína PorB de la membrana externa del gonococo en el interior de la célula huésped y la posterior alteración de la permeabilidad de la membrana celular. A continuación, las vacuolas fagocíticas liberan gonococos al espacio subepitelial por medio de exocitosis. Los microorganismos viables pueden producir entonces formas locales de enfermedad gonocócica (salpingitis) o bien diseminarse al torrente sanguíneo o a los vasos linfáticos.

Las IgG e IgM séricas dirigidas contra las proteínas del gonococo y los LOS activan el complemento. Los gonococos han desarrollado diversos mecanismos para amortiguar la activación del complemento. Un ejemplo es barrer el ácido citidina monofosfato-N-acetilneuramínico (CMP-Neu5Ac, la molécula donante de ácido siálico) saliendo su LOS, lo que reduce la unión de los anticuerpos bactericidas y, simultáneamente, potencia la unión de un inhibidor del complemento llamado **factor H (FH)**. Esta propiedad se suele perder en los subcultivos con medio que no contiene CMP-Neu5Ac, por lo que se llama «resistencia sérica inestable». Por el contrario, la «resistencia sérica permanente» (resistencia al complemento independientemente del salido de LOS) se suele observar en gonococos que expresan proteínas porinas particulares (la mayoría de PorB.1As y algunas PorB.1Bs), lo que facilita su unión a inhibidores del complemento como FH o la proteína de unión C4b (C4BP). Estas cepas se suelen asociar a enfermedad diseminada. *N. gonorrhoeae* disminuye la eficacia del complemento y altera las respuestas inflamatorias tras infecciones en el ser humano. Las cepas que se asocian con la IGD, por lo general, son «estables» al suero normal (son resistentes al suero, muestran menos depósito de C3b en su superficie), inactivan más rápidamente C3b, producen menos C5a y dan lugar a una menor respuesta inflamatoria local. Las cepas causantes de la EIP son sensibles al suero, depositan más C3b en su superficie, inactivan C3b más lentamente, producen más C5a y desencadenan una mayor respuesta inflamatoria local. Los anticuerpos IgG dirigidos contra la proteína modificable por reducción (Rmp) gonocócica bloquean la destrucción de *N. gonorrhoeae* mediada por

el complemento. Los anticuerpos bloqueantes anti-Rmp pueden presentar especificidad frente a ciertas secuencias de las proteínas de la membrana externa (p. ej., OmpA) comunes con otras especies de *Neisseria* o de Enterobacteriaceae, o pueden dirigirse a secuencias específicas del bucle de cisteína de la secuencia Rmp proximal a la región OmpA compartida. Los anticuerpos preexistentes dirigidos contra la Rmp facilitan la transmisión de la infección gonocócica en las mujeres expuestas; la Rmp se encuentra muy conservada en *N. gonorrhoeae*, y una de sus funciones puede ser bloquear las defensas de las mucosas. Los mecanismos de adaptación de los gonococos, como la sialilación de los LOS, el aumento de producción de catalasa y las variaciones de la expresión de las proteínas de superficie, parecen importantes para evitar ser destruidos por los neutrófilos.

Ciertos factores del huésped influyen sobre la incidencia y las manifestaciones de la infección gonocócica. Las niñas prepúberales son susceptibles de contraer vulvovaginitis y, muy rara vez, padecer salpingitis. *N. gonorrhoeae* infecta epitelios no queratinizados, y el delgado epitelio vaginal, no queratinizado, junto con el pH alcalino de la secreción mucosa vaginal, predisponen a este grupo de edad a padecer infecciones del aparato genital inferior. La queratinización del epitelio vaginal inducida por estrógenos que se ve en recién nacidas y en mujeres maduras favorece la resistencia frente a la infección. Las mujeres pospuberales son más susceptibles de padecer salpingitis, especialmente en la menstruación, cuando la menor actividad bactericida del moco cervical y el reflujo de sangre desde la cavidad uterina hacia las trompas de Falopio facilitan el paso de los gonococos a la porción superior del aparato reproductor.

Las poblaciones con riesgo de padecer una IGD son los portadores asintomáticos; los neonatos; las mujeres durante la menstruación, el embarazo y el puerperio; los HSH y los huéspedes con defectos en el complemento. El estado de portador asintomático implica el fracaso del sistema inmunitario del huésped en el reconocimiento del gonococo como un patógeno o muestra la capacidad del gonococo para evitar ser destruido. La **colonización faríngea** es un factor de riesgo de sufrir una IGD. El porcentaje elevado de infecciones asintomáticas en la gonorrea faríngea puede justificar este fenómeno. Las mujeres tienen mayor riesgo de sufrir IGD en la menstruación, el embarazo y el puerperio, tal vez por la mayor descamación del epitelio endocervical y por la menor actividad bactericida de la peroxidasa del moco cervical durante estos períodos. Se cree que la ausencia de anticuerpos IgM bactericidas en los neonatos es la causa de la mayor susceptibilidad de los neonatos a la IGD. Los pacientes con deficiencias de los componentes terminales del sistema del complemento (C5-C9) tienen un riesgo considerable de padecer episodios recurrentes de IGD.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro de presentaciones clínicas de la gonorrea puede variar desde un estado de portador asintomático hasta la infección sistémica diseminada, pasando por las características infecciones mucosas localizadas (v. cap. 146).

### Gonorrea asintomática

La incidencia de la gonorrea asintomática en los niños no ha sido determinada. Se han aislado gonococos de la orofaringe de niños de corta edad que han sufrido abusos sexuales por parte de un contacto masculino; no suelen cursar con síntomas orofaringeos. La mayor parte de las infecciones del aparato genital son sintomáticas en los niños. Sin embargo, hasta el 80% de las mujeres sexualmente maduras con infecciones gonocócicas urogenitales se encuentran asintomáticas en poblaciones donde la mayor parte de las infecciones se detectan a través de pruebas de detección selectiva u otro tipo de tácticas para descubrir nuevos casos. Esta situación contrasta con la de los hombres, que son asintomáticos solo en el 10% de los casos. El 26-68% de las mujeres con infección urogenital son portadoras rectales asintomáticas de *N. gonorrhoeae*. La mayor parte de las personas con resultados positivos en los cultivos rectales se encuentran asintomáticas. La mayoría de las infecciones faríngeas gonocócicas cursa de modo asintomático, aunque rara vez puede darse **faringoamigdalitis** o **linfadenopatía cervical agudas**. La gonorrea faríngea se adquiere fácilmente mediante la felación y puede ser el origen de una proporción significativa de gonorrea uretral en los HSH. Está aumentando la prevalencia de la gonorrea faríngea, sobre todo entre adolescentes y adultos jóvenes, y se asocia con un aumento global de la prevalencia de las prácticas de sexo oral.

### Gonorrea no complicada localizada

La gonorrea genital tiene un periodo de incubación de 2-5 días en los hombres y de 5-10 días en las mujeres. La infección primaria se desarrolla en la uretra masculina, en la vulva y la vagina de las mujeres prepúberales y en el cérvix de las mujeres pospuberales. La oftalmitis neonatal se produce en ambos sexos.

La **uretritis** suele caracterizarse por una secreción purulenta y disuria sin tenesmo vesical ni polaquiuria. La uretritis masculina no tratada cura espontáneamente en varias semanas o puede complicarse con epididimitis, edema peneano, linfangitis, prostatitis o vesiculitis seminal. En la secreción purulenta se encuentran diplococos intracelulares gramnegativos. En los HSH, la mucosa rectal puede infectarse tras el sexo anal receptivo. Los síntomas van desde secreción mucopurulenta indolora y escaso sangrado rectal hasta proctitis evidente con dolor rectal y tenesmo.

En las niñas prepúberales, la **vulvovaginitis** se suele caracterizar por una secreción vaginal purulenta y una vulva inflamada, eritematosa, dolorosa y exoriada. Puede existir disuria. Debe sospecharse infección gonocócica en toda joven con descarga vaginal, incluso cuando no se sospeche que exista abuso sexual; el abuso sexual si debe sospecharse en los casos de infección gonocócica en niños prepúberes fuera del periodo neonatal. En las mujeres pospuberales, la uretritis y la cervicitis gonocócicas sintomáticas se caracterizan por secreción purulenta, dolor suprapúbico, disuria, hemorragia intermenstrual y dispareunia. El cuello uterino puede estar inflamado y sensible. En la gonorrea urogenital limitada al tracto genital inferior no se produce una exacerbación del dolor con los movimientos del cuello uterino, y los anejos tampoco son dolorosos a la palpación. Se puede observar secreción purulenta que puede provenir de la uretra o de los conductos de la glándula de Bartolini. La gonorrea rectal es, a menudo, asintomática, pero puede causar proctitis, caracterizada por secreción anal, prurito, hemorragia, dolor, tenesmo rectal y estreñimiento. La gonorrea rectal asintomática no siempre se debe a coito anal; en ocasiones, puede representar una translocación de secreciones infectadas desde la infección cervicovaginal.

La **oftalmitis** gonocócica puede ser unilateral o bilateral y puede ocurrir en cualquier grupo de edad tras la inoculación ocular con secreciones infectadas. La **oftalmía neonatal** debida a *N. gonorrhoeae* suele aparecer 1-4 días después del parto (v. cap. 652). La infección ocular en pacientes más mayores se produce tras inoculación o autoinoculación de una infección genital. Comienza con una inflamación moderada y una secreción serosanguinolenta. En 24 horas, la secreción es purulenta y espesa y se produce edema a tensión de los párpados, con quemosis importante. Si no se instaura un tratamiento precoz puede haber ulceración con perforación corneal, que puede llegar a causar ceguera.

### Infección gonocócica diseminada

La diseminación hematogena se produce en el 1-3% de todas las infecciones gonocócicas, y con más frecuencia después de una infección primaria asintomática que de una infección sintomática. Antes, la mayor parte de los casos ocurría en mujeres, con síntomas que comienzan 7-30 días después de la infección y en los 7 días siguientes a la menstruación en casi la mitad de los casos; ahora las series de casos más recientes describen más casos en hombres que en mujeres. Las manifestaciones más frecuentes son artralgia asimétrica, lesiones cutáneas en zonas acras de tipo pustuloso o petequial, tenosinovitis, artritis supurativa y, con menor frecuencia, carditis, meningitis y osteomielitis. El síntoma inicial más frecuente es una instauración aguda de **poliartrralgia con fiebre**. Solo un 25% de los pacientes presenta lesiones cutáneas. La mayoría de los pacientes niega sufrir síntomas genitourinarios, aunque los cultivos genitourinarios confirman la infección primaria de la mucosa. Los resultados de aproximadamente el 80-90% de los cultivos de las secreciones del cuello uterino son positivos en las mujeres con IGD. En los hombres, los resultados de los cultivos uretrales son positivos en el 50-60% de los casos, los de los cultivos faríngeos en el 10-20% y los de los rectales en el 15%.

La IGD se ha clasificado en dos síndromes clínicos que poseen algunas características en común. El más frecuente es el **síndrome tenosinovitis-dermatitis**, caracterizado por escalofríos, fiebre, lesiones cutáneas y poliartrralgias que afectan principalmente a muñecas, manos y dedos. Los resultados de los hemocultivos son positivos aproximadamente en el 30-40% de los casos, mientras que los cultivos del líquido sinovial son casi siempre negativos. En el **síndrome de la artritis supurativa**, los síntomas y signos sistémicos son menos llamativos y resulta más habitual la artritis monoarticular, que suele afectar a la rodilla. La infección monoarticular puede encontrarse precedida de una fase de afectación poliarticular. En los casos de afectación monoarticular, los cultivos del líquido sinovial son positivos en aproximadamente el 45-55% de los casos, y el análisis del líquido sinovial es indicativo de artritis séptica. Los hemocultivos suelen ser negativos. La IGD en los neonatos suele cursar como una artritis séptica poliarticular.

Las lesiones dermatológicas suelen comenzar como máculas rojizas o rosáceas de 1-20 mm, no confluentes y dolorosas, y evolucionan a lesiones petequiales, pustulosas, ampollas, vesiculosas o maculopapulosas. Las típicas pústulas necróticas sobre un fondo eritematoso se distribuyen desigualmente en las extremidades, incluidas las superficies palmaroplantares, respetando, por lo general, la cara y el cuero cabelludo. Su número oscila

entre 5 y 40, y el 20-30% pueden contener gonococos. Aunque en la IGD pueden existir inmuno complejos, los niveles de complemento se encuentran normales, y se desconoce el papel de estos inmuno complejos en la patogenia de la enfermedad.

La **endocarditis aguda** es una manifestación poco frecuente (1-3%), pero a menudo mortal, de la IGD que suele ocasionar una rápida destrucción de la válvula aórtica. La **pericarditis aguda** es una entidad que rara vez se ha descrito en los pacientes con gonorrea diseminada. Se han registrado casos de **meningitis** por *N. gonorrhoeae*, y los signos y síntomas son similares a los de cualquier otra meningitis bacteriana aguda.

## DIAGNÓSTICO

La confirmación en el laboratorio de la infección gonocócica es esencial, dadas las implicaciones legales del potencial abuso sexual en niños y la necesidad de avisar a los contactos sexuales de los adolescentes y los adultos para que reciban tratamiento. Con las nuevas pruebas sensibles y específicas de amplificación de ácido nucleico (NAAT), ya no se justifica el uso de tecnologías no amplificadas como las sondas/hibridación de ácidos nucleicos, las pruebas de transformación genética de ácidos nucleicos o el enzimo inmunoanálisis. El cultivo y las pruebas de sensibilidad siguen necesitándose, tanto porque los datos no son suficientes para recomendar pruebas sin cultivo en casos de abuso sexual en niños prepúberes y exposición extragenital en niñas prepúberes, como porque el cultivo es necesario para evaluar los casos sospechosos de fracaso de tratamiento y monitorizar el desarrollo de resistencias a los regímenes actuales.

### Tinción de Gram y cultivo

La tinción de Gram es útil en la evaluación inicial de los pacientes con sospecha de infección gonocócica. En los hombres con uretritis sintomática, se puede realizar un diagnóstico de presunción de gonorrea tras la identificación de diplococos gramnegativos intraleucocitarios en la secreción uretral. Un hallazgo similar no es suficiente en las mujeres, debido a que *Mima polymorpha* y *Moraxella*, que son parte de la flora vaginal normal, tienen un aspecto similar. La sensibilidad de la tinción de Gram en el diagnóstico de la cervicitis gonocócica y de infecciones asintomáticas también es baja. La presencia de especies de *Neisseria* comensales en la orofaringe impide el uso de la tinción de Gram en el diagnóstico de la gonorrea faríngea.

Se puede hacer cultivo de cualquier localización, incluidas las no genitales. Una de las ventajas del cultivo es la posibilidad de disponer de un aislado para estudios posteriores, en particular para hacer pruebas de sensibilidad a antibióticos. Entre las desventajas, se incluyen el transporte y los requerimientos de crecimiento más restringidos, la sensibilidad menor que las NAAT y el retraso en obtener resultados. El material para cultivo cervical se obtiene de la siguiente manera: tras limpiar el exocervix, se coloca una torunda en el orificio cervical y se rota suavemente durante varios segundos. Las muestras uretrales de hombres se obtienen colocando una pequeña torunda 2-3 cm en el interior de la uretra. El material para los cultivos rectales se obtiene introduciendo torundas 2-4 cm por el conducto anal, desecharlo las muestras más contaminadas por heces. Para que los resultados del cultivo sean óptimos, las muestras deberían obtenerse con torundas que no sean de algodón (p. ej., las torundas uretrogenitales con punta de alginato de calcio, inoculadas directamente en las placas de cultivo e incubadas inmediatamente). La elección del sitio anatómico que se va a cultivar depende del tipo de exposición y de las manifestaciones clínicas. Si hay síntomas, en los hombres se deben cultivar las muestras uretrales y rectales, y en todas las mujeres se pueden realizar cultivos endocervicales y rectales, independientemente de que haya antecedentes o no de coito anal. Los cultivos de muestras faríngeas se reservan a los hombres y a las mujeres con síntomas de faringitis y con antecedentes recientes de una exposición oral a una persona con gonorrea genital conocida. En los casos en que se sospeche **abuso sexual infantil**, el cultivo sigue siendo el método recomendado para detectar *N. gonorrhoeae* en muestras de uretra de niños varones y de localizaciones extragenitales (conjuntiva, faringe, recto) en todos los niños, ya que las NAAT no han sido suficientemente evaluadas en estas poblaciones ni en estas localizaciones. No se debe intentar tomar muestras endocervicales hasta pasada la pubertad.

Las muestras obtenidas de zonas normalmente colonizadas por otros microorganismos (p. ej., del cuello uterino, el recto o la faringe) se deben inocular en un medio de cultivo selectivo como el de Thayer-Martin modificado (reforzado con vancomicina, colistina, nistatina y trimetoprima, para inhibir el crecimiento de la flora comensal). Las muestras de fluidos normalmente estériles o mínimamente contaminados (como el líquido sinovial, la sangre o el líquido cefalorraquídeo) se deben inocular en un medio no selectivo de agar chocolate. Ante la sospecha de IGD, se deben realizar cultivos de muestras de sangre, faringe, recto, uretra, cuello uterino y líquido sinovial

(en caso de afectación articular). Las muestras cultivadas se deben incubar a una temperatura de 35-37 °C en una atmósfera con dióxido de carbono al 3-5%. Cuando las muestras tengan que enviarse a un laboratorio central para su cultivo en placas, debe utilizarse un medio de transporte de mantenimiento, no nutritivo (como el medio de Stuart modificado por Amies), que conserve las muestras hasta 6 horas con una pérdida mínima de viabilidad. Si el cultivo en placas se va a retrasar más de 6 horas por la necesidad de transportar la muestra, es preferible inocularla directamente en un medio de cultivo y transportarla a temperatura ambiente en una atmósfera enriquecida en CO<sub>2</sub>. Los sistemas Transgrow y JEMBEC (John E. Martin Biological Environmental Chamber) del medio de Thayer-Martin modificado son sistemas de transporte alternativo.

### Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos

La FDA estadounidense ha aprobado el uso de NAAT en torundas endocervicales, vaginales y uretrales, y en la primera orina, tanto en hombres como en mujeres. Las ventajas del uso de NAAT son condiciones de transporte menos restrictivas, un tiempo hasta obtener resultados más corto, flexibilidad en la fuente de la muestra (siempre y cuando sea factible hacer pruebas donde no se ha realizado examen físico) y la preferencia del paciente por pruebas menos invasivas. Sin embargo, las NAAT no proporcionan información sobre la sensibilidad a antibióticos, por lo que, en casos de infección gonocócica persistente tras el tratamiento, los profesionales clínicos deben realizar tanto un cultivo como pruebas de sensibilidad antimicrobiana. Aunque las muestras de orina son aceptables en mujeres, su sensibilidad parece ser menor que la de las muestras vaginales o endocervicales obtenidas con torunda. Por el contrario, la sensibilidad y la especificidad de las muestras de orina y de las muestras uretrales obtenidas con torunda en hombres son similares, por lo que las muestras de primera orina son las recomendadas para el cribado uretral en el hombre. Hay que examinar cuidadosamente los prospectos de cada fabricante de NAAT para valorar las indicaciones actuales y las muestras permitidas. Las pruebas NAAT no están aprobadas por la FDA para su empleo con muestras del recto, la faringe, la conjuntiva, el líquido articular, la sangre o el líquido cefalorraquídeo. Sin embargo, algunos laboratorios han establecido especificaciones de rendimiento para cumplir con las regulaciones de los Centers for Medicare and Medicaid Services (CMMS) y satisfacer las Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) de la FDA sobre pruebas e informe de resultados de muestras rectales y faríngeas, lo que facilita su uso en el ámbito clínico (cribado de gonorrea rectal y faríngea con NAAT se recomiendan al menos anualmente en HSH con relaciones sexuales anales receptoras o faríngeas).

Los datos del empleo de NAAT en niños son limitados. En un estudio multicéntrico de NAAT usando amplificación con desplazamiento de hebra o amplificación mediada por transcripción en niños examinados por abuso sexual, la orina de las niñas prepúberes era una alternativa fiable al cultivo vaginal en la detección del *N. gonorrhoeae*. Sin embargo, el cultivo sigue siendo el método recomendado para comprobar el resto de las muestras en prepúberes. Dadas las implicaciones legales del diagnóstico de infección por *N. gonorrhoeae* en un niño, cualquier muestra positiva debe quedar retenida para pruebas confirmatorias adicionales.

## TRATAMIENTO

En todos los pacientes en los que se sospecha o en los que se demuestra la existencia de una gonorrea, se debe descartar la coexistencia de una sífilis o de infecciones por VIH o por *Chlamydia trachomatis*. La incidencia de coinfección por *Chlamydia* es del 15-25% en los hombres y del 35-50% en las mujeres. Los pacientes, después del periodo neonatal, deben recibir de manera profiláctica el tratamiento de las infecciones por *C. trachomatis* (a menos que se documente un resultado NAAT negativo para clamidias en el momento en que se comience el tratamiento para la gonorrea). Sin embargo, si no se dispone del resultado de las pruebas de *Chlamydia* o si es negativo el resultado de una prueba no NAAT para *Chlamydia*, los pacientes deben ser tratados de gonorrea y de infección por *Chlamydia* (v. cap. 253.2). Las personas que reciben un diagnóstico de gonorrea deben recibir también la indicación de abstenerse de relaciones sexuales hasta 7 días después del tratamiento y hasta que todas las parejas sexuales sean adecuadamente tratadas (7 días tras recibir tratamiento y resolución de síntomas, si estos están presentes). Hay que examinar a los contactos sexuales de los 60 días anteriores, tomar cultivos e instaurar un tratamiento empírico.

A lo largo de los años, *N. gonorrhoeae* ha desarrollado progresivamente resistencia a los antibióticos utilizados para su tratamiento. La resistencia de *N. gonorrhoeae* a la penicilina y a la tetraciclina está mediada por plasmidos, y frente a penicilinas, tetraclinas, espectinomicina, fluoroquinolonas, cefalosporinas y azitromicina es una resistencia cromosómica. El

surgimiento de gonorrea resistente a cefalosporinas a nivel mundial ha provocado que los CDC hayan declarado *N. gonorrhoeae* una amenaza de resistencia a los antibióticos de nivel «urgente». Datos de vigilancia del proyecto Gonococcal Isolate Surveillance Project de los CDC muestran fluctuaciones preocupantes en las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de la cefalosporina oral **cefixima** y de la cefalosporina de tercera generación inyectable **ceftriaxona**, lo que llevó a los CDC a revisar en 2012 sus directrices para el tratamiento de la gonorrea en EE.UU.; recomiendan el tratamiento dual en un intento de mantener el último tratamiento eficaz que está disponible comercialmente. Hay una base teórica para utilizar dos antimicrobianos con diferentes dianas moleculares para mejorar la eficacia del tratamiento y, posiblemente, retrasar la aparición y la diseminación de la resistencia a las cefalosporinas.

La tabla 219.1 resume los regímenes de tratamiento de primera línea en el neonato, el niño (peso de 45 kg o menos), el adolescente y los adultos. Las infecciones mucosas localizadas son tratables con dosis únicas; las infecciones diseminadas se tratan como mínimo 1 semana. Aunque el tratamiento dual no se recomienda en infecciones neonatales o de la infancia, sí se recomienda en los adultos y adolescentes (incluidos los niños de más

de 45 kg). La **azitromicina** se prefiere como segundo antimicrobiano en lugar de la doxiciclina, por la comodidad y las ventajas de cumplimiento de un tratamiento de dosis única y la mayor prevalencia de resistencia de los gonococos a las tetraciclinas en comparación con la azitromicina en aislados de seguimiento de gonococos, particularmente en cepas con CMI de cefixima elevadas.

Existen regímenes alternativos para adolescentes y adultos, pero son muy limitados. En el caso de los pacientes con alergia a cefalosporinas, la combinación de gentamicina (240 mg por vía intramuscular [i.m.] y azitromicina (2 g por vía oral [v.o.]) curó el 100% de los casos de infección urogenital no complicada en un estudio en EE.UU. con pacientes de 15-60 años; la combinación de gemifloxacino (320 mg v.o.) (no indicado en pacientes menores de 18 años) y azitromicina (2 g v.o.) curó más del 99% de los casos de infección urogenital no complicada en el mismo ensayo clínico, pero se vio limitada por la aparición de vómitos en un 8% de los pacientes al cabo de 1 hora de la administración oral de ambos antibióticos. En el caso de pacientes con alergia a azitromicina, se puede emplear doxiciclina (100 mg v.o. dos veces al día durante 7 días) en lugar de azitromicina como segundo antibiótico. Si no se dispone de ceftriaxona,

**Tabla 219.1** Tratamiento recomendado para la infección gonocócica

	INFECCIÓN	TRATAMIENTO	DURACIÓN
Neonatos	Oftalmia neonatal	Ceftriaxona,* 25-50 mg/kg i.v. o i.m. (máx. 250 mg), junto con lavado frecuente del ojo afectado hasta que ceda la secreción	Dosis única
	Infección diseminada Absceso de cuero cabelludo Artritis séptica	Ceftriaxona,* 25-50 mg/kg i.v. o i.m. una vez al día o Cefotaxima, 25-50 mg/kg i.v. o i.m. cada 8-12 h <sup>†</sup>	7 días
	Meningitis	Ceftriaxona,* 25-50 mg/kg i.v. o i.m. una vez al día o Cefotaxima, 25-50 mg/kg i.v. o i.m. cada 8-12 h <sup>†</sup>	10-14 días
	Endocarditis	Ceftriaxona,* 25-50 mg/kg i.v. o i.m. una vez al día o Cefotaxima, 25-50 mg/kg i.v. o i.m. cada 8-12 h <sup>†</sup>	Mínimo 28 días
Niños 45 kg	Infección faríngea Infección anorrectal Infección urogenital	Ceftriaxona, 25-50 mg/kg i.v. o i.m. (máx. 250 mg)	Dosis única
	Conjuntivitis	Ceftriaxona, 50 mg/kg i.m. (máx. 1 g) <sup>‡</sup>	Dosis única
	Infección diseminada Artritis séptica	Ceftriaxona, 50 mg/kg i.v. o i.m. una vez al día (máx. 1 g diario)	7 días
	Meningitis	Ceftriaxona, 50 mg/kg i.v. o i.m. cada 12-24 h (máx. 4 g al día)	10-14 días
	Endocarditis	Ceftriaxona, 50 mg/kg i.v. o i.m. cada 12-24 h (máx. 4 g al día)	Mínimo 28 días
Adultos, adolescentes y niños 45 kg	Infección faríngea Infección anorrectal Infección urogenital	Ceftriaxona, 250 mg i.m. junto con Azitromicina, 1 g v.o.	Dosis única
	Conjuntivitis	Ceftriaxona, 1 g i.m. junto con Azitromicina, 1 g v.o. <sup>‡</sup>	Dosis única
	Infección diseminada Artritis séptica	Ceftriaxona, 1 g i.v. o i.m. una vez al día <sup>§</sup> junto con Azitromicina, 1 g v.o.	7 días
	Meningitis	Ceftriaxona, 1-2 g i.v. cada 12-24 h junto con Azitromicina, 1 g v.o.	10-14 días
	Endocarditis	Ceftriaxona, 1-2 g i.v. cada 12-24 h junto con Azitromicina, 1 g v.o.	Mínimo 28 días
			Dosis única

\*Cuando esté disponible, la cefotaxima debe sustituirse por ceftriaxona en neonatos con hiperbilirrubinemia (particularmente en los prematuros) y en los menores de 28 días de edad si reciben fluidos intravenosos que contienen calcio. Consultar las referencias para las dosis neonatales.

<sup>†</sup>La dosis y/o frecuencia de las dosis cambian tras la edad posnatal de 7 días. Consultar las referencias para las dosis neonatales.

<sup>‡</sup>Además del lavado del ojo infectado con suero salino (una vez).

<sup>§</sup>La ceftriaxona debe continuarse 24-48 h tras el inicio de la mejoría clínica, momento en el que se puede pasar a la vía oral (p. ej., cefixima o quinolona) si se ha documentado su sensibilidad en el cultivo. Si no se ha aislado ningún organismo y el diagnóstico es seguro, el tratamiento con ceftriaxona debe continuarse al menos 7 días.

i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; v.o., oral.

De Hsu KK, Wang Z: *Neisseria gonorrhoeae*. En Long SS, Prober CG, Fischer M, editors: *Principles and practice of pediatric infectious diseases*, ed 5, Philadelphia, 2018, Elsevier, Table 126.1.

se puede usar una cefalosporina alternativa como cefixima (400 mg v.o.), en combinación con azitromicina o doxiciclina en los casos de infección anorrectal y urogenital no complicadas, aunque no proporciona unos niveles bactericidas en sangre tan altos o tan sostenidos como los 250 mg de ceftriaxona i.m., y tiene un efecto limitado en la gonorrea faríngea. Otras cefalosporinas inyectables administradas en dosis única, como ceftizoxima (500 mg i.m.), cefoxitina (2 g i.m.) con probenecid (1 g v.o.), o cefotaxima (500 mg i.m.), no ofrecen ninguna ventaja respecto a la ceftriaxona en la infección urogenital, y su eficacia en los casos de infección faríngea no está clara.

Las embarazadas con infección gonocócica deben tratarse con el tratamiento dual estándar. Si este tratamiento se ve limitado por alergias, se debe consultar a un especialista en enfermedades infecciosas. La coinfección con VIH se trata de la misma manera que los casos VIH-negativos.

No se recomienda hacer pruebas de curación en personas diagnosticadas de gonorrea urogenital o rectal que reciben los regímenes recomendados o alternativos. Sin embargo, toda persona con gonorrea faríngea tratada con un régimen alternativo debe regresar a los 14 días para hacerse una prueba de curación mediante cultivo, NAAT o ambos, ya que la gonorrea faríngea es más difícil de erradicar. Los síntomas que persisten tras el tratamiento deben ser evaluados mediante cultivo (con o sin NAAT simultáneas), y cualquier gonococo que se aísle se tiene que someter a pruebas de sensibilidad antibiótica. Hay que sospechar **fracaso terapéutico** en pacientes: 1) con síntomas que no se resuelven en 3-5 días tras un tratamiento adecuado y que no han tenido relaciones sexuales en el seguimiento postratamiento, y 2) con una prueba de curación positiva (es decir, un cultivo positivo o NAAT positivas más de 72 horas o más de 6 días después de recibir el tratamiento adecuado, respectivamente) y que no han tenido relaciones sexuales durante el periodo de seguimiento postratamiento.

## COMPLICACIONES

El diagnóstico precoz y el tratamiento correcto garantizan una recuperación completa de la enfermedad gonocócica no complicada. Las complicaciones ocurren por la diseminación de los gonocos desde un sitio local de invasión. Las complicaciones y las secuelas permanentes se asocian a retraso en el tratamiento, infección recurrente, infección metastásica (meninges, aorta, valvular) y retraso del tratamiento tópico de la oftalmía gonocócica.

El intervalo entre la infección primaria y el desarrollo de una complicación suele ser de días o semanas. En las mujeres pospuberales, se puede observar endometritis, en especial durante las menstruaciones, y puede progresar a salpingitis, absceso tuboovárico y peritonitis (EIP). Las manifestaciones de la EIP consisten en signos de infección del tracto genital inferior (p. ej., secreción vaginal, dolor suprapúblico y dolor del cuello uterino) y superior (p. ej., fiebre, leucocitosis, elevación de la velocidad de sedimentación globular y dolor o masas en los anexos). El diagnóstico diferencial incluye enfermedades ginecológicas (quiste ovárico, tumor ovárico y embarazo ectópico) y trastornos intraabdominales (apendicitis, infección del tracto urinario y enfermedad inflamatoria intestinal). Aunque *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* están implicados en muchos casos de EIP, este síndrome conlleva un espectro de enfermedades infecciosas del tracto genital superior causadas por *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* y flora endógena (estreptococos, anaerobios, bacilos gramnegativos). El tratamiento debe ser, por tanto, amplio. Las mujeres con síntomas graves (incapacidad para excluir una emergencia quirúrgica, presencia de absceso tuboovárico, enfermedad grave, náuseas, vómitos o fiebre elevada), embarazo o falta de respuesta al tratamiento ambulatorio en 72 horas, deben iniciar el tratamiento parenteral en el hospital. La decisión de hospitalizar a adolescentes con EIP aguda debe basarse en los mismos criterios usados en mujeres mayores, ya que la respuesta clínica al tratamiento ambulatorio es similar en las mujeres jóvenes y en las mayores.

El tratamiento parenteral recomendado es cefotetán (2 g i.v. cada 12 horas) o cefoxitina (2 g i.v. cada 6 horas) junto con doxiciclina (100 mg v.o. o i.v. cada 12 h); o clindamicina (900 mg i.v. cada 8 horas) junto con una dosis de carga de gentamicina (2 mg/kg i.v. o i.m.) seguida de gentamicina de mantenimiento (1,5 mg/kg cada 8 horas). Una pauta alternativa parenteral consiste en dar ampicilina-sulbactam (3 g i.v. cada 6 horas) junto con doxiciclina (100 mg v.o. o i.v. cada 12 h). La experiencia clínica debe guiar la transición a la vía oral, que habitualmente puede iniciarse a las 24 horas de la mejoría clínica. A partir de entonces, se administra clindamicina oral (450 mg v.o. cuatro veces al día) o doxiciclina (100 mg v.o. dos veces al día) hasta completar 14 días totales de tratamiento, salvo que exista un absceso tuboovárico, en cuyo caso se administra clindamicina (450 mg v.o. cuatro veces al día) o metronidazol (500 mg v.o. dos veces al día) junto con doxiciclina hasta completar 14 días de tratamiento con buena cobertura anaerobia. El tratamiento parenteral y el tratamiento i.m./v.o. parecen tener eficacia

clínica similar en mujeres jóvenes y mayores con EIP leve o moderada. Los regímenes recomendados son los siguientes: dosis única de ceftriaxona (250 mg i.m.) junto con doxiciclina (100 mg v.o. dos veces al día), con o sin metronidazol (500 mg v.o. dos veces al día), durante 14 días; dosis únicas de cefoxitina (2 g i.m.) y probenecid (1 g v.o.) junto con doxiciclina (100 mg v.o. dos veces al día), con o sin metronidazol (500 mg v.o. dos veces al día) durante 14 días.

Una vez dentro del peritoneo, los gonocos pueden producir una siembra en la cápsula hepática y originar una perihepatitis. La presencia de dolor en el hipocondrio derecho con o sin signos de salpingitis se conoce como **síndrome de Fitz-Hugh-Curtis**. La perihepatitis también puede deberse a *C. trachomatis*. La progresión a EIP ocurre en un 20% de los casos de cervicitis gonocócica. *N. gonorrhoeae* se aísla en aproximadamente el 40% de los casos de EIP en EE.UU. Los casos no tratados pueden evolucionar a hidrosalpinx, piosalpinx, absceso tuboovárico y, finalmente, esterilidad. Incluso con un correcto tratamiento de la EIP, el riesgo de esterilidad debido a una oclusión bilateral de las trompas es cercano a un 20% tras un primer episodio de salpingitis, y superior a un 60% si se han producido tres o más episodios. El riesgo de embarazo ectópico se multiplica por siete después de haber padecido un episodio o más de salpingitis. Las secuelas adicionales de la EIP consisten en dolor crónico, dispareunia y mayor riesgo de EIP recurrente.

La infección gonocócica urogenital adquirida en el primer trimestre del embarazo conlleva un riesgo de derivar en un aborto séptico. Tras la semana 16 de gestación, la infección produce una **corioamnionitis**, que es una causa importante de rotura de las membranas y de partos prematuros.

En los hombres, la uretritis gonocócica se resuelve sin tratamiento de forma espontánea al cabo de varias semanas o meses. La epididimitis y la prostatitis aguda o crónica son complicaciones raras; la mayoría de los hombres con epididimitis también tienen uretritis evidente. Hay otras complicaciones menos frecuentes todavía, como el edema peneano asociado a linfangitis peneana dorsal o tromboflebitis, fistulas o abscesos periretrales, vesiculitis seminal y balanitis en hombres no circuncidados.

## PREVENCIÓN

Los esfuerzos por desarrollar una vacuna antigenocócica que confiera protección cruzada amplia han sido infructuosos hasta la fecha. Una vacuna a partir de las fimbrias, estudiada en un ensayo con 3.250 voluntarios, confirió respuesta de anticuerpos y protección contra la infección por cepa homóloga, pero no protección contra la enfermedad. La principal dificultad encontrada para obtener una única vacuna efectiva frente a las fimbrias es el elevado grado de variabilidad antigenética de estas entre las distintas cepas de gonocos y dentro de una misma cepa de gonococo. Una vacuna a partir de membrana externa enriquecida con PorB también produjo respuesta de anticuerpos, pero no indujo protección en hombres voluntarios ante la infección por cepa homóloga, probablemente debido a que pequeñas cantidades de Rmp presentes en la preparación de la vacuna produjeron anticuerpos subversivos. Tampoco demostró ser protectora una vacuna de células enteras inactivadas con formalina ensayada en 62 voluntarios en una población en Inuvik, Canadá. Las estructuras de la superficie del gonococo —como las porinas (aisladas sin contaminación por Rmp); las proteínas que se expresan ante determinadas condiciones de estrés, que pueden encontrarse *in vivo* y se han identificado por proteómica o transcriptómica; y los LOS— pueden resultar más prometedoras como candidatas para la obtención de la vacuna.

Ante la ausencia de una vacuna, la prevención de la gonorrea en adolescentes y adultos se puede conseguir por medio de la **educación**; del empleo de **anticonceptivos de barrera** (en especial preservativos); de una **detección sistemática** de poblaciones de alto riesgo, tal y como recomiendan la U.S. Preventive Services Task Force (PSTF) y los CDC (p. ej., mujeres sexualmente activas menores de 25 años, HSH, individuos previamente infectados con gonorrea) y de la **identificación** y el **tratamiento tempranos** de los contactos (toda pareja sexual en los 60 días precedentes al inicio de los síntomas o al diagnóstico de gonorrea; o, si no hay ninguna, la pareja sexual más reciente debe ser examinada y tratada de forma preventiva). En el caso de los pacientes heterosexuales, el compañero puede recibir el tratamiento acelerado de la pareja (TAP) con cefixima (400 mg) y azitromicina (1 g), bien del paciente, bien del investigador o especialista o bien de la farmacia, según permita la ley (<https://www.cdc.gov/std/ept/legal>). La TAP ha demostrado ser segura y eficaz en la prevención de la reinfección y está apoyada por la American Academy of Pediatrics, la American Academy of Family Physicians y la Society of Adolescent Health and Medicine, así como otras organizaciones clínicas, para su uso cuando la evaluación personal y el tratamiento de la pareja no son posibles o no han funcionado. (Debido al alto riesgo de coexistencia de infecciones de transmisión sexual no diagnosticadas como el VIH,

la EPT no se considera una práctica de rutina en la estrategia de tratamiento de la pareja en los HSH.)

Un niño nacido de una mujer con infección gonocócica cervical tiene aproximadamente un 30% de riesgo de adquirir infección oftálmica, comparado con menos del 5% de riesgo si se administra profilaxis ocular. La **oftalmía neonatal gonocócica** se puede prevenir con la instilación de pomada oftálmica de eritromicina (0,5%) en el saco conjuntival (v. cap. 652). Si no se dispone de eritromicina en pomada, los niños con riesgo de infección por *N. gonorrhoeae* (especialmente aquellos nacidos de madres con infección gonocócica no tratada o sin cuidados prenatales) pueden recibir ceftriaxona (25-50 mg/kg i.v. o i.m.), sin exceder los 250 mg en una única dosis.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## Capítulo 220

# *Kingella kingae*

Pablo Yagupsky

Cada vez se reconoce más que *Kingella kingae* es la causa más frecuente de las artritis sépticas, la osteomielitis y la espondilodiscitis en niños pequeños.

### ETIOLOGÍA

*Kingella kingae* es un miembro de la familia Neisseriaceae, de cultivo exigente y β-hemolítico, que aparece en forma de parejas o cadenas cortas de cocobacilos gramnegativos con extremos afilados (fig. 220.1).

### EPIDEMIOLOGÍA

*K. kingae* es portado de forma asintomática en la cara posterior de la faringe. La colonización habitualmente comienza después de los 6 meses de edad, alcanza una prevalencia del 10% entre los 12 y los 24 meses de edad y disminuye en niños mayores. La colonización faríngea es fundamental para la transmisión del microorganismo por contacto estrecho entre hermanos y compañeros de juego. La asistencia a guarderías incrementa el riesgo de colonización y transmisión, y en algunos centros se han descrito brotes de infección invasiva.

Esta especie elabora cuatro polisacáridos capsulares diferentes (a-d) que parecen representar factores de virulencia importantes. Las cepas colonizadoras de *K. kingae* difieren en cuanto a su potencial invasivo. Mientras que algunos clones se encuentran habitualmente como colonizadores respiratorios, pero raras veces se pueden cultivar en los focos de enfermedad,

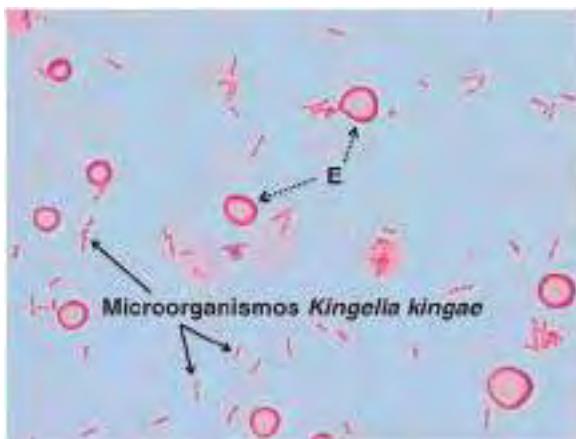


Fig. 220.1 Tinción de Gram típica de un frasco de hemocultivo positivo de un niño con bacteriemia por *K. kingae*, en la que se ven parejas y cadenas cortas de cocobacilos gramnegativos redondeados. E, eritrocitos.

otros clones, que generalmente expresan los polisacáridos capsulares a o b, penetran rápidamente en el torrente sanguíneo y se diseminan en el sistema esquelético o el endocardio, lugares por los que el microorganismo tiene especial tropismo.

La enfermedad invasiva por *K. kingae* se diagnostica la mayoría de las veces en niños, por lo demás sanos, de 6 meses a 3 años de edad, etapa que coincide con la prevalencia máxima del estado de **portador faríngeo** (fig. 220.2). Por el contrario, los niños mayores y los adultos con infecciones por *K. kingae* muchas veces tienen enfermedades crónicas subyacentes, enfermedades que causan inmunodepresión, neoplasias malignas o valvulopatías cardíacas. Se ha estimado una incidencia anual de 9,4 por cada 100.000 para las infecciones invasivas demostradas mediante cultivo en niños israelíes menores de 5 años, pero dado el cultivo subóptimo de *K. kingae*, esta cifra se debe considerar como una estimación mínima.

### PATOGENIA

La patogenia de la enfermedad por *K. kingae* comienza con la adhesión del microorganismo al epitelio faríngeo, que está mediada por fimbrias y por adhesinas no pilosas. *K. kingae* segregó una potente toxina con repetición interna (RTX), con actividad deletérea contra las células epiteliales respiratorias, los macrófagos y los sinoviocitos, lo que indica que puede participar en la alteración de la mucosa respiratoria, favorecer la supervivencia de la bacteria en el torrente sanguíneo y facilitar la invasión de los tejidos del sistema esquelético. Los niños con enfermedad por *K. kingae* a menudo consultan con síntomas de infección respiratoria superior; enfermedad de mano, pie y boca; estomatitis herpética o úlceras aftosas bucales, lo que sugiere que un daño inducido por virus a la mucosa colonizada facilita la invasión del torrente sanguíneo.

### ENFERMEDAD CLÍNICA

La artritis séptica es la infección invasiva más frecuente por *K. kingae*, seguida por bacteriemia, osteomielitis y endocarditis (tabla 220.1). El microorganismo es la causa más frecuente de las infecciones del sistema esquelético en niños de 6 meses a 3 años, al menos en algunos países. Con la excepción de la endocarditis, la presentación de las infecciones invasivas por *K. kingae* suele ser leve, y es frecuente que haya una temperatura corporal menor de 38 °C, una concentración normal de proteína C reactiva (CRP) y un recuento leucocitario normal, por lo que es necesario tener una alta sospecha clínica.

### Artritis séptica

Aunque la artritis por *K. kingae* afecta especialmente a las grandes articulaciones que soportan carga, no es infrecuente la afectación de las pequeñas articulaciones metacarpofalángicas, esternoclaviculares y tarsianas (v. cap. 704). La enfermedad tiene una presentación aguda y se solicita asistencia médica para los niños después de una media de 3 días. El recuento leucocitario del líquido sinovial es menor de 50.000 leucocitos/μl en casi el



Fig. 220.2 Distribución por edades de 291 niños previamente sanos con infecciones invasivas por *K. kingae*. (Datos de Dubnov-Raz G, Ephros M, Garty BZ, et al: Invasive pediatric *Kingella kingae* infections: a nationwide collaborative study, Pediatr Infect Dis J 2010; 29: 639-643.)

**Tabla 220.1**Espectro clínico y frecuencia relativa de las infecciones por *Kingella kingae*

ENFERMEDAD CLÍNICA	FRECUENCIA
SISTEMA ESQUELÉTICO	+++
Artritis séptica	+++
Osteomielitis	++
Espondilodiscitis	+
Tenosinovitis	±
Dactilitis	±
Bursitis	±
Bacteriemia sin foco	+++
CARDIACA	+
Endocarditis	+
Pericarditis	±
Meningitis	±
Peritonitis	±
Celulitis	±
Abscesos de partes blandas	±
APARATO RESPIRATORIO INFERIOR	±
Laringotraqueobronquitis	±
Neumonía	±
Empiema pleural	±
Oculares	±
Queratitis	±
Absceso corneal	±
Endoftalmitis	±
Absceso palpebral	±

+++ , muy frecuente; ++, frecuente; +, infrecuente; ±, excepcional.

25% de los pacientes, y la tinción de Gram del líquido sinovial es positiva solo en un pequeño porcentaje de casos. La afectación de la articulación de la cadera simula una sinovitis tóxica, y debe sospecharse siempre la posibilidad de una infección por *K. kingae* ante un dolor de cadera o una cojera en un menor de 4 años de edad.

### Osteomielitis

La osteomielitis por *K. kingae* habitualmente afecta a los huesos largos de las extremidades (v. cap. 704). También se ven afectados con frecuencia el calcáneo, el astrágalo, el esternón y la clavícula (raras veces son infectados por otros patógenos bacterianos). El inicio de la osteomielitis por *K. kingae* es insidioso y la enfermedad se diagnostica después de 1 semana o más en el 70% de los pacientes. En la RMN, se observan cambios leves en el hueso y las partes blandas. La afectación del cartílago epifisario parece asociarse de forma específica a este microorganismo. A pesar del frecuente retraso en el diagnóstico, es poco habitual que haya osteomielitis crónica y discapacidades ortopédicas funcionales.

### Espondilodiscitis

*K. kingae* es actualmente la segunda bacteria que se aísla con más frecuencia en niños menores de 4 años con espondilodiscitis. Se supone que el microorganismo penetra en la abundante red de vasos sanguíneos que atraviesan las placas epifisarias cartilaginosas vertebrales y entra en el anillo de niños pequeños durante un episodio de bacteriemia. La espondilodiscitis por *K. kingae* habitualmente afecta a los espacios intervertebrales lumbares y, en orden de frecuencia decreciente, a los discos toracolumbares, torácicos, lumbosacros y cervicales. Es infrecuente la afectación de múltiples discos. Los pacientes consultan con cojera, dolor lumbar, rigidez de la espalda, rechazo a sentarse o caminar, síntomas neurológicos o síntomas abdominales. La radiografía y la RMN muestran estrechamiento del espacio intervertebral. Los pacientes responden bien a un tratamiento antibiótico adecuado y se recuperan sin complicaciones, aunque puede persistir un estrechamiento residual del espacio intervertebral.

### Bacteriemia oculta

Los pacientes con bacteriemia por *K. kingae* y sin infección focal (bacteriemia oculta) habitualmente consultan con fiebre leve o moderada, síntomas indicativos de una infección respiratoria superior vírica, una concentración media de CRP de 2,2 mg/dl y un recuento leucocitario medio de 12.700/μl.

Los niños con bacteriemia por *K. kingae* responden favorablemente a un ciclo corto de antibióticos.

### Endocarditis

A diferencia de otras infecciones por *K. kingae*, la endocarditis también se diagnostica en niños en edad escolar, adolescentes y adultos. La enfermedad puede afectar a válvulas cardíacas tanto naturales como protésicas. Entre los factores predisponentes se incluyen las cardiopatías congénitas y la valvulopatía reumática, aunque algunos pacientes tenían previamente un corazón normal. Habitualmente afecta al lado izquierdo del corazón, generalmente la válvula mitral. La fiebre y los reactantes de fase aguda están más elevados en los pacientes con endocarditis que en los que tienen bacteriemia no complicada; no hay ningún valor de corte particular que distinga de manera exacta entre las dos situaciones. A pesar de la elevada sensibilidad de *K. kingae* a los antibióticos, es frecuente que haya insuficiencia cardíaca, shock séptico, accidentes cerebrovasculares y otras complicaciones potencialmente mortales, y la tasa de mortalidad es elevada (más del 10%). Debido a la posible gravedad de la endocarditis por *K. kingae*, está indicada la evaluación ecocardiográfica sistemática de los niños con bacteriemia aislada.

### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la enfermedad por *K. kingae* se basa en el aislamiento de la bacteria o en la positividad de un ensayo de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT; reacción en cadena de la polimerasa) en una localización normalmente estéril como la sangre, el líquido sinovial o el tejido óseo. Aunque *K. kingae* crece en los medios bacteriológicos habituales, generalmente no se consigue aislarla en los exudados. La detección mejora si se inoculan muestras de líquido sinovial en frascos de hemocultivo; esto sugiere que la dilución de las muestras purulentas en un gran volumen de caldo nutritivo reduce la concentración de factores perjudiciales, lo cual mejora el aislamiento de esta bacteria de cultivo exigente.

El estudio de muestras de hueso y articulación mediante NAAT que detecta genes específicos de *K. kingae*, como *cpn* y los genes que codifican la toxina RTX de la bacteria, ha cuadruplicado la detección del microorganismo y han reducido la proporción de *artritis séptica con cultivo negativo* en niños pequeños.

### TRATAMIENTO

*K. kingae* habitualmente es muy sensible a la penicilina y las cefalosporinas, aunque es poco sensible a la oxacilina. Aunque a menudo se detecta producción de β-lactamasa en cepas de *K. kingae* colonizadoras, su prevalencia en los microorganismos invasivos es baja, y hay una amplia variación geográfica. Se debe estudiar sistemáticamente la producción de β-lactamasa en todos los aislados obtenidos de localizaciones corporales que normalmente son estériles.

Debido a la falta de directrices específicas para el tratamiento de la enfermedad por *K. kingae*, se han administrado a los pacientes diversos regímenes antibióticos, según los protocolos desarrollados para las infecciones causadas por los patógenos tradicionales. El tratamiento de primera línea de las infecciones esqueléticas en niños pequeños habitualmente supone la administración intravenosa (i.v.) de una **cefalosporina** de segunda o tercera generación, a la espera de los resultados del cultivo. *K. kingae* siempre es resistente a los antibióticos glucopeptídicos, y la mayoría de los aislados también son resistentes a la clindamicina, lo cual plantea un problema grave en las zonas en las que son frecuentes las infecciones esqueléticas causadas por *S. aureus* resistente a meticilina contraído en la comunidad, porque inicialmente se administra **vancomicina** o **clindamicina** a los niños con sospecha de artritis séptica u osteomielitis. A menudo se cambia el régimen antibiótico inicial a una cefalosporina (p. ej., ceftriaxona), una vez que se ha identificado *K. kingae*, o a ampicilina si se ha excluido la producción de β-lactamasa. Se utiliza la respuesta clínica favorable y la disminución de la concentración de CRP hasta 20 μg/ml o menos para guiar el cambio a antibióticos orales y definir la duración del tratamiento. La duración del tratamiento antibiótico ha sido de 2-3 semanas en la artritis, de 3-6 semanas en la osteomielitis y de 3-12 semanas en la espondilodiscitis causadas por *K. kingae*. Aunque a algunos niños con artritis séptica se les ha tratado con aspiraciones articulares repetidas y lavado, la mayoría de los pacientes responde rápidamente al tratamiento conservador con antibióticos adecuados, y no son necesarias técnicas quirúrgicas invasivas.

A los niños con bacteriemia sin foco por *K. kingae* inicialmente se les trata con un antibiótico β-lactámico por vía intravenosa, y posteriormente se les cambia a un fármaco oral cuando la situación clínica ha mejorado. En la mayoría de los casos, la duración total del tratamiento es de 1 a 2 semanas.

Los pacientes con endocarditis por *K. kingae* habitualmente reciben un antibiótico β-lactámico i.v., en monoterapia o combinado con un amino-

glucósido, durante 4-7 semanas. Es necesaria la intervención quirúrgica temprana en caso de complicaciones potencialmente mortales que no respondan al tratamiento médico.

## PREVENCIÓN

Como el riesgo de que los portadores faríngeos asintomáticos presenten una infección invasiva por *K. kingae* es bajo (menos del 1% al año), mientras no haya enfermedad clínica no está indicado erradicar el microorganismo de las superficies mucosas colonizadas. Sin embargo, en los brotes descritos de infecciones por *K. kingae* en guarderías, 31 de 199 compañeros de clase (15%) presentaron una infección confirmada o probable, incluida la endocarditis mortal, en un periodo de 1 mes, lo que indica que las cepas causales combinaban una capacidad de transmisión y una virulencia anormalmente alta. En estas circunstancias se ha usado la administración de antibióticos profilácticos dirigida a erradicar la colonización en los contactos y a evitar que se produzcan más casos de enfermedad, empleando rifampicina (10 o 20 mg/kg dos veces al día durante 2 días), en monoterapia o combinada con amoxicilina (80 mg/kg/día) durante 2 o 4 días. La eficacia de estos regímenes ha variado entre el 47 y el 80%, lo que indica que es difícil erradicar *K. kingae* de la mucosa colonizada. Sin embargo, tras la administración de profilaxis antibiótica, no se han detectado más casos de enfermedad, lo que sugiere que la reducción de la densidad bacteriana con los antibióticos o la inducción de una respuesta inmunitaria eficaz por un estado de portador prolongado son suficientes para reducir la transmisión y prevenir casos adicionales.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## Capítulo 221

# *Haemophilus influenzae*

Robert S. Daum

La introducción en EE.UU. y en la mayoría de los demás países de una vacuna eficaz para prevenir la enfermedad causada por *Haemophilus influenzae tipo b* (Hib) ha permitido una reducción espectacular de la incidencia de infecciones causadas por este microorganismo. Sin embargo, la morbilidad de las infecciones por Hib continúa siendo un problema a nivel mundial, principalmente en los países en vías de desarrollo. Aunque sigue habiendo casos ocasionales de enfermedad invasiva causada por microorganismos de tipo no b, estos son infrecuentes. Los miembros no tipificables de la especie son causas destacadas de otitis media, sinusitis y bronquitis crónica.

## ETIOLOGÍA

*Haemophilus influenzae* es un coccobacilo pleomórfico, exigente y gramnegativo, que requiere la presencia de factor X (hematina) y factor V (nucleótido de fosfopiridina) para su crecimiento. Algunos tipos de *H. influenzae* se encuentran rodeados de una cápsula compuesta de polisacáridos. Estas cepas encapsuladas pueden clasificarse en uno de seis serotipos distintos, tanto bioquímica como antigénicamente, que se denominan con las letras a, b, c, d, e y f.

## EPIDEMIOLOGÍA

Antes de la aparición de la eficaz vacuna conjugada contra el tipo b en 1988, *H. influenzae* era una causa destacada de diversas enfermedades graves infantiles. Era sorprendente la distribución por edades de los casos, ya que más del 90% de ellos correspondían a niños menores de 5 años, y la mayoría ocurría en niños menores de 2 años. La tasa de ataque anual de la enfermedad invasiva se estimó en 64-129 casos por cada 100.000 niños menores de 5 años. La enfermedad invasiva causada por otros serotipos capsulares es mucho menos frecuente, pero sigue produciéndose; la incidencia de enfermedad invasiva por serotipos b y no b se ha estimado en EE.UU. en alrededor de 0,08 y 1,02 casos por cada 100.000 niños menores de 5 años por año, respectivamente. Las variedades no encapsuladas (no tipificables) de *H. influenzae* también causan de forma infrecuente enfermedad invasiva, sobre todo en los neonatos, en niños inmunodeprimidos y en niños de países en vías de desarrollo. La tasa estimada de enfermedad invasiva debida a

*H. influenzae* no tipificable en EE.UU. es de 1,88 por cada 100.000 niños menores de 5 años por año. Dichas cepas no tipificables, con frecuencia, son los agentes causantes de otitis media, sinusitis y bronquitis crónicas.

El ser humano es el único huésped natural de *H. influenzae*. Este microorganismo forma parte de la flora normal de las vías respiratorias en un 60-90% de los niños sanos, y la mayoría son cepas no tipificables. Antes de la aparición de la inmunización con la vacuna conjugada, se podía aislar Hib en la faringe de un 2-5% de los niños sanos en edad preescolar y escolar, con tasas menores en lactantes y en adultos. Dicha colonización asintomática por Hib ocurre a mucha menor escala en poblaciones inmunizadas.

La circulación continua de la bacteria de tipo b a pesar de la cobertura vacunal actual sugiere que la eliminación de la enfermedad por este tipo será una tarea ímpresa. Los pocos casos de enfermedad invasiva de tipo b en EE.UU. se producen en la actualidad en niños vacunados y no vacunados; alrededor del 50% aparecen en lactantes menores de 6 meses de edad, demasiado jóvenes para haber recibido una serie inicial primaria completa. En los casos de pacientes lo suficientemente mayores como para haber recibido una serie vacunal completa, la mayoría están infrainmunizados. Para ilustrar este punto, durante una cierta carencia de vacuna de Hib se produjo enfermedad invasiva en cinco niños en Minnesota, todos ellos incompletamente inmunizados. Se requerirán esfuerzos continuos para proporcionar las vacunas conjugadas disponibles en la actualidad a los niños de países en vías de desarrollo, donde el factor económico sigue siendo un problema significativo.

En la era prevacunal, ciertos grupos e individuos tuvieron una mayor incidencia de enfermedad invasiva de Hib; entre ellos, los nativos de Alaska, los indios americanos (apaches, navajos) y la población afroamericana. También se sabía que las personas con trastornos médicos crónicos tienen un mayor riesgo de padecer una enfermedad invasiva, como las que padecen drepanocitosis, asplenia, inmunodeficiencias primarias o adquiridas y neoplasias malignas. Los lactantes no vacunados que hayan padecido una infección invasiva por Hib poseen un riesgo mayor de sufrir recurrencias, lo que refleja el hecho de que no suelen desarrollar una respuesta inmunitaria protectora a *H. influenzae*.

Los factores socioeconómicos asociados con un mayor riesgo de padecer la forma invasiva de la infección por Hib son el cuidado de los niños fuera del hogar, tener hermanos en escuelas de enseñanza primaria o más pequeños, un periodo de lactancia corto y el tabaquismo de los padres. El antecedente de otitis media se asocia con un riesgo más elevado de enfermedad invasiva. Con la excepción del serotipo b, es mucho menos conocida la epidemiología de la enfermedad invasiva debida a cepas de tipo no b, y no está claro si las características epidemiológicas de la enfermedad de tipo b se aplican a la enfermedad causada por los aislados de tipo no b.

Entre los contactos familiares en edad susceptible que hayan estado expuestos a un caso de enfermedad invasiva por Hib existe un riesgo más elevado de casos secundarios de enfermedad invasiva en los primeros 30 días tras el contacto, en especial en los niños susceptibles menores de 24 meses. No se sabe si existe un aumento similar del riesgo en los contactos de individuos con enfermedad de tipo no b.

El modo de transmisión más frecuente es por contacto directo o por inhalación de gotitas provenientes del aparato respiratorio que contengan *H. influenzae*. El periodo de incubación de la enfermedad invasiva es variable y se desconoce el tiempo exacto durante el cual la enfermedad es transmisible. La mayor parte de los niños con la enfermedad invasiva de tipo b presentan una colonización nasofaringea previa al inicio del tratamiento antimicrobiano, y en un 25-40% puede persistir dicha colonización las primeras 24 horas tras el inicio de este.

Al disminuir la enfermedad causada por microorganismos de tipo b, se ha reconocido con más claridad la debida a otros serotipos (a, c-f) y a otros microorganismos no tipificables. No hay evidencias de que estas infecciones por tipos no b hayan aumentado su frecuencia. Sin embargo, se han producido brotes de infecciones de tipo a y, con menos frecuencia, de tipo f y de tipo e. Datos de Israel sugieren que, en la actualidad, *H. influenzae* no tipificable es la causa más frecuente de la enfermedad invasiva por *H. influenzae* en ese país.

## PATOGENIA

La patogenia de la enfermedad por Hib comienza con la adherencia al epitelio respiratorio y la colonización de la nasofaringe, que está mediada por factores de adherencia de la fimbria y de otro tipo. No está claro el mecanismo de entrada en el compartimento intravascular, pero parece que está influído por factores citotóxicos. Una vez en el interior del torrente sanguíneo, las cepas de Hib (y quizás otras cepas encapsuladas) resisten los mecanismos intravasculares para su eliminación, al menos en parte, por la presencia de una cápsula polisacárida. En el caso de Hib, la magnitud y la duración de la bacteriemia influyen sobre la probabilidad de diseminación bacteriana a sitios como las meninges y las articulaciones.

Las infecciones no invasivas producidas por *H. influenzae*, como la otitis media, la sinusitis y la bronquitis, causadas generalmente por cepas no tipificables, probablemente acceden al oído medio o a los senos por extensión directa desde la nasofaringe. Entre los factores que facilitan la extensión, se incluyen la disfunción de la trompa de Eustaquio y el antecedente de una infección vírica de las vías respiratorias superiores.

### Resistencia a antibióticos

La mayor parte de las cepas de *H. influenzae* son sensibles a la ampicilina o a la amoxicilina, pero aproximadamente un tercio son resistentes a dichos antibióticos debido a la producción de una  $\beta$ -lactamasa. Se han identificado aislados  $\beta$ -lactamasa-negativos resistentes a la ampicilina que manifiestan su resistencia mediante la producción de una enzima de síntesis de la pared celular insensible a  $\beta$ -lactámicos, denominada PBP3.

La combinación **amoxicilina-ácido clavulánico** es uniformemente activa frente a las cepas clínicas de *H. influenzae*, excepto en los casos infrecuentes de aislados  $\beta$ -lactamasa-negativos resistentes a la ampicilina. Entre los macrólidos, la azitromicina tiene actividad *in vitro* frente a un porcentaje elevado de los aislados de *H. influenzae*; por el contrario, la actividad de la eritromicina y la claritromicina frente a las cepas clínicas de *H. influenzae* es baja. No se ha documentado resistencia de *H. influenzae* a las cefalosporinas de tercera generación. La resistencia a la trimetoprima-sulfametoaxazol (TMP-SMX) es infrecuente (aproximadamente el 10%), y se piensa que la resistencia a las quinolonas es poco común.

### Inmunidad

En la era prevacunal, el principal elemento conocido de defensa del huésped era el anticuerpo que va dirigido contra el polisacárido capsular del serotipo b: fosfato de polirribosil ribitol (PRP). El anticuerpo anti-PRP se adquiere con la edad y facilita la eliminación de Hib del torrente sanguíneo, en parte por su actividad opsonica. Los anticuerpos dirigidos contra抗原s, como el lipopolisacárido (LPS) o las proteínas de la membrana externa, también pueden participar en la opsonización. Las vías del complemento, tanto la clásica como la alternativa, son importantes en la defensa contra Hib.

Antes del empleo de la vacunación, se creía que la protección frente a Hib se correlacionaba con la concentración del anticuerpo anti-PRP circulante en el momento de la exposición. Una concentración de anticuerpo en suero de 0,15-1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  se consideraba protectora frente a la infección invasiva. Los lactantes no inmunizados mayores de 6 meses y los niños pequeños carecían generalmente de una concentración de anticuerpos anti-PRP de esta magnitud, por lo que eran susceptibles de contraer la infección ante un contacto con Hib. Esta ausencia de anticuerpos en los lactantes y en los niños pequeños puede haber reflejado un retraso en la maduración de la respuesta inmunitaria ante抗原s de tipo 2 independientes del timo, como el PRP no conjugado, lo que presumiblemente explica la elevada incidencia de infecciones por el tipo b en estos lactantes y niños pequeños en la era prevacunal.

Las vacunas conjugadas actúan como抗原s dependientes del timo y producen respuestas de anticuerpos séricos en lactantes y en niños pequeños (tabla 221.1). Se cree que estas vacunas preparan la producción de anticuerpos y proporcionan una respuesta humoral con memoria ante futuras exposiciones al抗原o PRP. La concentración de anticuerpos anti-PRP circulantes en un niño inmunizado mediante una vacuna conjugada puede no guardar una correlación precisa con el grado de protección, supuestamente porque, tras una exposición al抗igeno PRP, se puede obtener con rapidez una respuesta de memoria que proporcione protección.

Se sabe mucho menos sobre la inmunidad frente a otros serotipos de *H. influenzae* o frente a aislados no tipificables. En cuanto a estos últimos, existen datos que indican que los anticuerpos dirigidos contra una o más proteínas de la membrana externa poseen propiedades bactericidas y protegen en condiciones experimentales. Se han evaluado varios抗原os para intentar identificar candidatos a vacuna frente a *H. influenzae* no tipificable,

como proteínas de la membrana externa (P1, P2, P4, P5, P6, D15 y Tbp A/B), LPS, varias adhesinas y lipoproteína D.

### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico microbiológico de presunción de *H. influenzae* se realiza tras la identificación del microorganismo mediante examen directo de una tinción de Gram. En ocasiones, *H. influenzae* es difícil de visualizar debido a su pequeño tamaño, al pleomorfismo que presenta, a la poca captación en ocasiones de los colorantes por parte de algunas cepas y a la tendencia por parte de los líquidos proteináceos a tener un fondo rojizo. Además, dado que la identificación de microorganismos en un frotis mediante cualquier técnica requiere la existencia de al menos  $10^5$  bacterias/ml, un resultado negativo no excluye su presencia.

Para cultivar *H. influenzae* se debe realizar con prontitud el transporte y el procesamiento de la muestra, ya que se trata de microorganismos delicados. Las muestras se deben proteger de ambientes secos y de temperaturas extremas. El aislamiento primario de *H. influenzae* se puede lograr tras su cultivo en agar chocolate o en placas de agar sangre empleando la técnica de la estría de *Staphylococcus*.

La serotipificación de *H. influenzae* se efectúa con técnicas de aglutinación en portaobjetos con antisero tipo-específico. La determinación precisa del serotipo es esencial para monitorizar el éxito en la erradicación de la enfermedad invasiva por el serotipo b. Todos los casos deben declararse en los plazos adecuados a las autoridades sanitarias competentes.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y TRATAMIENTO

El tratamiento antibiótico inicial de las infecciones invasivas causadas supuestamente por *H. influenzae* debe realizarse con un antibiótico por vía parenteral que elimine todos los focos de infección y que sea eficaz frente a las cepas resistentes a ampicilina, generalmente una **cefalosporina de espectro extendido** como la ceftriaxona. Estos antibióticos han adquirido popularidad por su relativa falta de efectos adversos graves y por su fácil administración. Una vez determinada la sensibilidad del microorganismo causante, se elige el antibiótico más apropiado para completar el tratamiento. La **ampicilina** continúa siendo el fármaco de elección en el tratamiento de las infecciones causadas por microorganismos sensibles. Si el patógeno aislado es resistente a la ampicilina, la ceftriaxona puede emplearse en casos seleccionados, administrada una vez al día, en pacientes ambulatorios.

Los antibióticos orales se emplean en ocasiones para completar el tratamiento iniciado por vía parenteral, y suelen ser el tratamiento inicial para las infecciones no invasivas, como otitis media y sinusitis. Cuando el microorganismo es sensible, la amoxicilina es el fármaco de elección. Ante cepas resistentes a la ampicilina, se emplean cefalosporinas de tercera generación o la combinación amoxicilina-ácido clavulánico.

### Meningitis

En la era prevacunal, la meningitis suponía más de la mitad de todos los casos de enfermedad invasiva por *H. influenzae*. Desde el punto de vista clínico, la meningitis debida a Hib es clínicamente indistinguible de la causada por *N. meningitidis* o por *Streptococcus pneumoniae* (v. cap. 621.1); puede verse complicada por otros focos infecciosos en los pulmones, las articulaciones, los huesos y el pericardio.

El tratamiento antimicrobiano en casos no complicados debe hacerse por vía intravenosa durante 7-14 días. La ceftriaxona y la ampicilina en la fase de inflamación aguda son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica en concentraciones adecuadas para el tratamiento de la meningitis por *H. influenzae*. En pacientes con una perfusión de órganos adecuada, puede emplearse un tratamiento intramuscular con ceftriaxona.

El pronóstico de la meningitis debida a Hib depende de la edad de presentación, de la duración de la enfermedad antes de la instauración del trata-

**Tabla 221.1** Vacunas conjugadas frente a *Haemophilus influenzae* de tipo b (Hib) comercializadas en EE.UU.

VACUNA	NOMBRE COMERCIAL	COMPONENTES	FABRICANTE
PRP-T	ActHib	PRP conjugado con toxoide tetánico	Sanofi
PRP-T	Hibrix	PRP conjugado con toxoide tetánico	GlaxoSmithKline Biologicals
PRP-OMP	PedvaxHIB	PRP conjugado con OMP	Merck
PRP-T/DTPa-IPV	Pentacel	PRP-T + vacunas DTPa-IPV	Sanofi Pasteur

DTPa, toxoides diftérico y tetánico y toxina acelular; HepB, vacuna contra la hepatitis B; IPV, vacuna de la polio trivalente inactivada; OMP, complejo de proteínas de la membrana externa de *Neisseria meningitidis*; PRP, fosfato de polirribosil ribitol.

miento adecuado, de la concentración de polisacárido capsular en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y de la rapidez con que los microorganismos son eliminados del LCR, la sangre y la orina. La secreción inadecuada de hormona antidiurética clínicamente manifiesta y el hallazgo de déficits neurológicos focales en el momento de la presentación son factores de mal pronóstico. Alrededor de un 6% de los pacientes con meningitis debida a Hib sufrierán problemas de audición debidos a la inflamación de la cóclea y el laberinto. La incidencia de hipoacusia disminuye si se administra **dexametasona** (0,6 mg/kg/24 horas divididos cada 6 horas durante 2 días), en especial si se instaura poco antes o coincidiendo con el inicio del tratamiento antimicrobiano. Las secuelas neurológicas más importantes de la meningitis debida a Hib son problemas de conducta, alteraciones del lenguaje, alteraciones visuales, retraso mental, anomalías motoras, ataxia, convulsiones e hidrocefalia.

### Celulitis

Los niños con celulitis por Hib a menudo tienen antecedentes de una infección de las vías respiratorias superiores. No suele haber antecedentes de traumatismo, y se cree que la infección representa la disseminación del microorganismo en los tejidos blandos afectados durante la fase de bacteriemia. La cabeza y el cuello, especialmente la mejilla y la región preseptal del ojo, son las zonas más frecuentes de infección. Estas zonas suelen presentar bordes poco definidos y están induradas e hiperestésicas. La **celulitis bucal** presenta generalmente una tonalidad eritematosa con un tinte violáceo, aunque este último signo no está siempre presente. A menudo es posible aislar *H. influenzae* directamente a partir de las secreciones aspiradas en el borde de progresión; no obstante, este procedimiento rara vez se lleva a cabo. El hemocultivo también puede poner de manifiesto el microorganismo causante. De manera concomitante, pueden existir otros focos de infección, sobre todo en los niños menores de 18 meses. En estos casos, se debe valorar la necesidad de realizar una punción lumbar dentro de la batería de pruebas diagnósticas.

El tratamiento antimicrobiano por vía parenteral debe mantenerse hasta que los pacientes se encuentren afebriles y después debe ser sustituido por una pauta por vía oral con el antibiótico apropiado durante 7-10 días.

### Celulitis preseptal

La celulitis preseptal, que puede estar producida por *H. influenzae*, hace referencia a la infección de las capas superficiales de los tejidos que se encuentran en una disposición anterior al tabique orbital. La celulitis preseptal no complicada no presenta riesgo de dañar la función visual ni de extensión directa al sistema nervioso central (SNC). Sin embargo, la bacteriemia concurrente puede asociarse al desarrollo de meningitis. La celulitis preseptal producida por *H. influenzae* se caracteriza por presentarse con fiebre, edema, hiperestesia, aumento de la temperatura palpebral y, en ocasiones, un tono violáceo local. No suele existir solución de continuidad cutánea. Puede asociarse con la producción de secreción conjuntival. Las celulitis preseptales por *S. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y estreptococos del grupo A son clínicamente indistinguibles. Es más probable que la celulitis esté causada por los dos últimos patógenos cuando no se acompaña de fiebre y existe una herida cutánea (p. ej., una picadura de insecto o un traumatismo).

Cuando se sospeche que la celulitis preseptal puede deberse a *H. influenzae* o a *S. pneumoniae* (p. ej., pacientes de poca edad, fiebre elevada, ausencia de solución de continuidad cutánea), se debe practicar un hemocultivo y considerar la realización de una punción lumbar.

El tratamiento de la celulitis preseptal consiste en antibioterapia por vía parenteral. Debido a que entre los posibles agentes causantes se encuentran *S. aureus* sensible o resistente a meticilina, *S. pneumoniae* y los estreptococos β-hemolíticos del grupo A, el tratamiento empírico debe incluir agentes activos frente a estos patógenos. En los casos de celulitis preseptal sin meningitis acompañante, el tratamiento debe mantenerse 5 días, hasta que la fiebre y el eritema hayan remitido. El tratamiento antimicrobiano de los casos no complicados debe prolongarse durante 10 días.

### Celulitis orbitaria

Las infecciones orbitarias son infrecuentes y generalmente se desarrollan como complicaciones de las sinusitis esfenoidales o etmoidales. La celulitis orbitaria puede manifestarse como edema palpebral, pero se caracteriza por la presencia de proptosis, quemosis conjuntival, deterioro de la función visual, limitación de los movimientos extraoculares, disminución de la movilidad del globo ocular o dolor que aumenta con la movilización del globo ocular. La distinción entre celulitis preseptal y celulitis orbitaria puede ser difícil. El mejor método para delimitar la extensión de la infección es la TC.

Las infecciones orbitarias se tratan mediante antibióticos por vía parenteral durante al menos 14 días. La asociación con una sinusitis o un absceso orbital subyacente puede requerir un drenaje quirúrgico y un tratamiento antimicrobiano más prolongado.

### Epiglotitis aguda o supraglotitis

La supraglotitis es una celulitis de los tejidos que rodean la entrada laríngea (v. cap. 412). Su incidencia es extremadamente infrecuente desde la introducción de las vacunas conjugadas de Hib. El fenómeno fisiopatológico inicial es probablemente la invasión bacteriana directa de los tejidos afectados. Esta enfermedad espectacular y potencialmente mortal puede ocurrir a cualquier edad. La supraglotitis es una urgencia médica, debido al riesgo de que se produzca una obstrucción repentina e imprevisible de las vías respiratorias. Es poco frecuente que se acompañe de otros focos de infección, como una meningitis. El tratamiento antimicrobiano, dirigido contra *H. influenzae* y otros agentes etiológicos, debe administrarse por vía parenteral, después de garantizar la permeabilidad de las vías respiratorias, hasta que el paciente sea capaz de tolerar una dieta líquida. El tratamiento generalmente se mantiene durante 7 días.

### Neumonía

La incidencia real de neumonía por *H. influenzae* en los niños se desconoce, debido a que pocas veces se efectúan las técnicas invasivas necesarias para la obtención de muestras para cultivo (v. cap. 428). En la época prevacunal se creía que la bacteria de tipo b era la causa habitual. Los signos y los síntomas de la neumonía causada por *H. influenzae* son indistinguibles de los producidos por otros patógenos. La neumonía puede acompañarse de otros focos de infección de manera concomitante.

Ante la sospecha de neumonía por Hib en niños menores de 12 meses, se debe instaurar un tratamiento con antibióticos por vía parenteral por el elevado riesgo de bacteriemia y sus complicaciones. El tratamiento en los niños más mayores sin síntomas de gravedad se puede administrar por vía oral. El tratamiento combinado por vía parenteral y por vía oral se mantiene durante 7-10 días. El derrame pleural no complicado asociado con la neumonía por *H. influenzae* no requiere ninguna medida adicional. Sin embargo, si evoluciona hacia la formación de un empiema, está indicado un drenaje quirúrgico.

### Artritis supurativa

Las articulaciones grandes, como las rodillas, las caderas, los tobillos y los codos, son las afectadas con mayor frecuencia (v. cap. 705). La artritis puede acompañarse de otros focos de infección de manera concomitante. Aunque la artritis suele ser monoarticular, en un 6% de los casos afecta a múltiples articulaciones. Los signos y síntomas de la artritis séptica debida a *H. influenzae* son indistinguibles de los que se presentan en artritis producidas por otras bacterias.

El tratamiento de la artritis séptica no complicada consiste en la administración por vía parenteral del antibiótico adecuado durante al menos 5-7 días. Si la respuesta clínica es satisfactoria, el resto del tratamiento se puede administrar por vía oral. El tratamiento suele mantenerse durante 3 semanas en los casos de artritis séptica no complicada, pero puede prolongarse más de 3 semanas, hasta que se normalice la concentración de proteína C reactiva.

### Pericarditis

*H. influenzae* es una causa infrecuente de pericarditis (v. cap. 467). A menudo hay antecedentes de infección de las vías respiratorias superiores. Son hallazgos constantes la fiebre, la dificultad respiratoria y la taquicardia. Pueden existir otros focos de infección concomitantes.

El diagnóstico se puede confirmar tras el aislamiento del microorganismo en la sangre o en el líquido pericárdico. También son de ayuda diagnóstica la tinción de Gram o el hallazgo de PRP (en caso de que el patógeno causante pertenezca al serotipo b) en el líquido pericárdico, la sangre o la orina. El tratamiento con antibióticos por vía parenteral es similar al instaurado en los casos de meningitis (v. cap. 621.1). La pericardiectomía es útil para drenar el material purulento de manera eficaz y prevenir, de este modo, el taponamiento y la pericarditis constrictiva.

### Bacteriemia sin foco asociado

La bacteriemia causada por *H. influenzae* puede asociarse a fiebre sin foco de infección aparente (v. cap. 202). En esta situación, entre los factores de riesgo de presentar bacteriemia «oculta» figuran la intensidad de la fiebre ( $39^{\circ}\text{C}$  o más) y la presencia de leucocitosis (15.000 células/ $\mu\text{l}$  o más). En la era prevacunal, aproximadamente un 25% de los niños con bacteriemia oculta por Hib que no recibían tratamiento desarrollaban meningitis. Desde el empleo de la vacunación, este tipo de infección por Hib es sumamente infrecuente. Cuando se presenta, el niño debe ser reevaluado para descartar un foco infeccioso y se debe obtener un segundo hemocultivo. Se debe ingresar al niño en el hospital y, tras realizar una radiografía de tórax y una punción lumbar diagnóstica, se debe iniciar el tratamiento antibiótico por vía parenteral.

### Otras infecciones

*H. influenzae* es una causa poco habitual de infección del tracto urinario, orquiepididimitis, adenitis cervical, glositis aguda, infección de quistes del conducto tirogloso, uvulitis, endocarditis, endoftalmatitis, peritonitis primaria, osteomielitis y absceso perianal.

### Enfermedad invasiva en recién nacidos

La enfermedad invasiva por *H. influenzae* en los recién nacidos es infrecuente. En el lactante con enfermedad en las primeras 24 horas de vida, asociada especialmente con una corioamnionitis materna o con una rotura prolongada de membranas, la transmisión del patógeno al lactante es probable que se haya producido a partir del aparato genital materno que, en menos de un 1% de los casos, se encuentra colonizado por cepas no tipificables de *H. influenzae*. Entre las manifestaciones clínicas de infección neonatal invasiva, se incluyen cuadros de bacteriemia con septicemia, neumonía, síndrome de dificultad respiratoria con shock, conjuntivitis, abscesos o celulitis del cuero cabelludo, y meningitis. Con menor frecuencia, se puede encontrar una mastoiditis, una artritis séptica o una erupción vesiculosa congénita.

### Otitis media

La otitis media aguda es uno de los procesos infecciosos más comunes durante la infancia (v. cap. 658). Se debe a la extensión de bacterias desde la nasofaringe a través de la trompa de Eustaquio hacia la cavidad del oído medio. Suele existir el antecedente de una infección vírica de las vías respiratorias superiores que provoca inflamación e hiperemia de la mucosa de esa zona, lo que ocasiona su obstrucción y la posibilidad de la multiplicación bacteriana en el oído medio.

Las bacterias causantes con más frecuencia de este cuadro son *H. influenzae*, *S. pneumoniae* y *Moraxella catarrhalis*. La mayor parte de las cepas de *H. influenzae* causantes de otitis media son de la variedad no tipificable. También puede haber una conjuntivitis ipsilateral. Como tratamiento empírico de primera línea, se administra amoxicilina (80-90 mg/kg/24 horas) por vía oral, ya que la probabilidad de que, de manera conjunta, el patógeno sea resistente a la amoxicilina y posea potencial invasivo es muy baja para justificar este enfoque. Como alternativa a la amoxicilina, en algunos casos, la administración de una sola dosis de ceftriaxona es un tratamiento adecuado.

En caso de ausencia de respuesta al tratamiento, o si del cultivo de las muestras obtenidas por timpanocentesis o de las secreciones de drenaje se obtiene una cepa productora de β-lactamasa, el tratamiento con amoxicilina-ácido clavulánico es una alternativa adecuada.

### Conjuntivitis

La infección aguda de las conjuntivas es una infección común en la infancia (v. cap. 644). En los neonatos, *H. influenzae* es una causa poco frecuente de conjuntivitis. Sin embargo, en los niños más mayores es un patógeno importante. La mayor parte de las cepas de *H. influenzae* causantes de conjuntivitis no son tipificables, aunque, en ocasiones, es posible aislar cepas del serotipo b y de otros serotipos. El tratamiento empírico de la conjuntivitis después del periodo neonatal suele consistir en la administración tópica de sulfacetamida. Se debe evitar el uso tópico de fluoroquinolonas, debido a su amplio espectro, su elevado coste y la elevada tasa de resistencias que está surgiendo en muchas especies bacterianas. Puede haber una otitis media ipsilateral causada por el mismo microorganismo, que requerirá tratamiento antibiótico oral.

### Sinusitis

*H. influenzae* es una causa destacada de sinusitis aguda en la infancia, la segunda más frecuente después de *S. pneumoniae* (v. cap. 408). La sinusitis crónica de más de 1 año de duración o los casos más graves de sinusitis que precisan hospitalización están causados a menudo por *S. aureus* o por especies de anaerobios como *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* y *Bacteroides*. Otros patógenos aislados con frecuencia son *H. influenzae* no tipificable y estreptococos viridans.

El tratamiento de los casos de sinusitis no complicada se puede iniciar con amoxicilina. Sin embargo, si no se observa mejoría clínica, se puede cambiar a un agente de más amplio espectro, como amoxicilina-ácido clavulánico. Un ciclo de 10 días es suficiente para la sinusitis no complicada. En pocas ocasiones es necesaria la hospitalización para administrar el tratamiento por vía parenteral; la razón habitual es la sospecha de una progresión a celulitis orbitaria.

### PREVENCIÓN

Se recomienda la inmunización de todos los lactantes con la vacuna conjugada de Hib. La quimioprofilaxis está indicada para los contactos próximos no vacunados de un paciente índice que tenga la enfermedad por el tipo b.

La capacidad de contagio de las infecciones por *H. influenzae* de tipo no b no se conoce, y no se recomienda la profilaxis.

### Vacuna

Existen varios tipos de vacunas conjugadas de Hib actualmente comercializadas en EE.UU. que contienen PRP-proteína de membrana externa (PRP-OMP) o PRP-toxido tetánico (PRP-T), que difieren en la proteína portadora utilizada y en el método de conjugación del polisacárido a la proteína (v. tabla 221.1 y cap. 197). Una de las vacunas combinadas consta de PRP-OMP combinada con la vacuna de la hepatitis B, y se puede usar para las dosis recomendadas a los 2, 4 y 12-15 meses de edad. Otra consta de PRP-T combinado con la vacuna DTPa (toxoides difterico y tetánico y toxina acelular) y la vacuna IPV (vacuna de la polio trivalente inactivada), y puede utilizarse para las dosis recomendadas a los 2, 4, 6 y 12-15 meses de edad. Una tercera consta de PRP-T combinado con *N. meningitidis* de los serogrupos C e Y, y se puede usar para las dosis recomendadas a los 2, 4, 6 y 12-15 meses de edad en niños con aumento del riesgo de enfermedad por *N. meningitidis*. El PRP-T, en sí mismo, está autorizado para las dosis programadas para niños de 15 meses de edad o mayores.

Las vacunas conjugadas frente a Hib estimulan los anticuerpos anticapsulares circulantes y generan una inmunidad a largo plazo mediada por linfocitos B de memoria.

### Profilaxis

Los niños menores de 48 meses no vacunados en estrecho contacto con un caso índice de infección invasiva por Hib presentan un riesgo elevado de desarrollar la enfermedad invasiva. El riesgo de enfermedad secundaria en niños mayores de 3 meses es inversamente proporcional a la edad. Aproximadamente la mitad de los casos de enfermedad secundaria entre los contactos familiares susceptibles se producen durante la primera semana tras la hospitalización del caso índice. La necesidad de instaurar medidas quimioprofilácticas está disminuyendo gracias a que muchos niños se encuentran protegidos frente a Hib por la inmunización previa. Cuando se utiliza, la profilaxis con **rifampicina** está indicada para todos los miembros del domicilio o para el grupo de contactos próximos, incluido el paciente índice, cuando en el grupo hay algún niño menor de 48 meses que no está totalmente inmunizado.

Los padres de los niños hospitalizados por una enfermedad invasiva por Hib deben ser advertidos del elevado riesgo de padecer una infección secundaria por este microorganismo que tienen los demás niños pequeños que convivan en el mismo hogar, en caso de no estar completamente inmunizados. De igual manera, se debe informar a los padres de los niños expuestos a un caso de infección invasiva por Hib en una guardería o en una escuela infantil, aunque no existe acuerdo acerca del empleo de la profilaxis con rifampicina en estos casos.

La profilaxis en los niños se realiza con rifampicina por vía oral (10 mg/kg/dosis en los menores de 1 mes y 20 mg/kg/dosis en los mayores de 1 mes, sin sobrepasar los 600 mg/dosis) una vez al día durante 4 días consecutivos. La dosis en adultos es de 600 mg, también una vez al día. La profilaxis con rifampicina no se recomienda en mujeres embarazadas.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## Capítulo 222

### Chancroide

### (*Haemophilus ducreyi*)

H. Dele Davies

El chancroide es una enfermedad de transmisión sexual que se caracteriza por la ulceración dolorosa de los órganos genitales acompañada de linfangitis inguinal.

### ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

El chancroide está causado por *Haemophilus ducreyi*, un bacilo gramnegativo exigente. Es prevalente en muchos países en vías de desarrollo, y esporádico en el mundo desarrollado. La mayoría de los casos de los países occidentales

se dan en viajeros que vuelven (el 90% son hombres) de áreas endémicas, u ocasionalmente en brotes urbanos localizados asociados a la prostitución. Constituye un factor de riesgo para la transmisión del VIH. El diagnóstico de chancroide en los lactantes y en los niños debe hacer sospechar con fuerza la existencia de un abuso sexual. La circuncisión en los hombres disminuye el riesgo de chancroide. La incidencia del chancroide ha disminuido significativamente y sigue siendo baja en EE.UU. desde 1981.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El periodo de incubación es de 4-7 días. Aparece una pequeña pápula inflamatoria en el prepucio o en el frenillo en los hombres, y en los labios mayores, la horquilla vulvar o la región perineal en las mujeres. La lesión se hace pustulosa, se erosiona y se ulcerá en 2-3 días. El borde de la úlcera suele ser irregular y excavado. Sin tratamiento, las úlceras pueden persistir durante semanas o meses. En más de la mitad de los casos se acompaña de una linfadenitis inguinal dolorosa, sobre todo en los hombres. La linfadenopatía puede volverse fluctuante y formar **bubones**, que pueden romperse de forma espontánea.

### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa generalmente en las manifestaciones clínicas, tras excluir la sífilis (*Treponema pallidum*) y la infección por virus del herpes simple. La tinción de Gram de las secreciones obtenidas de la úlcera puede mostrar cocobacilos gramnegativos paralelos en racimos («en banco de peces»). El cultivo requiere medios especiales y caros; su sensibilidad es solo del 80%. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la inmunofluorescencia indirecta con anticuerpos monoclonales están disponibles como herramientas de investigación o se realizan en algunos laboratorios clínicos que utilizan sus propios kits de Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) internos verificados. Actualmente no hay pruebas de PCR aprobadas por la FDA para *H. ducreyi*. La úlcera del chancroide se acompaña de una **linfadenopatía** concurrente que suele ser unilateral, a diferencia del linfogranuloma venéreo (v. cap. 253.4). El herpes genital se caracteriza por lesiones vesiculosa con antecedentes de recurrencia (v. cap. 279).

### TRATAMIENTO

La mayoría de los microorganismos de *H. ducreyi* son resistentes a la penicilina y a la ampicilina, debido a la producción de β-lactamasas mediada por plásmidos. La extensión del mecanismo de resistencia mediado por plásmidos entre *H. ducreyi* ha conducido a la pérdida de eficacia de ciertos fármacos que antes resultaban útiles; entre ellos, las sulfamidas y las tetraciclinas. El chancroide es fácil de tratar si se detecta precozmente. La recomendación terapéutica actual es **azitromicina** (1 g en dosis única v.o.) o **ceftriaxona** (250 mg en dosis única i.m.). Como tratamiento alternativo, se puede emplear **eritromicina** (500 mg/8 horas v.o. durante 7 días), utilizada frecuentemente en países en desarrollo, o ciprofloxacino (500 mg/12 horas v.o. durante 3 días, para personas de 18 años en adelante). Los nódulos que presenten fluctuación pueden necesitar drenaje. Los síntomas desaparecen generalmente en 3-7 días. Las recidivas suelen responder al tratamiento inicial. El tratamiento en los pacientes con infección por VIH puede requerir un período más prolongado. La persistencia de la úlcera y del microorganismo después del tratamiento debe hacer sospechar la resistencia al antibiótico prescrito.

Se debe evaluar a los pacientes con chancroide para descartar otras enfermedades de transmisión sexual, como sífilis, virus de la hepatitis B, VIH, clamidia y gonorrea; se estima que el 10% de los pacientes tiene sífilis o herpes genital de manera concomitante. Si el estudio inicial del VIH es negativo, se les debe volver a estudiar en 3 meses, debido al elevado riesgo de coinfección. En los países en vías de desarrollo, los pacientes con una úlcera genital compatible se tratan para el chancroide y la sífilis. Todos los contactos sexuales de los pacientes con chancroide deben ser examinados y tratados.

### COMPLICACIONES

Entre las posibles complicaciones, se encuentran la **fimosis** en hombres y las infecciones bacterianas secundarias. En los casos no tratados puede ocurrir la formación de bubones. La ulceración genital como síndrome aumenta el riesgo de transmisión del VIH.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Capítulo 223

# *Moraxella catarrhalis*

Timothy F. Murphy

*Moraxella catarrhalis* es un diplococo gramnegativo no encapsulado y es un **patógeno específico del ser humano** que coloniza las vías respiratorias con comienzo en la lactancia. Los patrones de colonización y de infección por *M. catarrhalis* están cambiando en los países en los que se utilizan ampliamente vacunas neumocócicas conjugadas. La manifestación clínica más importante de la infección por *M. catarrhalis* en niños es la **otitis media**.

### ETIOLOGÍA

Durante mucho tiempo, se ha considerado que *M. catarrhalis* es un comensal de las vías respiratorias superiores. Existe una importante heterogeneidad genética entre las cepas de *M. catarrhalis*. Varias proteínas de la membrana externa demuestran diferencias de secuencia entre las cepas, sobre todo en las regiones de las proteínas expuestas en la superficie bacteriana. La endotoxina de *M. catarrhalis* carece de cadenas laterales polisacáridas repetidas, por lo que es un lipooligosacárido (LOS). A diferencia de otros patógenos respiratorios gramnegativos, como *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*, el LOS de *M. catarrhalis* se encuentra relativamente conservado entre las cepas; solo se han identificado tres serotipos (A, B y C), que se basan en la estructura oligosacárida. Las diferencias genéticas y antigenicas entre las cepas explican el hecho de que la resolución de una infección por una cepa no induzca inmunidad protectora frente a otras. *M. catarrhalis* causa infecciones recurrentes, que generalmente representan reinfección por nuevas cepas.

### EPIDEMIOLOGÍA

El nicho ecológico de *M. catarrhalis* es el tracto respiratorio humano. No se ha aislado la bacteria de animales ni de fuentes ambientales. La **edad** es el determinante más importante de la prevalencia de la colonización en las vías respiratorias superiores. Común en la lactancia, la colonización nasofaríngea es un proceso dinámico con un recambio activo debido a la adquisición y la eliminación de cepas de *M. catarrhalis*. Se observa una cierta variación geográfica en las tasas de colonización. A tenor de los cultivos mensuales o bimestrales, la colonización durante el primer año de vida puede variar entre el 33 y el 100%. Es probable que diversos factores expliquen esta variabilidad entre los estudios, como son las condiciones de vida, la asistencia a guarderías, la higiene, los factores ambientales (p. ej., fumar en el domicilio) y la genética de la población. La prevalencia de la colonización disminuye de modo pronunciado con la edad. Es importante comprender los patrones de colonización nasofaríngea, ya que la patogenia de la otitis media implica la migración de la bacteria desde la nasofaringe hasta el oído medio a través de la trompa de Eustaquio.

El empleo generalizado de las vacunas neumocócicas polisacáridas en algunos países ha dado lugar a un cambio en los patrones de colonización nasofaríngea en la población. Se ha producido un aumento relativo en la colonización por serotipos neumocócicos que no entran en las vacunas, *H. influenzae* no tipificable y *M. catarrhalis*. Se necesita vigilancia continua para saber si estos cambios en los patrones de colonización resultarán en mayores tasas de otitis media y sinusitis debida a *H. influenzae* no tipificable y *M. catarrhalis*.

### PATOGENIA DE LA INFECCIÓN

Las cepas de *M. catarrhalis* difieren en sus propiedades de virulencia. La especie está compuesta de linajes genéticos resistentes y sensibles al complemento, y las cepas **resistentes al complemento** se asocian más fuertemente con la virulencia. Las cepas productoras de infección en niños difieren en varias características fenotípicas de las cepas que producen infección en adultos, en los que la manifestación clínica más común es la infección de las vías respiratorias inferiores en el contexto de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La presencia de varias moléculas de **adhesinas** con especificidades diferentes en relación con los diversos receptores celulares del huésped refleja la importancia de la adherencia a la superficie epitelial respiratoria

humana en la patogenia de la infección. Durante mucho tiempo se ha considerado que *M. catarrhalis* era un patógeno exclusivamente extracelular. Sin embargo, en la actualidad se sabe que la bacteria invade múltiples tipos celulares, como las células del epitelio bronquial, las células de las vías respiratorias pequeñas y las células alveolares de tipo 2. Además, *M. catarrhalis* reside intracelularmente en el tejido linfoide, lo que proporciona un reservorio potencial para la persistencia en las vías respiratorias humanas. Como muchas bacterias gramnegativas, *M. catarrhalis* desprende vesículas de su superficie durante su desarrollo. Estas vesículas son interiorizadas por las células del epitelio respiratorio y son las mediadoras de varios mecanismos de virulencia, como activación de linfocitos B, inducción de inflamación y transmisión de β-lactamasas. El análisis genómico muestra una pequeña heterogeneidad genética entre cepas.

*M. catarrhalis* forma biopelículas *in vitro* y en los oídos medios de los niños con otitis media crónica y recurrente. Las biopelículas son comunidades de bacterias embutidas en una matriz unida a una superficie. Las bacterias de las **biopelículas** son más resistentes a los antibióticos y a las respuestas inmunitarias del huésped que las bacterias que crecen de modo individual en forma planctónica.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

*M. catarrhalis* causa de modo predominante infecciones de las mucosas en niños. El mecanismo de infección es la **migración** de las cepas infecciosas desde la nasofaringe hasta el oído medio, en el caso de la otitis media, o hasta los senos en el caso de la sinusitis. El fenómeno desencadenante de la otitis media y de la sinusitis es, con frecuencia, una infección vírica precedente.

### Otitis media aguda

Aproximadamente el 80% de los niños tiene uno o más episodios de otitis media antes de los 3 años de edad. La otitis media es la razón más común por la que los niños reciben antibióticos. Atendiendo al cultivo del líquido del oído medio obtenido por timpanocentesis, las causas predominantes de otitis media aguda son *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*. *M. catarrhalis* se cultiva a partir de muestras de líquido del oído medio en un 15-20% de los pacientes con otitis media aguda. Cuando se emplean métodos más sensibles (p. ej., reacción en cadena de la polimerasa [PCR]), el número de muestras de líquido de oído medio de niños con otitis media en las que se detecta *M. catarrhalis* es notablemente superior que cuando se emplea únicamente cultivo. La distribución de los agentes causales de la otitis media está cambiando como consecuencia de la administración generalizada de las vacunas neumocócicas conjugadas, con un aumento relativo de *H. influenzae* y *M. catarrhalis*.

La otitis media aguda debida a *M. catarrhalis* es clínicamente más leve que la otitis media debida a *H. influenzae* o *S. pneumoniae*, con menos fiebre y una menor prevalencia de una membrana timpánica enrojecida y a tensión. Sin embargo, los síntomas se solapan de forma considerable, de modo que no es posible determinar el organismo causal atendiendo solo a la presentación clínica. Se requiere una timpanocentesis para hacer un diagnóstico etiológico, aunque no se lleva a cabo de modo habitual, por lo que el tratamiento de la otitis media generalmente es empírico.

### Otitis media recurrente y otitis media con derrame

La *otitis media con derrame* hace referencia a la presencia de líquido en el oído medio en ausencia de signos y síntomas de infección aguda. Los niños que experimentan cuatro o más episodios de otitis media aguda en 1 año o que tienen derrame en el oído medio al menos durante 8 meses en 1 año se definen como **propensos a la otitis**. Estos niños sufren hipoacusia de conducción, que puede provocar retrasos en el desarrollo del habla y el lenguaje. El análisis del líquido del oído medio de niños con otitis media con derrame mediante el empleo de técnicas moleculares sensibles como la PCR indica que hay ADN bacteriano hasta en un 80% de las muestras de dichos niños. En efecto, hay ADN de *M. catarrhalis*, solo o como copatógeno, en una mayor proporción de casos de otitis media con derrame que de otitis media aguda. Las biopelículas pueden explicar estas observaciones, aunque no se dispone de pruebas definitivas para esta conclusión.

### Sinusitis

Una pequeña proporción de infecciones víricas de las vías respiratorias superiores se complica por sinusitis bacteriana. De acuerdo con los hallazgos de estudios que emplean la punción sinusal, *M. catarrhalis* es responsable de aproximadamente un 20% de los casos de sinusitis bacteriana aguda en niños y de una proporción más pequeña en adultos. La sinusitis causada por *M. catarrhalis* es clínicamente indiferenciable de la causada por *S. pneumoniae* o *H. influenzae*.

### Bacteriemia

*M. catarrhalis* rara vez causa bacteriemia o infecciones invasivas en niños. Cuando se produce bacteriemia, la fuente habitual es el tracto respiratorio. Algunos niños tienen afecciones de inmunocompromiso subyacentes, pero no hay una inmunodeficiencia particular que se asocie con infecciones invasivas por *M. catarrhalis*.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico de otitis media se lleva a cabo por la demostración de líquido en el oído medio mediante otoscopia neumática. Se requiere una timpanocentesis para establecer un diagnóstico etiológico, pero este procedimiento no se lleva a cabo de modo habitual. Así, la elección de un antibiótico para la otitis media es empírica y, por lo general, se basa en directrices. También es empírico el tratamiento de la sinusitis bacteriana, ya que, para determinar su etiología, se requiere una **punción sinusal**, un procedimiento que tampoco se efectúa de modo rutinario.

La clave para establecer un diagnóstico microbiológico es distinguir *M. catarrhalis* de las especies comensales de *Neisseria* que forman parte de la flora normal de las vías respiratorias superiores. En efecto, la dificultad para distinguir las colonias de *M. catarrhalis* de especies de *Neisseria* explica, en parte, por qué *M. catarrhalis* se pasaba por alto en el pasado como patógeno del tracto respiratorio. *M. catarrhalis* produce unas colonias redondas y opacas que pueden ser deslizadas por la superficie de agar sin romperse (el «signo del disco de hockey»). Además, después de 48 horas, las colonias de *M. catarrhalis* tienden a ser mayores que las de *Neisseria* y adoptan un color rosado. Varias pruebas bioquímicas distinguen *M. catarrhalis* de especies de *Neisseria*, y se dispone de equipos comercializados basados en estas pruebas.

Se encuentran en fase de desarrollo pruebas sensibles que emplean la PCR para detectar patógenos bacterianos en las secreciones del tracto respiratorio humano. Es probable que la aplicación de estas pruebas aporte nueva información sobre la epidemiología y los patrones de la enfermedad por *M. catarrhalis*.

## TRATAMIENTO

Un cierto porcentaje de casos de otitis media por *M. catarrhalis* se resuelven espontáneamente. El tratamiento de la otitis media es empírico y se aconseja a los profesionales clínicos que sigan las directrices de la American Academy of Pediatrics (v. cap. 658).

Las cepas de *M. catarrhalis* adquirieron rápidamente en todo el mundo β-lactamasa en las décadas de 1970 y 1980, lo que hizo que, esencialmente, todas las cepas sean resistentes a la amoxicilina. Cuando *M. catarrhalis* está presente como copatógeno en la otitis media, su β-lactamasa reduce la sensibilidad a amoxicilina de *H. influenzae* no tipificables y de *S. pneumoniae*. Los patrones de sensibilidad antibiótica se han mantenido relativamente estables desde hace décadas. Sin embargo, se han aislado cepas de *M. catarrhalis* resistente a macrólidos y fluoroquinolonas en diversos centros de Asia. La vigilancia es importante a la hora de seguir el potencial surgimiento de cepas resistentes en el mundo. La mayoría de las cepas de *M. catarrhalis* son sensibles a amoxicilina-ácido clavulánico, las cefalosporinas de espectro extendido, los macrólidos (azitromicina, claritromicina), la trimetoprima-sulfametoxzol y las fluoroquinolonas.

## PREVENCIÓN

Las **vacunas** para prevenir la otitis media y otras infecciones causadas por *M. catarrhalis* se encuentran en fase de desarrollo, por lo que todavía no se dispone de ninguna.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## Capítulo 224

# Tos ferina (*Bordetella pertussis* y *Bordetella parapertussis*)

Emily Souder y Sarah S. Long

La tos ferina es una infección aguda de las vías respiratorias; el término *pertussis* (tos intensa) es preferible al de *tos quintosa*, porque la mayoría de los pacientes no presentan la «quinta» o «canto del gallo».

### ETIOLOGÍA

*Bordetella pertussis* es la causa de la tos ferina epidémica y la causa habitual de la tos ferina esporádica. *B. parapertussis* es una causa ocasional de tos ferina esporádica que contribuye de forma significativa al número total de casos de la enfermedad en Europa oriental y occidental, pero se viene detectando cada vez más durante los brotes regionales de tos ferina en EE.UU. *B. pertussis* y *B. parapertussis* son patógenos exclusivos del ser humano (y de algunos primates). Se ha señalado que *Bordetella holmesii*, identificada por primera vez como causa de bacteriemia en pacientes inmunodeprimidos sin presencia de tos, también produce una enfermedad tisiva similar a la tos ferina en personas sanas. *Bordetella bronchiseptica* es un patógeno habitual en los animales; descripciones esporádicas de infecciones en el ser humano señalan que puede afectar a diversas localizaciones corporales, y los casos, por lo general, se producen en pacientes inmunodeprimidos o en niños pequeños con una exposición intensa a animales. Una tos prolongada (que en algunos casos es paroxística) puede atribuirse esporádicamente a *Mycoplasma*, al virus de la gripe, al virus paraínfluenza, a enterovirus, al virus respiratorio sincitial (VRS) o a adenovirus.

### EPIDEMIOLOGÍA

Las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sugieren que en 2008 hubo 16 millones de casos de tos ferina y 195.000 muertes infantiles, el 95% de las cuales se produjo en países en desarrollo. La OMS también estimó que el 82% de los lactantes de todo el mundo recibieron tres dosis de vacuna antitosferínica y que la vacunación mundial contra la tos ferina permitió evitar 687.000 muertes en 2008. Durante la era pre-vacunal, la tos ferina se erigió como la causa más frecuente de mortalidad debida a enfermedades transmisibles entre niños menores de 14 años en EE.UU., con 10.000 fallecimientos anuales. La generalización del empleo de la vacunación con la vacuna celular completa (DTP) condujo a una disminución de la incidencia superior al 99%. Tras la declaración en 1976 del número más bajo de casos en EE.UU. (1.010), se produjo un aumento de la incidencia anual de tos ferina a 1,2 casos por cada 100.000 habitantes desde 1980 hasta 1989, con tos ferina epidémica en muchos estados en el periodo 1989-1990, en 1993 y en 1996. Desde entonces, la tos ferina cada vez es más endémica, y la carga de la enfermedad ha pasado a los lactantes pequeños, los adolescentes y los adultos. En 2004, la incidencia de casos notificados de tos ferina en EE.UU. aumentó por tercer año consecutivo a 8,9 casos por 100.000 habitantes en la población general, y aproximadamente 150 por cada 100.000 en lactantes menores de 2 meses de edad, lo que da un total de 25.827 casos, el mayor número desde 1959. En 2005, se reportó un total de 40 muertes relacionadas con la tos ferina y 16 en 2006; más del 90% de estos casos se dieron en lactantes.

Los estudios prospectivos y serológicos sugirieron que la tos ferina está *infradetectada*, especialmente en adolescentes y adultos, en los que se calcula que la cifra real de casos es de 600.000 anualmente. Numerosos estudios demostraron tos ferina en el 13-22% de los adolescentes y adultos con enfermedad que cursa con tos durante más de 7 días. En respuesta a estos cambios en la epidemiología, y para mejorar el control, en 2006 se recomendó la combinación de toxoíde tetánico, toxoíde diférlico de contenido reducido y antígenos de tos ferina acelulares (*Tdpa*) en niños de 11-12 años de edad. Con una tasa de vacunación de *Tdpa* de más del 70% en adolescentes, la carga de enfermedad en adolescentes jóvenes se vio reducida notablemente, pero sin evidencia de protección de la comunidad (protección de rebaño) en

nios pequeños, adolescentes mayores y adultos. Se ha producido un cambio epidemiológico debido a la caída rápida y sustancial de la protección tras la vacunación tanto con DTPa como con *Tdpa* en la cohorte de niños y adolescentes no primovacunados con DTP (células enteras), según envejecían, ya que la DTP no se usaba en EE.UU. desde 1997. Los más de 42.000 casos de tos ferina y las 20 muertes reportadas en 2012 fueron el número más alto en más de 50 años. Se ha observado un cambio en la carga de enfermedad en los grupos de edad de 7-10 años en 2010, de 13-14 años en 2012 y de 14-16 años en 2014, a medida que la cohorte de niños vacunados exclusivamente con DTPa envejecía.

Ni el padecimiento de la enfermedad natural ni la vacunación proporcionan una inmunidad completa o permanente frente a la reinfección o la enfermedad. La reinfección subclínica contribuyó de manera significativa a la inmunidad contra la enfermedad que se atribuía previamente a la vacunación y a la infección previa. El resurgimiento de la tos ferina se ha atribuido a diversos factores, como el control parcial de la tos ferina que llevó a la pérdida de la exposición continua, así como a la mayor concienciación y las mejoras en el diagnóstico. Actualmente se considera que es muy importante la inmunidad inducida por la vacuna y la adaptación del patógeno. Aunque la serie DTPa es protectora a corto plazo, la efectividad de la vacuna disminuye rápido, y se estima que a los 8,5 años de la quinta dosis solo queda un 10% de protección. La protección de la *Tdpa* también es de corta duración, y su eficacia se reduce desde más del 70% inicialmente hasta el 34% a los 2-4 años. La divergencia entre las cepas circulantes y las vacunales comenzó desde la introducción de la DTP, pero con el empleo exclusivo de las vacunas de tos ferina acelular, han emergido **cepas deficientes en pertactina**, que se han convertido en las dominantes en los países donde estas vacunas están siendo utilizadas. *B. pertussis* deficiente en pertactina fue detectada inicialmente en EE.UU. a partir de una serie de casos infantiles en Filadelfia en el periodo 2008-2011. Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC), más tarde, informaron del primer aislado en EE.UU. en 1994 y el rápido predominio de cepas deficientes en pertactina desde 2010 en EE.UU. A pesar del papel de la pertactina como factor bacteriano de virulencia, la gravedad clínica en los niños con infección por *B. Pertussis* deficiente en pertactina es similar a la de las cepas que producen pertactina. Hasta que no se desarrollen nuevas vacunas, la tos ferina seguirá siendo endémica, con ciclos epidémicos.

### PATOGENIA

*Bordetella* es un pequeño coccobacilo gramnegativo muy exigente que solo coloniza epitelios ciliados. Los mecanismos exactos de la sintomatología de la enfermedad no se conocen. Las diferentes especies comparten un elevado grado de homología en el ADN entre los genes relacionados con la virulencia. Tan solo *B. pertussis* expresa la **toxina de la tos ferina** o **toxina pertussis** (TP), que es la proteína más virulenta. La TP tiene numerosos efectos biológicos demostrados (p. ej., sensibilidad a la histamina, secreción de insulina, disfunción leucocitaria). La inyección de TP en animales de experimentación provoca una linfocitosis inmediata mediante el desvío de los linfocitos para que permanezcan en el compartimento intravascular, pero no produce tos. La TP parece tener un papel central, aunque no exclusivo, en la patogenia. *B. pertussis* produce otras sustancias activas biológicamente, muchas de las cuales se supone que participan en la enfermedad y en la inmunidad frente a ella. Tras la inhalación de las gotitas de aerosol, la **hemaglutinina filamentosa**, algunos **aglutinógenos** (en especial las fimbrias [Fim] tipo 2 y tipo 3) y la proteína de 69 kDa denominada **pertactina** (Prn) son importantes elementos de anclaje a las células del epitelio respiratorio ciliado. La **citotoxina traqueal**, la adenilato ciclase y la TP parecen inhibir la eliminación del microorganismo. Se cree que la citotoxina traqueal, el factor dermonecrótico y la adenilato ciclase son, en su mayoría, responsables del daño epitelial local que da lugar a los síntomas respiratorios y facilita la absorción de TP. Despues de la infección y la vacunación, se producen respuestas inmunitarias humorales y celulares. Los anticuerpos frente a la TP neutralizan la toxina, y los anticuerpos frente a Prn estimulan la opsonofagocitosis. Tanto la enfermedad como la DTP parecen promover una respuesta inmunitaria celular y de anticuerpos (Th1), mientras que la DTPa y la *Tdpa* promueven respuestas anticuerpo-dominantes (Th2).

La tos ferina es *sumamente contagiosa*, con tasas de ataque de hasta el 100% en las personas susceptibles expuestas a gotitas en aerosol a corta distancia. En un modelo de tos ferina en babuino se observaron elevadas tasas de transmisión por el aire a pesar de la vacunación con la vacuna acelular. *B. pertussis* no sobrevive durante períodos de tiempo prolongados en el ambiente. No se ha documentado el estado de portador crónico en el ser humano. Despues de una exposición intensa, como en la familia, la tasa de infección subclínica es de hasta un 80% en los contactos que han recibido inmunización completa o han sido infectados previamente. Un estudio meticuloso es capaz de encontrar una fuente sintomática en la mayoría de los casos, generalmente un hermano o un familiar adulto.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Generalmente, la tos ferina es una enfermedad prolongada que se divide en tres estadios: catárral, paroxístico y de convalecencia. El **estadio catárral** (1-2 semanas) comienza de forma insidiosa tras un periodo de incubación de 3-12 días, con síntomas inespecíficos como congestión y rinorrea, acompañados de forma variable de febrícula, estornudos, epífora e inyección conjuntival. A medida que los síntomas iniciales desaparecen, la tos marca el inicio del **estadio paroxístico** (2-6 semanas). La tos inicialmente es seca, intermitente e irritativa, y evoluciona hacia los paroxismos inexorables, que constituyen el auténtico sello de la enfermedad. Un niño pequeño alegre y aparentemente sano, ante provocaciones insignificantes, responderá con ansiedad y puede abrazarse a sus padres o a un familiar antes de comenzar con un arranque de tos en ametralladora o ininterrumpida en una única inspiración, con la barbilla y la cavidad torácica hiperextendidas, la lengua en protrusión máxima, los ojos salttones con epífora y coloración facial purpúrea, hasta que finaliza el ataque de tos y se oye un fuerte «gallo» por el aire que atraviesa las vías respiratorias todavía parcialmente obstruidas. Es frecuente observar **vómitos postusivos**. De igual manera, es común que los pacientes estén agotados tras los ataques de tos. El número y la intensidad de los paroxismos aumentan durante varios días o 1 semana, hasta alcanzar una etapa de meseta que dura de días a semanas. En el punto álgido del estadio paroxístico, los pacientes pueden sufrir más de un episodio cada hora. A medida que el estadio paroxístico entra en el **estadio de convalecencia** (2 semanas o más), van disminuyendo el número, la intensidad y la duración de los episodios.

Los **lactantes menores de 3 meses** no muestran los estadios clásicos. El estadio catárral dura pocos días o pasa desapercibido y, entonces, tras un sobresalto sin importancia como una corriente de aire, una luz, un sonido, una succión o un estiramiento, un lactante de poca edad aparentemente sano comienza a asfixiarse, a respirar con dificultad y a agitar las extremidades, y presenta enrojecimiento facial. La tos puede no ser prominente, especialmente en la fase inicial, y el «gallo» es poco frecuente. Después de un episodio paroxístico de tos, puede haber apnea y cianosis. La apnea puede ser el único síntoma (sin tos). La apnea y la cianosis son más comunes en la tos ferina que en las infecciones víricas neonatales. Los estadios paroxístico y de convalecencia en los lactantes pequeños son prolongados. De forma paradójica, en los lactantes, la tos y el «gallo» pueden ser más ruidosos y más típicos en la fase de convalecencia. Se pueden dar «exacerbaciones» de los episodios paroxísticos de tos durante el primer año de vida en enfermedades respiratorias posteriores no debidas a recidiva o reinfección por *B. pertussis*.

Los **adolescentes** y los niños inmunizados previamente presentan un acortamiento de todos los estadios de la tos ferina. Los adultos no presentan una clínica dividida en estadios definidos. Por lo general, los adolescentes y los adultos describen una brusca sensación de estrangulamiento seguida de toses ininterrumpidas, con ahogo, cefalea intensa y disminución de la percepción, para finalizar con una inhalación brusca habitualmente sin «gallo». Los vomitos postusivos y los paroxismos intermitentes separados por períodos de bienestar que duran horas son pistas específicas para el diagnóstico en adolescentes y adultos. Al menos el 30% de los adultos y adolescentes con tos ferina tenía una enfermedad tísigena inespecífica, que solo se distinguía por la duración (por lo general más de 21 días).

La exploración física suele ser anodina. No hay signos de enfermedad de las vías respiratorias inferiores, a menos que exista una neumonía bacteriana secundaria como complicación. Es frecuente la aparición de hemorragias conjuntivales y de petequias en la mitad superior del cuerpo.

## DIAGNÓSTICO

Se debe sospechar la presencia de tos ferina en un paciente cuyo único síntoma o cuya queja predominante sea la tos, especialmente en ausencia de las siguientes características: fiebre, malestar o mialgias, exantema o enantema, faringodinía, disfonía, taquipneia, sibilancias y crepitantes. En los casos esporádicos, la definición de caso clínico como una tos de más de 14 días de duración con al menos uno de los síntomas de los paroxismos, «gallo» o vomitos posteriores al ataque de tos posee una sensibilidad del 81% y una especificidad del 58% antes de la confirmación con cultivo. La tos ferina debería sospecharse en los niños mayores en los que *se agrava* una enfermedad tísigena a partir de 7-10 días y en los que la tos *no sea* continua, sino que se presente en forma de accesos. También debería sospecharse en lactantes menores de 3 meses con arcadas, emisión de gritos ahogados, apnea, cianosis o un episodio potencialmente mortal. La muerte súbita del lactante está causada en ocasiones por *B. pertussis*.

Las infecciones adenovíricas suelen diferenciarse por los signos clínicos asociados como la fiebre, la faringodinía y la conjuntivitis. El género *Mycoplasma* produce accesos de tos prolongados, pero los pacientes suelen presentar fiebre, cefalea y síntomas sistémicos al inicio de la enfermedad, así como tos más continua y crepitantes en la auscultación pulmonar. Los brotes epidémicos de *Mycoplasma* y de *B. pertussis* en los adultos jóvenes pueden

ser difíciles de diferenciar atendiendo a los cuadros clínicos. Aunque la tos ferina se incluye con frecuencia en el diagnóstico diferencial en los lactantes pequeños con neumonía afebril, *B. pertussis* no se asocia con la presencia de tos «en staccato» (una inspiración profunda que acompaña a cada golpe de tos), conjuntivitis purulenta, taquipneea, crepitantes o sibilancias, los signos característicos de la infección por *Chlamydia trachomatis*, ni con signos típicos de la afectación de las vías respiratorias inferiores que caracterizan la infección debida al VRS. A no ser que un lactante con tos ferina desarrolle una neumonía secundaria (y tenga apariencia de estar enfermo), las exploraciones físicas entre los paroxismos son completamente normales, incluida la función respiratoria. El diagnóstico diferencial debe incluir la aspiración de cuerpos extraños.

La leucocitosis (15.000-100.000 células/ $\mu$ l) por *linfocitosis absoluta* es propia del estadio catárral. Los linfocitos son células pequeñas de apariencia normal, a diferencia de los linfocitos grandes y atípicos de las infecciones víricas. Los adultos, los niños parcialmente inmunes y, a veces, los lactantes pueden presentar una linfocitosis menos llamativa. Una neutrofilia absoluta sugiere otro diagnóstico o una infección bacteriana secundaria. La tos ferina no cursa con eosinofilia. La leucocitosis extrema (la media del recuento leucocitario en casos mortales frente a casos no mortales es de 94.000 frente a 18.000 células/ $\mu$ l, respectivamente) con un aumento rápido y la trombocitosis (la media del recuento plaquetario en casos mortales frente a casos no mortales es de 782.000 frente a 556.000 células/ $\mu$ l, respectivamente) se correlacionan con una evolución grave y la muerte. Los hallazgos en la radiografía de tórax son solo leves anomalías en la mayor parte de los lactantes hospitalizados, con infiltrados o edema perihilar (en ocasiones con aspecto en mariposa) y atelectasias en grado variable. La consolidación parenquimatosa indica una infección bacteriana secundaria. Ocasionalmente, puede cursar con neumotórax, neumomediastino o enfisema subcutáneo.

Los métodos empleados para confirmar la infección por *B. pertussis* (cultivo, PCR y serología) tienen limitaciones en la sensibilidad, la especificidad o la utilidad práctica, y su valor relativo depende del contexto, la fase de la enfermedad y la finalidad de su uso (p. ej., para el diagnóstico clínico o como herramienta epidemiológica). La prueba de laboratorio de elección para la identificación de *B. pertussis* es la PCR sobre lavado nasofaríngeo. En EE.UU. están disponibles y aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA) tanto las pruebas únicas como las multiplex. Las pruebas que usan *primers* únicos (IS481) no pueden diferenciar entre especies de *Bordetella*. Las pruebas multiplex usan dianas múltiples y sí pueden distinguir especies. Todas las pruebas detectan las cepas deficientes en pertactina. Para el **cultivo**, la muestra se obtiene por aspirado nasofaríngeo profundo o mediante una torunda flexible (torunda de dacrón o con punta de alginato cálcico), que se mantiene en la nasofaringe posterior durante 15-30 segundos (o hasta que el paciente tosa). Un medio líquido con casaminoácidos al 1% conserva la muestra hasta 2 horas. Si se necesita conservar la muestra durante períodos de transporte más largos, de hasta 4 días, se emplea el caldo de cultivo de Stainer-Scholte o el medio de transporte semisólido de Regan-Lowe. Los medios de aislamiento preferidos son el agar carbón vegetal de Regan-Lowe con sangre de caballo al 10% y 5-40  $\mu$ g/ml de cefalexina, y el medio de Stainer-Scholte con resinas de ciclodextrina. Se incuban los cultivos a 35-37 °C en un ambiente húmedo y se examinan diariamente durante 1 semana en busca de colonias brillantes, diminutas y de crecimiento lento. La prueba de inmunofluorescencia directa en los aislados potenciales con anticuerpos específicos frente a *B. pertussis* y *B. parapertussis* aumenta el rendimiento diagnóstico.

Cabe esperar que el cultivo y la PCR en los niños no inmunizados y sin tratamiento sean positivos en los estadios catárral y paroxístico inicial de la enfermedad. Sin embargo, menos del 20% de los cultivos o de las pruebas de PCR son positivos cuando se practican durante el estadio paroxístico de la enfermedad en los pacientes que recibieron inmunización parcial o remota en el tiempo. Las pruebas serológicas para la detección de las modificaciones de los anticuerpos dirigidos contra抗原os del microorganismo en las muestras obtenidas en la fase aguda y en la fase de convalecencia son las pruebas diagnósticas más sensibles en los pacientes inmunizados, y poseen utilidad epidemiológica. Una sola muestra de suero en la que se detecten anticuerpos IgG contra la TP de más de 90 IU/ml (elevación superior a 2 DE por encima de la media de la población vacunada) indica una infección sintomática reciente, y habitualmente es positiva a mediados de la fase paroxística. Los análisis de IgA e IgM frente a *B. pertussis*, o de anticuerpos a antígenos distintos a TP no son pruebas diagnósticas serológicas fiables.

## TRATAMIENTO

Los lactantes menores de 3 meses con sospecha de tos ferina son hospitalizados habitualmente, así como muchos lactantes de 3-6 meses de edad, a menos que los paroxismos presenciados no sean graves; también los pacientes de cualquier edad si desarrollan cualquier complicación. Los

lactantes que hayan sido prematuros tienen riesgo elevado de enfermedad grave y potencialmente mortal, y los niños con una alteración cardiaca, pulmonar, muscular o neurológica subyacente presentan un riesgo superior de una mala evolución después de la lactancia. En la tabla 224.1 se muestran las advertencias en la evaluación y la asistencia de los lactantes con tos ferina. Los fines específicos de la hospitalización son: 1) valorar la progresión de la enfermedad y la probabilidad de que se produzcan complicaciones potencialmente mortales en el acmé de la enfermedad; 2) maximizar la nutrición; 3) prevenir o tratar las complicaciones, y 4) formar a los padres sobre la historia natural de la enfermedad y los cuidados en el domicilio. El ritmo cardíaco, la frecuencia respiratoria y la pulsioximetría del paciente se monitorizan de manera continua y con sistemas de alarma, para que el personal presencie y grabe algún paroxismo. El registro detallado del historial túsigeno del paciente y de los hábitos de alimentación, de los vómitos y del cambio de peso es útil para valorar la gravedad de la enfermedad. Los paroxismos típicos que no ponen en peligro la vida del paciente tienen estas características: duración menor de 45 segundos, coloración rojiza sin cianosis, taquicardia, bradicardia (no menos de 60 latidos/minuto en los lactantes) o desaturación de oxígeno que se resuelve espontáneamente al finalizar el paroxismo, «gallo» o inspiración profunda de autorrecuperación rápida al finalizar el paroxismo, expectoración espontánea de tapones de moco y agotamiento después del

**Tabla 224.1** Advertencias en la evaluación y el cuidado de los lactantes con tos ferina

- Los lactantes con tos ferina potencialmente mortal pueden presentar una apariencia normal entre los episodios
- Se debe presenciar un paroxismo antes de decidir entre la hospitalización o el tratamiento domiciliario
- Solo el análisis del historial túsigeno detallado permite valorar la gravedad y la progresión de la enfermedad
- No se debe realizar de forma «preventiva» un aspirado nasal, orofaríngeo o traqueal
- La alimentación del lactante tras un paroxismo puede resultar más satisfactoria que después del sueño
- El apoyo a la familia comienza desde el momento de la hospitalización; hay que familiarizarse con la experiencia del niño y de su familia hasta la fecha, trasladar la carga de la responsabilidad de la seguridad del niño al equipo médico y planear las exploraciones que se deben realizar y los tratamientos que se han de instaurar
- Es esencial la educación de la familia (que debe incorporarse como parte del equipo), así como el apoyo continuado tras el alta

ataque túsigeno sin pérdida de conocimiento. Para valorar la necesidad de oxigenoterapia e iniciar medidas de estimulación o de aspiración, se necesita personal especializado que pueda observar de manera vigilante la capacidad del lactante de autorrecuperación, y que pueda también actuar rápida y eficazmente cuando sea necesario. No se debe renunciar a los beneficios de un ambiente tranquilo, silencioso y poco iluminado por el afán de monitorizar al paciente o de intervenir en caso de que sea necesario. La alimentación del lactante con tos ferina es problemática. El riesgo de desencadenar un ataque de tos por la lactancia materna no justifica el empleo de alimentación parenteral, nasoyeyunal o nasogástrica en la mayor parte de los lactantes. La composición o la densidad de las fórmulas empleadas para la alimentación no afectan a la calidad de las secreciones, a la tos ni a la retención de líquidos. Deben evitarse las tomas cuantiosas.

En 48-72 horas, tras analizar toda la información registrada, es posible conocer la evolución y la gravedad de la enfermedad. El alta hospitalaria está indicada si en un periodo de 48 horas la gravedad de la enfermedad se mantiene constante o se evidencia mejoría, si no se necesita ninguna actuación durante los paroxismos, si la nutrición es adecuada, si no ha aparecido ninguna complicación y si los padres se encuentran suficientemente preparados para un tratamiento domiciliario. En la fase aguda de la enfermedad y en los pacientes con enfermedad complicada, se pueden observar apnea y convulsiones. El lactante no debería abandonar el hospital si necesita oxígeno portátil, monitorización o un aparato de aspiración.

Los lactantes con apnea, con paroxismos que ponen en peligro la vida o con insuficiencia respiratoria requieren más soporte respiratorio, y habitualmente necesitan intubación y parálisis por inducción farmacológica.

### Antibióticos

Si existe sospecha o confirmación de tos ferina, se instaura siempre un tratamiento antibiótico, sobre todo para frenar la diseminación de la enfermedad y por su beneficio clínico. La **azitromicina** es el fármaco de elección en todos los grupos de edad, para el tratamiento o para la profilaxis postexposición (tabla 224.2). Los casos de resistencia a macrólidos notificados han sido excepcionales, y los aislados recientes mantienen la susceptibilidad a pesar de las adaptaciones genéticas de las cepas. La **estenosis pilórica hipertrófica infantil (EPIH)** se asocia con el uso de macrólidos en niños pequeños, especialmente en los menores de 14 días de vida, con un mayor riesgo en aquellos que reciben eritromicina frente a los que reciben azitromicina. Los beneficios de la profilaxis postexposición o del tratamiento en lactantes superan con mucho el riesgo de EPIH. Si aparecen vómitos en escopetazo en lactantes, se debe mantener una actitud expectante. La FDA también advierte del riesgo de arritmias mortales con el uso de azitromicina en pacientes que ya tienen riesgo de episodios cardiovasculares, especialmente los que tienen prolongación del intervalo QT. La trimetoprima-sulfametoaxazol (TMP-SMX)

**Tabla 224.2** Tratamiento antimicrobiano y profilaxis postexposición recomendados en la tos ferina

GRUPO DE EDAD	FÁRMACOS DE PRIMERA ELECCIÓN			FÁRMACO ALTERNATIVO*	
	Azitromicina	Eritromicina		Clarithromicina	TMP-SMX
<1 mes	Fármaco recomendado; 10 mg/kg/día en dosis única durante 5 días	No de primera elección La eritromicina se asocia a estenosis pilórica hipertrófica infantil Puede usarse si no se dispone de azitromicina; 40-50 mg/kg/día divididos en cuatro dosis durante 14 días		No recomendada (no se dispone de datos de seguridad)	Contraindicado en lactantes <2 meses (riesgo de querníctero)
1-5 meses	10 mg/kg/día en dosis única durante 5 días	40-50 mg/kg/día divididos en cuatro dosis durante 14 días		15 mg/kg/día divididos en dos dosis durante 7 días	Contraindicado en lactantes <2 meses En lactantes ≥2 meses: 8 mg/kg/día de TMP más 40 mg/kg/día de SMX divididos en dos dosis durante 14 días
Lactantes ≥6 meses y niños	10 mg/kg en dosis única el primer día (máximo 500 mg) y luego 5 mg/kg/día (máximo 250 mg) los días 2-5	40-50 mg/kg/día (máximo 2 g/día) divididos en cuatro dosis durante 14 días		15 mg/kg/día divididos en dos dosis (máximo 1 g/día) durante 7 días	8 mg/kg/día de TMP más 40 mg/kg/día de SMX divididos en dos dosis (máximo de TMP: 320 mg/día) durante 14 días
Adultos	500 mg en dosis única el primer día y luego 250 mg/día los días 2-5	2 g/día divididos en cuatro dosis durante 14 días		1 g/día dividido en dos dosis durante 7 días	320 mg/día de TMP más 1.600 mg/día de SMX divididos en dos dosis durante 14 días

\*La trimetoprima-sulfametoaxazol (TMP-SMX) puede usarse como fármaco alternativo en pacientes ≥2 meses alérgicos a los macrólidos, que no toleran los macrólidos o que tienen una infección debida a una cepa de *Bordetella pertussis* resistente a los macrólidos.

Adaptada de Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Recommended antimicrobial agents for treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC guidelines, MMWR 54:1-16, 2005.

es la alternativa a la azitromicina en lactantes mayores de 2 meses de edad y en niños que no pueden tomar azitromicina. Dada su eficacia limitada, el tratamiento de *B. parapertussis* se basa en el juicio clínico y se considera en poblaciones de alto riesgo. Los fármacos son los mismos que para *B. pertussis*. El tratamiento de las infecciones causadas por otras especies de *Bordetella* debe hacerse bajo supervisión de un especialista.

### Tratamientos complementarios

Ningún ensayo clínico riguroso ha demostrado un efecto beneficioso de agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos como el salbutamol. La ansiedad asociada al tratamiento con aerosoles puede desencadenar paroxismos. No existe ningún ensayo clínico aleatorizado y ciego de tamaño suficiente que evalúe la utilidad de los corticoides en el tratamiento de la tos ferina; su uso clínico no está justificado. Un ensayo aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo de inmunoglobulina antitosferínica intravenosa (IGIV) se detuvo prematuramente por la caducidad o la falta de suministro adicional del producto del estudio; no hubo datos que indicaran su utilidad clínica. No se ha estudiado la inmunoglobulina estándar intravenosa y no se debe utilizar para el tratamiento ni la profilaxis.

### Aislamiento

Los pacientes con sospecha de tos ferina se mantienen en aislamiento con **precauciones frente a las gotitas**, para reducir el contacto estrecho del aparato respiratorio o las membranas mucosas con las secreciones respiratorias. Todo el personal sanitario que entre en la habitación debe usar mascarilla. Hay que preguntar por la presencia de tos en los pacientes que acuden a los servicios de urgencias, las consultas y los hospitales para comenzar el aislamiento de inmediato y durante los 5 días posteriores al inicio del tratamiento con azitromicina. Los niños y el personal de los centros de cuidado infantil o de escuelas que padecen tos ferina deben mantenerse aislados hasta completar 5 días de tratamiento.

### Asistencia a los familiares y a otros contactos directos

Se debería administrar con prontitud azitromicina a toda la familia y a los contactos directos, con independencia de la edad, la historia de inmunización y los síntomas (v. tabla 224.2). Para el tratamiento se usan los mismos fármacos y dosis, según la edad, que para la profilaxis. Las visitas al hospital de familiares con tos se deben controlar estrechamente hasta que hayan completado 5 días de tratamiento. Se debe administrar DTPa para completar las dosis recomendadas a los contactos cercanos menores de 7 años que hayan recibido menos de cuatro dosis de DTPa. Se debe administrar una dosis de recuerdo a los niños menores de 7 años que recibieron la tercera dosis de DTPa más de 6 meses antes del contacto, o la cuarta dosis hace más de 3 años. Las personas a partir de 9 años deberían recibir una dosis de refuerzo de Tdpa. El personal sanitario que no utiliza mascarillas y que está expuesto a los pacientes no tratados debe ser evaluado para la profilaxis postexposición y el seguimiento. El personal sanitario que tosa, con o sin exposición conocida a la tos ferina, debe ser evaluado con prontitud en relación con la tos ferina.

### COMPLICACIONES

Los lactantes menores de 6 meses presentan una elevada morbimortalidad. Los lactantes menores de 2 meses son los que presentan tasas más altas de hospitalización relacionada con la tos ferina (82%), neumonía (25%), convulsiones (4%), encefalopatía (1%) y muerte (1%). Los lactantes menores de 4 meses suponen el 90% de los casos mortales de la enfermedad. La prematuridad y la juventud de la madre se relacionan significativamente con un desenlace mortal de la enfermedad. Los neonatos con tos ferina tienen unas hospitalizaciones significativamente más prolongadas y una mayor necesidad de oxígeno y de ventilación mecánica que los neonatos con infección respiratoria vírica.

Las complicaciones principales de la tos ferina son: **apnea, infecciones secundarias** (como otitis media y neumonía) y las **secuelas físicas** de los accesos de tos intensa. La neumonía se debe sospechar ante la presencia de fiebre, taquipnea o dificultad respiratoria entre paroxismos, y neutrofilia absoluta. Los patógenos causantes son *Staphylococcus aureus*, *S. pneumoniae* y bacterias de la flora orofaríngea. El aumento de la presión intratorácica e intraabdominal durante los accesos de tos puede producir hemorragias conjuntivales y esclerales, petequias en la parte superior del cuerpo, epistaxis, neumotórax, enfisema subcutáneo, hernias inguinales y umbilicales y, rara vez, hemorragia en el sistema nervioso central o retina. De modo ocasional, se produce la laceración del frenillo lingual.

La necesidad de cuidados intensivos y de ventilación mecánica suele limitarse a los lactantes menores de 3 meses y a aquellos con afecciones subyacentes. La insuficiencia respiratoria debida a apnea puede precipitar la

necesidad de intubación y de ventilación en los días en los que la enfermedad alcanza el acmé; el pronóstico es bueno. La **hipertensión pulmonar progresiva** en los lactantes muy pequeños y la **neumonía bacteriana secundaria** son complicaciones graves de la tos ferina y suelen ser las causas de muerte. La hipertensión pulmonar y el **shock cardiógeno** con un desenlace fatal se asocian con elevaciones extremas de los recuentos de linfocitos y de plaquetas. Las autopsias en los casos mortales muestran agregados leucocitarios luminales en los vasos pulmonares. La oxigenación con membrana extracorpórea de lactantes con tos ferina en los que ha fracasado la ventilación mecánica se ha asociado con una mortalidad superior al 80% (lo que cuestiona lo aconsejable de este procedimiento). No obstante, la exanguinotransfusión o la leucoférésis se asocian con disminución en los recuentos de linfocitos y de plaquetas. Aunque se ha descrito recuperación en varios casos, el beneficio no está probado. Se debe realizar una ecografía en los lactantes graves con tos ferina para detectar la presencia de hipertensión pulmonar y para actuar de manera rápida.

Los eventos en el sistema nervioso central durante la tos ferina casi siempre se deben a **hipoxemia** o **hemorragia** asociada a los accesos de tos o a la apnea de los lactantes más pequeños. La apnea y/o la bradicardia pueden deberse al laringospasmo aparente o a la estimulación vagal que ocurre justo antes de un acceso de tos, a la obstrucción que tiene lugar durante un ataque de tos o a la hipoxemia que sigue a dicho episodio. Las convulsiones se deben a hipoxemia, pero puede existir hiponatremia por una secreción excesiva de hormona antidiurética en la neumonía. Las únicas alteraciones neurohistológicas documentadas en la tos ferina son la hemorragia parenquimatosa y la necrosis isquémica.

Rara vez se ha descrito la aparición de bronquiectasias después de la tos ferina. Los niños con tos ferina antes de los 2 años de edad pueden tener una función pulmonar anormal cuando llegan a la vida adulta.

### PREVENCIÓN

La inmunización universal de todos los niños con la vacuna de la tos ferina, comenzando en la lactancia y con dosis de refuerzo hasta la adolescencia y la etapa adulta, es un factor fundamental para **controlar** la enfermedad. La **prevención** de la mortalidad por tos ferina en lactantes depende de la vacunación materna universal en cada embarazo y la vacunación completa dirigida de los contactos, tanto niños como adultos de cualquier edad.

### Vacunas DTPa

En EE.UU. existen actualmente varias vacunas compuestas por los toxoides de la difteria y el tétanos, combinados con la vacuna acelular de la tos ferina (**DTPa**), o productos de combinación que están autorizados para niños menores de 7 años. Todas las vacunas acelulares de la tos ferina contienen la TP inactivada y dos o más抗ígenos adicionales (hemaglutinina filamentosa, Prn y Fim de los tipos 2 y 3). La eficacia clínica es de aproximadamente el 80%, al completar la serie de cinco dosis contra la condición definida como «tos paroxística» durante más de 21 días. Los efectos adversos leves y moderados no son infrecuentes, pero los más graves (entre los que se incluyen la fiebre elevada, las crisis de llanto persistentes de más de 3 horas de duración, los episodios hipotónicos con una pobre respuesta y las convulsiones) son raros. Las vacunas que contienen DTPa pueden ser administradas simultáneamente con cualquier otra vacuna del calendario de vacunación normal infantil.

Durante los dos primeros años de vida, deben administrarse cuatro dosis de DTPa, generalmente a los 2, 4, 6 y 15-18 meses de edad. En los contextos de alto riesgo, los lactantes pueden recibir DTPa ya a las 6 semanas de edad, con dosis mensuales hasta la tercera dosis. La cuarta dosis puede administrarse con tan solo 12 meses, siempre que hayan pasado 6 meses desde la tercera dosis. Cuando sea posible, se recomienda el mismo producto de DTPa en todas las dosis de la serie de primovacunación. Se recomienda una quinta dosis en los niños de 4-6 años. Esta quinta dosis no es necesaria si la cuarta dosis de la serie se administró a los 4 años o después.

Las reacciones locales aumentan moderadamente en número y en gravedad con las dosis sucesivas de DTPa. La tumefacción del muslo o del brazo en su totalidad, a veces acompañada de dolor, eritema y fiebre, se ha descrito en el 2-3% de los vacunados después de la cuarta o quinta dosis de una variedad de productos DTPa. La limitación de la actividad es menor de lo que podría esperarse. La tumefacción desaparece espontáneamente sin dejar secuela alguna. Se desconoce la patogenia. Una tumefacción importante de la extremidad después de la cuarta dosis de DTPa no suele asociarse con una reacción similar a la quinta dosis, y no constituye contraindicación para una o varias dosis posteriores de vacuna contra la tos ferina.

Se debe tomar en consideración eximir a los niños de la administración de la vacuna de la tos ferina tan solo en ciertas circunstancias concretas. Los niños que no han recibido la inmunización presentan un riesgo significativamente superior de padecer la tos ferina, y tienen cierto grado de responsabilidad en los brotes de tos ferina en la población inmunizada.

Aunque la tos ferina bien documentada confiere protección a corto plazo, la duración de la protección es desconocida; la inmunización debe completarse de acuerdo con el calendario en los niños diagnosticados de tos ferina.

### Vacunas Tdpa

En 2005 se autorizaron dos productos adsorbidos con toxoide tetánico, toxoide diftérico reducido y vacuna con antígeno acelular de la tos ferina (Tdpa), y se recomendaron universalmente en 2006 en adolescentes. La edad preferida para la vacunación Tdpa es 11-12 años. Todos los adolescentes y los adultos de cualquier edad (incluidos los mayores de 64 años) que no hayan recibido Tdpa deben recibir una dosis única de Tdpa, independientemente del tiempo que haya pasado desde que recibieron dT; o al menos en lugar del recordatorio de dT a los 10 años, o cuando esté indicado durante el manejo de heridas. Las embarazadas deben recibir Tdpa en todos los embarazos para aportar protección pasiva con anticuerpos al lactante hasta la administración de la DTPa. Aunque la Tdpa puede darse a la madre en cualquier momento durante el embarazo, la administración óptima es temprana en el período entre la semana 26 y la 36 de gestación, para maximizar la concentración de anticuerpos en el momento del parto. Se ha demostrado la seguridad y la eficacia de la Tdpa en el embarazo para reducir la tos ferina mortal en lactantes. Se debe intentar por todos los medios que los contactos de los lactantes reciban DTPa o Tdpa, según las recomendaciones. No hay recomendación sobre la revacunación con Tdpa para otras personas además de las embarazadas. Aunque no hay problemas de seguridad asociados a la revacunación con Tdpa, la rápida desaparición de la protección al poco de recibir las vacunas disponibles no respalda la coste-efectividad de la revacunación sistemática.

No está contraindicada la administración de otras vacunas indicadas. Cuando está indicado dT y solo se dispone de Tdpa, una persona previamente inmunizada con Tdpa puede recibir Tdpa. Se recomienda una dosis única de Tdpa en niños de 7-10 años que no hayan completado la vacunación con DTPa antes de los 7 años de edad. Se puede dar otra dosis de Tdpa en la adolescencia.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Capítulo 225

# Salmonella

Jeffrey S. McKinney

La salmonelosis es una enfermedad frecuente y con una amplia distribución. Se transmite por los alimentos y constituye un problema de salud pública grave que afecta a millones de personas y da lugar a una mortalidad significativa. Las salmonelas viven en el aparato digestivo de animales de sangre fría y caliente. Algunas especies son ubicuas, mientras que otras están adaptadas específicamente a un huésped concreto.

La secuenciación de los genomas de *Salmonella enterica* serovariiedad Typhi (antes denominada *Salmonella typhi*) y de *Salmonella typhimurium* ha mostrado que existe una homología genética de casi el 95% entre estos microorganismos. Sin embargo, las enfermedades clínicas causadas por ambas son muy diferentes. Las salmonelas ingeridas por vía oral sobreviven al bajo pH del estómago y evaden las múltiples defensas del intestino delgado hasta conseguir acceder al epitelio. Las salmonelas se introducen de modo preferencial en las células M, que las transportan hasta las células linfoides (T y B) en las placas de Peyer subyacentes. Una vez atravesado el epitelio, los serotipos de *Salmonella* que se asocian con enfermedad generalizada se introducen en los macrófagos intestinales y se diseminan por todo el sistema reticuloendotelial (SRE). Por el contrario, las serovariiedades de *Salmonella* no tifoidea (SNT) inducen una respuesta inflamatoria local inicial, que da lugar a la infiltración de leucocitos polimorfonucleares (PMN) en la luz intestinal y a diarrea. Las serovariiedades de SNT causan una gastroenteritis de comienzo rápido y de breve duración, en contraste con la fiebre tifoidea, que tiene un período de incubación y una duración de la enfermedad considerablemente más prolongados, y en la cual predomina la enfermedad sistémica y solo una pequeña proporción de niños tiene diarrea.

Estas diferencias en las manifestaciones de la infección por los dos grupos de patógenos, uno que causa de modo predominante inflamación intestinal

y el otro que lleva a enfermedad sistémica, pueden relacionarse con isletos de patogenicidad genética específica en los microorganismos. La mayoría de las serovariiedades de SNT parecen ser incapaces de superar los mecanismos defensivos que limitan la diseminación bacteriana desde el intestino hasta la circulación sistémica en los individuos inmunocompetentes y producen una **gastroenteritis** autolimitada. Por el contrario, *S. Typhi* y *S. Paratyphi* (es decir, las especies tifoideas de *Salmonella*) pueden poseer rasgos de virulencia únicos que les permiten superar las funciones de barrera de la mucosa en los huéspedes inmunocompetentes, lo que da lugar a una enfermedad sistémica grave. Curiosamente, la frecuencia de fiebre tifoidea en los individuos inmunocompetentes e inmunodeprimidos no difiere. Además, se han detectado cepas de *Salmonella* no tifoidea invasivas en África, en particular en adultos infectados por el VIH y en niños con VIH, paludismo o desnutrición (v. cap. 225.1). La presentación puede ser más similar a la fiebre tifoidea que a una gastroenteritis.

Desde una perspectiva taxonómica, de Linneo, el género *Salmonella* pertenece a la familia Enterobacteriaceae. Existen dos especies de *Salmonella*: *Salmonella enterica* y *Salmonella bongori*. La especie médica relevante es *Salmonella enterica* que, a su vez, se divide en serotipos y habitualmente se denomina a partir de los presuntos síndromes que causa o del lugar geográfico donde se descubrió.

Desde una perspectiva médica, entre las salmonelas que causan enfermedad en humanos se distinguen serotipos agrupados clínicamente como **tifoideos** o **no tifoideos**. Hay muy pocos serotipos de *Salmonella* tifoidea, incluidas *Salmonella enterica* var. Typhi, también conocida como *S. Typhi*, y *Salmonella enterica* var. Paratyphi A. Por el contrario, hay más de 1.000 serotipos de *Salmonella* no tifoidea, colectivamente llamados **serotipos SNT**. Los serotipos SNT tienen un amplio rango de huéspedes, mientras que *S. Typhi* y *S. Paratyphi* A se restringen al ser humano.

### 225.1 Salmonellosis no tifoidea

Jeffrey S. McKinney

#### ETIOLOGÍA

Las salmonelas son bacilos gramnegativos móviles no encapsulados y no formadores de esporas. Crecen en condiciones aerobias y son capaces de hacerlo de forma anaerobia facultativa. Las salmonelas son resistentes a muchos agentes físicos, pero pueden ser destruidas mediante calentamiento a 54,4 °C durante 1 hora o a 60 °C durante 15 minutos. Los microorganismos permanecen viables a temperatura ambiente o en condiciones de baja temperatura durante días, y pueden sobrevivir semanas en las aguas residuales, en los restos de comida, en los preparados farmacéuticos y en la materia fecal. Al igual que otros miembros de la familia Enterobacteriaceae, *Salmonella* posee antígenos somáticos O y antígenos flagelares H.

A excepción de algunos serotipos que solo afectan a una o algunas especies animales, como *Salmonella dublin* en las vacas y *S. choleraesuis* en los cerdos, la mayoría de los serotipos tienen un amplio espectro. Por lo general, estas cepas provocan cuadros de gastroenteritis que no suelen complicarse y que no requieren tratamiento, pero que pueden ser graves en personas jóvenes, ancianos y pacientes con alteraciones inmunitarias. Las causas suelen ser *Salmonella Enteritidis* (*Salmonella enterica* var. Enteritidis) y *Salmonella Typhimurium* (*S. enterica* var. Typhimurium), que son los dos serotipos fundamentales de la salmonelosis contagiosa de los animales al ser humano. Las salmonelas no tifoideas se han convertido en una de las principales causas de **bacteriemia** en África, especialmente en poblaciones con una elevada incidencia de infección por VIH.

#### EPIDEMIOLOGÍA

La salmonelosis constituye una carga considerable en salud pública y representa un coste significativo para la sociedad en muchos países. La fiebre tifoidea causada por este microorganismo es un problema mundial, con más de 27 millones de casos en todo el mundo cada año, lo que se convierte en una cifra estimada de 217.000 muertes. Aunque existe poca información sobre la epidemiología y sobre la carga que supone la gastroenteritis en los países en vías de desarrollo, las infecciones por *Salmonella* se reconocen como una causa esencial de enfermedad diarréica infantil. A medida que aumenta la carga de las infecciones por VIH y la desnutrición en África, las infecciones bacteriémicas por SNT se han convertido en una causa importante de morbilidad y mortalidad en niños y adultos.

Las infecciones por SNT tienen una distribución mundial, con una incidencia proporcional a los estándares de higiene, de instalaciones sanitarias, de disponibilidad de agua segura y de preparación de los alimentos. En los países desarrollados, la incidencia de las infecciones por *Salmonella*

ha aumentado varias veces en las últimas décadas, lo que puede deberse a las prácticas modernas de producción en masa de la comida, algo que aumenta la posibilidad de epidemias. Las infecciones por serovariiedades de SNT, como *S. Typhimurium* y *S. Enteritidis*, tienen unas consecuencias importantes, con una cifra estimada de 93,8 millones de casos en todo el mundo y 155.000 muertes cada año. Tradicionalmente, la gastroenteritis por *Salmonella* justifica alrededor de la mitad de todos los episodios de diarrea bacteriana en EE.UU., con picos de incidencia en los extremos de edad, entre los lactantes pequeños y los ancianos. La mayoría de las infecciones en el ser humano han correspondido a *S. Enteritidis*; y durante la última década, *S. Typhimurium* se ha convertido en la causa principal en algunos países. Sin embargo, recientemente, el programa de vigilancia que ha examinado muestras fecales humanas de más de 10 lugares de EE.UU., ha observado una reducción relativa de la incidencia de *S. Typhimurium* en relación con otras salmonelas, probablemente debido al uso de la vacuna viva atenuada de *S. Typhimurium* en las aves de corral y los estándares más restrictivos para la prevención de la contaminación de los restos de aves de corral con *Salmonella*.

Las infecciones por *Salmonella* en muchas partes del mundo también pueden estar relacionadas con **prácticas intensivas de cría animal**, que fomentan de forma selectiva la proliferación de ciertas cepas, sobre todo de variedades resistentes a fármacos que aparecen en respuesta al uso de antibióticos en los pienso animales. Tradicionalmente se ha considerado que las aves eran fuente común de salmonelosis, pero en la actualidad el consumo de una amplia gama de alimentos se ha asociado también con brotes, incluidas las frutas y las verduras y productos procesados como la mantequilla de cacahuete o las galletas. Parece que las cepas **muy resistentes (MDR)** de *Salmonella* son más virulentas que las cepas sensibles, y que un peor pronóstico no se relaciona simplemente con el retraso de la respuesta terapéutica debido a la elección empírica de un antibiótico ineficaz. Las cepas de *Salmonella* MDR, como *S. Typhimurium* fagotipo DT104, tienen una isla genómica que contiene muchos de los genes de resistencia a antibióticos. Estos **integrones** también albergan genes que codifican factores de virulencia.

Varios factores de riesgo se asocian con los brotes de infecciones por *Salmonella*. Los animales constituyen la fuente principal de las enfermedades humanas por SNT, y se han producido casos en los que los pacientes habían tenido contacto con animales infectados, entre ellos animales domésticos como gatos, perros, reptiles, roedores usados como mascotas y anfibios; entre los **animales de alto riesgo** se incluyen tortugas, iguanas, dragones barbudos, lagartos, varios tipos de serpientes, salamandras y gecos. Algunos serotipos específicos pueden asociarse con huéspedes animales especiales; los niños con *S. enterica* var. Marina suelen haber estado expuestos a lagartos usados como mascotas. Las serovariiedades de SNT habitualmente causan diarrea autolimitada, y se produce bacteriemia secundaria en menos del 10% de los pacientes. Las serovariiedades de SNT tienen una amplia variedad de huéspedes, como aves de corral y ganado vacuno, y en los países desarrollados la infección por SNT habitualmente se debe a intoxicación alimentaria.

Los animales domésticos probablemente adquieren la infección del mismo modo que los humanos, a través de la ingesta. Los pienso animales contaminados con *Salmonella* son una fuente relevante de infección animal. Además, se suelen añadir concentraciones subterapéuticas de antibióticos al pienso animal para favorecer el crecimiento. Estas prácticas favorecen la aparición de **bacterias resistentes a los antibióticos**, incluida *Salmonella*, en la flora intestinal de los animales con la contaminación posterior de su carne. Existen evidencias sólidas que relacionan la resistencia de *S. Typhimurium* a las fluoroquinolonas con el empleo de este grupo de antimicrobianos en pienso animales. Puede producirse una transmisión entre los animales, pero la mayoría de los que están infectados están asintomáticos.

Aunque casi el 80% de las infecciones por *Salmonella* son esporádicas, los brotes epidémicos pueden suponer una carga desmesurada para los sistemas de salud pública. En el periodo de 1998-2008 se notificaron un total de 1.491 brotes de infecciones por *Salmonella* al Foodborne Disease Outbreak Surveillance System, y el 80% de ellos estaba producido por un único serotipo. De los brotes con serotipo único, en el 50% había un alimento implicado y en el 34% se pudo asignar a un único producto alimenticio. De los 47 serotipos descritos, los más frecuentes, que causaron más de dos tercios de los brotes, fueron *Enteritidis*, *Typhimurium*, *Newport* y *Heidelberg*. En total, los huevos fueron el alimento implicado con más frecuencia, seguidos por la carne de pollo, la carne de cerdo, la carne de vacuno, las frutas y el pavo. Las infecciones por *Salmonella* en pollos aumentan el riesgo de contaminación de huevos, y tanto las aves como los huevos han sido considerados una causa importante de brotes de origen común. Sin embargo, una proporción creciente de brotes por *Salmonella* se asocia también con otras fuentes de alimentación. Las fuentes alimentarias incluyen muchas frutas y verduras, como tomates, coles, sandía, melón, lechuga y mangos. Cada vez es más posible que se produzcan infecciones distribuidas geográficamente a partir

de alimentos (p. ej., la mantequilla de cacahuete) procesados en un «punto de origen» y distribuidos ampliamente. Las redes actuales de vigilancia e informes (Promed, FoodNet) pueden ayudar a dar la señal de alarma a médicos y microbiólogos.

Además del efecto del uso de antibióticos en los piensos animales, es bien conocida la relación de las infecciones por *Salmonella* con el uso previo de antibióticos en niños en el mes anterior. Este aumento del riesgo de infección en personas que han recibido antibióticos por un motivo no relacionado puede deberse a alteraciones de la ecología bacteriana intestinal, que predisponen a la colonización y la infección con cepas de *Salmonella* resistentes a los antibióticos. Estas cepas resistentes de *Salmonella* también pueden ser más virulentas. Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) han visto resistencia a la **ceftriaxona** aproximadamente en el 3% de las cepas de SNT estudiadas, y cierto nivel de resistencia al **ciprofloxacino** en el 3% de los aislados. Aproximadamente el 5% de las cepas de SNT estudiadas por los CDC son resistentes a cinco o más tipos de antibióticos. En consecuencia, también se espera que los costes sean mayores para las infecciones por cepas resistentes que por cepas sensibles, debido a la gravedad de las primeras. Estos pacientes tienen más probabilidad de ser hospitalizados y el tratamiento será menos eficaz. Los CDC están observando cierto nivel de resistencia al ciprofloxacino en dos tercios de los aislados de *S. Typhi* estudiados. Se ha detectado resistencia a la ceftriaxona o la **azitromicina** en otras partes del mundo. *La variación en el perfil de resistencia de las diferentes cepas de Salmonella hace que el cultivo microbiológico y las pruebas de sensibilidad sean cada vez más importantes.*

Dada la naturaleza ubicua del microorganismo, las infecciones nosocomiales causadas por cepas de SNT también pueden producirse por instrumental y preparaciones diagnósticas o farmacológicas contaminados, sobre todo de origen animal (extractos pancreáticos o hipofisarios, sales biliares, cola de serpiente de cascabel). Los niños hospitalizados tienen mayor riesgo de sufrir infecciones graves y complicadas por *Salmonella*, sobre todo por microorganismos resistentes a fármacos.

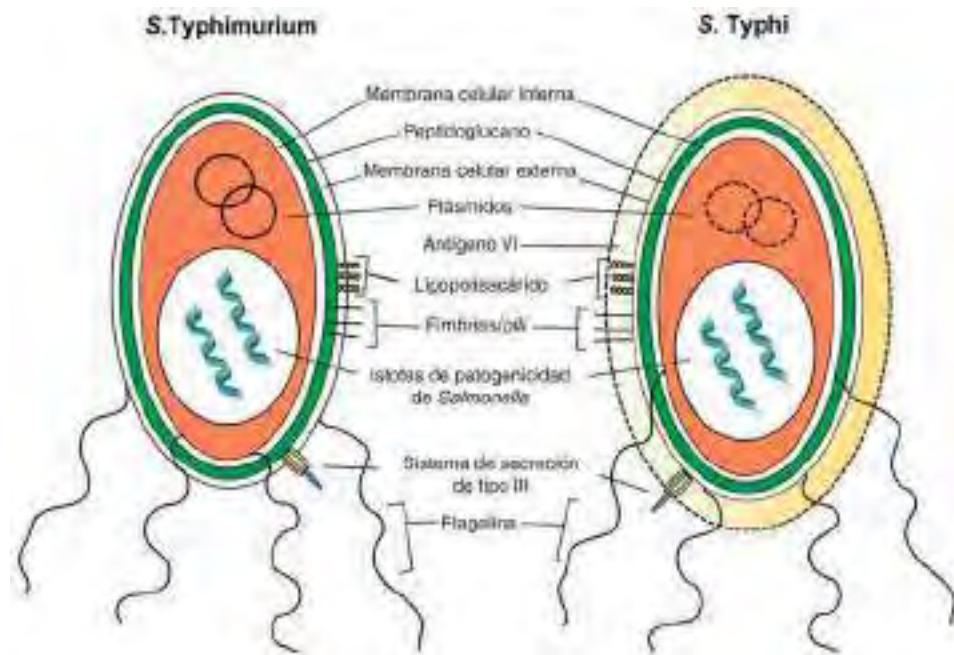
## PATOGENIA

El número estimado de bacterias que deben ingerirse para que se produzca una enfermedad sintomática en adultos sanos es de  $10^6$ - $10^8$  microorganismos *Salmonella*. La acidez gástrica inhibe la multiplicación de las salmonelas y la mayoría de los microorganismos se destruyen con rapidez con un pH de 2 o menos. La aclarorhidria, los antiácidos, un vaciado gástrico rápido tras una gastrectomía o una gastroenterostomía, así como un gran inóculo, permiten que lleguen microorganismos viables al intestino delgado. Los recién nacidos y los lactantes pequeños presentan hipoclorhidria y un vaciado gástrico rápido, lo que contribuye a su mayor vulnerabilidad para presentar una salmonelosis sintomática. En los lactantes que suelen tomar líquidos, el tamaño del inóculo requerido para producir enfermedad también es comparativamente más pequeño, debido al tránsito gástrico más rápido.

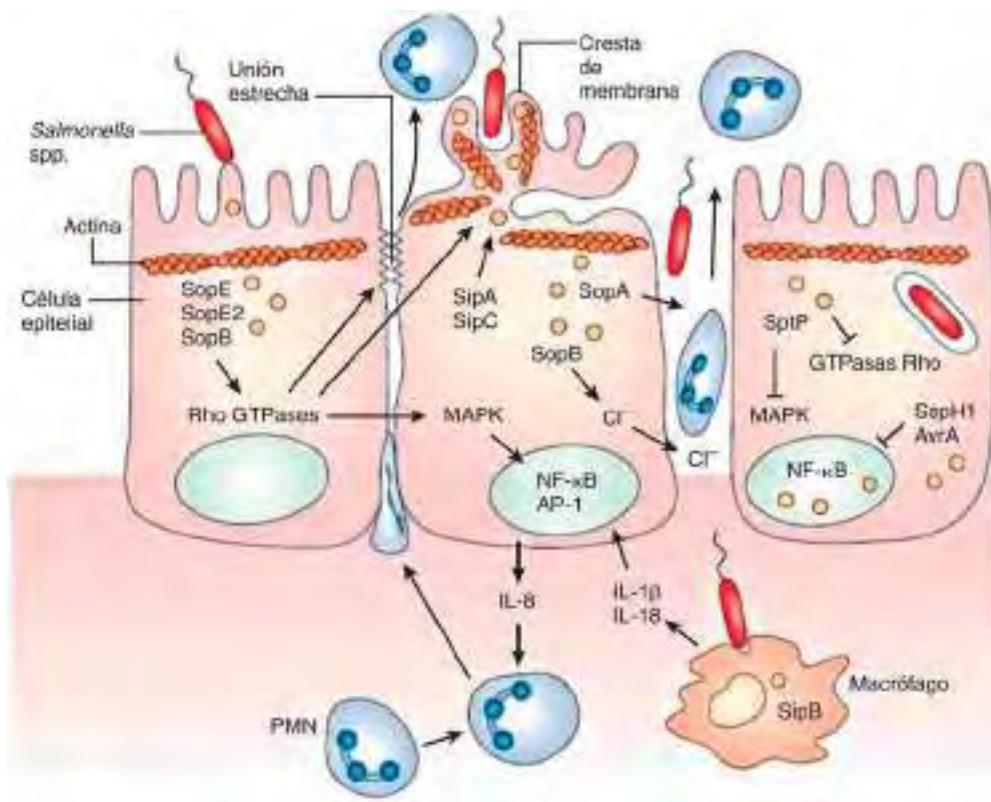
Una vez que las salmonelas alcanzan el intestino delgado y el grueso, su capacidad de multiplicarse y de provocar infección depende de la dosis infectante, así como de la competición con la flora normal. Un tratamiento antibiótico previo puede alterar esta relación, al igual que otros factores como la coadministración de fármacos inhibidores de la motilidad. La respuesta típica de la mucosa intestinal a la infección por SNT es una **enterocolitis** con inflamación mucosa difusa y edema, a veces con erosiones y microabscesos. Las salmonelas son capaces de atravesar la mucosa intestinal, aunque no suelen producir destrucción de las células epiteliales ni úlceras. La inflamación intestinal, con presencia de leucocitos PMN y macrófagos, afecta, por lo general, a la lámina propia. El tejido linfoide intestinal subyacente y los ganglios linfáticos mesentéricos aumentan de tamaño y pueden mostrar pequeñas áreas de necrosis. Esta hipertrofia linfoide puede impedir el aporte adecuado de sangre a la mucosa intestinal. También se observa hiperplasia del SRE hepático y esplénico. Si se produce una bacteriemia, se pueden sufrir infecciones localizadas y supuración en casi cualquier órgano.

Tanto *S. Typhi* como la SNT poseen sistemas de virulencia comunes y distintos (fig. 225.1). Aunque *S. Typhimurium* puede provocar infección sistémica en el ser humano, la infección intestinal suele producir una enteritis localizada que se asocia a una respuesta secretora en el epitelio intestinal. La infección intestinal induce también la secreción de interleucina (IL) 8 a partir de la superficie basolateral y otros factores quimiotácticos de la superficie apical, dirigiendo el reclutamiento y la transmigración de neutrófilos a la luz intestinal, lo que evita la diseminación sistémica de la bacteria (fig. 225.2).

En la patogenia de la infección por *S. Typhimurium* son fundamentales dos sistemas de **secreción de tipo III** codificados por los isletos de patogenicidad **SPI-1** y **SPI-2**, que son responsables de la secreción y la traslocación de diversas proteínas bacterianas, denominadas **efectores**, hacia las células del huésped. Los efectores son capaces de alterar la fisiología de dichas células para facilitar la entrada y la supervivencia de las bacterias. Una vez liberados



**Fig. 225.1** Sistemas de virulencia comunes y distintos de *Salmonella Typhi* y *Salmonella* no tifoidea. (De de Jong HK, Parry CM, van der Poll T, Wiersinga WJ: Host-pathogen interaction in invasive Salmonellosis, PLoS Pathog 2012;8(10):e1002933.)



**Fig. 225.2** En contacto con la célula epitelial, las salmonelas ensamblan el sistema de secreción de tipo III (TTSS-1) codificado en el islote de patogenicidad de *Salmonella* 1 y traslocan efectores (esferas amarillas) al citoplasma eucariótico. Efectores como SopE, SopE2 y SopB activan a continuación las guanosina trifosfatatas (GTPasas) Rho, lo que da lugar al reordenamiento del citoesqueleto actínico en ondulaciones de la membrana, la inducción de vías de proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK) y la desestabilización de las uniones herméticas. Los cambios en el citoesqueleto actínico, modulados todavía más por las proteínas fijadoras de actina SipA y SipC, provocan captación bacteriana. La señalización por MAPK activa los factores de transcripción proteína activadora 1 (AP-1) y factor nuclear κB (NF-κB), que activan la producción de la interleucina (IL) 8, quimiocina proinflamatoria de los leucocitos polimorfonucleares. SipB induce la activación de caspasa 1 en los macrófagos, con liberación de IL-1β e IL-18, aumentando de este modo la respuesta inflamatoria. Además, SopB estimula la secreción de Cl<sup>-</sup> por su actividad inositol fosfatasa. La desestabilización de las uniones herméticas permite la transmigración de los leucocitos polimorfonucleares (PMN) desde la superficie basolateral hasta la superficie apical, la fuga de líquido paracelular y el acceso de bacterias a la superficie basolateral. Sin embargo, la transmigración de leucocitos PMN se produce también en ausencia de desestructuración de las uniones herméticas, y se ve favorecida por SopA. Se restaura el citoesqueleto actínico y se desconecta la señalización por MAPK por las actividades enzimáticas de SptP. Esto da lugar también a una menor modulación de las respuestas inflamatorias, a las que contribuyen también SspH1 y AvrA, al inhibir la activación del NF-κB. (De Haraga A, Ohlson MB, Miller SI: *Salmonellae interplay with host cells*, Nat Rev Microbiol 6:53-66, 2008.)

por los sistemas de secreción de tipo III, los efectores segregados tienen funciones importantes en la manipulación de la célula del huésped para permitir la invasión bacteriana, la inducción de respuestas inflamatorias y la creación de un nicho protector intracelular que conduce a la supervivencia y la replicación de las bacterias. El sistema de secreción de tipo III codificado por SPI-1 media la invasión del epitelio intestinal, mientras que el sistema de secreción de tipo III codificado por SPI-2 es necesario para la supervivencia en el interior de los macrófagos. Además, la expresión de potentes agonistas de receptores de reconocimiento de patrones innatos (lipopolisacárido y flagelina) es importante para activar una respuesta inflamatoria mediada por un receptor tipo Toll (TLR).

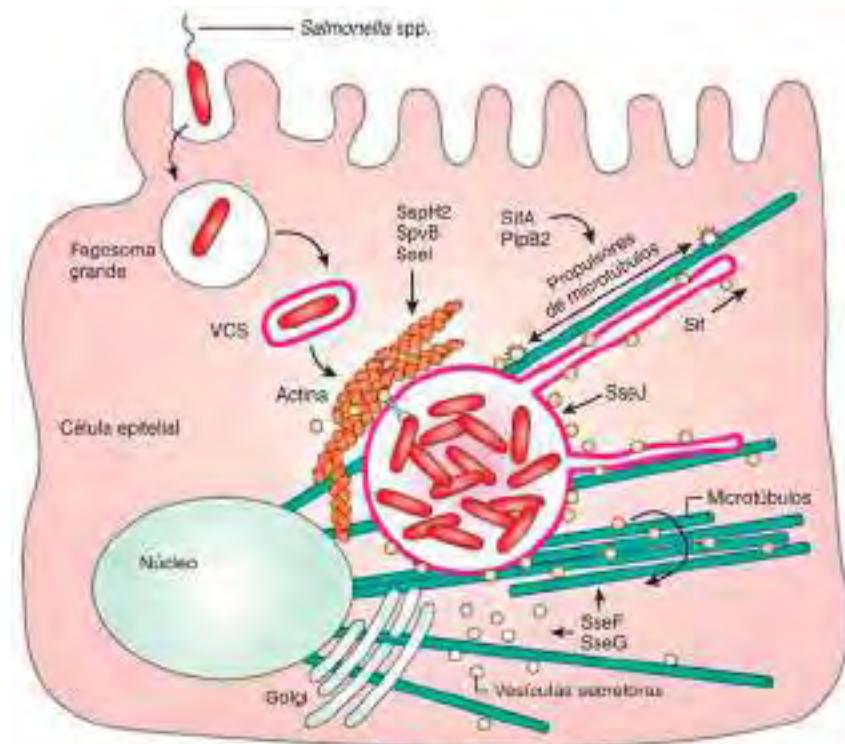
Las especies de *Salmonella* invaden las células epiteliales *in vitro* por un proceso de endocitosis de mediación bacteriana que implica el reordenamiento citoesquelético, la desestructuración del borde en cepillo de las células epiteliales y la posterior formación de ondulaciones en la membrana (fig. 225.3). Se activa un fenotipo adherente e invasivo de *S. enterica* en condiciones similares a las encontradas en el intestino delgado humano (elevada osmolaridad, bajo contenido en oxígeno). El fenotipo invasivo está mediado, en parte, por SPI-1, una región de 40 kb que codifica proteínas reguladoras como HilA y una variedad de otros productos.

Poco después de la invasión del epitelio intestinal, los microorganismos *Salmonella* invasivos se encuentran con los macrófagos en el interior del tejido linfóide asociado al intestino. La interacción entre *Salmonella* y los macrófagos da lugar a una alteración en la expresión de numerosos genes del huésped, incluidos los que codifican mediadores proinflamatorios (óxido nítrico sintasa inducible, quimiocinas, IL-1 $\beta$ ), receptores o moléculas de adhesión (receptor del factor de necrosis tumoral [TNF]  $\alpha$ , CD40, molécula 1 de adhesión intercelular) y mediadores antiinflamatorios (factor transformador del crecimiento [TGF]  $\beta$ 1 y  $\beta$ 2). Otros genes activados son los implicados en la muerte celular o apoptosis (proteasa de la célula epitelial intestinal, TNF-R1, Fas) y factores de transcripción (respuesta de crecimiento temprana 1, factor regulador de interferón [IFN] 1). *S. Typhimurium* puede

inducir una muerte rápida de los macrófagos *in vitro*, que depende de la proteína caspasa 1 de la célula huésped y está mediada por la proteína efectora SipB (proteína B de invasión de *Salmonella*). *S. Typhimurium* intracelular se encuentra en el interior de vacuolas especializadas que se han separado de la vía endocitaria normal. Esta capacidad para sobrevivir en el interior de los monocitos/macrófagos es esencial para que *S. Typhimurium* establezca una infección sistémica en el ratón. La respuesta proinflamatoria de la mucosa a la infección por *S. Typhimurium* y el posterior reclutamiento de células fagocitarias al sitio de infección pueden facilitar también la diseminación sistémica de las bacterias.

Algunos rasgos de virulencia son compartidos por todas las salmonelas, pero otros quedan restringidos a los serotipos. Estos rasgos de virulencia han sido definidos en cultivo tisular y modelos murinos, y es probable que las características clínicas de la infección humana por *Salmonella* se relacionen, en último término, con secuencias específicas del ADN. En la mayoría de las salmonelos no tifoideas asociadas con diarrea, la infección no se extiende más allá de la lámina propia y los linfáticos locales. Los genes de virulencia específicos se relacionan con la capacidad para producir bacteriemia. Estos genes se encuentran con una frecuencia significativamente mayor en cepas de *S. Typhimurium* aisladas de la sangre que en las cepas aisladas de las heces. Aunque tanto *S. dublin* como *S. choleraesuis* tienen una mayor propensión a invadir rápidamente el torrente circulatorio, con escasa o nula afectación intestinal, el desarrollo de enfermedad después de la infección por *Salmonella* depende del número de microorganismos infecciosos, de los rasgos de virulencia y de varios factores de defensa del huésped. Diversos factores del huésped pueden afectar también al desarrollo de complicaciones específicas o de síndromes clínicos (tabla 225.1) y, de estos, las infecciones por VIH están cobrando una mayor importancia en África en todos los grupos de edad.

Es posible la aparición de **bacteriemia** con cualquier serotipo de *Salmonella*, especialmente en individuos con disminución de las defensas del huésped y especialmente en los que tienen una alteración del SRE o de la función inmunitaria celular. Así, los niños con infección por VIH, enfermedad



**Fig. 225.3** Formación de la vacuola que contiene *Salmonella* (VCS) e inducción del sistema de secreción de tipo III (TTSS) por el isloote de patogenicidad de *Salmonella* 2 (SPI-2) en el interior de la célula huésped. Poco después de la internalización por macropinocitosis, las salmonelas están encerradas en un fagosoma grande que está formado por ondulaciones de la membrana. Más tarde, el fagosoma se fusiona con lisosomas, se acidifica y se encoge hasta adherirse alrededor de la bacteria, y se denomina entonces VCS. Contiene el marcador endocítario proteína de membrana asociada a lisosomas 1 (LAMP-1; púrpura). El SPI-2 de *Salmonella* se induce dentro de la VCS y traslota proteínas efectoras (esferas amarillas) a través de la membrana fagosómica varias horas después de la fagocitosis. Los efectores de SPI-2, SifA y PipB2, contribuyen a la formación de filamentos inducidos por *Salmonella* a lo largo de los microtúbulos (verde) y regulan la acumulación de propulsores de microtúbulos (forma de estrella amarilla) en Sif y la VCS. SseJ es una desacilasa que es activa sobre la membrana fagosómica. SseF y SseG producen un empaquetamiento de los microtúbulos adyacentes a la VCS y dirigen el tráfico vesicular derivado del aparato de Golgi hacia la VCS. La actina se acumula alrededor de la VCS por un mecanismo dependiente de SPI-2, en el que se piensa que participan SspH2, SpvB y Ssel. (De Haraga A, Ohlson MB, Miller SI: *Salmonellae interplay with host cells*, Nat Rev Microbiol 6:53-66, 2008.)

**Tabla 225.1** Factores del huésped y condiciones predisponentes al desarrollo de enfermedad sistémica por cepas de *Salmonella* no tifoidea (SNT)

Recién nacidos y lactantes pequeños ( $\leq 3$ meses de edad)
VIH/SIDA
Otras inmunodeficiencias y enfermedad granulomatosa crónica
Defectos de la producción o la acción del interferón γ
Tratamiento inmunosupresor y con corticoides
Tumores malignos, en especial leucemias y linfomas
Anemia hemolítica (drepanocitosis, paludismo y bartonelosis)
Colagenosis vascular
Enfermedad inflamatoria intestinal
Aclorhidria o empleo de medicación antiácida
Alteración de la motilidad intestinal
Esquistosomiasis, paludismo
Desnutrición

granulomatosa crónica y leucemia tienen una mayor probabilidad de mostrar bacteriemia después de la infección por *Salmonella*, aunque la mayoría de los niños con bacteriemia por *Salmonella* son VIH-negativos. Los niños con infección por *Schistosoma mansoni* y afectación hepatoesplénica, así como anemia crónica palúdica, tienen también un mayor riesgo de desarrollar salmonelosis crónica. Los niños con drepanocitosis tienen un mayor riesgo de septicemia y osteomielitis por *Salmonella*. Este riesgo puede relacionarse con la presencia de numerosas áreas infartadas en el tubo digestivo, los huesos y el SRE, así como con una disminución de la capacidad fagocitaria y opsonizante de los pacientes.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

### Enteritis aguda

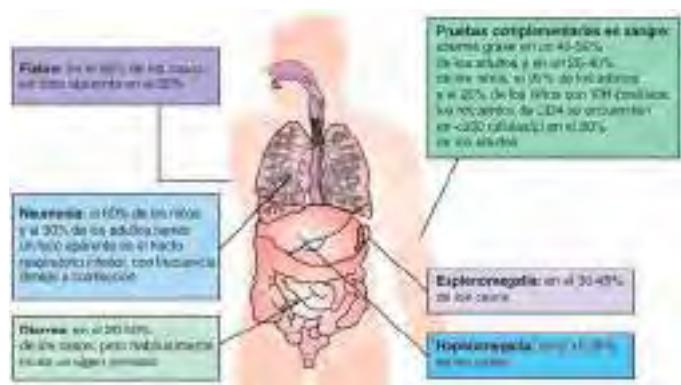
La enteritis aguda constituye la forma de presentación clínica más frecuente de la salmonelosis. Tras un periodo de incubación de 6-72 horas (tiempo de incubación medio de 24 horas), se instaura de forma súbita un cuadro de náuseas, vómitos y dolor abdominal espasmódico de predominio periumbilical y en la fossa ilíaca derecha, seguido de una diarrea acuosa moderada o grave que, en ocasiones, puede contener moco y sangre. Una gran proporción de niños presenta fiebre, aunque los lactantes más pequeños pueden tener una temperatura normal o hipotermia. Los síntomas suelen disminuir en 2-7 días en los niños sanos, y los casos mortales son infrecuentes. Sin embargo, algunos niños pueden desarrollar un cuadro grave de la enfermedad, con rasgos similares a una septicemia (fiebre alta, cefalea, somnolencia, confusión, meningismo, convulsiones, distensión abdominal). Las heces, por lo general, contienen sangre oculta y un número moderado de leucocitos PMN. Se puede observar una leucocitosis leve.

### Bacteriemia

Aunque la incidencia precisa de bacteriemia secundaria a gastroenteritis por *Salmonella* no se conoce, en un 1-5% de los niños con diarrea por *Salmonella* puede producirse una bacteriemia transitoria. Aunque la bacteriemia puede existir con mínimos síntomas asociados en los recién nacidos y los lactantes muy pequeños, en los niños mayores suele producirse después de una gastroenteritis y puede asociarse a fiebre, escalofríos y shock séptico. En los pacientes con SIDA se produce una septicemia recurrente a pesar del tratamiento antibiótico, a menudo con un coprocultivo negativo para la bacteria y a veces sin un foco identificable de la infección. Las infecciones gastrointestinales (GI) por SNT típicamente provocan bacteriemia en los países en vías de desarrollo.

### Bacteriemia por *Salmonella* no tifoidea como enfermedad emergente en África

En África, y en particular en la región subsahariana, las SNT se perciben cada vez más como causa común de *todos* los casos de bacteriemia en los niños y adultos con fiebre. La bacteriemia por SNT en África tiene una mortalidad asociada del 20-25%. En especial, los niños de 6-36 meses y los adultos de 30-50 años de edad son los grupos con más riesgo.



**Fig. 225.4** Características clínicas de la enfermedad por *Salmonella* no tifoidea (SNT) en niños y adultos en África. (De Feasey NA, Dougan G, Kingsley RA, et al: Invasive non-typhoidal *Salmonella* disease: an emerging and neglected tropical disease in Africa, Lancet 379: 2489-2499, 2012.)

Las características clínicas de los niños con infecciones invasivas por SNT pueden confundir, ya que la diarrea *no* suele ser la característica principal. Además, un 60% de los niños tienen aparentemente un foco infeccioso en el tracto respiratorio inferior (quizás como coinfeción o comorbilidad). La fiebre está presente en el 95% de los casos, pero puede no tener un foco aparente. La figura 225.4 resume las otras características clínicas. Es importante tener en cuenta que la falta de especificidad de estas características clínicas complica mucho la capacidad de los algoritmos clínicos actuales para identificar las infecciones invasivas por SNT. De la misma manera, se requieren hemocultivos y sistemas de microbiología clínica para cultivo bacteriano, aislamiento, determinación de especie y sensibilidad a antibióticos para diagnosticar y facilitar una toma de decisión informada. Entre los aislados de SNT causantes de enfermedad sistémica invasiva, se han encontrado frecuentemente los serotipos *S. Typhimurium* y *S. Enteritidis*, pero muchos otros serotipos pueden causar también enfermedad invasiva.

Se desconoce exactamente por qué las infecciones invasivas por SNT parecen ser más frecuentes en África en comparación con el predominio de *Salmonella* tifoidea en Asia. La infección por el VIH es uno de los factores de riesgo de infección por SNT identificados. De hecho, las infecciones por SNT recurrentes fueron parte de las primeras definiciones del SIDA que elaboraron los CDC. Sin embargo, solo el 20% de los niños africanos con infección por SNT eran VIH-positivos. Otros riesgos de SNT pediátrica son las infecciones maláricas recientes o severas, la anemia de células falciformes, la esquistosomiasis activa y la malnutrición.

Los patrones epidemiológicos de las infecciones invasivas por SNT en África que hasta ahora se han observado sugieren que se dan epidemias durante varios años, con picos en la estación de lluvias. Sin embargo, sigue sin quedar claro cuánto están relacionadas las infecciones invasivas por SNT con la enfermedad diarréica o el estado de portador GI en humanos. Por otra parte, no se han identificado de forma concluyente las fuentes alimentarias o animales de SNT invasiva en humanos, y el papel relativo de la transmisión zoonótica y/o antropónota tampoco está claro. Esto es particularmente problemático dada la aparición de resistencia a los antibióticos que también se ha detectado entre los microorganismos SNT, incluidas las cepas multiresistentes denominadas (secuencia tipo multilocus ADN) ST313.

En el caso de las infecciones por SNT en África, la resistencia a ampicilina, cloranfenicol y cotrimoxazol puede conducir a un mayor uso de opciones más caras. Dependiendo del patrón de resistencia local, de la disponibilidad de antibióticos y del estado del paciente, los tratamientos empíricos pueden requerir cefalosporinas de tercera generación (p. ej., ceftriaxona), fluoroquinolonas (p. ej., ciprofloxacino) o macrólidos/azólidos (p. ej., azitromicina). Cabe destacar que, aunque las cepas de *Salmonella* pueden eliminarse en cultivo *in vitro* con aminoglucósidos, esta clase farmacológica no es adecuada como tratamiento de salmonelas invasivas, porque los aminoglucósidos no son capaces de penetrar los nichos intracelulares en los huéspedes, que las salmonelas explotan con tanta eficacia durante su ciclo vital.

### Bacteriemia por *Salmonella* no tifoidea en otras regiones geográficas

La aparición de infecciones invasivas de alta mortalidad por SNT en el África subsahariana sugiere que la división clínica tradicional de infecciones por *Salmonella* en tifoideas y no tifoideas puede resultar una simplificación

problemática. Sin embargo, actualmente, fuera del África subsahariana las infecciones por SNT tienden a ser autolimitadas, no invasivas y con baja mortalidad asociada en la mayoría de los niños inmunocompetentes. Los factores de riesgo de diseminación sistémica de SNT son la infección por VIH, la diabetes, la enfermedad por células falciformes, el uso de corticoides sistémicos, las neoplasias, la patología renal o hepática crónicas, la enfermedad granulomatosa, las deficiencias de células B y la disfunción de las vías proinflamatorias de citocinas. Los neonatos y los lactantes también tienen mayor riesgo de infección diseminada y, por ello, necesitan una evaluación y un tratamiento más intensos.

### Infecciones focales extraintestinales

Después de la bacteriemia, las salmonelas tienden a diseminarse y provocan una infección supurativa de muchos órganos. Las infecciones focales más frecuentes afectan al sistema esquelético, las meninges y zonas intravasculares o con anomalías preexistentes. La incidencia máxima de meningitis por *Salmonella* se produce en la lactancia y puede asociarse a una evolución clínica florida, mortalidad elevada y secuelas neurológicas.

### Estado de portador crónico de *Salmonella*

El estado de portador crónico de *Salmonella* tradicionalmente se percibía como una complicación de la infección por *Salmonella* en adultos, pero tiene implicaciones importantes, tanto médicas como epidemiológicas, y puede darse también en niños. La colonización de la vesícula biliar por *Salmonella Typhi* es bien conocida, pero hay trabajos que sugieren que algunas *Salmonella* no tifoideas (p. ej., la SNT invasiva actualmente en África) también pueden establecer estados de portador asintomático a largo plazo.

El tratamiento de las infecciones por *Salmonella* es parádójico, en el sentido de que la posibilidad de adquirir un estado de portador parece que se eleva con la exposición a antibióticos. En cambio, el aclaramiento de estados de portador establecidos requiere de tratamientos médicos prolongados con antibacterianos a los que las cepas relevantes de *Salmonella* son sensibles, y a veces, además, hay que retirar cálculos biliares o la vesícula biliar. Los portadores crónicos pueden tener tan solo cultivos positivos intermitentes y, en general, están asintomáticos, lo que complica el diagnóstico y el tratamiento.

### COMPLICACIONES

La gastroenteritis por *Salmonella* puede asociarse a deshidratación aguda y a complicaciones debidas a una presentación tardía y a un tratamiento inadecuado. La bacteriemia en los lactantes más pequeños y en personas inmunodeprimidas puede tener consecuencias graves y un posible resultado mortal. Los microorganismos de *Salmonella* pueden diseminarse a numerosos órganos y provocar incluso osteomielitis en niños, en particular en aquellos con drepanocitosis. Después de una gastroenteritis por *Salmonella* puede aparecer una artritis reactiva, especialmente en adolescentes con el antígeno HLA-B27.

En algunos grupos de alto riesgo, sobre todo en los que tienen una alteración inmunitaria, la evolución de la gastroenteritis por *Salmonella* puede ser más complicada. Los neonatos, los lactantes menores de 6 meses y los niños con inmunodeficiencias primarias o secundarias pueden tener síntomas persistentes durante varias semanas. La evolución de la enfermedad y las complicaciones también pueden verse afectadas por la coexistencia de otras enfermedades. En los niños con SIDA, la infección por *Salmonella* suele diseminarse y volverse incontrolable, lo que provoca una afectación multisistémica, shock séptico y la muerte. En los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, sobre todo con colitis ulcerosa activa, la gastroenteritis por *Salmonella* puede llevar a un desarrollo rápido de megacolon tóxico, traslocación bacteriana y septicemia. En los niños con esquistosomiasis, *Salmonella* puede persistir y multiplicarse en los esquistosomas, lo que provoca una infección crónica, a menos que se trate de forma adecuada la esquistosomiasis. La bacteriemia prolongada o intermitente se asocia a febrícula, anorexia, pérdida de peso, diaforesis y mialgias, y puede producirse en niños con problemas de base y disfunción del SRE, como una anemia hemolítica o paludismo.

### DIAGNÓSTICO

Son pocas las características clínicas específicas de la gastroenteritis por *Salmonella* que permitan diferenciarla de otras causas bacterianas de diarrea. El diagnóstico definitivo de la infección por *Salmonella* se basa en la correlación clínica de la presentación, el cultivo y la posterior identificación de *Salmonella* en las heces u otros líquidos corporales. En los niños con gastroenteritis, el coprocultivo posee un mayor rendimiento que el cultivo de los exudados rectales. En los niños con gastroenteritis por SNT, la fiebre prolongada durante 5 días o más y una corta edad deben identificarse como

factores estrechamente asociados con el desarrollo de bacteriemia. En los pacientes con focos de supuración local, se deben recoger muestras por aspiración para efectuar tinciones de Gram y cultivos. Las salmonelas crecen bien en medios no selectivos o enriquecidos como el agar sangre, el agar chocolate o el caldo nutritivo, pero las muestras de heces que contienen una flora bacteriana mixta requieren medios selectivos como el MacConkey, el xilosa-lisina-desoxicolato, el sulfato de bismuto o el agar *Salmonella-Shigella* para su aislamiento.

Las pruebas diagnósticas no dependientes de cultivo tienen utilidad en el cribado y en los estudios epidemiológicos, pero, sin pruebas de sensibilidad, estos resultados no podrán mostrar qué antibióticos son eficaces en el caso de un paciente determinado.

### TRATAMIENTO

El tratamiento adecuado de las infecciones por *Salmonella* depende del tipo de presentación clínica de la infección. En los niños con gastroenteritis, son fundamentales la valoración clínica rápida, la corrección de la deshidratación y del desequilibrio electrolítico y la instauración de medidas de mantenimiento. Los antibióticos no suelen recomendarse para tratar la gastroenteritis aislada no complicada por *Salmonella*, porque pueden perturbar la flora intestinal normal, prolongar la excreción de *Salmonella* e incrementar el riesgo de producir un estado de portador crónico. Sin embargo, dado el riesgo de bacteriemia en los lactantes (menores de 3 meses) y de diseminación de la enfermedad en los grupos de alto riesgo con inmunodepresión (VIH, tumores malignos, tratamiento inmunosupresor, drepanocitosis, estados de inmunodeficiencia), estos niños deben recibir un antibiótico adecuado elegido empíricamente hasta que se disponga de los resultados del cultivo (tabla 225.2). La cepa de *S. Typhimurium* fagotipo DT104 suele ser resistente a los cinco fármacos siguientes: ampicilina, cloranfenicol, estreptomicina, sulfamidas y tetraciclina. Una proporción creciente de esta misma cepa también presenta una menor sensibilidad a las fluoroquinolonas. Dada la mayor mortalidad asociada a las infecciones por *Salmonella MDR*, es necesario realizar antibiogramas en todas las cepas humanas. Las infecciones por *Salmonella* sospechosa de ser MDR deberían controlarse estrechamente y tratarse con un antibiótico adecuado.

### PRONÓSTICO

En la mayoría de los niños sanos, la recuperación de la gastroenteritis por *Salmonella* es completa. Sin embargo, los niños con desnutrición y los niños que no reciben un tratamiento de soporte óptimo presentan un riesgo de desarrollar una diarrea prolongada y complicaciones. Los lactantes pequeños y los pacientes inmunodeprimidos a menudo desarrollan una afectación sistémica, un curso prolongado y focos extraintestinales. En especial, los niños con infección por VIH y por *Salmonella* pueden tener una evolución florida.

Después de la infección, las SNT se excretan por las heces durante un periodo medio de 5 semanas. Es infrecuente que exista un estado prolongado de portador (<1%), pero se puede producir en niños con enfermedades de la vía biliar y colelitiasis secundaria a una hemólisis crónica. Durante

**Tabla 225.2** Tratamiento de la gastroenteritis por *Salmonella*

#### MICROORGANISMO E INDICACIÓN

Infecciones por *Salmonella* en lactantes menores de 3 meses  
o personas inmunodeprimidas (además de un tratamiento apropiado del trastorno de base)

#### DOSIS Y DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

Cefotaxima,<sup>†</sup> 100-200 mg/kg/día cada 6-8 h durante 5-14 días\*

o

Ceftriaxona, 75 mg/kg/día una vez al día durante 7 días\*

o

Ampicilina, 100 mg/kg/día cada 6-8 h durante 7 días\*

o

Cefixima, 15 mg/kg/día durante 7-10 días\*

\*Obtener hemocultivos antes de iniciar el tratamiento antibiótico.

En un niño inmunocompetente con buen aspecto y sin evidencia de enfermedad diseminada, puede administrarse una única dosis de ceftriaxona seguida de azitromicina oral; ampicilina, trimetoprima-sulfametoazol o una fluoroquinolona pueden ser sustituidos una vez que se conoce la sensibilidad de la bacteria.

<sup>†</sup>Si está disponible.

**Tabla 225.3**
**Recomendaciones para la prevención del contagio de *Salmonella* de reptiles y anfibios al ser humano**

Los propietarios de tiendas de mascotas, los profesionales sanitarios y los veterinarios deben informar a los propietarios y posibles compradores de reptiles y anfibios sobre los riesgos y la prevención de la salmonellosis cuando se tienen estos animales. Las personas con mayor riesgo de infección o de complicaciones graves por la salmonellosis (p. ej., niños menores de 5 años y personas inmunodeprimidas) deben evitar el contacto con reptiles y anfibios, así como con cualquier objeto que haya estado en contacto con ellos.

Los reptiles y los anfibios deben mantenerse alejados de hogares donde viven niños menores de 5 años o personas inmunodeprimidas. Una familia que vaya a tener un hijo debe sacar cualquier reptil o anfibio del hogar antes del nacimiento del niño.

Los reptiles y los anfibios no deben permitirse en las guarderías.

Las personas siempre deben lavarse las manos de forma concienciada con agua y jabón después de manipular reptiles y anfibios o sus jaulas.

No se debe permitir que los reptiles y los anfibios vayan libremente por la casa o zona habitada.

Los reptiles y los anfibios deben mantenerse alejados de las cocinas y otras zonas donde se preparan alimentos. Las pilas de las cocinas no deben usarse para bañar a estos animales ni para lavar sus platos, jaulas o acuarios. Si se emplean las bañeras con estos fines, deben limpiarse de forma exhaustiva y desinfectarse con lejía.

Los reptiles y los anfibios de zonas públicas (p. ej., zoos y exposiciones) deben alejarse del contacto directo o indirecto con los responsables, salvo en áreas diseñadas a tal fin equipadas con dispositivos adecuados para lavarse las manos. No se debe permitir llevar comida a las zonas de contacto con animales.

De Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Reptile-associated salmonellosis—selected states, 1998–2002, MMWR 52:1206–1210, 2003.

el periodo de excreción de *Salmonella*, el paciente puede infectar a otras personas, de forma directa por la vía fecal-oral o de forma indirecta al contaminar los alimentos.

## PREVENCIÓN

La prevención de la transmisión de las infecciones por *Salmonella* al ser humano requiere el control de la infección en el reservorio animal, el uso juicioso de los antibióticos en las granjas de productos lácteos y de ganado, la prevención de la contaminación de los productos alimenticios elaborados a partir de animales y el empleo de las medidas de higiene elementales en la manipulación de alimentos, tanto en las cocinas privadas como en las comerciales. Debido a que los brotes extensos suelen relacionarse con la producción en masa de alimentos, hay que saber que la contaminación de una sola máquina utilizada para la preparación de los alimentos puede provocar un brote; es esencial una limpieza meticulosa de todos los equipos. Un suministro de agua limpia y la educación respecto al lavado de las manos y de la preparación y almacenamiento de los alimentos son fundamentales para reducir la transmisión interpersonal. Las salmonelas pueden permanecer viables si el método de cocinado no logra que la comida alcance una temperatura superior a 65,5 °C durante más de 12 minutos. Los progenitores deben recibir información sobre el riesgo de algunas mascotas (incluidos reptiles y anfibios, clásicamente, y también roedores) y se deben dar recomendaciones sobre cómo prevenir la transmisión a partir de esos huéspedes frecuentes (tabla 225.3).

A diferencia de la situación en los países desarrollados, se sabe relativamente poco sobre la transmisión de las infecciones por SNT en los países en vías de desarrollo, y es probable que la transmisión interpersonal pueda ser relativamente más relevante en algunos contextos. Aunque se han utilizado algunas vacunas en animales, en la actualidad no se dispone de una vacuna contra las infecciones por SNT. Las infecciones deben notificarse a las autoridades sanitarias, para que los brotes puedan ser identificados e investigados. Dado el rápido aumento de las resistencias entre las cepas de *Salmonella*, es obligatorio llevar a cabo una regulación rigurosa del uso de antibióticos en los piensos animales.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## 225.2 Fiebre entérica (fiebre tifoidea)

Jeffrey S. McKinney

La fiebre entérica, denominada más comúnmente *fiebre tifoidea*, sigue siendo endémica en muchos países en vías de desarrollo. Dada la facilidad para viajar en la actualidad, en la mayoría de los países desarrollados se notifican casos con regularidad, por lo general al regresar de esos viajes.

### ETIOLOGÍA

La fiebre tifoidea está causada por *S. enterica* serovariedad Typhi (*S. Typhi*), que es una bacteria gramnegativa. Un cuadro muy similar, pero con frecuencia menos grave, se debe a *Salmonella Paratyphi A* y, en menos ocasiones, a *S. Paratyphi B* (Schottmulleri) y *S. Paratyphi C* (Hirschfeldii). *S. Typhi* causa 10 veces más casos de enfermedad que *S. Paratyphi*, aunque la proporción de las infecciones por *S. Paratyphi* está aumentando en algunas partes del mundo por razones que no están claras. Aunque *S. Typhi* comparte muchos genes con *Escherichia coli* y al menos un 95% de los genes con *S. Typhimurium*, algunos grupos de genes específicos (denominados *islotes de patogenicidad*) y otros genes han sido adquiridos durante la evolución. La inactivación de ciertos genes únicos, así como la adquisición o pérdida de genes únicos o de islas de ADN extensas, pueden haber contribuido a la adaptación al huésped y a la restricción de *S. Typhi*.

### EPIDEMIOLOGÍA

Se calcula que anualmente se producen más de 26,9 millones de casos de fiebre tifoidea, el 1% de los cuales llevan a la muerte. La mayor parte de la carga que supone la enfermedad se produce en Asia. Además, el número estimado de casos paratifoides al año es de 5,4 millones. En 2010 se notificaron 13,5 millones de casos de fiebre tifoidea, y las fiebres tifoidea y paratifoides juntas fueron responsables de la pérdida de más de 12 millones de años de vida ajustados por la discapacidad. La mortalidad causada por la fiebre tifoidea en el mismo año fue de 7,2 por 100.000 personas en la región subsahariana de África. Dada la carencia de medios microbiológicos en los países en vías de desarrollo, estas cifras pueden ser más representativas del síndrome clínico que de la enfermedad demostrada mediante cultivo. En la mayoría de los países desarrollados, la incidencia de la fiebre tifoidea es menor de 15 casos por 100.000 habitantes, y la mayor parte se produce en viajeros. En cambio, la incidencia puede variar considerablemente en los países en vías de desarrollo, con tasas estimadas en 100–1.000 casos por 100.000 habitantes. Hay también diferencias significativas en cuanto a la distribución por edades y la población de riesgo. Los estudios basados en la población realizados en el sur de Asia también indican que, al contrario de lo que se pensaba previamente, la incidencia específica por edad de la fiebre tifoidea puede ser mayor en niños menores de 5 años, en asociación con unas tasas comparativamente superiores de complicaciones y hospitalización.

*La fiebre tifoidea se caracteriza por la aparición de resistencia a los antibióticos.* Después de varios brotes esporádicos de infección por *S. Typhi* resistente al cloranfenicol, muchas cepas de *S. Typhi* desarrollaron multirresistencia mediada por plásmidos a los tres antibióticos principales: ampicilina, cloranfenicol y trimetoprima-sulfametoazol. Hay también un aumento considerable en los aislados de *S. Typhi* resistentes al ácido nalidíxico e, incluso, de aislados resistentes a ceftriaxona, y han aparecido aislados resistentes a fluoroquinolonas. Los aislados resistentes al ácido nalidíxico aparecieron por vez primera en el sudeste asiático y en India y, en la actualidad, representan la mayoría de los casos de fiebre tifoidea asociados con viajes en EE.UU. Dada la aparición global de *S. Typhi* resistente, se necesita sensibilizar sobre los patrones de resistencia para que se trate con eficacia.

*S. Typhi* está muy adaptada a la infección en el ser humano, hasta el punto de que ha perdido la capacidad de provocar enfermedades transmisibles en otros animales. El descubrimiento de un gran número de seudogenes en esta bacteria sugiere que el genoma de este patógeno ha experimentado un proceso de degeneración para facilitar una asociación especializada con el huésped humano. Por tanto, el contacto directo o indirecto con una persona infectada (enferma o portadora crónica) es un requisito previo para la infección. La ingestión de alimentos o de agua contaminada con *S. Typhi* procedente de heces humanas es el modo más frecuente de transmisión, aunque se han descrito brotes en los países en vías de desarrollo transmitidos por el agua debido a las malas instalaciones sanitarias o a la contaminación. En otras partes del mundo, las ostras y otros mariscos cultivados en agua contaminada por aguas residuales y el uso de heces humanas como fertilizante también pueden provocar la infección.

## PATOGENIA

La fiebre entérica se produce por la ingesta del microorganismo y se han descrito varias fuentes de contaminación fecal, incluidas las comidas de puestos callejeros y la contaminación de embalses.

Los experimentos con voluntarios humanos han establecido que la dosis infecciosa es de unos  $10^5$ - $10^9$  microorganismos, con un periodo de incubación que oscila entre 4 y 14 días, en función de la dosis inoculada de bacterias viables. Tras la ingesta, se cree que las bacterias invaden el organismo a través de la mucosa intestinal en el ileon terminal, posiblemente a través de células especializadas que detectan antígenos, denominadas células M, situadas sobre los tejidos linfoides asociados al intestino, o bien a través de los enterocitos o de una vía paracelular. *S. Typhi* atraviesa la mucosa intestinal tras adherirse a las microvellosidades por un complejo mecanismo en el que interviene la ondulación de la membrana, la remodelación de la actina y la internalización en una vacuola intracelular. A diferencia de las SNT, *S. Typhi* expresa factores de virulencia capaces de disminuir la respuesta inflamatoria del huésped mediada por el receptor de reconocimiento de patógenos. Dentro de las placas de Peyer del ileon terminal, *S. Typhi* atraviesa la barrera intestinal mediante varios mecanismos, incluidas las células M en el epitelio asociado a folículos, las células epiteliales y las células dendríticas. En las vellosidades, *Salmonella* puede introducirse a través de las células M o pasar a través de células epiteliales comprometidas, o entre ellas.

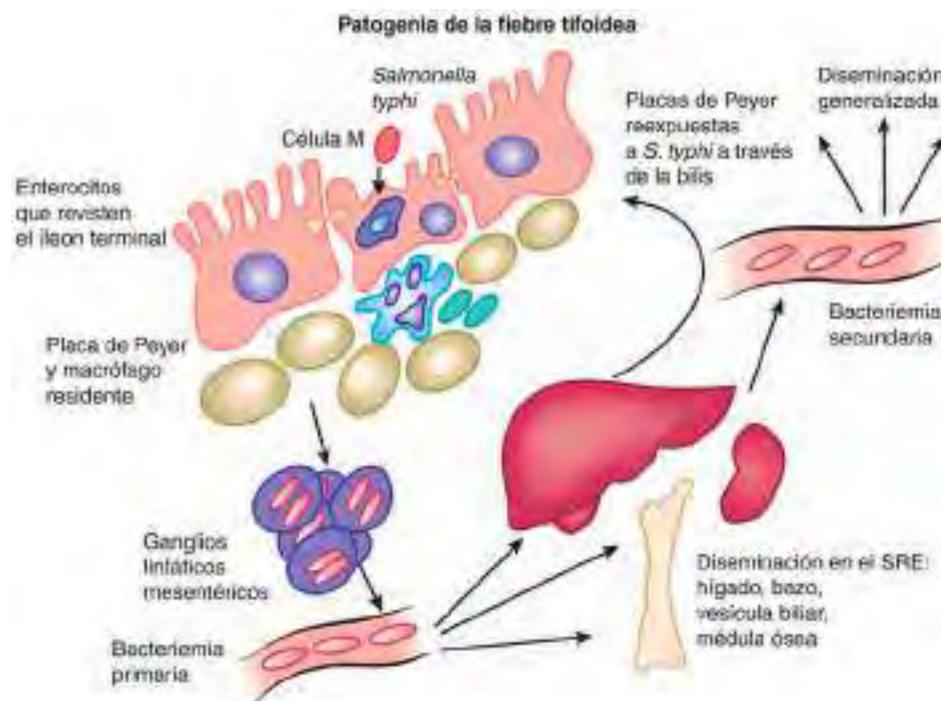
En contacto con las células epiteliales, *S. Typhi* ensambla el sistema de secreción de tipo III codificado por SPI-1 y trasloca efectores al interior del citoplasma. Estos efectores activan las guanosina trifosfatasas Rho del huésped, lo que da lugar a la reordenación del citoesqueleto actínico en las ondulaciones de la membrana, la inducción de las vías de proteína cinasa activada por mitógenos y la desestabilización de las uniones herméticas. Los cambios en el citoesqueleto actínico son modulados todavía más por las proteínas SipA y SipC de unión a la actina, y provocan captación bacteriana. La señalización de la proteína cinasa activada por mitógenos activa el factor de transcripción proteína activadora 1 y el factor nuclear kB que, a su vez, activa la producción de IL-8. La desestabilización de las uniones herméticas permite la transmigración de leucocitos PMN de la superficie basolateral a la superficie apical, la fuga de líquido paracelular y el acceso de bacterias a la superficie basolateral. Poco después de la internalización de *S. Typhi* por macropinocitosis, las salmonelas están encerradas en un fagosoma grande que se forma por ondulaciones de la membrana. Más tarde, el fagosoma se fusiona con los lisosomas, se acidifica y se encoge hasta adherirse alrededor de la bacteria, formando

la vacuola contenida de *Salmonella*. Un segundo sistema de secreción de tipo III codificado por SPI-2 es inducido en el interior de la vacuola contenida de *Salmonella* y trasloca las proteínas efectoras SipA y PipB2, que contribuyen a la formación de filamentos inducida por *Salmonella* a lo largo de los microtúbulos.

Después de atravesar la mucosa intestinal, los microorganismos *S. Typhi* se introducen en el sistema linfoide mesentérico y luego pasan al torrente sanguíneo por los linfáticos. Esta bacteriemia primaria suele ser asintomática y, con frecuencia, los resultados de los hemocultivos son negativos en esta fase de la enfermedad. Las bacterias vehiculadas por la sangre se diseminan por todo el cuerpo, y se piensa que colonizan los órganos del SRE, donde se pueden replicar en el interior de los macrófagos. Después de un periodo de replicación bacteriana, los microorganismos de *S. Typhi* son arrojados a la sangre, lo que provoca una bacteriemia secundaria que coincide con el comienzo de los síntomas clínicos y marca el final del periodo de incubación (fig. 225.5).

Los estudios *in vitro* con líneas celulares humanas han demostrado diferencias cualitativas y cuantitativas en la respuesta de las células epiteliales a *S. Typhi* y *S. Typhimurium* respecto a la secreción de citocinas y quimiocinas. Por tanto, quizás al evitar que se desencadene una respuesta inflamatoria precoz en el intestino, *S. Typhi* puede colonizar tejidos y órganos más profundos. La infección por *S. Typhi* produce una respuesta inflamatoria en las capas más profundas de la mucosa y el tejido linfoide subyacente, con hiperplasia de las placas de Peyer, así como una necrosis posterior y el desprendimiento del epitelio suprayacente con ulceración. Las úlceras pueden sangrar, pero suelen curar sin dejar cicatriz ni producir estenosis. La lesión inflamatoria puede penetrar en ocasiones en la capa muscular y en la serosa del intestino, y provocar una perforación. Los ganglios linfáticos mesentéricos, el hígado y el bazo aparecen hiperémicos y también suelen presentar áreas de necrosis focal. Puede observarse una respuesta mononuclear en la médula ósea en asociación con áreas de necrosis focal. Los cambios morfológicos debidos a la infección por *S. Typhi* son menos marcados en los lactantes en comparación con los de los niños mayores y los adultos.

Son necesarios varios genes de virulencia, como el sistema de secreción de tipo III codificado por SPI-2, para que la bacteria tenga propiedades de virulencia y la capacidad de provocar una infección sistémica. El antígeno capsular polisacárido de superficie Vi (virulencia) encontrado en *S. Typhi* interfiere en la fagocitosis al evitar la unión de C3 a la superficie de la bacteria. La capacidad de los microorganismos para sobrevivir en el interior de los macrófagos tras la fagocitosis es un rasgo significativo de virulencia codificado por el regulón PhoP, y puede estar relacionado con los efectos



**Fig. 225.5** Patogenia de la fiebre tifoidea. SRE, sistema reticuloendotelial. (Adaptada de Richens J: Typhoid fever. En Cohen J, Powderly WG, Opal SM, editors: Infectious diseases, ed 2, London, 2004, Mosby, pp 1561-1566.)

metabólicos sobre las células huésped. La aparición ocasional de diarrea puede explicarse por la presencia de una toxina relacionada con la toxina del cólera y con la enterotoxina termolábil de *E. coli*. El síndrome clínico de fiebre y síntomas sistémicos se debe a la liberación de citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$ ) a partir de las células infectadas.

La caracterización de la toxina, llamada **toxina tifoidea**, es uno de los mayores avances en el conocimiento de la biología de *Salmonella*, con implicaciones en las características observadas desde hace tiempo de la enfermedad tifoidea y no tifoidea, y en la restricción al huésped humano de las infecciones tifoideas. Aunque todavía no se conoce el papel exacto de la toxina tifoidea en la fisiopatología, si se sabe que las subunidades enzimáticamente activas son CdtB y PltA, que son, respectivamente, una toxina de distensión citotelial (una ADNasa que causa ruptura de las dobles cadenas de ADN de la célula huésped) y una toxina tipo pertussis (con actividad ADP-ribosiltransferasa). Estas dos subunidades activas «A» forman una única arquitectura A<sub>2</sub>B<sub>5</sub> con un grupo de subunidades «B» heptoméricas. El tráfico de toxina tifoidea A<sub>2</sub>B<sub>5</sub> emplea un elegante mecanismo autocriño/paracriño que pasa por la vesícula contenedora de *Salmonella*, donde depende de efectores liberados por el sistema de secreción de tipo III codificado en el isloide de patogenicidad de *Salmonella*. Tras el ensamblaje en el nicho intracelular del huésped tan característico de la biología de *Salmonella*, la exotoxina tifoidea se exporta al espacio extracelular. La toxina tifoidea se une a un amplio número de glucanos, pero tiene preferencia por aquellos con ácidos siálicos terminales, especialmente sialoglucanos terminados en Neu5Ac. Curiosamente, los humanos tienen predominancia de estos glucanos comparados con otras especies. Así, las preferencias de unión de la toxina tifoidea pueden explicar la restricción al huésped humano de las infecciones tifoideas y la fisiopatología a nivel molecular.

Es importante saber que tanto *S. Typhi* como *S. Paratyphi* expresan toxina tifoidea, mientras que las especies de *Salmonella* «no tifoideas» no lo hacen. Este aspecto no solo brinda la posibilidad de que la toxina tifoidea pueda explicar las diferencias clínicas importantes entre las infecciones tifoideas y las no tifoideas, sino que también es una esperanza en la búsqueda de nuevos tratamientos y herramientas diagnósticas. Por ejemplo, las vacunas, los tratamientos o los diagnósticos basados en antitoxinas podrían finalmente abordar todo el rango microbiológico de las fiebres tifoideas, ya que la toxina está conservada en aislados de *S. Typhi* y también de *S. Paratyphi*.

Además de la virulencia de los microorganismos infecciosos, varios factores del huésped y su inmunidad también pueden tener un papel destacado en la predisposición a la infección. Los pacientes infectados por VIH tienen un riesgo mucho mayor de sufrir una infección clínica por *S. Typhi* y *S. Paratyphi*. De modo similar, los pacientes con infección por *Helicobacter pylori* también tienen un mayor riesgo de adquirir una fiebre tifoidea.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El periodo de incubación de la fiebre tifoidea suele ser de 7-14 días, pero depende del tamaño del inóculo ingerido y varía entre 3 y 30 días. La presentación clínica varía desde una enfermedad leve con febrícula, malestar general y una ligera tos seca hasta un cuadro clínico grave con dolor abdominal y numerosas complicaciones.

Muchos factores influyen en la gravedad y la evolución clínica global de la infección. Entre ellos, se encuentran la duración de la enfermedad antes del inicio de un tratamiento adecuado, la elección del tratamiento antibiótico, la edad, la exposición previa o los antecedentes vacunales, la virulencia de la cepa bacteriana, la cantidad del inóculo ingerido y diversos factores del huésped que afectan al estado inmunitario.

La presentación de la fiebre tifoidea también puede diferir en función de la edad. Aunque ciertos datos de Sudamérica y de partes de África sugieren que la fiebre tifoidea puede manifestarse como una enfermedad leve en niños pequeños, esta presentación puede variar en otras partes del mundo. Cada vez hay más datos procedentes del sur de Asia indicativos de que la presentación de la enfermedad puede ser más grave en niños menores de 5 años, con tasas de complicaciones y de hospitalización comparativamente mayores. La diarrea, la toxicidad y las complicaciones como la coagulopatía intravascular diseminada (CID) también son más frecuentes en la lactancia, lo que da lugar a una mayor mortalidad. Sin embargo, algunas de las demás manifestaciones y complicaciones de la fiebre tifoidea que aparecen en adultos, como las manifestaciones neurológicas y la hemorragia digestiva, son infrecuentes en niños.

La fiebre tifoidea suele manifestarse con febrícula asociada a una gran variedad de manifestaciones, como mialgias generalizadas, dolor abdominal, hepatoesplenomegalia, dolor abdominal y anorexia (tabla 225.4). En los niños, la diarrea puede ocurrir en los estadios iniciales de la enfer-

**Tabla 225.4** Características frecuentes de la fiebre tifoidea en niños\*

CARACTERÍSTICA	TASA (%)
Fiebre elevada	95
Lega saburral	76
Anorexia	70
Vómitos	39
Hepatomegalia	37
Diarrea	36
Toxicidad	29
Dolor abdominal	21
Palidez	20
Esplenomegalia	17
Estreñimiento	7
Cefalea	4
Ictericia	2
Obnubilación	2
Íleo	1
Perforación intestinal	0,5

\*Datos recogidos de 2.000 niños en Karachi, Pakistán.

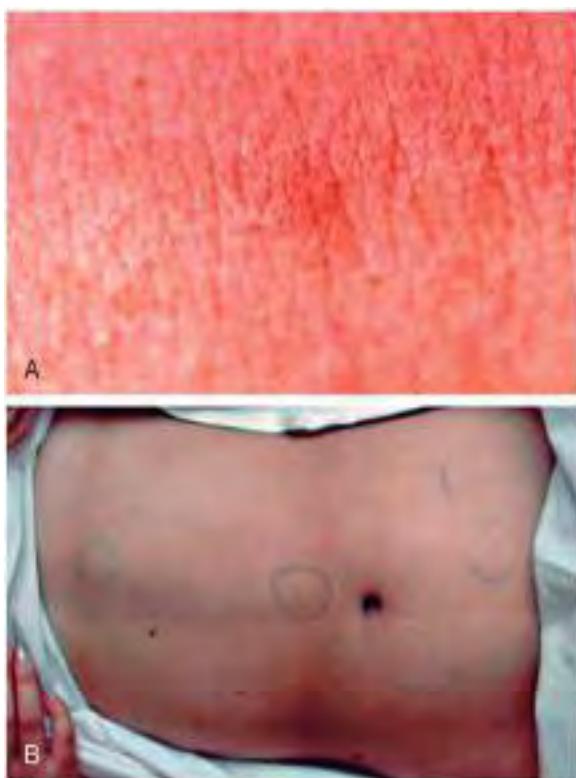
medad y puede ir seguida de estreñimiento. Si no existen signos focales en el estadio inicial de la enfermedad, puede ser difícil de diferenciar de otras enfermedades endémicas como el paludismo y la fiebre dengue. En alrededor del 25% de los casos puede observarse un exantema maculoso o maculopapuloso (manchas rosas) en torno al 7.<sup>º</sup>-10.<sup>º</sup> día de la enfermedad, y las lesiones pueden aparecer en grupos de 10-15 en la zona inferior del tórax y el abdomen, con una duración de 2-3 días (fig. 225.6). Estas lesiones pueden ser difíciles de ver en niños de piel oscura. Los pacientes tratados de forma ambulatoria tienen fiebre (99%), pero menos vómitos, diarrea, hepatomegalia, esplenomegalia y mialgias que los pacientes que requieren el ingreso hospitalario.

La presentación de la fiebre tifoidea puede verse modificada por enfermedades coexistentes y por el diagnóstico y la administración temprana de antibióticos. En las áreas endémicas para el paludismo y en las partes del mundo donde la esquistosomiasis es frecuente, la presentación de la enfermedad también puede ser atípica. Además, se sabe que la infección por *S. Typhi* multirresistente (MDR) es un cuadro clínico más grave, con tasas más elevadas de toxicidad, complicaciones y mortalidad, lo que puede deberse a la mayor virulencia, así como al mayor número de bacterias circulantes. La aparición de infecciones tifoideas resistentes al ácido nalidixico y a las fluoroquinolonas se asocia con mayores tasas de mortalidad y de fracaso terapéutico. Estos hallazgos pueden tener implicaciones para los algoritmos terapéuticos, sobre todo en las áreas endémicas con tasas elevadas de fiebre tifoidea MDR a ácido nalidixico o fluoroquinolonas.

Si no se producen complicaciones, los síntomas y los signos físicos desaparecen de forma gradual en 2-4 semanas; sin embargo, la enfermedad puede asociarse a desnutrición en algunos de los niños afectados. Aunque la fiebre entérica causada por *S. Paratyphi* se ha considerado, por lo general, una enfermedad más leve, ha habido varios brotes de infecciones con cepas de *S. Paratyphi* A MDR, lo que sugiere que la fiebre paratifioidea también puede ser grave, con morbilidad y complicaciones significativas.

## COMPLICACIONES

Aunque muchos pacientes con fiebre entérica presentan una alteración de la función hepática, es relativamente infrecuente encontrar una hepatitis con relevancia clínica, ictericia y colestitis. Estas alteraciones pueden asociarse a una tasa más elevada de evolución adversa. La hemorragia intestinal (<1%) y la perforación (0,5-1%) son infrecuentes en los niños. La perforación intestinal puede ir precedida de un aumento significativo del dolor abdominal (por lo general en la fossa ilíaca derecha), hipersensibilidad, vómitos y signos de peritonitis. La perforación intestinal y la peritonitis pueden acompañarse



**Fig. 225.6** A, Papula rosada en un voluntario con fiebre tifoidea experimental. B, Pequeño grupo de pápulas que suele estar localizado en el abdomen. Estas lesiones pueden ser difíciles de identificar, sobre todo en personas de piel oscura. (De Huang DB, DuPont HL: Problem pathogens: extra-intestinal complications of *Salmonella enterica* serotype Typhi infection, Lancet Infect Dis 5:341-348, 2005.)

de un aumento súbito del pulso, hipotensión, hipersensibilidad abdominal marcada y defensa, así como de la consiguiente rigidez abdominal. En muchos casos se observa leucocitosis con desviación izquierda y aire libre en las radiografías abdominales.

Entre las complicaciones infrecuentes está la miocarditis tóxica, que puede manifestarse como arritmias, bloqueo sinoauricular o shock cardiogénico (**tabla 225.5**). Las complicaciones neurológicas también son relativamente infrecuentes en los niños; pueden consistir en delirio, psicosis, aumento de la presión intracranal, ataxia cerebelosa aguda, corea, hipoacusia y síndrome de Guillain-Barré. Aunque la mortalidad puede ser más elevada cuando aparecen complicaciones neurológicas, se suele producir la recuperación sin secuelas. Otras complicaciones descritas son necrosis mortal de la médula ósea, CID, síndrome hemolítico-urémico, pielonefritis, síndrome nefrótico, meningitis, endocarditis, parotiditis, orquitis y linfadenitis supurativa.

La propensión a convertirse en portador sigue la epidemiología de la enfermedad de la vesícula biliar y aumenta con la edad del paciente y la resistencia a los antibióticos de las cepas prevalentes. Aunque se dispone de pocos datos, las tasas de portadores crónicos son menores en los niños que en los adultos.

### DIAGNÓSTICO

El dato fundamental para el diagnóstico de la fiebre tifoidea es un resultado positivo en un hemocultivo o en un cultivo de otra localización anatómica. Los resultados de los hemocultivos son positivos en el 40-60% de los pacientes durante las fases iniciales de la enfermedad, y pueden ser necesarios hemocultivos seriados para identificar la bacteriemia por *Salmonella*. Los urocultivos y los coprocultivos pueden ser positivos después de la primera semana. Ocionalmente, los coprocultivos también pueden ser positivos durante el periodo de incubación. La sensibilidad de los hemocultivos para el diagnóstico de la fiebre tifoidea en muchos países en vías de desarrollo es limitada, porque el empleo generalizado de antibióticos puede dificultar aún más la confirmación bacteriológica. Los cultivos de la médula ósea pueden incrementar la probabilidad de lograr la confirmación bacteriológica de la fiebre tifoidea y proporcionar el diagnóstico en los casos de pacientes con fiebre de origen desconocido por *Salmonella*, pero la recogida de muestras es difícil y relativamente invasiva.

**Tabla 225.5** Complicaciones infecciosas extraintestinales de la fiebre tifoidea causada por *Salmonella enterica* serotipo Typhi

SISTEMA AFECTADO	PREVALENCIA (%)	FACTORES DE RIESGO	COMPLICACIONES
Sistema nervioso central	3-35	Residencia en región endémica, tumor maligno, endocarditis, cardiopatía congénita, infecciones de los senos paranasales, infecciones pulmonares, meningitis, traumatismo, cirugía, osteomielitis craneal	Encefalopatía, edema cerebral, empiema subdural, absceso cerebral, meningitis, ventriculitis, parkinsonismo transitorio, trastornos de la motoneurona, ataxia, convulsiones, síndrome de Guillain-Barré, psicosis
Sistema cardiovascular	1-5	Anomalías cardíacas (p. ej., valvulopatías previas, cardiopatía reumática o cardiopatías congénitas)	Endocarditis, miocarditis, pericarditis, arteritis, insuficiencia cardiaca congestiva
Sistema respiratorio	1-6	Residencia en región endémica, infección pulmonar previa, drepanocitosis, abuso de alcohol, diabetes, infección por VIH	Neumonía, empiema, fistula broncopleural
Sistema osteoarticular	<1	Drepanocitosis, diabetes, lupus eritematoso sistémico, linfoma, hepatopatía, cirugía previa o traumatismo, extremos de edad, uso de corticoides	Osteomielitis, artritis séptica
Sistema hepatobiliar	1-26	Residencia en región endémica, infecciones piógenas, consumo de drogas intravenosas, traumatismo esplénico, VIH, hemoglobinopatía	Colecistitis, hepatitis, abscesos hepáticos, absceso esplénico, peritonitis, ileo paralítico
Sistema genitourinario	<1	Anomalías del tracto urinario, pélvicas y sistémicas	Infección del tracto urinario, absceso renal, infecciones pélvicas, absceso testicular, prostatitis, epididimitis
Infecciones de los tejidos blandos	Al menos 17 casos publicados en la literatura de lengua inglesa	Diabetes	Absceso del psoas, absceso glúteo, vasculitis cutánea
Sistema hematológico	Al menos 5 casos publicados en la literatura de lengua inglesa		Síndrome de hemofagocitosis

Los resultados de otras pruebas de laboratorio son inespecíficos. Aunque el recuento de leucocitos suele ser bajo en relación con la fiebre y la toxicidad, existe un amplio rango en las cifras; en los niños más pequeños, la leucocitosis suele ser común y puede alcanzar valores de 20.000-25.000 células/ $\mu$ l. La trombocitopenia puede ser un marcador de enfermedad grave y acompañarse de CID. Las pruebas de función hepática pueden estar alteradas, pero es infrecuente encontrar una insuficiencia hepática grave.

La clásica **prueba de Widal** mide los anticuerpos producidos contra los antígenos O y H de *S. Typhi*, pero carece de sensibilidad y especificidad en las áreas endémicas. Dado que se producen numerosos falsos positivos y falsos negativos, el diagnóstico de fiebre tifoidea solo con esta prueba es propenso a errores. Se han diseñado otras pruebas diagnósticas relativamente más recientes que detectan de forma directa los antígenos específicos de *S. Typhi* en el suero o el antígeno Vi de *S. Typhi* en la orina. Sin embargo, pocas de ellas han demostrado ser lo bastante sólidas en estudios a gran escala. Se ha usado un análisis por reacción en cadena de la polimerasa anidada que usa cebadores *H1-d* para amplificar genes específicos de *S. Typhi* en la sangre de pacientes; es un método prometedor para establecer un diagnóstico rápido, especialmente debido al bajo nivel de bacteriemia en la fiebre entérica. A pesar de estas innovaciones, en gran parte de los países en vías de desarrollo el pilar fundamental del diagnóstico sigue siendo clínico, y en estas áreas se han evaluado varios algoritmos diagnósticos.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En las áreas endémicas, la fiebre tifoidea puede simular muchas enfermedades febres comunes sin signos focales. En los niños con manifestaciones multisistémicas, las fases iniciales de la fiebre tifoidea pueden confundirse con otras afecciones, como una gastroenteritis aguda, una bronquitis y una bronconeumonía. Posteriormente se debe realizar el diagnóstico diferencial con el paludismo; la septicemia producida por otras bacterias patógenas; las infecciones producidas por microorganismos intracelulares como la tuberculosis, la brucelosis, la tularemia, la leptospirosis y la rickettsiosis; y las infecciones víricas como la fiebre dengue, la hepatitis y la mononucleosis infecciosa.

La infección por *Salmonella*, en general, y la fiebre tifoidea y paratifoidea en particular, deben ser tenidas en cuenta en el diagnóstico diferencial de fiebre en las personas que vuelven de un viaje.

## TRATAMIENTO

El diagnóstico precoz de la fiebre tifoidea y la instauración de un tratamiento adecuado son esenciales. La gran mayoría de los niños con fiebre

tifoidea pueden recibir tratamiento domiciliario con antibióticos orales y un seguimiento médico estrecho de las complicaciones o del fracaso de la respuesta al tratamiento. Los pacientes con vómitos persistentes, diarrea grave y distensión abdominal pueden requerir hospitalización y tratamiento antibiótico parenteral.

Existen varios principios terapéuticos generales de la fiebre tifoidea. El reposo, la hidratación y la atención adecuados son esenciales para corregir el desequilibrio hidroelectrolítico. El tratamiento antipirético (paracetamol: 10-15 mg/kg/4-6 horas v.o.) debería administrarse a demanda. Se debe seguir una dieta blanda fácil de digerir, a menos que el paciente presente distensión abdominal o ileo. El tratamiento antibiótico es fundamental para minimizar las complicaciones (tabla 225.6). Se ha sugerido que la pauta tradicional con cloranfenicol o amoxicilina se asocia a tasas de recidiva del 5-15% y del 4-8%, respectivamente, mientras que la azitromicina, las quinolonas y las cefalosporinas de tercera generación presentan tasas de curación más elevadas. El tratamiento antibiótico de la fiebre tifoidea infantil también se ve influido por la prevalencia de la resistencia a los antibióticos. En las últimas dos décadas, la aparición de cepas de *S. Typhi* MDR (es decir, cepas totalmente resistentes a la amoxicilina, la trimetoprima-sulfametoaxazol y el cloranfenicol) ha requerido aplicar tratamiento con **fluoroquinolonas**, que son los fármacos de elección para la salmonelosis en adultos, con cefalosporinas como alternativa. Algunas regiones también están informando de *S. Typhi* productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido. La figura 225.7 muestra la distribución mundial de los patrones de resistencia de los aislados de *S. Typhi*.

Dado el movimiento global de personas, alimentos y bacterias, el seguimiento actual de las resistencias es muy dinámico y supone un esfuerzo internacional. De la misma forma, los pediatras deberían seguir las actualizaciones de las redes como la **Global Foodborne Infections Network** de la Organización Mundial de la Salud (WHO-GFN, anteriormente WHO Salmonella Surveillance Network), de PulseNet y de ProMED.

Además, es importante disponer de buenas infraestructuras de laboratorio de microbiología para poder tomar decisiones clínicas informadas, ya que la sensibilidad de las salmonelas y las opciones de tratamiento viables con frecuencia dependen de las cambiantes condiciones locales. Las cepas de *Salmonella* muy resistentes a los antibióticos listados en la tabla 225.6 pueden presentar sensibilidad *in vitro* a nuevos antibióticos, como los carbapenémicos y la tigeciclina. En algunas localizaciones, se ha observado la reaparición de la sensibilidad a antibióticos convencionales entre los aislados de *S. Typhi*.

Aunque algunos investigadores sugieren que los niños con fiebre tifoidea deberían recibir fluoroquinolonas como los adultos, otros autores cuestionan

**Tabla 225.6** Tratamiento de la fiebre tifoidea infantil

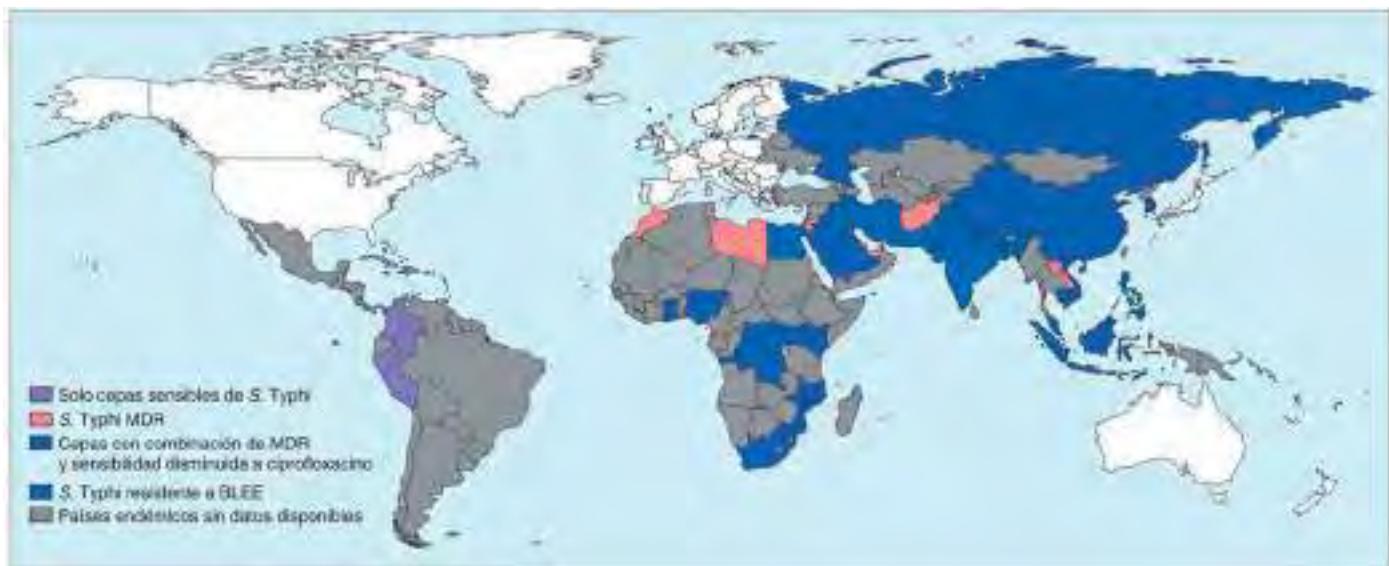
SENSIBILIDAD	TRATAMIENTO ÓPTIMO			FÁRMACOS ALTERNATIVOS EFICACES		
	Antibiótico	Dosis diaria (mg/kg/día)	Días	Antibiótico	Dosis diaria (mg/kg/día)	Días
<b>FIEBRE TIFOIDEA NO COMPLICADA</b>						
Sensibilidad total	Cloranfenicol	50-75	14-21	Fluoroquinolona (p. ej., ofloxacino o ciprofloxacino)	15	5-7*
Multirresistencia	Amoxicilina	75-100	14	Azitromicina	8-10	7
	Fluoroquinolona o Cefixima	15	5-7			
Resistente a quinolonas <sup>†</sup>	Azitromicina	15-20	7-14	Cefixima	15-20	7-14
	Ceftriaxona	8-10	7	Cefixima	20	7-14
<b>FIEBRE TIFOIDEA GRAVE</b>						
Sensibilidad total	Fluoroquinolona, como ofloxacino	15	10-14	Cloranfenicol	100	14-21
Multirresistencia	Fluoroquinolona	15	10-14	Amoxicilina	100	10-14
				Ceftriaxona o Cefotaxima	60	
Resistente a quinolonas	Ceftriaxona	60	10-14	Azitromicina	80	10-14
	Cefotaxima <sup>†</sup>	80	10-14	Fluoroquinolona	10-20	7
					20	7-14

\*Un ciclo de 3 días también es eficaz, sobre todo para la contención epidémica.

<sup>†</sup>El tratamiento óptimo para la fiebre tifoidea resistente a quinolonas no se ha determinado. La azitromicina, las cefalosporinas de tercera generación o las dosis altas de fluoroquinolonas durante 10-14 días son eficaces.

<sup>†</sup>Si está disponible.

Adaptada de World Health Organization: Treatment of typhoid fever. En *Background document: the diagnosis, prevention and treatment of typhoid fever. Communicable disease surveillance and response: vaccines and biologicals*, Geneva, 2003, WHO, pp 19-23. [http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO\\_V&B\\_03.07.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_V&B_03.07.pdf).



**Fig. 225.7** Distribución mundial de la resistencia a antibióticos de *Salmonella* enterica serovariedad Typhi. La multirresistencia (MDR) se define como la resistencia a los antibióticos de primera línea ampicilina, cotrimoxazol y cloranfenicol. BLEE, β-lactamasas de espectro extendido. (De Wain J, Hendriksen RS, Mikoleit ML et al: *Typhoid fever*, Lancet 385(9973):1136–1145, 2015.)

este enfoque, debido a la posibilidad de que se desarrolle una mayor resistencia a estos antibióticos y a que las quinolonas aún no están autorizadas para su uso generalizado en niños. Una revisión sistemática de la base de datos Cochrane sobre el tratamiento de la fiebre tifoidea también indica que hay pocas evidencias que respalden la administración indiscriminada protocolizada de fluoroquinolonas en todos los casos de fiebre tifoidea. *La azitromicina puede ser un antibiótico alternativo en niños con fiebre tifoidea no complicada.* El Comité Europeo de Pruebas de Sensibilidad a Antibióticos ha establecido la sensibilidad de los aislados *S. Typhi* a azitromicina en una concentración mínima inhibitoria de  $\leq 16 \text{ mg/l}$ .

Además de los antibióticos, hay que destacar la relevancia del tratamiento de soporte y del mantenimiento de un equilibrio hidroelectrolítico adecuado. Aunque el tratamiento adicional con dexametasona (3 mg/kg como dosis inicial seguidos de 1 mg/kg cada 6 horas durante 48 horas) se recomienda en los pacientes muy graves con shock, obnubilación, estupor o coma, los corticoides solo deben administrarse bajo condiciones estrictamente controladas y supervisión, ya que su empleo puede enmascarar los signos de complicaciones abdominales.

## PRONÓSTICO

El pronóstico de un paciente con fiebre entérica depende de la rapidez del diagnóstico y de la instauración de un tratamiento adecuado. Otros factores son la edad del paciente, el estado general de salud, el serotipo de *Salmonella* causante de la infección y las complicaciones que ocurran. Los lactantes y los niños con desnutrición subyacente y los pacientes infectados con cepas MDR presentan más riesgo de tener una evolución adversa.

A pesar de un tratamiento adecuado, el 2-4% de los niños infectados pueden experimentar una recidiva tras la respuesta terapéutica inicial. Las personas que excretan *S. Typhi* durante 3 meses o más tras la infección se consideran portadores crónicos. El riesgo de convertirse en portador crónico es bajo en la mayoría de los niños (menos del 2% de todos los niños infectados) y aumenta con la edad. En los niños con esquistosomiasis puede desarrollarse un estado de portador urinario crónico.

## PREVENCIÓN

Entre los principales factores de riesgo de fiebre tifoidea, el fundamental es la **contaminación del suministro de agua** con aguas residuales. Otros factores de riesgo para el desarrollo de fiebre tifoidea son congestión, contacto con otro paciente o individuo con infección aguda o estado de portador crónico y falta de agua y de servicios sanitarios. Durante los brotes, es importante combinar la cloración de la fuente central con la purificación doméstica del agua. En las situaciones endémicas, el consumo de alimentos en puestos callejeros, sobre todo de helados y de fruta cortada, se identifica como un factor de riesgo significativo. La diseminación

interpersonal por los portadores crónicos también es un elemento destacado, y debería intentarse la realización de una detección selectiva del estado de portador de *S. Typhi* dirigida especialmente a los manipuladores de alimentos y a los grupos de alto riesgo. Una vez identificados, los portadores crónicos deben recibir asesoramiento sobre el riesgo de transmisión de la enfermedad y consejos acerca de la importancia del lavado de las manos.

Existe una gran variedad de vacunas contra la fiebre tifoidea, pero sigue siendo una enfermedad para la que la protección vacunal de los niños no se consigue, a pesar de que los factores de riesgo, los patrones de transmisión y la resistencia a antibióticos en las salmonelas deberían hacer de la inmunización efectiva un elemento importante del control de la enfermedad.

La vacuna clásica de células completas inactivadas por el calor para la fiebre tifoidea se asocia a una tasa inaceptablemente elevada de efectos secundarios y se ha retirado en gran parte de su uso sanitario.

Una vacuna viva atenuada y de administración por vía oral, obtenida de la cepa **Ty21a** de *S. Typhi*, ha mostrado eficacia en regiones endémicas (67-82%) durante períodos de hasta 5 años. Es raro que se produzcan efectos adversos significativos, pero como se trata de una vacuna viva atenuada, Ty21a no debería utilizarse en personas immunocomprometidas. Se tiene que interrumpir el tratamiento con proguanilo, mefloquina y antibióticos 3 días antes y 3 días después de la administración de la vacuna Ty21a. La duración de la protección tras la inmunización puede variar dependiendo de la dosis de la vacuna, y probablemente también con las siguientes «exposiciones» a *S. Typhi*. De hecho, los esquemas recomendados de vacunación varían de un país a otro.

La vacuna polisacárida capsular Vi puede usarse en mayores de 2 años. Esta última se administra en inyección única por vía intramuscular, con una dosis de recuerdo cada 2 años, y ofrece una protección del 70-80%. En la actualidad se recomiendan las vacunas a personas que viajan a zonas endémicas, pero pocos países han introducido estrategias de vacunación a gran escala. Varios proyectos a gran escala con empleo de una vacuna polisacárida Vi en Asia han demostrado una eficacia protectora frente a la fiebre tifoidea en todos los grupos de edad, pero los datos sobre protección en niños pequeños (menores de 5 años) han mostrado diferencias entre los estudios.

La vacuna proteica conjugada de polisacárido Vi muestra una eficacia alta en los niños más pequeños y puede proporcionar protección en áreas del mundo donde una gran proporción de los niños en edad preescolar se encuentran en riesgo de padecer fiebre entérica o tifoidea. Estas vacunas conjugadas han sido autorizadas en algunos países, pero no están aprobadas o disponibles en EE.UU.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Capítulo 226

# *Shigella*

Patrick C. Seed

La **shigelosis** es un infección entérica invasiva aguda por *Shigella* que se manifiesta clínicamente por diarrea, con frecuencia sanguinolenta. Se utiliza el término **disentería** para describir el síndrome de diarrea sanguinolenta con fiebre, espasmos abdominales, dolor rectal y heces mucoides. El término **disentería bacilar** se utiliza con frecuencia para distinguir la disentería causada por *Shigella* de la disentería amebiana causada por *Entamoeba histolytica*.

### ETIOLOGÍA

La shigelosis está producida por cuatro especies de *Shigella*: *Shigella dysenteriae* (grupo A), *Shigella flexneri* (grupo B), *Shigella boydii* (grupo C) y *Shigella sonnei* (grupo D). Se usan serotipos para diferenciar los miembros de cada grupo: 15 serotipos, 19 serotipos, 19 serotipos y 1 serotipo, para los grupos A-D, respectivamente. La clasificación por especies/grupos varía geográficamente y tiene implicaciones terapéuticas significativas, porque las especies difieren en su sensibilidad a los antibióticos.

### EPIDEMIOLOGÍA

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que cada año se producen aproximadamente 80-165 millones de casos de shigelosis en todo el mundo y 600.000 muertes. Las especies de *Shigella* son endémicas en los climas templados y tropicales. La mayoría de estos casos y muertes se producen en países en vías de desarrollo, donde los sistemas de saneamiento y de higiene no son adecuados. En la Foodborne Disease Active Surveillance Network (**FoodNet**) de EE.UU., *Shigella* sigue siendo el tercer patógeno más importante. En 2016, los tres principales patógenos (*Salmonella*, *Campylobacter*, y *Shigella*) presentaron unas incidencias de casos confirmados por laboratorio (por 100.000 habitantes) de 15,74, 12,82 y 5,39, respectivamente. Aunque la infección puede ocurrir a cualquier edad, los niños de menos de 10 años presentan las tasas de incidencia más elevadas, y en los hombres la incidencia es aproximadamente 1,3 veces más elevada que en las mujeres. Alrededor del 70% de todos los episodios y el 60% de todos los fallecimientos relacionados con *Shigella* se producen en niños menores de 5 años. La infección en los primeros 6 meses de vida es poco frecuente, por razones que se desconocen. La leche materna de mujeres que viven en áreas endémicas contiene anticuerpos frente a los antígenos de virulencia mediados por plásmidos y frente a los lipopolisacáridos, y la lactancia materna podría explicar parcialmente la incidencia relacionada con la edad.

Las infecciones asintomáticas en los niños y en los adultos son frecuentes en las áreas endémicas. En los casos de disentería por *Shigella*, hasta un 75% de los contactos familiares tienen una infección asintomática. La infección por *Shigella* se produce más frecuentemente durante los meses cálidos en los climas templados, y durante la estación lluviosa en los climas tropicales. En las sociedades industrializadas, hasta un 50% de los casos de diagnóstico local se asocian a un viaje internacional; el destino de mayor riesgo es África, seguido de Latinoamérica y partes de Asia. En los últimos años, en EE.UU., el antecedente de viaje a Haití, la República Dominicana y la India, en particular, se ha asociado a infecciones por *S. sonnei* resistente a antibióticos (fluoroquinolonas). Otros factores de riesgo son los hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres (HSH), incluidos los brotes recientes en EE.UU. de infecciones por *S. sonnei* resistente a azitromicina en individuos del Medio Oeste.

En los países desarrollados, *S. sonnei* es la causa más frecuente de disentería bacilar, seguida de *S. flexneri*; en las sociedades preindustriales, la causa más habitual es *S. flexneri*, seguida de *S. sonnei*. *S. boydii* se encuentra sobre todo en India. La infección por el serotipo 1 de *S. dysenteriae* tiende a producir epidemias masivas, pero en Asia y en África también presenta un carácter endémico, y se asocia con unas elevadas tasas de mortalidad (5-15%). La transición epidemiológica ha favorecido que *S. sonnei* haya pasado a ser el serogrupo dominante en algunos países, aunque no está claro el motivo de este fenómeno.

El agua y los alimentos contaminados (a menudo ensaladas u otra comida que requiera una considerable manipulación de los ingredientes) son vectores importantes. La exposición a agua dulce y agua salada contaminadas es un factor de riesgo de infección. La propagación rápida dentro de la familia, en

las prisiones o en las guarderías demuestra la capacidad de las shigelas para transmitirse de persona a persona y el escaso número de microorganismos que se necesita ingerir para causar enfermedad. Los estudios en humanos han mostrado la alta infectividad y la baja dosis infectiva de las especies de *Shigella*. La ingesta de tan solo 10 microorganismos de *S. dysenteriae* puede producir la disentería. Por el contrario, se requiere la ingesta de  $10^8$ - $10^{10}$  microorganismos de *Vibrio cholerae* para que se produzca la enfermedad del cólera.

### PATOGENIA

*Shigella* tiene mecanismos especializados para sobrevivir al bajo pH gástrico. *Shigella* sobrevive al entorno ácido del estómago y pasa por el intestino hasta el colon, su órgano diana. El rasgo de virulencia básico que comparten todas las shigelas es la capacidad de invasión de las células colónicas al activar una serie de proteínas reguladas por la temperatura, dependientes del huésped. Este mecanismo de invasión se halla codificado en un plásmido de gran tamaño (220 kb) que, a temperatura corporal, sintetiza un grupo de polipéptidos encargados de la invasión y la destrucción celulares. Las shigelas que pierden el plásmido de virulencia dejan de ser patógenas. Las cepas **enteroinvasivas** de *Escherichia coli* (ECEI) que albergan un plásmido estrechamente relacionado que contiene estos genes de invasión se comportan, desde un punto de vista clínico, de forma similar a *Shigella* (v. cap. 227). El plásmido de virulencia codifica un sistema de secreción de tipo III requerido para desencadenar la entrada en las células epiteliales y la apoptosis en macrófagos. Este sistema de secreción trasloca las moléculas efectoras desde el citoplasma bacteriano hasta la membrana y el citoplasma de la célula diana mediante un mecanismo de apéndice tipo aguja. El **sistema de secreción de tipo III** está compuesto aproximadamente por 50 proteínas, incluidas las proteínas Mxi y Spa implicadas en el ensamblaje y la regulación del sistema de secreción de tipo III; chaperonas (IpgA, IpgC, IpgE y Spa15); activadores de transcripción (VirF, VirB y MxiE); traslocadores (Ipab, Ipac e Ipad); y aproximadamente 30 proteínas efectoras. Además de los principales rasgos de virulencia codificados por plásmidos, para mostrar una virulencia completa se requieren factores codificados por cromosomas.

Las alteraciones anatopatológicas de la shigelosis tienen lugar principalmente en el colon. Dichas alteraciones son más intensas en el colon distal, aunque también puede haber pancolitis. Estos microorganismos atraviesan el epitelio del colon a través de las células M en el epitelio asociado a folículos situado sobre las placas de Peyer. Macroscópicamente, se puede observar edema de la mucosa localizado o difuso, mucosa friable, ulceraciones, hemorragias y exudados. Microscópicamente, se aprecian ulceraciones, pseudomembranas, muerte de las células epiteliales, infiltración de células polimorfonucleares (PMN) y mononucleares extendiéndose desde la mucosa hasta la capa muscular de la mucosa y edema en la región submucosa.

Tras la transcritosis de *Shigella* a través de las células M, la bacteria se encuentra con los macrófagos residentes y evade la degradación en los macrófagos al activar el inflamasoma y al inducir la piroptosis, la apoptosis y la señalización proinflamatoria. Las bacterias libres invaden las células epiteliales desde la cara basolateral, se mueven al interior del citoplasma por polymerización actínica y se diseminan a las células adyacentes. La señalización proinflamatoria de los macrófagos y las células epiteliales activa aún más la respuesta inmunitaria innata, que afecta a los linfocitos citolíticos naturales y atrae leucocitos PMN. La entrada de PMN desintegra el revestimiento celular epitelial, que inicialmente exacerba la infección y la destrucción tisular al facilitar la invasión de más bacterias. En último término, los PMN fagocitan y destruyen los microorganismos *Shigella*, y contribuyen, de este modo, a la resolución de la infección.

Algunas shigelas fabrican toxinas, como la toxina Shiga y enterotoxinas. La **toxina Shiga** es una potente exotoxina que inhibe la síntesis proteica y es producida en cantidades elevadas por el serotipo 1 de *S. dysenteriae*, por un subgrupo de *E. coli* —denominado *E. coli enterohemorrágico* (ECEH) o productor de toxina Shiga— y, en ocasiones, por otras especies de *Shigella*. La toxina Shiga inhibe la síntesis proteica para dañar las células endoteliales a fin de desencadenar la grave complicación del síndrome hemolítico-urémico (v. cap. 227). La supresión dirigida de los genes de las otras enterotoxinas (*ShET1* y *ShET2*) reduce la incidencia de fiebre y disentería en humanos, según algunos estudios. Los lipopolisacáridos son factores de virulencia para todas las shigelas; otros rasgos son relevantes solo para unos pocos serotipos (p. ej., síntesis de toxina Shiga por el serotipo 1 de *S. dysenteriae* y *ShET1* por *S. flexneri* 2a).

### RESPUESTA INMUNITARIA

En la infección sintomática, *Shigella* activa una fuerte respuesta inmunitaria innata mediante el desencadenamiento de sistemas de reconocimiento extra- e intracelular de patógenos. La inducción de una inflamación aguda

con reclutamiento masivo de PMN produce una intensa destrucción tisular masiva local. En las biopsias rectales de pacientes infectados, se inducen citocinas proinflamatorias de fase aguda, como interleucina (IL) 1 $\beta$ , IL-6, IL-8, factor de necrosis tumoral (TNF)  $\alpha$  y factor de necrosis tumoral  $\beta$ .

Al mismo tiempo, genes antiinflamatorios que codifican IL-10 y el factor transformador del crecimiento  $\beta$  se activan también para mitigar la inflamación descontrolada. Además, la expresión de interferón  $\gamma$  se induce durante la infección en humanos y es importante para limitar la invasión por *Shigella* de las células del epitelio intestinal y de los macrófagos. La inmunidad específica frente a *Shigella* producida por la infección natural se caracteriza por la inducción de una respuesta humoral. Se producen inmunoglobulina A (IgA) secretoria local e inmunoglobulina G sérica contra el lipopolisacárido y algunos efectores de proteínas (Ipas). Se piensa que la protección es específica de serotipo. La inmunidad protectora natural aparece solo después de varios episodios de infección, es de corta duración y parece ser eficaz en la limitación de la reinfección, sobre todo en los niños pequeños. Sin embargo, los niños tienen células secretoras de anticuerpos antígeno-específicos reducidas y retardadas, y una producción de IgA mucosa contra *Shigella* reducida. Una respuesta inmunitaria adaptativa menos eficaz hace que los niños tengan más riesgo de enfermedad grave, de mortalidad y de recurrencias.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y COMPLICACIONES

*Shigellae* produce síntomas intra- y extraintestinales. La disentería bacilar es clínicamente similar, con independencia del serotipo infeccioso. Sin embargo, hay especies que producen enfermedades de diferente gravedad y riesgo de mortalidad; *S. dysenteriae* tipo 1 es la que con más probabilidad puede producir cualquier manifestación clínica y de mayor gravedad. La ingesta de shigellosis sigue de un periodo de incubación de 12 horas a varios días antes de que aparezcan los síntomas. Es típico que se produzca dolor abdominal intenso, vómitos, anorexia, toxicidad generalizada, tenesmo y defecación dolorosa (tabla 226.1). La típica fiebre elevada de la shigellosis la distingue de la ECEH. La diarrea puede ser acuosa y de gran volumen al principio, y evoluciona a unas deposiciones frecuentes, de pequeño volumen, mucoideas y con sangre. En la mayoría de los niños no se produce progresión al estadio de diarrea sanguinolenta, pero en algunos se presentan heces con sangre desde el comienzo. Puede producirse una intensa deshidratación a consecuencia de las pérdidas de líquidos y electrolitos relacionadas con los vómitos y las heces. Sin tratamiento, la diarrea puede durar 7-10 días y solo en un 10% de los pacientes, aproximadamente, se prolonga más de 10 días. Se puede observar diarrea persistente en los niños desnutridos, en casos de SIDA y, con menor frecuencia, en niños previamente sanos. Incluso la enfermedad no disentérica puede complicarse por la persistencia de esta.

La exploración física muestra inicialmente distensión abdominal y dolor a la palpación, sonidos intestinales hiperactivos y un recto doloroso en la exploración digital. Puede haber prolapsus rectal, sobre todo en niños desnutridos. Los signos neurológicos son una de las manifestaciones extraintestinales más frecuentes de la disentería bacilar; se observan hasta en un 40% de los niños hospitalizados. ECEI puede producir una toxicidad neurológica parecida. Antes o después del comienzo de la diarrea es posible encontrar convulsiones, cefalea, letargo, confusión, rigidez de nuca o alucinaciones. La causa de estos trastornos neurológicos se desconoce. Las infecciones con toxina Shiga positiva y las cepas negativas pueden dar lugar a presentaciones neurológicas. Las convulsiones se presentan en ocasiones cuando no hay fiebre elevada, lo que sugiere que las convulsiones febriles simples no

explican el cuadro. En un pequeño número de pacientes, la hipocalcemia y la hiponatremia se pueden asociar a convulsiones. Aunque los síntomas a menudo sugieren una infección del sistema nervioso central y se observe una pleocitosis del líquido cefalorraquídeo con un nivel de proteínas mínimamente elevado, la meningitis debida a *Shigella* es poco frecuente. Teniendo en cuenta diferentes estudios con animales, se ha sugerido que los mediadores proinflamatorios (como el TNF- $\alpha$  y la IL-1 $\beta$ ), el óxido nítrico y la hormona liberadora de corticotropina, desempeñan un papel en la mayor sensibilidad a las convulsiones mediadas por *Shigella* y en la encefalopatía.

La complicación más habitual de la shigelosis es la deshidratación (tabla 226.2). La secreción inadecuada de hormona antidiurética con hiponatremia intensa puede complicar la disentería, sobre todo cuando el agente etiológico es *S. dysenteriae*. Son comunes la hipoglucemia y la enteropatía con pérdida de proteínas, alteraciones que disminuyen con un tratamiento antibiótico temprano y adecuado. La bacteriemia es infrecuente, excepto en niños o mujeres infectadas por el VIH, niños desnutridos, lactantes pequeños y niños con infección por el serotipo 1 de *S. dysenteriae*. Cuando se produce bacteriemia con disentería (<5%), esta tiene tanta probabilidad de estar producida por otra bacteria entérica como por la propia *Shigella*. La presencia de *E. coli*, *Klebsiella* y otras bacterias intestinales en los hemocultivos de niños con shigelosis puede reflejar la pérdida de la función de barrera durante la colitis grave. La tasa de mortalidad es elevada (próxima al 20%) cuando se produce septicemia, y es mucho más frecuente en las personas infectadas por el VIH que en las que no lo están. Otra complicación grave observada es la coagulación intravascular diseminada (CID), sobre todo en los niños muy pequeños y desnutridos. A pesar de la extensión de la pérdida de la barrera mucosa intestinal, tanto la bacteriemia como la CID son infrecuentes.

La shigelosis neonatal es infrecuente, en particular entre los niños que solo toman leche materna. Los recién nacidos pueden presentar solo febrícula con diarrea no sanguinolenta. Sin embargo, las complicaciones son más frecuentes que en los niños mayores y consisten en septicemia, meningitis, deshidratación, perforación del colon y megacolon tóxico.

Entre las complicaciones frecuentes de la infección por el serotipo 1 de *S. dysenteriae* se incluyen la hemólisis, la anemia y el síndrome hemolítico-urémico. Este síndrome se debe a la lesión endotelial vascular producida por la toxina Shiga; *Shigella* no *dysenteriae* productora de toxina Shiga y las

Tabla 226.2 Complicaciones de la shigelosis

### COMPLICACIONES INTESTINALES

- Prolapsus rectal\*
- Megacolon tóxico
- Perforación intestinal
- Obstrucción intestinal
- Apendicitis
- Diarrea persistente

### COMPLICACIONES EXTRAINTESTINALES

- Deshidratación
- Hiponatremia grave (sodio <126 mmol/l)\*
- Hipoglucemia
- Infecciones focales (p. ej., meningitis, osteomielitis, artritis, absceso esplénico, vaginitis)
- Septicemia, generalmente en personas malnutridas o inmunocomprometidas
- Convulsiones o encefalopatía
- Reacción leucemoide (leucocitos periféricos >40.000/ $\mu$ l)\*

### MANIFESTACIONES POSTINFECCIOSAS

- Síndrome hemolítico-urémico (SHU)\*
- Artritis reactiva†
- Síndrome del intestino irritable (SII)‡
- Malnutrición

\*Significativamente más frecuente en episodios de infección por *Shigella dysenteriae* tipo 1 que con otras especies de *Shigella* en niños de Bangladesh menores de 15 años durante los noventa (prolapsus rectal [52% frente al 15%], hiponatremia grave [58% frente al 26%], reacción leucemoide [22% frente al 2%] y SHU [8% frente al 1%]).

†Los síntomas agudos típicos son oligoartritis asimétrica (generalmente del miembro inferior), entesitis, dactilitis y dolor lumbar. Entre las manifestaciones extraarticulares se incluyen conjuntivitis y uveítis; uretritis y otras manifestaciones genitourinarias; lesiones orales, cutáneas o ungueales; y, rara vez, anomalías cardíacas.

‡El SII suele seguir al 4% de los episodios de *Shigella* en estudios en países de altos recursos.

Adaptada de Kotloff KL, Riddle MS, Platts-Mills JA, et al: Shigellosis, Lancet 391:801-810, 2018.

Tabla 226.1 Manifestaciones clínicas agudas de la shigelosis en niños menores de 5 años

MANIFESTACIÓN CLÍNICA	DISENTÉRÍA (n = 757)	DIARREA ACUOSA (n = 288)
Fiebre	607 (80%)	207 (72%)
Dolor abdominal tipo retortijón	616 (81%)	137 (48%)
Vómitos	136 (18%)	89 (31%)
Deshidratación definida por la OMS	95 (13%)	134 (47%)
Tenesmo	511 (68%)	32 (11%)
Prolapsus rectal	19 (3%)	4 (1%)

cepas de *E. coli* productoras de toxina Shiga (p. ej., *E. coli* 0157:H7, *E. coli* 0111:NM, *E. coli* 026:H11 y, con menos frecuencia, muchos otros serotipos) también causan síndrome hemolítico-urémico (v. cap. 538.5).

Otras complicaciones poco frecuentes son el prolapsio rectal, el megacolon tóxico, la colitis pseudomembranosa (asociada, por lo general, con *S. dysenteriae*), la hepatitis colestásica, la conjuntivitis, la iritis, las úlceras corneales, la neumonía, la artritis (generalmente 2-5 semanas después de la enteritis), la artritis reactiva, la cistitis, la miocarditis y la vaginitis (típicamente con una secreción teñida de sangre asociada con *S. flexneri*). Aunque las complicaciones quirúrgicas de la shigelosis son infrecuentes, pueden ser graves; las más habituales son obstrucción intestinal y apendicitis, con y sin perforación.

En promedio, la gravedad de la enfermedad y el riesgo de muerte son menores en la enfermedad causada por *S. sonnei* y mayores en la infección por *S. dysenteriae* tipo 1. Los grupos de riesgo de enfermedad grave y de malos desenlaces son los lactantes, los niños no amamantados, los niños infectados por el VIH, los que se recuperan del sarampión, los niños y adultos desnutridos, los adultos mayores de 50 años y los pacientes con deshidratación, pérdida de conocimiento, hipo- o hipertermia, hiponatremia o menor frecuencia de las deposiciones que tienen antecedentes de convulsiones cuando son visitados por primera vez. La muerte es un desenlace infrecuente en los niños mayores con buen estado de nutrición. Son múltiples los factores que contribuyen a la muerte en los niños desnutridos con shigelosis: enfermedad en el primer año de vida, alteración del estado de conciencia, deshidratación, hipotermia, trombocitopenia, anemia, hiponatremia, insuficiencia renal, hipopotasemia, hipoglucemias, bronconeumonía y bacteriemia.

El síndrome de Ekiri, o «encefalopatía tóxica letal», es un trastorno infrecuente y no bien conocido que asocia la aparición de toxicidad grave, convulsiones, hiperpirexia extrema y cefalea seguida de edema cerebral con un rápido desenlace mortal sin septicemia ni deshidratación importante.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Aunque las manifestaciones clínicas sugieren una shigelosis, no son lo suficientemente específicas como para establecer un diagnóstico con certeza. Puede haber confusión con la infección por *Campylobacter jejuni*, especies de *Salmonella*, ECEI, *E. coli* productora de la toxina Shiga (p. ej., *E. coli* 0157:H7), *Yersinia enterocolitica*, *Clostridium difficile* y *Entamoeba histolytica*, así como con una enfermedad inflamatoria intestinal, pues hay características clínicas comunes.

## DIAGNÓSTICO

Los datos de presunción que apoyan el diagnóstico de disentería bacilar son el hallazgo de sangre y de leucocitos en las heces (por lo general, más de 50 o 100 PMN por campo, lo que confirma la existencia de colitis) y la demostración en sangre periférica de leucocitosis con una espectacular desviación a la izquierda (a menudo con más cayados que neutrófilos segmentados). Habitualmente, el recuento leucocitario periférico total es de 5.000-15.000 células/ $\mu$ l, aunque también es posible observar leucopenia o reacciones leucemoides.

El coprocultivo y el cultivo de las torundas con exudados rectales aumentan las posibilidades de diagnosticar la infección por *Shigella*. Los medios de cultivo deben incluir el agar de MacConkey, así como medios selectivos como el desoxicolato lisina-xilosa y el agar *Salmonella-Shigella*. Si las muestras no se pueden cultivar inmediatamente, se deben emplear medios de transporte. Hay que utilizar los medios apropiados para excluir especies de *Campylobacter*, *Salmonella* y otros patógenos. Los estudios realizados en los brotes epidémicos y en los casos de enfermedad provocada en voluntarios han demostrado que las técnicas de laboratorio a menudo no son capaces de confirmar la sospecha clínica de shigelosis, incluso aunque el patógeno se encuentre presente. Los coprocultivos múltiples mejoran el rendimiento de aislamiento de *Shigella*.

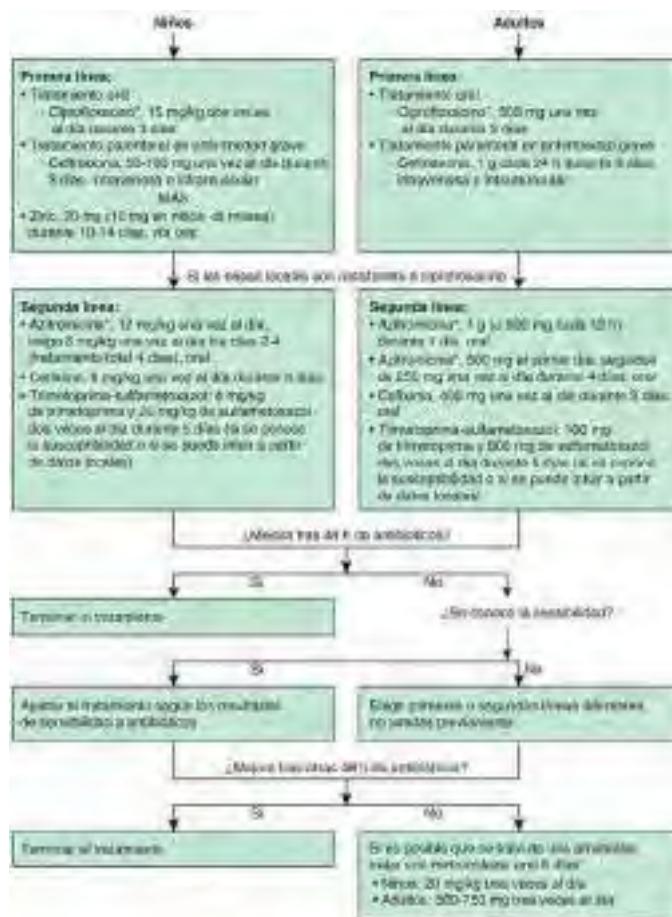
El diagnóstico de infección por *Shigella* basado en cultivo, al igual que el de otras infecciones entéricas, está siendo desplazado por métodos moleculares, con frecuencia de tipo multiplex, lo que permite realizar un panel de pruebas de agentes potenciales en un mismo ensayo. Estudios con métodos moleculares, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), indican que el cultivo infraestima significativamente la verdadera frecuencia de la infección. La PCR cuantitativa mejora la cuantificación de la infección por *Shigella* en niños con diarrea moderada o grave en países de rentas bajas. El **valor predictivo negativo** (VPN) generalmente **alto** de muchas pruebas moleculares de *Shigella* (generalmente más del 95-97%) hace que estas pruebas sean útiles para la interrupción del tratamiento antibiótico y para indicar la necesidad de realizar más pruebas para diagnosticar la etiología de la diarrea. La insuficiencia diagnóstica de los cultivos hace que el médico tenga que guiarse por su criterio para abordar los síndromes clínicos compatibles con una shigelosis. En los niños con signos de toxicidad, se deben obtener hemocultivos, especialmente en los lactantes muy pequeños o desnutridos, debido al mayor riesgo de bacteriemia.

## TRATAMIENTO

Al igual que en las gastroenteritis de otras etiologías, las primeras medidas que se deben adoptar en un niño con sospecha de shigelosis deben ser la corrección y el mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico (v. cap. 366). No se deben emplear los fármacos que retrasan la motilidad intestinal (p. ej., hidrocloruro de difenoxilato con atropina o loperamida), por el riesgo de prolongar la enfermedad.

Se debe prestar una especial atención a la **nutrición** en aquellas áreas donde la desnutrición sea frecuente. Una dieta hiperproteica e hipercalórica durante la etapa de convalecencia estimula el crecimiento en los siguientes 6 meses. En estudios controlados, se ha visto que los plátanos verdes cocinados, un alimento rico en almidones resistentes a amilasa, mejoran significativamente la evolución en la enfermedad grave. Una megadosis única de **vitamina A** (200.000 UI) disminuye la gravedad de la shigelosis en contextos donde sea frecuente la hipovitaminosis A. Los suplementos de **zinc** (20 mg de zinc elemental durante 14 días) disminuyen de modo significativo la duración de la diarrea, mejoran la ganancia de peso durante la recuperación y la adaptación inmunitaria a *Shigella* y disminuyen la enfermedad diarréica en los 6 meses posteriores en niños desnutridos.

La decisión sobre el empleo de **antibióticos** sigue siendo problemática (fig. 226.1). Muchos expertos recomiendan prescindir del tratamiento anti-



**Fig. 226.1** Algoritmo de tratamiento: guías para el tratamiento de la shigelosis. El tratamiento empírico debe basarse en antibiogramas hospitalarios, de laboratorio clínico o de salud pública siempre que sea posible. Las concentraciones mínimas inhibitorias de 0,12-1  $\mu$ g/ml se pueden considerar como sensibles según los estándares de laboratorio, pero pueden esconder genes de resistencia que reducen la sensibilidad. \*Se deben usar con cautela tanto la azitromicina como las fluoroquinolonas en pacientes que están tomando artemetero como antimalárico, ya que ambos fármacos pueden prolongar el intervalo QT y desencadenar arritmias. <sup>†</sup>Recomendación de la OMS. Otro régimen aceptable son 7-10 días de metronidazol seguidos de un fármaco uminal como la paromomicina o diyodohidroxiquinoléina. (De World Health Organization: *The selection and use of essential medicines*, March, 2017. <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>.)

biótico debido a la naturaleza autolimitada de la infección, el coste de los fármacos, el riesgo de aparición de cepas resistentes, el riesgo de prolongar el estado de portador (si hay *Salmonella*) o el aumento del riesgo de síndrome hemolítico-urémico (ECEH). Por otra parte, existen argumentos a favor del tratamiento empírico de todos los niños en los que se sospeche firmemente una shigelosis. La enfermedad no tratada postra al niño durante tiempo y puede causar una diarrea crónica o recurrente. Existe el riesgo de que aparezca o empeore una desnutrición durante la enfermedad prolongada, sobre todo en los niños de países en vías de desarrollo. El riesgo de eliminación continua de microorganismos y de infección posterior de los contactos familiares es otro argumento en contra de la estrategia de no emplear antibióticos.

Las especies de *Shigella* tienen una sensibilidad antimicrobiana que varía con la especie y con la geografía. En EE.UU., las cepas suelen ser resistentes a ampicilina (74%) y trimetoprima-sulfametoaxazol (TMP-SMX) (36%). En general, la proporción de aislados resistentes a antibióticos es menor en Norteamérica y Europa que en Asia o África. Previamente, se consideraba que *Shigella* era sensible *in vitro* a azitromicina, ceftriaxona, cefotaxima, cefixima, ácido nalidíxico y quinolonas. Sin embargo, los CDC indican que el 87% de los casos relacionados con *S. sonnei* en EE.UU. no son sensibles a ciprofloxacino, y de ellos solo aproximadamente la mitad eran casos en viajeros internacionales. Entre los HSH, los clústeres de shigelosis causados por *S. sonnei* y, en menor medida, por *S. flexneri* fueron resistentes a azitromicina en un 87%. Los viajes internacionales aumentan el riesgo de infección resistente a antibióticos. Por ejemplo, los aislados chinos de *S. sonnei* son, con frecuencia, resistentes a TMP-SMX (94,5%), ampicilina (40,3%), piperacilina (36,5%) y ceftriaxona (12,8%). En varias regiones se está describiendo resistencia a estos antibióticos.

Actualmente, en la mayoría de los países en vías de desarrollo e industrializados las cepas de *Shigella* son con frecuencia resistentes a la ampicilina y la TMP-SMX. Por tanto, estos fármacos no deben ser utilizados para el tratamiento empírico ante la sospecha de shigelosis; se pueden emplear solo si se sabe que la cepa es sensible (p. ej., un brote causado por una cepa definida). El tratamiento empírico en niños con disentería debe basarse en datos de los clústeres regionales y en los antecedentes de viaje internacional. El tratamiento puede incluir azitromicina, una cefalosporina de tercera generación o ciprofloxacino. Se puede utilizar **cefraxona** (50-100 mg/kg/24 h en dosis única diaria por vía intravenosa o intramuscular) como tratamiento empírico, sobre todo en los lactantes pequeños. También puede utilizarse la cefalosporina de tercera generación **cefixima** (8 mg/kg/24 h divididos cada 12-24 h); sin embargo, las cefalosporinas de primera y segunda generación son inadecuadas como fármacos alternativos, a pesar de la sensibilidad observada *in vitro*. La **azitromicina** (12 mg/kg/24 h por vía oral el primer día, seguidos de 6 mg/kg/24 h los siguientes 4 días) ha demostrado ser una alternativa eficaz para la shigelosis. El **ciprofloxacino** (20-30 mg/kg/24 h divididos en dos dosis) es el fármaco de elección recomendado por la OMS para todos los pacientes con diarrea sanguinolenta, independientemente de su edad. Se recomienda tratamiento concomitante con suplementos de zinc.

Aunque se describe que las **quinolonas** causan artropatía en animales inmaduros y se asocian a neuropatía, este riesgo es bajo en niños y se ve superado por el valor de estos fármacos para el tratamiento de esta enfermedad potencialmente mortal. Sin embargo, algunos expertos recomiendan reservar las quinolonas para los niños gravemente enfermos con disentería bacilar debida a un microorganismo que se sospeche o se sepa que es resistente a otros fármacos, pues el uso excesivo de quinolonas favorece el desarrollo de resistencia a estos fármacos.

El tratamiento de los pacientes con sospecha clínica de shigelosis debe iniciarse tras la primera exploración. Se deben obtener coprocultivos o hacerse un estudio molecular de las heces para excluir otros patógenos y, en el caso de los cultivos, para ayudar, si es necesario, al cambio de antibiótico porque el niño no responde al tratamiento empírico. Si el niño presenta un cuadro de disentería típica y responde al tratamiento antibiótico empírico inicial, debe continuarse dicho régimen durante un total de 5 días, incluso si los resultados del coprocultivo son negativos, dado el bajo VPN. El fundamento de esta recomendación se basa en la dificultad para cultivar *Shigella* a partir de las heces de pacientes enfermos durante estudios de la infección en voluntarios adultos. Ante un niño con coprocultivos iniciales negativos y falta de respuesta al tratamiento del síndrome disenterico, se deben obtener nuevos cultivos o hacer un estudio molecular, siempre que sea posible y se pueda costear y reevaluar al niño para valorar otros posibles diagnósticos. En el caso de los niños con pruebas moleculares negativas para *Shigella*, el alto VPN indica que el diagnóstico es menos probable y se deben buscar diagnósticos alternativos.

## PREVENCIÓN

Son numerosas las medidas que se han recomendado para disminuir el riesgo de transmisión de *Shigella* a los niños. Se debe animar a las madres a que *prolonguen la lactancia* de sus hijos. Las familias y el personal de las guarderías deben ser educados en las *técnicas apropiadas del lavado de manos* y se les debe animar a que se laven las manos después de hacer uso del servicio, cambiar pañales o preparar alimentos. Se les debe enseñar el modo de tratar elementos potencialmente contaminados como verduras crudas, pañales sucios y áreas de cambio de pañales. Los niños con diarrea deben quedar excluidos de las guarderías. Asimismo, deben ser supervisados cuando se lavan las manos después de haber hecho uso del baño. Los cuidadores deben ser informados del riesgo de transmisión si preparan alimentos cuando se encuentran enfermos con diarrea. Las familias deben ser educadas en relación con el peligro de tragarse agua contaminada de lagunas, lagos o charcas no tratados. En los países en vías de desarrollo, un suministro de agua seguro y sistemas adecuados de recogida de basuras son medidas importantes para reducir el riesgo de shigelosis.

No se dispone todavía de una vacuna eficaz para prevenir la infección por *Shigella*. La **inmunización frente al sarampión** puede reducir de modo sustancial la incidencia y la gravedad de las enfermedades diarreicas, incluida la shigelosis. Todos los lactantes deben ser inmunizados frente al sarampión a la edad recomendada.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Capítulo 227 *Escherichia coli*

Patrick C. Seed

*Escherichia coli* es una causa importante de infecciones intestinales y extraintestinales. Las **infecciones intestinales** se presentan como enfermedades diarreicas diferentes. Las **infecciones extraintestinales** incluyen infecciones del tracto urinario (v. cap. 553) y bacteriemias (v. caps. 129, 202 y 203). *E. coli* **patogénico** intraintestinal, también llamado *E. coli* **entérico**, produce enfermedades diarreicas. Los organismos *E. coli* causantes de infecciones extra- e intraintestinal están muy especializados con atributos genéticos únicos que codifican diferentes factores de virulencia y programas genéticos. *E. coli* patogénico extraintestinal está adquiriendo cada vez más resistencia a antibióticos, incluidos plásmidos transferibles, lo que lleva a una producción de β-lactamasas de espectro extendido (BLEE). Esto da lugar a resistencia a penicilinas, cefalosporinas y aztreonam. También han surgido *E. coli* portadores de carbapenemas, generalmente en combinación con resistencia a antibióticos de múltiples clases, lo que resulta en cepas muy resistentes.

Las especies de *E. coli* pertenecen a la familia Enterobacteriaceae. Se trata de bacilos gramnegativos anaerobios facultativos que suelen fermentar la lactosa. La mayoría de los microorganismos *E. coli* fecales son comensales, ubicuos entre humanos desde el primer mes de vida, y no causan diarrea. Se han caracterizado seis grupos principales de *E. coli* de patotipo **diarreogénico**, atendiendo a criterios clínicos, bioquímicos y de genética molecular: *E. coli* enterotoxigénico (ECET); *E. coli* enteroinvasivo (ECEI); *E. coli* enteropatogénico (ECEP); *E. coli* productor de toxina Shiga (ECTS), también denominado *E. coli* enterohemorrágico (ECEH) o *E. coli* productor de verotoxina (ECVT); *E. coli* enteroagregante (ECEA); y *E. coli* difusamente adherente (ECDA).

Las cepas de *E. coli* también se pueden clasificar por el serotipo, de manera que O se refiere al antígeno O del lipopolisacárido (LPS); o por serotipo, de manera que H se refiere al antígeno flagelar (p. ej., *E. coli* O157:H7). Sin embargo, como cada patotipo contiene muchos serotipos (p. ej., se han identificado 117 serotipos de ECET) y algunos serotipos pueden pertenecer a más de un patotipo (p. ej., O26:H11 puede ser ECEP o ECEH, dependiendo de los genes de virulencia que estén presentes), la serotipificación muchas veces no ofrece la identificación definitiva de los patotipos.

Dado que *E. coli* pertenece a la flora fecal normal, la patogenicidad se define por la demostración de características de virulencia y la asociación de dichas características con enfermedad (tabla 227.1). El mecanismo por el que *E. coli* produce **diarrea** suele implicar la adherencia de la bacteria a

**Tabla 227.1** Características clínicas, patogenia y diagnóstico de las infecciones por *Escherichia coli* diarreogénicos

PATÓGENO	POBLACIÓN EN RIESGO	CARACTERÍSTICAS DE LA DIARREA			PRINCIPALES FACTORES DE VIRULENCIA		DIAGNÓSTICO
		Acuosa	Sanguinolenta	Duración	Factores de adherencia	Toxinas	
ECET	>1 año y viajeros	+++	—	Aguda	Antígenos de factores de colonización (CFA); ECP	Enterotoxina termolábil (TL) Enterotoxina termoestable (TE)	Detección de enterotoxinas (TL, TE) mediante enzimoinmunoanálisis o PCR ( <i>lt, st</i> )
ECEI	>1 año	+	++	Aguda	Antígeno plasmídico de invasión ( <i>ipaABCD</i> )		Detección del antígeno del plásmido de invasión de <i>Shigella</i> ( <i>ipaH</i> ) mediante PCR
ECEP	<2 años	+++	+	Aguda, prolongada o persistente	Lesión U/B, intimina/Tir, EspABD, Bfp	Espf, Map, EAST1, SPATE ( <i>EspC</i> )	Detección del gen de la intimina ( <i>eae</i> ) ± <i>pili</i> formadores de haces ( <i>bfpA</i> ) mediante PCR, y ausencia de toxinas Shiga; análisis de adhesión a células HEp-2 (AL, ATL)
ECTS (ECEH/ECVT)	6 meses-10 años y ancianos	+	+++	Aguda	Lesión U/B, intimina/Tir, EspABD	Toxinas Shiga (Stx1, Stx2 y variantes de Stx2)	Detección de toxinas Shiga mediante enzimoinmunoanálisis o PCR (Stx1, Stx2); coprocultivo en medio de MacConkey-sorbitol para detectar <i>E. coli</i> O157. Cultivo simultáneo para O157 y análisis sin cultivo para detectar toxinas Shiga
ECEA	<2 años, pacientes infectados por el VIH y viajeros	+++	+	Aguda, prolongada o persistente	Fimbrias de adherencia agregante (FAA)	SPATE (Pic, Pet), ShET1, EAST1	Detección de AggR, plásmido AA y otros genes de virulencia: <i>aap, aatA, astA, set1A</i> mediante PCR; análisis de adhesión a células HEp-2 (AA)
ECDA	>1 año y viajeros	++	—	Aguda	Afa/Dr, AIDA-I	SPATE (Sat)	Detección de adhesinas Dr ( <i>daaC</i> o <i>daaD</i> ) y de genes asociados a Dr mediante PCR; análisis de adhesión a células HEp-2 (AD)

—, no presente; +, presente; ++, común; +++, muy común; AA, adherencia agregante; AD, adherencia difusa; AL, adherencia localizada; ATL, adherencia de tipo localizado; Bfp, *pili* formador de fascículos; EAST1, toxina termoestable enteropatogénica; ECDA, *E. coli* difusamente adherente; ECEA, *E. coli* enteropatogénica; ECEH, *E. coli* enterohemorrágico; ECEI, *E. coli* enteroinvasivo; ECEP, *E. coli* enteropatogénico; ECET, *E. coli* enterotoxigénico; ECP, *pili* común de *E. coli*; ECTS, *E. coli* productor de toxina Shiga; ECVT, *E. coli* productor de verotoxina; EspABD, proteínas A, B y D secretadas por *E. coli*; lesión U/B, lesión de unión y borradura; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; ShET1, enterotoxina 1 de *Shigella*; SPATE, autotransportador de serina-proteasa de Enterobacteriaceae; Tir, receptor de intimina traslocado.

un receptor glucoproteico o glucolipídico en una célula intestinal diana, tras lo cual se produce algún factor que lesiona las células intestinales o que altera su función. Los genes de las propiedades virulentas y de la resistencia a los antibióticos suelen transportarse en plásmidos transferibles, en isletos de patogenicidad o en bacteriófagos. En los países en vías de desarrollo, los diversos *E. coli* diarreogénicos provocan infecciones frecuentes en los primeros años de vida; como grupo, *E. coli* diarreogénico es responsable del 30-40% de todos los casos de diarrea en el mundo. Son más habituales en los meses cálidos en los climas templados, y en los meses de la estación lluviosa en los climas tropicales. La mayoría de las cepas de *E. coli* diarreogénicas (salvo ECTS) requieren un gran inóculo de microorganismos para producir la enfermedad, por lo que se requiere una exposición a alimentos muy contaminados. La infección se produce con más frecuencia cuando el lavado de manos o la eliminación de las aguas residuales no se realizan en condiciones óptimas. Las cepas de patotipo diarreogénico de *E. coli* también son relevantes en EE.UU. y en Europa, aunque su epidemiología está peor definida en estas áreas que en los países en vías de desarrollo. En EE.UU., los diversos microorganismos *E. coli* diarreogénicos podrían ser la causa de hasta un 30% de los casos de diarrea infecciosa en niños menores de 5 años.

En muchos estudios se han encontrado patotipos de *E. coli* diarreogénicos en una proporción elevada de niños sanos asintomáticos que viven en países desarrollados. La **contaminación fecal** (humana y animal), que es frecuente en los entornos desfavorecidos en los que viven muchos niños, facilita la transmisión de patógenos. Además, con los actuales métodos microbiológicos, muy sensibles, se pueden detectar pequeños números de bacterias en muestras de heces. Por tanto, es importante evaluar la prevalencia de

diversos patógenos intestinales en niños con y sin diarrea para interpretar los resultados. La excreción de patógenos intestinales de los niños sin diarrea se puede explicar por las características de los patógenos (heterogeneidad en la virulencia), del huésped (susceptibilidad, edad, estado nutricional, lactancia materna, inmunidad) y por factores ambientales (tamaño del inóculo).

### ESCHERICHIA COLI ENTEROTOXIGÉNICO

Los microorganismos ECET son responsables de una fracción importante de diarrea infantil causante de deshidratación en los países en vías de desarrollo (10-30%) y de **diarrea del viajero** (20-60% de los casos); los microorganismos ECET son la principal causa de la diarrea del viajero. En el Global Enteric Multicenter Study (GEMS) llevado a cabo en Asia y África, los microorganismos ECET con enterotoxina *termolábil* (TL) (con o sin coexpresión de la enterotoxina *termoestable* [TE]) se encontraron entre las causas más importantes de diarrea en niños pequeños de países en vías de desarrollo y se asociaron a mayor riesgo de muerte. Los signos y síntomas típicos son: diarrea acuosa explosiva, no mucoide ni sanguinolenta; dolor abdominal; náuseas; vómitos y febrícula o ausencia de fiebre. La enfermedad suele ser autolimitada y se resuelve en 3-5 días, aunque en ocasiones puede durar más de 1 semana.

Los microorganismos ECET producen pocas o ninguna alteración estructural en la mucosa intestinal. La diarrea se produce por la colonización del intestino delgado y la elaboración de enterotoxinas. Las cepas de ECET secretan una enterotoxina TL y/o una TE. La enterotoxina TL, una molécula grande que consta de cinco subunidades de unión a receptores y una subunidad con actividad enzimática, es estructural, funcional y neutralizante

de anticuerpos con reactividad cruzada con la toxina del cólera producida por *Vibrio cholerae*. La enterotoxina TL estimula la adenilato ciclase, lo que produce un aumento de los niveles de monofosfato cíclico de adenosina. La enterotoxina TE es una molécula pequeña que no está relacionada con la toxina del cólera. La enterotoxina TE estimula la guanilato ciclase y produce un aumento del monofosfato cíclico de guanosina. Cada toxina induce secreción de iones y agua hacia la luz intestinal, lo que provoca una diarrea acuosa profusa. Los genes de estas toxinas son codificados en plásmidos.

Para colonizar el intestino se requieren **antígenos del factor de colonización** (CFA) de las fimbrias, que favorecen la adhesión al epitelio intestinal. Hay al menos 25 tipos de CFA y pueden expresarse solos o en combinación. Entre los factores de colonización prevalentes se incluyen CFA/I, CS1-CS7, CS14 y CS17. Sin embargo, no se han detectado CFA en todas las cepas de ECET. Aunque en el 30-50% de los aislados de ECET no se han caracterizado CFA mediante cribado fenotípico, se siguen identificando nuevos CFA. Los CFA son muy inmunogénicos. Sin embargo, los múltiples CFA y sus variantes aleáticas han dificultado la definición de la inmunidad y el desarrollo de vacunas útiles. Una gran cantidad de cepas producen *pili* de tipo IV denominados *longus*, que funciona como un factor de colonización y también se encuentra en otras bacterias gramnegativas. Las cepas de ECET tienen también el *pilus* común, producido por cepas comensales y patogénicas de *E. coli*. Entre las adhesiones no fimbriadas, TibA es una potente adhesina bacteriana que media en la unión bacteriana y la invasión de las células. Durante muchos años se utilizó el serogrupo O para distinguir *E. coli* patogénico del comensal. Dado que en la actualidad se define y se clasifica *E. coli* patogénico por el empleo de sondas o de cebadores en relación con genes de virulencia específicos, la determinación del serogrupo O ha perdido importancia. De los más de 180 serogrupos de *E. coli*, solo un número relativamente pequeño son ECET. Los grupos O más comunes son O6, O8, O128 y O153 y, según algunos grandes estudios retrospectivos, estos serogrupos representan solamente la mitad de las cepas de ECET.

### ESCHERICHIA COLI ENTEROINVASIVO

Las características clínicas de las infecciones por ECEI consisten en diarrea acuosa o en un síndrome disentérico caracterizado por la presencia de sangre, moco y leucocitos en las heces, así como fiebre, toxicidad sistémica, dolor cólico abdominal, tenesmo y ganas imperiosas de defecar. La enfermedad se asemeja a la **disentería bacilar** porque los microorganismos ECEI comparten genes de virulencia con especies de *Shigella*. El secuenciado de múltiples genes constitutivos indica que los microorganismos ECEI se relacionan más con *Shigella* que con *E. coli* no invasivo. Los microorganismos ECEI producen mayoritariamente brotes epidémicos de diarrea, aunque la enfermedad endémica aparece en los países en vías de desarrollo. En algunas regiones del mundo en vías de desarrollo, hasta un 5% de los episodios de diarrea esporádica y un 20% de los casos de diarrea sanguinolenta están causados por cepas de ECEI (v. cap. 226).

La enfermedad por ECEI se parece a la **shigelosis**. Los microorganismos ECEI producen lesiones en el colon con ulceración, hemorragia, edema de la mucosa y la submucosa e infiltración por leucocitos polimorfonucleares (PMN). Las cepas de ECEI se comportan como *Shigella* en cuanto a la capacidad de invadir el epitelio intestinal y producir un cuadro semejante a la disentería. El proceso invasivo implica la entrada inicial en las células, la multiplicación intracelular, la propagación intra- e intercelular y la destrucción de la célula huésped. Todos los genes bacterianos necesarios para invadir las células del huésped se encuentran agrupados en una región de 30 kb; estos genes se relacionan estrechamente con los que se encuentran en el plásmido de invasión del género *Shigella*. Esta región porta los genes que codifican las proteínas mediadoras de la entrada, incluidas las proteínas que conforman un aparato de inyección tipo aguja llamado secretor de tipo III, necesario para la secreción de las invasinas (IpaA-D e IpgD). Las Ipas son las proteínas efectoras primarias responsables de la invasión de las células epiteliales. El aparato secretor de tipo III es un sistema desencadenado por el contacto con las células del huésped; las bacterias lo utilizan para transportar proteínas al interior de la membrana plasmática de la célula huésped y para inyectar toxinas en el citoplasma.

Los microorganismos ECEI constan de un número pequeño de serogrupos (O28ac, O29, O112ac, O124, O136, O143, O144, O152, O159, O164, O167 y algunas cepas no tipificables). Estos serogrupos poseen antígenos LPS relacionados con los antígenos LPS de *Shigella* y, al igual que las shigelas, no son móviles (por carecer de antígenos H o flagelares) y, por lo general, no fermentan la lactosa.

### ESCHERICHIA COLI ENTEROPATOGÉNICO

Los microorganismos ECEP son una causa importante de diarrea aguda, prolongada y persistente, principalmente en los niños menores de 2 años en países en vías de desarrollo, donde pueden ser la causa de hasta 20%

de los episodios de diarrea del lactante. En los países desarrollados, los microorganismos ECEP son responsables de brotes epidémicos aislados en las guarderías y en los hospitales pediátricos. Producen diarrea acuosa intensa, con moco pero sin sangre; también es frecuente encontrar febrícula y vómitos. La diarrea prolongada (más de 7 días) y la diarrea persistente (más de 14 días) pueden provocar **desnutrición**, que es una consecuencia potencialmente mortal en lactantes de países en vías de desarrollo. Los estudios demuestran el efecto protector de la lactancia materna sobre la diarrea ocasionada por ECEP.

La colonización por ECEP provoca el aplanamiento de las microvellosidades intestinales, con cambios inflamatorios locales y pérdida de las células superficiales de la mucosa; estas lesiones inducidas por ECEP pueden extenderse desde el duodeno hasta el colon. Los microorganismos ECEP producen la típica lesión histopatológica en unión y borrado, caracterizada por la estrecha adherencia de la bacteria a la superficie epitelial y el borrado de las microvellosidades de la célula huésped. Los factores causantes de la lesión unión y borrado se encuentran codificados por el locus de *borrado del enterocito* (LBE), un islote de patogenicidad que contiene los genes del sistema secretor de tipo III, la intimina y el receptor de intimina traslocado (Tir) y las proteínas efectoras secretadas por *E. coli* (EspA-B-D). Algunas cepas se adhieren al epitelio intestinal del huésped en un patrón conocido como *adherencia localizada*, un rasgo mediado en parte por los *pili* formadores de haces de tipo IV (PFH) codificados por el plásmido EAF. Después del contacto inicial, las proteínas bacterianas son trasladadas a través de apéndices filamentosos que forman un puente físico entre las bacterias y la célula huésped; los efectores bacterianos (EspB, EspD, Tir) son trasladados a través de estos conductos. El Tir se desplaza hasta la superficie de las células huésped, donde se fija por medio de la intimina, una proteína de la membrana bacteriana externa (codificada por el gen *eae*). La unión entre la intimina y el Tir desencadena la polimerización de la actina y de otros componentes del citoesqueleto en el sitio de adherencia. Estos cambios del citoesqueleto provocan una estrecha adhesión de la bacteria a la célula huésped, el borrado del enterocito y la formación de pedestales.

Otros efectores codificados por el LBE son Map, EspF, EspG, EspH y SepZ. Otras proteínas efectoras son codificadas fuera del LBE y segregadas por el sistema de secreción de tipo III (las proteínas no codificadas por el LBE o Nle). La contribución de estos efectores putativos (NleA/EspI, NleB, NleC, NleD, etc.) a la virulencia está todavía investigándose. La presencia y la expresión de los genes de virulencia varía entre las cepas de ECEP.

Los genes *eae* (intimina) y *bfpA* son útiles para identificar los microorganismos ECEP y para subdividir este grupo de bacterias en cepas típicas y atípicas. Las cepas de *E. coli* que son *eae<sup>+</sup>/bfpA<sup>+</sup>* se clasifican como ECEP «típicas»; la mayoría de estas cepas pertenecen a los serotipos O:H comunes. Las cepas de *E. coli* que son *eae<sup>+/bfpA<sup>-</sup></sup>* se clasifican como ECEP «atípicas». Las cepas de ECEP han sido consideradas durante muchos años una causa importante de diarrea infantil en los países en vías de desarrollo, y fueron consideradas raras en los países industrializados. Sin embargo, los datos actuales sugieren que las cepas atípicas de ECEP son más prevalentes que las cepas típicas de ECEP, tanto en los países desarrollados como en los que están en vías de desarrollo, incluso en los casos de diarrea persistente. La determinación de cuáles de estas heterogéneas cepas son patógenos verdaderos sigue siendo un trabajo en progreso. En el GEMS, las cepas de ECEP típicas fueron los principales patógenos asociados al aumento del riesgo de mortalidad, particularmente en lactantes africanos.

Los serogrupos clásicos de ECEP incluyen cepas de 12 serogrupos O: O26, O55, O111, O114, O119, O125, O126, O127, O128, O142 y O158. Sin embargo, diversas cepas de *E. coli*, definidas como ECEP por la presencia del gen de intimina, pertenecen a los serogrupos no clásicos de ECEP, especialmente las cepas atípicas.

### ESCHERICHIA COLI PRODUCTOR DE TOXINA SHIGA

Los microorganismos ECTS causan un espectro amplio de enfermedades. Las infecciones por ECTS pueden ser asintomáticas. Los pacientes con síntomas intestinales pueden tener una diarrea leve o colitis hemorrágica grave. La enfermedad por ECTS se caracteriza por dolor abdominal con diarrea que inicialmente es acuosa, pero que en pocos días se puede teñir de sangre. La baja frecuencia de fiebre diferencia a la enfermedad por ECTS de otras de presentación similar producida por *Shigella* o por ECEI. La mayor parte de los pacientes con ECTS se recuperan sin sufrir complicaciones. Sin embargo, un 5-10% de los niños con colitis hemorrágica por ECTS desarrolla complicaciones sistémicas en unos días, como el **síndrome hemolítico-urémico** (SHU), caracterizado por insuficiencia renal aguda, trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática (v. cap. 538). La enfermedad grave se da con mayor frecuencia en niños de 6 meses a 10 años. Los niños pequeños infectados por ECTS que presentan diarrea hemorrágica y leucocitosis neutrofilica en las fases tempranas de la diarrea tienen riesgo de progresión

a SHU. Los ancianos también pueden desarrollar un SHU o una púrpura trombocitopénica trombótica.

Los microorganismos ECTS se transmiten de persona a persona (p. ej., en familias y guarderías), así como a través del agua o de los alimentos; la ingesta de un pequeño número de estos microorganismos es suficiente para producir la enfermedad con algunas cepas. Las hamburguesas poco cocinadas son una fuente frecuente de brotes de origen alimentario, aunque muchos otros alimentos, entre los que se incluyen la sidra de manzana, la lechuga, las espinacas, la mayonesa, el salami, las salchichas secas fermentadas y los productos lácteos no pasteurizados, también se han visto implicados en la transmisión de ECTS.

ECTS afecta al colon de modo muy intenso. Estos microorganismos se adhieren a las células intestinales; la mayoría de las cepas que afectan al ser humano producen lesiones de unión y borrado como las vistas con ECEP y contienen genes relacionados (p. ej., *intimin*, *Tir*, *EspA-D*). Al contrario que ECEP, ECTS produce **toxinas Shiga** (Stx; antes denominadas verotoxinas y toxinas parecidas a las de *Shigella* [*Shiga-like*]) como factores de virulencia. Hay dos familias principales de toxina Shiga, Stx1 y Stx2, con múltiples subtipos identificados por letras (p. ej., Stx2a, Stx2c). Algunos ECTS producen solo la Stx1 y otros solo Stx2, pero muchos ECTS tienen genes para varias toxinas. La Stx1 es prácticamente idéntica a la toxina Shiga, la exotoxina inhibidora de la síntesis proteica producida por el serotipo 1 de *Shigella dysenteriae*, mientras que la Stx2 y sus variedades están relacionadas de modo más distante con la toxina Shiga, aunque comparten secuencias conservadas con ella.

Estas toxinas Shiga se componen de una única subunidad A unida por enlaces no covalentes a un pentámero compuesto de subunidades B idénticas. Las subunidades B se unen a la globotriaosilceramida (Gb3), un receptor glucoesfingolípido de la célula huésped. La subunidad A se capta mediante un mecanismo de endocitosis. La toxina se dirige contra el ARNr 28S, que es depurado por la toxina en un residuo específico de adenina, lo que provoca la interrupción de la síntesis de proteínas y la muerte de las células afectadas. Estas toxinas se transportan en bacteriófagos que son normalmente inactivos (lisogénicos) en el cromosoma bacteriano; cuando se induce la replicación de los fagos (p. ej., por el estrés provocado por muchos antibióticos), provocan la lisis de la bacteria y la liberación de grandes cantidades de toxina. La traslocación de las toxinas a través del epitelio intestinal hacia la circulación sistémica provoca daño de las células endoteliales vasculares induciendo la activación de la cascada de la coagulación, la formación de microtrombos, hemólisis intravascular e isquemia.

La evolución clínica de la infección por ECTS depende de la combinación de la unión epitelial específica de cada cepa y de la toxina. La familia de toxinas Stx2 se asocia con un mayor riesgo de SHU. Las cepas que fabrican solamente Stx1 causan con frecuencia solo diarrea acuosa, y rara vez se asocian con el SHU.

Los serotipos más frecuentes de ECTS son *E. coli* O157:H7, *E. coli* O111:NM y *E. coli* O26:H11, aunque se han descrito varios cientos más. *E. coli* O157:H7 es el serotipo más virulento y el que con más frecuencia se asocia a SHU; sin embargo, otros serotipos distintos a O157 también pueden producir esta enfermedad.

### **ESCHERICHIA COLI ENTEROAGREGANTE**

Los microorganismos ECEA se asocian a 1) diarrea aguda y persistente en los países en vías de desarrollo, sobre todo en niños menores de 2 años y en niños desnutridos; 2) diarrea aguda y persistente en adultos y niños infectados por el VIH, y 3) diarrea del viajero aguda; los microorganismos ECEA son la segunda causa más frecuente de diarrea del viajero aguda después de ECET. La enfermedad típica producida por ECEA cursa con diarrea secretora acuosa y mucoides, febrícula y ausencia o escasa frecuencia de vómitos. La diarrea acuosa puede persistir durante más de 14 días. En algunos estudios, muchos pacientes presentan heces sanguinolentas, lo que indica que los microorganismos ECEA no pueden ser excluidos a partir de las características de las heces. Las cepas de ECEA se asocian con retraso del crecimiento y desnutrición en lactantes en los países en vías de desarrollo.

Los microorganismos ECEA forman una bioplásmida característica sobre la capa mucosa intestinal e inducen el acortamiento de las microvellosidades, con presencia de necrosis hemorrágica y respuestas inflamatorias. El modelo propuesto de patogenia de ECEA consta de tres etapas: la adherencia a la mucosa intestinal por medio de las fimbrias de adherencia agregante o adhesinas relacionadas al aumento de producción de moco y la producción de toxinas y de una respuesta inflamatoria que culmina en la lesión de la mucosa y la secreción intestinal. La diarrea producida por ECEA es principalmente secretora. La respuesta inflamatoria intestinal (aumento de lactoferrina, IL-8 e IL-1 $\beta$  fecales) puede deberse a desnutrición y a alteraciones del crecimiento.

Las cepas de ECEA se reconocen por la adherencia a las células Hep-2 en un patrón agregante, parecido a ladrillos apilados, denominado *adherencia agregante* (AA). Entre los factores de virulencia de los microorganismos

ECEA se incluyen las fimbrias AA (FAA-I, II y III), que confieren el fenotipo AA. Algunas cepas producen toxinas, como la enterotoxina de codificación plasmídica EAST1 (codificada por *astA*), homóloga de la toxina TE de los microorganismos ECET; una toxina autotransportadora denominada *Pet*; otras toxinas SPATE y la enterotoxina de codificación cromosómica ShET1 (codificada por *setA* y *setB*). Otros factores de virulencia son proteínas de la membrana externa y proteínas secretadas, como la dispersina (*aap*) y el complejo transportador de la dispersina (aatPABCD). ECEA es un grupo heterogéneo de *E. coli*. Los criterios diagnósticos originales (patrón de adherencia a las células Hep-2) han identificado muchas cepas que probablemente no sean verdaderos patógenos; los criterios genéticos parecen ser más fiables para identificar los verdaderos patógenos. Un activador transcripcional denominado AggR controla la expresión de factores de virulencia plasmídicos y cromosómicos. La identificación de AggR parece identificar de modo fiable las cepas de ECEA patogénicas (ECEA «típico»). Las cepas de ECEA que expresan *aggR* portadoras de uno de los genes *aap*, *astA* y *setA* tienen una asociación significativa con la diarrea, al contrario que los aislados de ECEA, que carecen de estos genes. Aparte de AAF y AggR, hay una gran diversidad genómica en las cepas de ECEA, con la correspondiente heterogeneidad en la virulencia. Las cepas ECEA pertenecen a múltiples serogrupos, como O3, O7, O15, O44, O77, O86, O126 y O127.

### **ESCHERICHIA COLI DIFUSAMENTE ADHERENTE**

Aunque se ha puesto en duda la consideración de los microorganismos ECDA como verdaderos patógenos, múltiples estudios, tanto en países desarrollados como en países en vías de desarrollo, han asociado estos microorganismos con diarrea, sobre todo en niños después del primer o segundo año de vida. Las cepas de ECDA aisladas de niños y adultos parecen representar dos poblaciones bacterianas diferentes. La **susceptibilidad dependiente de la edad** puede explicar las discrepancias entre los estudios epidemiológicos en la diarrea, o estas pueden deberse al uso de métodos de detección inadecuados. Los datos sugieren que estos microorganismos causan también diarrea del viajero en adultos. ECDA produce diarrea acuosa aguda que no suele ser disintética, pero que con frecuencia es prolongada.

Las cepas de ECDA producen adherencia difusa en células epiteliales cultivadas. Expresan fimbrias de superficie (denominadas F1845) que son responsables del fenotipo de **adherencia difusa** en una cepa prototípica. Estas fimbrias son homólogas de miembros de la familia de adhesinas Afa/Dr, que se identifican por la hibridación con una sonda específica, *daaC*, común a operones que codifican las adhesiones Afa/Dr. Una supuesta segunda adhesina asociada con el fenotipo de patrón de adherencia difusa es una proteína de la membrana externa, denominada AIDA-I. La contribución de otros posibles efectores (*icuA*, *fimH*, *afa*, *agg-3A*, *pap*, *asta*, *shTE1*) a la virulencia todavía está investigándose. El único factor segregado documentado que se asocia a infección por ECDA es el autotransportador serina-proteasa de citotoxina Sat de Enterobacteriaceae (SPATE). Las bacterias que expresan adhesinas Afa/Dr interactúan con receptores de la membrana, incluido el factor acelerador de la descomposición (DAF). Entre las lesiones estructurales y funcionales inducidas por ECDA se incluyen la pérdida de microvellosidades y la disminución en la expresión y las actividades enzimáticas de las proteínas funcionales asociadas al borde en cepillo. Los aislados de ECDA Afa/Dr producen una toxina autotransportadora secretada que induce una acusada acumulación de líquido en el intestino. Las cepas de ECDA habitualmente inducen la producción de IL-8 *in vitro*. Los serogrupos asociados con las cepas de ECDA están peor definidos que los de otros *E. coli* diarréogenicos.

### **ESCHERICHIA COLI ENTEROAGREGANTE HEMORRÁGICO**

En 2011 comenzó en Alemania un brote masivo de una cepa poco habitual, O104:H4, de *E. coli* diarréogenico. Finalmente enfermaron más de 4.000 personas con colitis hemorrágica; el brote afectó principalmente a adultos (se identificaron menos de 100 niños enfermos). Más de 800 personas presentaron SHU y más de 50 de ellas murieron. El análisis genómico sugirió que la cepa responsable del brote estaba relacionada con ECEA y que había adquirido un bacteriófago lambdaide con genes productores de toxina Shiga Stx2a. Por tanto, era un patógeno **híbrido** con los mecanismos de colonización similares a los de una cepa de ECEA típica y la producción de una toxina típica de una cepa de ECTS. La cepa de este brote tiene Pic en el cromosoma y un plásmido similar a pAA que codifica AAF, AggR, Pet, ShET1 y la dispersina. Un segundo plásmido de virulencia codifica la resistencia a múltiples antibióticos. La elevada morbilidad y mortalidad asociadas a esta cepa pueden reflejar la adhesión más sólida de ECEA en comparación con la de ECTS, lo que permite que se transfiera más Stx a las células diana. Las denominaciones alternativas para esta cepa son ***E. coli* enteroagregante hemorrágico** y **ECEA productor de toxina Shiga**. No está claro que la producción de toxina Shiga por un ECEA justifique una clasificación distinta.

Se consideró que los microorganismos con los genes de la toxina Shiga sobre un trasfondo de ECEP eran un grupo separado (denominado ECTS, ECEH o *E. coli* productor de verotoxina) antes de que estuviera clara la importancia relativa de los diversos genes. Como se ha señalado antes, las cepas de ECEP constituyen un grupo heterogéneo en sí mismas. El problema importante no es la nomenclatura, sino el concepto de que los genes de virulencia pueden desplazarse entre *E. coli* y pueden surgir nuevas variantes.

## DIAGNÓSTICO

Los signos clínicos de la enfermedad pocas veces son lo suficientemente característicos como para establecer el diagnóstico con seguridad exclusivamente a partir de la clínica, y los estudios de laboratorio habituales, como los hemogramas, rara vez son eficaces en el diagnóstico. Los métodos prácticos no dependientes del ADN para el diagnóstico de rutina de *E. coli* diarréogenico se han desarrollado sobre todo para ECTS. Se puede pensar que se trata de un serotipo O157:H7 cuando se aísla *E. coli* no fermentador de sorbitol en el medio MacConkey-sorbitol; la aglutinación en látex confirma que el microorganismo contiene LPS O157. Otros microorganismos ECTS pueden detectarse en los laboratorios hospitalarios convencionales mediante el uso de inmunoanálisis enzimáticos comerciales o de aglutinación en látex para detectar las toxinas Shiga, aunque la sensibilidad variable de los inmunoanálisis comerciales ha limitado su valor.

Aunque algunos ECTS (cepas O157:H7) se pueden detectar con las pruebas microbiológicas habituales utilizando medios selectivos y antisueros adecuados, el diagnóstico de otras infecciones por *E. coli* diarréogenico suele establecerse a partir del cultivo tisular (p. ej., ensayos de células HEp-2 para ECEP, ECEA y ECDA) o por identificación de factores de virulencia específicos de la bacteria mediante detección fenotípica (p. ej., para toxinas) o genotípica. Se puede utilizar la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) multiplex, en tiempo real o convencional, para el diagnóstico de presunción de colonias aisladas de *E. coli*. Los genes utilizados habitualmente para la PCR diagnóstica son *lt* y *st* para ECET; *IpaH* o *iaL* para ECEI; *eae* y *bfpA* para ECEP; *eae*, *Stx1* y *Stx2* para ECTS; *AggR* o el plásmido AA para ECEA; y *daaC* o *daaD* para ECDA. Las pruebas comercializadas, como el FilmArray Gastrointestinal Panel y el Eurofins Diatherix Panel, detectan marcadores genéticos para ECEP, ECEA, ECET, ECTS y ECEI entre otros genes patogénicos, directamente desde muestras fecales y en pocas horas.

La serotipificación no permite la identificación definitiva de los patotipos (excepto en algunos casos, como O157:H7), porque cada patotípico contiene muchos serotipos, y algunos serotipos pueden pertenecer a más de un patotípico. En consecuencia, no se debe utilizar sistemáticamente la serotipificación para la identificación de *E. coli* diarréogenico en los laboratorios clínicos (p. ej., para diagnosticar ECEP en la diarrea del lactante), excepto durante la investigación de un brote.

Otros datos de laboratorio son, en el mejor de los casos, indicadores *inespecíficos* de la etiología. El hallazgo de leucocitos fecales es frecuente en las infecciones por ECEI y se puede detectar en ocasiones con otros *E. coli* diarréogenicos. En las infecciones por ECEI y ECTS puede encontrarse una leucocitosis con desviación izquierda. La determinación de la concentración sanguínea de *Stx2* al comienzo del periodo posterior a la diarrea hemorrágica puede ser útil para identificar a los niños con riesgo de SHU; sin embargo, se debe evaluar mejor este método. La lactoferrina, la IL-8 y la IL-1 $\beta$  fecales pueden emplearse como marcadores de la inflamación. Las alteraciones electrolíticas son inespecíficas; tan solo reflejan la pérdida de líquidos.

## TRATAMIENTO

*La piedra angular del tratamiento es una reposición hidroelectrolítica adecuada.* En general, el tratamiento debe incluir la reposición oral y el mantenimiento con soluciones de rehidratación, como las especificadas por la Organización Mundial de la Salud. Las soluciones de rehidratación oral de fácil accesibilidad son alternativas aceptables. Despues de la realimentación, es adecuado continuar la suplementación con líquidos de rehidratación oral para evitar la recidiva de la deshidratación. Se debe fomentar la vuelta temprana a la alimentación (unas 6-8 horas después de haber iniciado la rehidratación) mediante lactancia materna, biberón en los lactantes o alimentos sólidos. La suspensión prolongada de una alimentación normal conduce con frecuencia a diarrea crónica y a desnutrición. Si el niño está desnutrido, se debe administrar zinc oral para acelerar la recuperación y disminuir el riesgo de futuros episodios de diarrea.

El tratamiento antibiótico específico en las infecciones por *E. coli* diarréogenico ha mejorado con el uso de paneles de diagnóstico molecular rápido en muestras fecales, pero sigue siendo problemática la imprevisibilidad de la sensibilidad a los antibióticos. El tratamiento es complicado, porque con frecuencia estos microorganismos son multirresistentes a los antibióticos debido a la exposición previa a un tratamiento antibiótico inapropiado. Múltiples estudios en países en vías de desarrollo han observado cepas de

*E. coli* diarréogenicas que son comúnmente resistentes a antibióticos como la trimetoprima-sulfametoaxazol (TMP-SMX) y la ampicilina (60-70%). La mayor parte de los datos proceden de series de casos o de estudios clínicos sobre la diarrea del viajero. Las cepas de ECET responden a antimicrobianos como la TMP-SMX, en caso de ser sensibles a dicho fármaco. Los casos de ECET de estudios sobre diarrea del viajero responden al ciprofloxacino, la azitromicina y la rifamixina. Sin embargo, quitando el caso de un niño que haya vuelto recientemente de un viaje en un país en vías de desarrollo, rara vez es apropiado el tratamiento empírico de la *diarrea acuosa* grave con antibióticos.

En las regiones de bajos recursos donde no hay disponibilidad de paneles de diagnóstico molecular rápido, las infecciones por ECEI pueden recibir tratamiento antes de disponer de los resultados del cultivo, porque el profesional clínico sospecha la shigelosis y comienza el tratamiento empírico. Si los microorganismos son sensibles, la TMP-SMX representa una opción adecuada. Aunque el tratamiento de la infección por ECEP con TMP-SMX por vía intravenosa u oral durante 5 días es eficaz para acelerar la resolución, la ausencia de una prueba de diagnóstico rápido en las regiones de bajos recursos dificulta la toma de decisiones terapéuticas. El ciprofloxacino o la rifamixina son útiles en la diarrea del viajero producida por ECEA, pero los datos en la edad pediátrica son escasos. No se ha definido el tratamiento específico de las infecciones por ECDA.

Los microorganismos ECTS representan un dilema terapéutico especialmente difícil; muchos antibióticos pueden inducir estrés bacteriano, la producción de toxinas y la lisis bacteriana mediada por fagos, con liberación de toxinas. Los datos actuales sugieren que no deberían administrarse antibióticos para la infección por ECTS, porque incrementan el riesgo de SHU (v. cap. 538). En los lugares con diagnóstico molecular rápido, un retraso en la administración de antibióticos rara vez tiene consecuencias y puede permitir al profesional clínico recomendar con más confianza o excluir los antibióticos.

## PREVENCIÓN

En los países en vías de desarrollo, es probable que la mejor prevención de la enfermedad causada por *E. coli* diarréogenico pediátrico consista en el mantenimiento prolongado de la lactancia materna, prestando una especial atención a la higiene personal y al mantenimiento de unas correctas medidas en la manipulación del agua y de los alimentos. Las medidas de protección de los viajeros a dichos países comprenden el lavado de manos y el consumo solo de agua procesada, bebidas embotelladas, pan, zumos de frutas, frutas que puedan ser peladas o alimentos cocidos.

La profilaxis antibiótica ha demostrado ser eficaz en los viajeros adultos, pero no ha sido estudiada en los niños, por lo que no se recomienda. Las medidas de salud pública, como la eliminación de las aguas residuales y las prácticas de manipulación de los alimentos, han contribuido a que las infecciones debidas a patógenos que requieran un gran inóculo para producir la enfermedad sean relativamente infrecuentes en los países industrializados. Los brotes epidémicos de origen alimentario debidos a infecciones por ECTS representan un problema para el que aún no se ha encontrado una solución adecuada. Durante los brotes hospitalarios ocasionales de infecciones por ECEP puede ser esencial la adopción de medidas como el aislamiento entérico de los pacientes y el agrupamiento de los que están infectados.

La inmunidad protectora frente a *E. coli* diarréogenico es un área de investigación, y en la actualidad no se dispone de vacunas para su uso clínico en niños. Existen múltiples vacunas candidatas, basadas en las toxinas bacterianas o en los factores de colonización, que son prometedores para la prevención de ECET en viajeros adultos, aunque la protección a largo plazo con estas vacunas no ha sido óptima, particularmente en niños.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 228

Córera

Anna Lena Lopez

El cólera es una enfermedad diarréica que produce deshidratación y puede conducir rápidamente a la muerte si no se inicia de modo inmediato un tratamiento apropiado. A nivel mundial, 1.300 millones de personas están en riesgo de contraer cólera, lo que ofrece una estimación anual de 1 a 4 millones de casos y 95.000 muertes. El cólera es una de las enfermedades

que más propensión tiene a producir brotes, y las epidemias actuales en Yemen y Haití son una muestra de cómo el cólera y potencialmente otras enfermedades infecciosas pueden resurgir fácilmente en áreas que se habían mantenido libres de enfermedad, tras un desastre natural o por conflictos.

## ETIOLOGÍA

La enfermedad está causada por *Vibrio cholerae*, un bacilo gramnegativo en forma de coma subdividido en serogrupos por su antígeno somático O. De los más de 200 serogrupos, solo el O1 y el O139 se han asociado con epidemias, aunque algunas cepas distintas a O1 y O139 (p. ej., O75 y O141) son patogénicas y pueden causar pequeños brotes. Hay un antígeno flagelar H, pero no se utiliza para la identificación de las especies. El serogruppo O1 se divide en los biotipos clásico y El Tor, según las características bioquímicas. Desde el cambio de siglo, solo se ha notificado el serogruppo O1 El Tor. En todo el mundo se han notificado híbridos y variantes de *V. cholerae* O1 El Tor con los genes clásicos. Estas cepas híbridas y variantes se han asociado a una enfermedad más grave.

Cada biotipo puede subdividirse, además, en los serotipos Inaba, Ogawa e Hikojima, según los determinantes antigenicos del antígeno O. Las cepas **Inaba** tienen determinantes antigenicos A y C, mientras que las cepas **Ogawa** tienen determinantes antigenicos A y B. Las cepas **Hikojima** producen los tres determinantes antigenicos, pero son inestables e infrecuentes. Estudios recientes han revelado cambios en los serotipos como resultado de procesos de selección no identificados.

## EPIDEMIOLOGÍA

Las primeras seis pandemias de cólera se originaron en el subcontinente indio y fueron causadas por *V. cholerae* O1 clásico. La séptima pandemia es la más extensa de todas y está causada por *V. cholerae* O1 El Tor. Comenzó en 1961 en Sulawesi, Indonesia, y se ha diseminado al subcontinente indio, el sureste asiático, África, Oceanía, Europa meridional y el continente americano. En 1991, *V. cholerae* O1 El Tor apareció por vez primera vez en Perú antes de diseminarse rápidamente por el continente americano. El cólera se vuelve **endémico** en algunas áreas después de haber sufrido brotes, cuando se desarrolla inmunidad en un gran segmento de la población después de una exposición recurrente. En la actualidad, la enfermedad es endémica en África, en Asia y en Haití.

En 1992 se identificó en India y Bangladesh el primer *V. cholerae* no O1 que dio lugar a una epidemia, y recibió la denominación de *V. cholerae* O139. De 1992 a 1994 este microorganismo sustituyó al O1 como la causa predominante de cólera en el sureste asiático, pero desde entonces se ha convertido en agente etiológico infrecuente.

Las cepas El Tor híbridas fueron identificadas por vez primera en Bangladesh. En 2004, durante una inspección de rutina en Mozambique, se identificaron aislados de *V. cholerae* O1 El Tor portadores de los genes clásicos. Desde entonces se han notificado cepas El Tor híbridas y variantes en otras partes de Asia y de África, y han causado brotes en India y Vietnam. Aunque ha desaparecido virtualmente el biotipo clásico, sus genes permanecen en el biotipo El Tor. La cepa que circula actualmente en Haití está estrechamente relacionada con la cepa del sur de Asia.

Los seres humanos son los únicos huéspedes conocidos, pero hay *V. cholerae* de vida libre y asociado al plancton en el ambiente marino. El microorganismo prospera mejor en agua moderadamente salada, pero puede sobrevivir en ríos y agua dulce si los niveles de nutrientes son altos, como sucede cuando hay contaminación orgánica como las heces humanas. Se ha formulado la hipótesis de que la formación de una biopelícula en superficies abiotícas y la capacidad para pasar a un estado viable pero no cultivable podrían ser factores que permitirían a *V. cholerae* persistir en el ambiente. La temperatura, el pH, el contenido de clorofila, la presencia de compuestos de hierro y quitina en la superficie del mar y las condiciones climáticas como la cantidad de agua de lluvia y el aumento del nivel del mar son, todos ellos, factores medioambientales importantes que influyen en la supervivencia de *V. cholerae* en el ambiente y en la expresión de la toxina colérica, importante determinante de virulencia.

El consumo de **agua contaminada** y la ingesta de **marisco poco cocinado** son los principales modos de transmisión; este último es el observado con mayor frecuencia en los países desarrollados. En las áreas en las que el cólera es endémico, la incidencia es máxima en niños menores de 2 años; sin embargo, las epidemias habitualmente afectan a todos los grupos de edad. Las personas con el grupo sanguíneo O, disminución de la acidez gástrica, desnutrición, estado de inmunodepresión y ausencia de inmunidad intestinal local (exposición previa por infección o vacunación) tienen mayor riesgo de desarrollar la enfermedad grave. Los contactos domiciliarios de pacientes infectados por el cólera tienen mayor riesgo de padecer la enfermedad, pues las heces de los pacientes infectados contienen altas concentraciones de *V. cholerae*. Además, cuando se eliminan microorganismos de *V. cholerae*,

entran en un estado hiperinfeccioso, de manera que hace falta una dosis infectante 10-100 veces menor que para los microorganismos que no han sido eliminados por seres humanos.

## PATOGENIA

Se requieren grandes inóculos (más de  $10^8$  unidades formadoras de colonias [UFC]) para que se dé un cuadro de cólera grave; sin embargo, en el caso de las personas con alteración de la barrera gástrica, esta dosis requerida es mucho menor ( $10^5$  UFC). Después de la ingesta de *V. cholerae* a partir del entorno, se producen varios cambios en los vibrios mientras atraviesan el intestino humano: aumento de la expresión de los genes requeridos para la adquisición de nutrientes, disminución de la respuesta quimiotáctica y expresión de factores de motilidad. En conjunto, estos cambios permiten que los vibrios alcancen un estado hiperinfeccioso, lo que lleva a que sean necesarias menores dosis infecciosas en personas infectadas de modo secundario. Esta hiperinfectividad puede continuar en las 5-24 horas tras su excreción y se piensa que es la vía predominante de transmisión persona-perso durante las epidemias.

Si los vibrios sobreviven a la acidez gástrica, colonizan el intestino delgado por diversos factores, como los *pili* corregulados con la toxina y la motilidad, lo que lleva a una eficiente liberación de la toxina del cólera (fig. 228.1). La toxina colérica consta de cinco subunidades B de unión y de una subunidad A activa. Las subunidades B son responsables de la unión a receptores del gangliósido GM<sub>1</sub> localizados en las células epiteliales del intestino delgado. Después de la unión, la subunidad A es liberada al interior de la célula, donde estimula la adenilato ciclase e inicia una cascada de reacciones. Un aumento en el monofosfato cíclico de adenosina lleva a un aumento de la secreción de cloruro por las células de las criptas, lo que, a su vez, produce una inhibición de la absorción de calcio y de cloruro por parte de las microvellosidades. Estas reacciones llevan, en último término, a una pérdida masiva de líquido isotónico rico en electrolitos en el intestino delgado, que supera la capacidad absorbiva del colon, por lo que tiene lugar una rápida deshidratación y una pérdida de electrolitos, como sodio, cloruro, bicarbonato y potasio. Se produce entonces acidosis metabólica e hipopotasemia.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los casos de cólera son leves o asintomáticos. En los individuos sintomáticos, aproximadamente un 20% desarrolla una importante **deshidratación** que puede conducir rápidamente a la muerte. Después de un período de incubación de 1-3 días (intervalo: de varias horas a 5 días), se produce **diarrea acuosa aguda y vómitos**. El comienzo puede ser abrupto, con diarrea acuosa profusa, pero algunos pacientes tienen un prólogo de anorexia y molestias abdominales, y las heces pueden ser inicialmente de color pardo. La diarrea puede progresar a una pérdida indolora de heces profusas en agua de arroz (con salpicaduras de moco) con un olor a pescado, que es la marca distintiva de la enfermedad (figs. 228.2 y 228.3). Al comienzo de la enfermedad suele haber vómitos con líquido acuoso transparente.

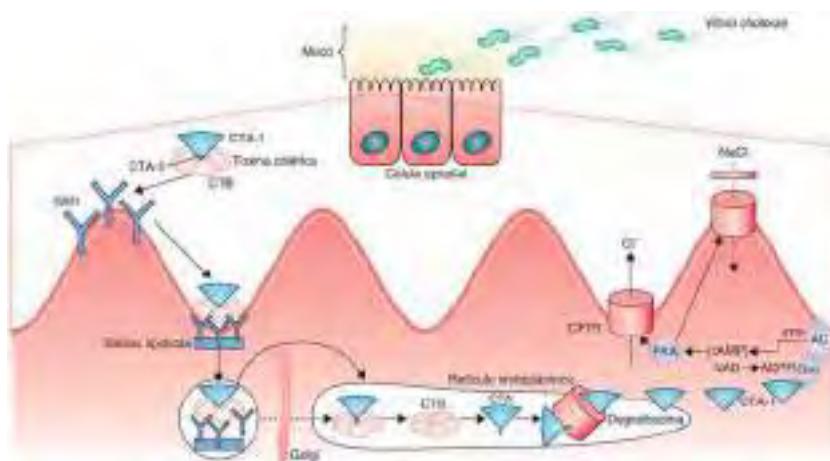
El **cólera grave**, la forma más grave de la enfermedad, se produce cuando tienen lugar pérdidas de 500-1.000 ml/h. Esta pérdida lleva a una deshidratación que se manifiesta por una disminución de la diuresis, fontanelas hundidas (en lactantes), ojos hundidos, ausencia de lágrimas, sequedad de la mucosa oral, piel de las manos y los pies arrugada (manos de lavandera), pérdida de la turgencia cutánea, pulso filiforme, taquicardia, hipotensión y colapso vascular (fig. 228.3). Los pacientes con acidosis metabólica pueden manifestar la típica respiración de Kussmaul. Aunque los pacientes pueden tener sed al principio y estar despiertos, rápidamente se produce una progresión a estado de obnubilación y de coma. Si las pérdidas de líquido no se corrigen rápidamente, puede producirse la muerte en pocas horas.

## PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Los hallazgos asociados con la deshidratación, como el aumento de la densidad de la orina y la hemoconcentración, son manifiestos. La **hipoglucemia** es un hallazgo común debido a la disminución de la ingesta de alimentos durante la enfermedad aguda. La potasemia puede ser inicialmente normal o incluso alta en presencia de acidosis metabólica; sin embargo, a medida que se corrige la acidosis, puede hacerse evidente una hipopotasemia. La acidosis metabólica debida a pérdida de bicarbonato es un hallazgo prominente en el cólera grave. Las concentraciones séricas de sodio y cloruro pueden ser normales o estar disminuidas, dependiendo de la gravedad de la enfermedad.

## DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En los niños con diarrea acuosa aguda acompañada de intensa deshidratación que residen en una zona en la que el cólera es endémico, o que hayan viajado recientemente a un área con cólera conocido, puede sospecharse la enfermedad a la espera de la confirmación de laboratorio. El cólera difiere de otras enfermedades diarreicas en que, con frecuencia, se produce en



**Fig. 228.1** Patogenia del cólera y acción de la toxina colérica. Tras la ingesta, *Vibrio cholerae* coloniza el intestino delgado y segregá toxina colérica, que tiene una estructura tipo «donut» con una subunidad A tóxica activa enzimática central (CTA-1 + CTA-2) asociada a una subunidad B pentamérica (CTB). Tras su unión a los receptores gangliósido GM<sub>1</sub> de las células epiteliales del intestino delgado, principalmente localizados en las balsas lípidicas de la superficie celular, la toxina sufre endocitosis y es transportada al degradosoma por el retículo endoplasmático (RE) mediante una vía retrógrada que, dependiendo del tipo de célula, puede o no implicar pasar por el aparato de Golgi. En el RE, la CTA se disocia de CTB, lo que permite que CTA-1 alcance el citosol al ser traslocada por la vía del degradosoma. En el citosol, las subunidades CTA-1 se vuelven a doblar rápidamente y se unen a la subunidad G<sub>s</sub>α de la adenilato ciclase (AC) en la membrana celular; al unirse, la CTA-1 difosfato de adenosina (ADP)-ribosila la subunidad G<sub>s</sub>α, lo que estimula la actividad AC, y esto produce un incremento de la concentración intracelular de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP), activación de la proteína cinasa A (PKA), fosforilación del regulador de la conducción transmembrana de fibrosis quística (CFTR), un canal mayor de cloro y una secreción extracelular de iones cloro (Cl<sup>-</sup>) y de agua. La secreción de Cl<sup>-</sup> (e ion bicarbonato) inducida por la toxina colérica es especialmente pronunciada en las células de las criptas intestinales, mientras que las altas concentraciones intracelulares de cAMP en las células vellosas inhiben la captación de cloruro sódico (NaCl) y agua. (Adaptada de Clemens J, Shin S, Sur D, et al: New-generation vaccines against cholera, Nat Rev Gastroenterol Hepatol 8:701-710, 2011; con autorización de Nature Publishing Group.)



**Fig. 228.2** Deposiciones en agua de arroz en un paciente con cólera. (Modificada de Harris JB, LaRocque RC, Qadri F: Cholera, Lancet 379:2466-2474, 2012.)



**Fig. 228.3** Niño tumbado en una camilla para cólera, con los signos típicos de deshidratación por la enfermedad. El paciente muestra los ojos hundidos, aspecto letárgico y escasa turgencia cutánea; no obstante, a los 2 días estaba sentado, alerta y comía con normalidad. (De Sack DA, Sack RB, Nair GB, et al: Cholera, Lancet 363:223-233, 2004.)

grandes brotes que afectan tanto a adultos como a niños. El tratamiento de la deshidratación debe comenzar tan pronto como sea posible. La diarrea debida a otras causas (p. ej., *Escherichia coli* enterotoxigenico o rotavirus) puede ser difícil de distinguir clínicamente del cólera. El aislamiento microbiológico de *V. cholerae* sigue siendo el patrón de referencia para el diagnóstico. Aunque no se requiere un diagnóstico definitivo para que se dé comienzo al tratamiento, la confirmación del laboratorio es necesaria para la vigilancia epidemiológica. Puede aislarse *V. cholerae* de las heces, los vomitos o las torundas rectales. Se pueden transportar las muestras en el medio de Cary-Blair si no pueden ser procesadas de modo inmediato. Se deben utilizar medios selectivos, como el agar de tiosulfato, citrato, sales biliares y sacarosa, que inhibe la flora normal. Dado que en la mayoría de los laboratorios de los países industrializados no se procede a cultivar de modo habitual *V. cholerae*, los profesionales clínicos deben requerir los cultivos apropiados en los casos con sospecha clínica.

El análisis de las heces pone de manifiesto unos pocos leucocitos y hemáties fecales, ya que el cólera no causa inflamación. Se puede utilizar la microscopía de campo oscuro para identificar rápidamente la motilidad

rápida típica en preparaciones en fresco de heces con aspecto de agua de arroz, que desaparece una vez que se añaden anticuerpos específicos frente a *V. cholerae* O1 u O139. En la actualidad se dispone de pruebas diagnósticas rápidas y se podrán utilizar en áreas con pocos medios de laboratorio, lo que permitirá la identificación temprana de los casos al inicio de un brote y facilitará una respuesta temprana. Se dispone de métodos de identificación molecular con empleo de la reacción en cadena de la polimerasa y sondas de ADN, pero no se utilizan con frecuencia en áreas en las que existe cólera.

### COMPLICACIONES

El retraso en el comienzo de la terapia de rehidratación o una rehidratación inadecuada lleva con frecuencia a complicaciones. Puede producirse insuficiencia renal debida a hipotensión prolongada. A menos que se aporte suplementación con potasio, la **hipopotasemia** puede llevar a nefropatía y necrosis miocárdica focal. La hipoglucemía es común en niños y puede llevar a convulsiones a menos que se corrija de modo apropiado.

### TRATAMIENTO

El pilar fundamental del tratamiento del cólera es la **rehidratación** (v. cap. 69). El tratamiento del paciente con cólera de modo eficaz y a su debido tiempo disminuye la mortalidad de modo considerable. Los niños con deshidratación leve o moderada pueden ser tratados con solución de rehidratación oral (SRO), a menos que el paciente esté en shock, obnubilado o tenga ileo intestinal. El vómito no constituye una contraindicación para la SRO. Los pacientes con una deshidratación importante requieren líquido intravenoso, idealmente con solución Ringer lactato. Cuando se disponga de ella, se debe utilizar una SRO con arroz durante la rehidratación, pues se ha demostrado que este líquido es superior a la SRO estándar en niños y adultos con cólera. Es preciso llevar a cabo una monitorización estrecha, en especial durante las primeras 24 horas de la enfermedad, cuando pueden eliminarse grandes cantidades de heces. Después de la rehidratación, es preciso volver a valorar a los pacientes cada 1-2 horas, o con mayor frecuencia en caso de que se esté produciendo una diarrea profusa. No se debe suspender la alimentación durante la diarrea. Se toleran mejor unas tomas de alimento frecuentes y pequeñas que unas tomas de alimento menos frecuentes de mayor cantidad.

Los **antibióticos** solo se deben administrar en los casos en los que haya deshidratación moderadamente grave o grave (tabla 228.1). En cuanto cesen los vómitos (por lo general 4-6 horas después del comienzo del tratamiento de rehidratación), se debe administrar un antibiótico al que *V. cholerae* sea sensible. Los antibióticos acortan la duración de la enfermedad, disminuyen la excreción fecal de vibrios, disminuyen el volumen de la diarrea y reducen las necesidades de líquido durante la rehidratación. Los antibióticos en dosis única aumentan el cumplimiento; la doxiciclina, el ciprofloxacino y la azitromicina son eficaces frente al cólera. Ha habido informes cada vez más frecuentes que señalan resistencia a las tetraciclinas, la trimetoprima-sulfametoaxazol y otros fármacos. Debido a la existencia de estas cepas con resistencia a múltiples fármacos, el tratamiento antibiótico se debe personalizar depen-

diendo de los resultados de sensibilidad de que se disponga en esa zona. Las guías de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2013 recomiendan cotrimoxazol (4 mg de trimetoprima/kg y 20 mg/kg de sulfametoaxazol dos veces al día) y cloranfenicol (20 mg/kg i.m. cada 6 horas durante 3 días) como alternativas. Una revisión sistemática reciente recomienda, sin embargo, usar una dosis única de azitromicina (20 mg/kg) debido a la amplia distribución de la resistencia. Las cefalosporinas y los aminoglucósidos no son clínicamente eficaces frente al cólera y, por tanto, no deben utilizarse, aunque las pruebas *in vitro* muestren que las cepas son sensibles.

**Debe administrarse zinc en cuanto cesen los vómitos.** La deficiencia de zinc es común en los niños en muchos países en vías de desarrollo. Se ha demostrado que los suplementos de zinc en los niños menores de 5 años acortan la duración de la diarrea y reducen los posteriores episodios de diarrea cuando se administran diariamente durante 14 días en el momento de la enfermedad. A los niños menores de 6 meses se les debe administrar diariamente 10 mg de zinc por vía oral durante 2 semanas, y a los niños mayores de 6 meses se les puede administrar 20 mg de zinc por vía oral diariamente.

### PREVENCIÓN

Los principales pilares del control del cólera son la mejora en la higiene personal, el acceso a un suministro seguro de agua y unas instalaciones sanitarias adecuadas. El tratamiento apropiado de los casos disminuye de modo sustancial la mortalidad a menos del 1%. Los viajeros procedentes de países desarrollados no tienen con frecuencia exposición previa al cólera y, por tanto, se hallan en riesgo de padecer la enfermedad. Los niños que viajen a regiones afectadas por el cólera deben evitar beber agua potencialmente contaminada y comer alimentos de alto riesgo, como pescado y marisco crudo o poco cocinado. En ningún país o territorio se requiere vacunación frente al cólera como condición para entrar.

En 2016, se aprobó una vacuna oral viva, CVD 103 Hg-R (Vaxchora, PaxVax) en EE.UU., para su uso en adultos de 18-64 años que viajen a áreas afectadas por el cólera.

Alarmada por la creciente prevalencia del cólera, en 2011, la Asamblea Mundial de la Salud recomendó el uso de vacunas orales para complementar las iniciativas ya existentes de mejora de las condiciones del agua, el saneamiento y la higiene para su control. La OMS no recomienda las vacunas parenterales contra el cólera de generaciones anteriores, por la escasa protección que confieren y por su mayor reactogenicidad. Las vacunas orales contra el cólera son seguras, producen protección durante aproximadamente 2-5 años y confieren una protección de grupo moderada. Actualmente se dispone de tres vacunas orales contra el cólera en el ámbito internacional que están reconocidas por la OMS (tabla 228.2). En más de 60 países, incluida la Unión Europea, se dispone de una vacuna aprobada internacionalmente de administración oral frente al cólera de células enteras destruidas con subunidad B recombinante (Dukoral, Crucell). Proporciona protección frente al cólera en áreas endémicas y protección cruzada frente a ciertas cepas de *E. coli* enterotoxigeno. Las otras dos vacunas (Shanchol, Shantha

Tabla 228.1 Antimicrobianos recomendados para el cólera\*

ORGANISMO QUE HACE LA RECOMENDACIÓN	ANTIBIÓTICO DE ELECCIÓN	ALTERNATIVA
OMS <sup>†</sup> (se recomiendan los antibióticos en los casos con deshidratación grave)	<b>Adultos</b> Doxiciclina, 300 mg en dosis única por vía oral (v.o.) o Tetraciclina, 500 mg 4 veces/día × 3 días v.o. <b>Niños</b> Tetraciclina, 12,5 mg/kg/dosis 4 veces/día × 3 días (hasta 500 mg por dosis × 3 días) v.o.	<b>Adultos</b> Eritromicina, 250 mg 4 veces/día × 3 días v.o.  <b>Niños</b> Eritromicina, 12,5 mg/kg/dosis 4 veces/día × 3 días (hasta 250 mg 4 veces/día × 3 días) v.o.
OPS <sup>‡</sup> (se recomiendan los antibióticos en los casos con deshidratación moderada o grave)	<b>Adultos</b> Doxiciclina, 300 mg v.o. en dosis única  <b>Niños</b> Eritromicina, 12,5 mg/kg/dosis 4 veces/día × 3 días (hasta 500 mg por dosis × 3 días) o Azitromicina, 20 mg/kg en dosis única (hasta 1 g)	<b>Adultos</b> Ciprofloxacino, 1 g v.o. en dosis única o Azitromicina, 1 g v.o. en dosis única (primera línea en mujeres embarazadas) <b>Niños</b> Ciprofloxacino, 20 mg/kg v.o. en dosis única o Doxiciclina, 2-4 mg/kg v.o. en dosis única

\*La selección del antibiótico se debe basar en los patrones de sensibilidad de las cepas de *Vibrio cholerae* O1 y O139 en la zona.

<sup>†</sup>Adaptada de World Health Organization: *The treatment of diarrhea: a manual for physicians and other senior health workers*, 4th revision, Geneva, 2005, World Health Organization.

<sup>‡</sup>Adaptada de Pan American Health Organization: *Recommendations for clinical management of cholera*, Washington, DC, 4 November 2010. Disponible en: [http://new.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_download&gid=10813&Itemid=1](http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=10813&Itemid=1).

**Tabla 228.2** Vacunas orales disponibles contra el cólera\*

NOMBRE COMERCIAL DE LA VACUNA	CONTENIDO	RÉGIMEN POSOLÓGICO
Dukoral (Crucell)	1 mg de subunidad B recombinante de la toxina del cólera más $2.5 \times 10^{10}$ UFC de las siguientes cepas de <i>V. cholerae</i> : El Tor Inaba muerta por formalina (Phil 6973) Inaba clásica muerta por calor (Cairo 48) Ogawa clásica muerta por calor (Cairo 50) Ogawa clásica muerta por formalina (Cairo 50)	Niños 2-6 años: 3 dosis, con intervalo de 1-6 semanas Adultos y niños >6 años: 2 dosis, con intervalo de 1-6 semanas
Shanchol (Shantha Biotech) Euvichol (Eubiologics)	<i>V. cholerae</i> O1: El Tor Inaba muerta por formalina 600 EU (Phil 6973) Inaba clásica muerta por calor 300 EU (Cairo 48) Ogawa clásica muerta por calor 300 EU (Cairo 50) Ogawa clásica muerta por formalina 300 EU (Cairo 50) <i>V. cholerae</i> O139-600 EU de la cepa 4260B muerta por formalina	Adultos y niños de $\geq 1$ año: 2 dosis separadas entre sí 2 semanas

\*Vacunas precalificadas por la OMS.

Biotech y Euvichol, Eubiologics) son variantes de la primera y contienen los antígenos O19 y O139 de *V. cholerae*, pero no contienen la subunidad B. Como no contienen la subunidad B, no hace falta un amortiguador para su administración, lo que reduce los costes y los recursos para su administración y facilita su aplicación.

Se ha dispuesto durante más de dos décadas de vacunas orales frente al cólera y, tras la declaración de la OMS, los países utilizan actualmente vacunas orales contra el cólera en campañas masivas de vacunación en las zonas en las que el cólera sigue siendo un problema importante. Actualmente se dispone de reservas de vacuna contra el cólera, establecidas por la OMS, y pueden acceder a ellas los países que se encuentran en riesgo, lo que complementa los esfuerzos para reducir las consecuencias del azote continuo que supone el cólera.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

forma de gaviota. Los microorganismos individuales suelen ser móviles y poseen un flagelo en uno o en ambos polos, dependiendo de las especies. Esta morfología permite que estas bacterias colonicen las superficies mucosas de los aparatos digestivo y respiratorio y que las atraviesen con un movimiento en espiral. La mayoría de los microorganismos *Campylobacter* son microaerófilos; en ocasiones son parcialmente anaerobios y son oxidasa-positivos. La mayoría se pueden transformar en formas coccoides en condiciones adversas, especialmente de oxidación.

## EPIDEMIOLOGÍA

En todo el mundo, la enteritis por *Campylobacter* es una importante causa de diarrea aguda. Los intentos de reducir la contaminación por *Campylobacter* y las prácticas seguras de manipulación han reducido la incidencia. Las infecciones por *Campylobacter* pueden transmitirse por los alimentos y el agua, y se deben, por lo general, a la ingesta de **aves** contaminadas (pollo o pavo) o **leche no pasteurizada**. Con menor frecuencia, se transmiten por el agua corriente, las mascotas del hogar (gatos, perros, hámsteres) y los animales de granja. Las infecciones son más frecuentes en zonas desfavorecidas; son prevalentes durante todo el año en las áreas tropicales y pueden mostrar picos estacionales en las regiones templadas (final de primavera, con un pico de incidencia a mediados del verano en la mayor parte de EE.UU. y un pico secundario de menor intensidad a finales de otoño). En los países industrializados, las infecciones por *Campylobacter* alcanzan un pico en la primera infancia y otro en adultos jóvenes (15-44 años). Este segundo pico no se ve en las infecciones por *Salmonella* y *Shigella*. En los países en desarrollo, son frecuentes las infecciones repetidas en la infancia, lo que lleva a mayor inmunidad y a baja incidencia de la enfermedad en la edad adulta. Se estima que cada año en EE.UU. se producen 2,5 millones de casos de infecciones por *Campylobacter*. La muerte es poco frecuente, con 50-150 notificaciones cada año. La revisión de las historias clínicas en los Países Bajos muestra que, en promedio, cada residente contrae una colonización asintomática por *Campylobacter* cada 2 años, con progresión a infección sintomática aproximadamente en el 1% de las personas colonizadas.

**La enfermedad transmitida por los alimentos** es la más frecuente, y se puede ver con el consumo de carne cruda o poco cocinada, así como por la contaminación cruzada por otros alimentos. Aunque los **pollos** son considerados la fuente clásica de *Campylobacter*, muchos alimentos para humanos de origen animal también pueden albergar *Campylobacter*, como los mariscos. Se ha relacionado a *C. coli* con el ganado porcino. Las aves tienen más probabilidad de estar muy contaminadas, mientras que las carnes rojas suelen tener menos microorganismos. Los productos lácteos no pasteurizados son también una fuente documentada. Además, una gran variedad de mascotas pueden transportar *Campylobacter*. Las moscas que viven en entornos contaminados pueden adquirir el microorganismo. Los microorganismos eliminados por los animales pueden contaminar las fuentes de agua. Los seres humanos pueden contraer la infección a través del agua, aunque con mucha menos frecuencia que por alimentos contaminados. La **transmisión de *Campylobacter* a través del aire** (por gotitas) se ha producido en trabajadores avícolas. El uso de antibióticos en piensos animales puede aumentar la prevalencia de cepas de *Campylobacter* resistentes a los antibióticos aisladas en seres humanos.

El ser humano se puede infectar por la exposición a tan solo 500 bacterias, aunque a menudo hace falta una dosis mayor ( $>9.000$  bacterias) para producir enfermedad. La eficacia del inóculo depende de factores del huésped, incluidos el estado inmunitario y la acidificación del estómago. *C. jejuni* y *C. coli* pueden transmitirse de persona a persona, por vía perinatal y en guar-

## Capítulo 229 *Campylobacter*

Ericka V. Hayes

*Campylobacter*, sobre todo *Campylobacter jejuni* y *Campylobacter coli*, se encuentra en todo el mundo y figura entre las causas más comunes de infecciones intestinales humanas. Las manifestaciones clínicas dependen de la edad y las enfermedades de base.

### ETIOLOGÍA

Hasta diciembre de 2014 se reconocían 18 especies y 6 subespecies de *Campylobacter*. La mayoría se han aislado en seres humanos y se considera que muchas son patogénicas. Las más importantes de ellas son *C. jejuni* y *C. coli*, que se cree que producen la mayoría de los casos de enteritis en seres humanos. Se han identificado más de 100 serotipos de *C. jejuni*. *C. jejuni* se ha subdividido en *C. jejuni* subespecie *jejuni* y *C. jejuni* subespecie *doulei*. Aunque *C. jejuni* subespecie *doulei* se ha aislado en seres humanos, es mucho menos frecuente, menos resistente y más difícil de aislar. En pacientes con diarrea se han aislado otras especies, como *Campylobacter fetus*, *Campylobacter lari* y *Campylobacter upsaliensis*, entre otras, aunque con mucha menos frecuencia (tabla 229.1). Las especies emergentes de *Campylobacter*, incluidas *C. concisus* y *C. ureolyticus*, se han considerado responsables de gastroenteritis aguda, enfermedad inflamatoria intestinal y peritonitis. Se han aislado otras especies de *Campylobacter* de muestras clínicas, pero su papel como patógenos no ha sido establecido.

Los microorganismos *Campylobacter* son bacilos gramnegativos, finos ( $0.2-0.84 \mu\text{m}$  de ancho y  $0.5-5.5 \mu\text{m}$  de largo), curvos, no formadores de esporas y, por lo general, con extremos afilados. Son más pequeños que la mayoría de los demás patógenos bacterianos intestinales y tienen una morfología variable, que incluye microorganismos cortos y con forma de coma o de S; o largos, con espirales múltiples y filamentosas, o bien con

**Tabla 229.1** Especies de *Campylobacter* que causan enfermedades en el ser humano

ESPECIE	ENFERMEDAD CLÍNICA EN EL SER HUMANO	FUENTES COMUNES
<i>C. jejuni</i>	Gastroenteritis, bacteriemia, síndrome de Guillain-Barré	Aves de corral, leche no pasteurizada, gatos, perros, vacas, cerdos, monos, agua
<i>C. coli</i>	Gastroenteritis, bacteriemia	Aves de corral, leche no pasteurizada, gatos, perros, vacas, cerdos, monos, ostras, agua
<i>C. fetus</i>	Bacteriemia, meningitis, endocarditis, aneurisma micótico, diarrea	Ovejas, vacas, pájaros, perros
<i>C. hyoilectinalis</i>	Diarrea, bacteriemia, proctitis	Cerdos, vacas, ciervos, hámsteres, leche no pasteurizada, ostras
<i>C. lari</i>	Diarrea, colitis, apendicitis, bacteriemia, ITU	Gaviotas, agua, aves de corral, vacas, perros, gatos, monos, ostras, mejillones
<i>C. upsaliensis</i>	Diarrea, bacteriemia, abscesos, enteritis, colitis, síndrome hemolítico-urémico	Gatos, perros, otras mascotas
<i>C. concisus</i>	Diarrea, gastritis, enteritis, periodontitis	Cavidad oral humana, perros
<i>C. sputorum</i>	Diarrea, úlceras de decúbito, abscesos, periodontitis	Cavidad oral humana, vacas, cerdos, perros
<i>C. rectus</i>	Periodontitis	
<i>C. mucosalis</i>	Enteritis	Cerdos, perros
<i>C. jejuni</i> subespecie <i>doylei</i>	Diarrea, colitis, apendicitis, bacteriemia, ITU	Cerdos
<i>C. curvus</i>	Gingivitis, absceso alveolar	Aves de corral, leche no pasteurizada, gatos, perros, vacas, cerdos, monos, agua, cavidad oral humana
<i>C. gracilis</i>	Abscesos de cabeza y cuello, abscesos abdominales, empiema	Perros
<i>C. cryoerophila</i>	Diarrea	Cerdos

ITU, infección del tracto urinario.

derías donde hay niños con pañales. Las personas infectadas con *C. jejuni* generalmente eliminan el microorganismo durante semanas, aunque puede prolongarse durante meses, y los niños tienden a eliminar el microorganismo durante más tiempo. El **lavado de manos** es fundamental para prevenir la propagación en estos entornos.

## PATOGENIA

La mayoría de los aislados de *Campylobacter* son sensibles al ácido y, por tanto, en teoría, deberían ser erradicados en el estómago. Por ello, los modelos de la patogenia de la enteritis por *C. jejuni* incluyen mecanismos para atravesar el estómago, adherirse a las células de la mucosa intestinal y comenzar la acumulación de líquido en la luz intestinal. Las condiciones del huésped asociadas con una disminución de la acidez gástrica, como el uso de inhibidores de la bomba de protones, y los alimentos capaces de proteger a los microorganismos en tránsito a través del estómago pueden permitir que *Campylobacter* alcance el intestino. Una vez allí, *Campylobacter* puede adherirse a las células de la mucosa intestinal e invadirlas gracias a su movilidad, que incluye el uso de flagelos, a proteínas de superficie (p. ej., PEB1 y CadF), a plásmidos de gran tamaño (p. ej., pVir), a adhesinas de superficie (p. ej., JlpA) y a factores quimiotácticos. La acumulación de líquido en la luz intestinal se asocia con daño directo de las células de la mucosa como consecuencia de la invasión bacteriana y, potencialmente, de una enterotoxina y otras citotoxinas. Además, *C. jejuni* tiene mecanismos que permiten atravesar la superficie mucosa. Los factores utilizados dependen de la especie.

Los microorganismos *Campylobacter* difieren de otros patógenos bacterianos entéricos en que tienen capacidades de glucosilación ligadas a N y a O. La glucosilación ligada a N se asocia con moléculas expresadas en la superficie bacteriana, y la glucosilación ligada a O parece limitada a los flagelos. Un emparejamiento erróneo por desplazamiento de hebras en los *loci* de glucosilación da lugar a estructuras de superficie modificadas antigenicamente diferentes. Se ha formulado la hipótesis de que la variación antigenica proporciona un mecanismo para la evasión inmunitaria.

*C. fetus* posee una proteína de la capa S de elevado peso molecular que le confiere un alto nivel de resistencia a la destrucción mediada por el suero y a la fagocitosis. Se cree que este factor es responsable de su propensión a producir bacteriemia. *C. jejuni* y *C. coli* son generalmente sensibles a la destrucción mediada por la acción del suero, pero existen variantes resistentes al suero. Se ha sugerido que estas variantes resistentes a la acción destructora del suero pueden ser más capaces de producir la disseminación sistémica.

Después de las infecciones por *Campylobacter* se puede producir **síndrome de Guillain-Barré, artritis reactiva y eritema nudoso**. Se piensa que estas complicaciones se deben a mimetismo molecular entre el tejido nervioso, articular y dérmico y los antígenos de superficie de *Campylobacter*. La mayoría de las infecciones por *Campylobacter* no producen com-

plicaciones inmunorreactivas, lo que indica que se requieren alteraciones del huésped y otros factores, además del mimetismo molecular, para que aparezcan estas complicaciones. Se ha sugerido que la ligera inflamación causada por *Campylobacter*, por debajo del umbral que puede detectarse por endoscopia, da lugar a interferencias en los nervios intestinales, lo que lleva a la aparición de síntomas.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hay diversas presentaciones clínicas de la infección por *Campylobacter*, dependiendo de factores del huésped como la edad, el estado de inmunocompetencia y las condiciones subyacentes. La mayoría de las veces, la infección se manifiesta como gastroenteritis, aunque también puede haber bacteriemia, infecciones neonatales y, en menos ocasiones, infecciones extraintestinales.

### Gastroenteritis aguda

La gastroenteritis aguda con diarrea se debe la mayoría de las veces a la infección por *C. jejuni* (90-95%) o *C. coli*, y pocas veces por *C. lari*, *C. hyoilectinalis* o *C. upsaliensis*. Las infecciones por *C. jejuni* y *C. coli* son indistinguibles clínicamente. El periodo de incubación medio es de 3 días (intervalo: 1-7 días). Un tercio de los pacientes sintomáticos pueden tener un pródromo que consta de fiebre, cefalea, mareo y mialgias; 1-3 días después presentan dolor abdominal cólico y deposiciones sueltas y acuosas o, menos frecuentemente, sanguinolentas y con moco. En los casos graves (aproximadamente el 15%), aparece sangre en las heces 2-4 días después del comienzo de los síntomas. Más del 50% de los niños pequeños puede tener sangre en las heces. Algunos pacientes no llegan a tener diarrea, sobre todo los niños de 6-15 años de edad. La fiebre puede ser la única manifestación inicialmente, y es más pronunciada en pacientes mayores de 1 año. En este grupo de edad, entre el 60 y el 90% también presenta dolor abdominal, la mayoría de las veces periumbilical, y que en ocasiones persiste después de que las heces vuelvan a ser normales. El dolor abdominal puede simular una apendicitis, una colitis o una invaginación intestinal. Las náuseas son frecuentes, y hasta el 25% de los adultos tiene vómitos. Estos tienden a ser más comunes cuanto más joven es el paciente y tienen su máxima frecuencia en lactantes. Las infecciones por especies diferentes a *C. jejuni* y *C. coli* pueden tener una presentación más leve.

La diarrea dura aproximadamente 7 días y se resuelve espontáneamente. La infección más leve puede durar tan solo 1-2 días; el 20-30% de los pacientes seguirá teniendo síntomas durante 2 semanas y el 5-10% están sintomáticos durante más de 2 semanas. Pueden producirse recurrencias en el 5-10% de los pacientes. Se han descrito casos de gastroenteritis por *Campylobacter* persistentes o recurrentes en pacientes inmunocompetentes, en pacientes con hipogammaglobulinemia (congénita o adquirida) y en pacientes con SIDA. La infección persistente se puede parecer a la **enfermedad inflamatoria intestinal** (EII) crónica; por tanto, también se debe descartar la infección por

*Campylobacter* cuando se considere el diagnóstico de EII. Hay algunos datos de que la infección por *Campylobacter* también puede ser el desencadenante de la aparición de la EII. La eliminación de microorganismos en las heces de los pacientes no tratados suele durar 2-3 semanas de media, con un intervalo que oscila entre algunos días y varios meses. La eliminación de microorganismos tiende a ser relativamente más prolongada en los niños pequeños. En los pacientes apendicectomizados durante una infección por *C. jejuni* se puede encontrar una apendicitis aguda, una linfadenitis mesentérica o una ileocolitis.

### Bacteriemia

Se ha visto bacteriemia transitoria en fases tempranas de la infección aguda en el 0,1-1% de los pacientes. Con excepción de la bacteriemia debida a *C. fetus*, la bacteriemia por *Campylobacter* se produce con mayor frecuencia en pacientes con enfermedades crónicas o con inmunodeficiencias, como el VIH; en personas con malnutrición; y en personas muy ancianas o muy jóvenes. También se ha descrito bacteriemia en pacientes sin enfermedades previas. La mayoría de los casos de bacteriemia son asintomáticos. *C. fetus* provoca bacteriemia en los adultos con o sin infección focal identificable, por lo general en el contexto de enfermedades de base como tumores malignos, inmunodeficiencia o diabetes mellitus. Cuando es sintomática, la bacteriemia por *C. jejuni* cursa con fiebre, cefalea, malestar general y dolor abdominal. En los casos de enfermedad prolongada, la fiebre intermitente o recidivante se asocia con diaforesis nocturna, escalofríos y pérdida de peso. Puede haber letargo y confusión, pero los signos focales neurológicos son infrecuentes en ausencia de una enfermedad cerebrovascular o una meningitis. Se puede encontrar una leucocitosis moderada con desviación izquierda. Se han descrito presentaciones variables, como bacteriemia transitoria asintomática, septicemia rápidamente mortal y bacteriemia prolongada de 8-13 semanas.

### Infecciones focales extraintestinales

Las infecciones focales causadas por *C. jejuni* son infrecuentes y se producen principalmente en recién nacidos o en pacientes inmunodeprimidos. Se han descrito infecciones en múltiples localizaciones, como meningitis, neumonía, tromboflebitis, pancreatitis, colecistitis, ileotiflitis, infección del tracto urinario, artritis, peritonitis, ileocectitis, pericarditis y endocarditis. *C. fetus* muestra predilección por el endotelio vascular, lo que da lugar a endocarditis, pericarditis, tromboflebitis y aneurismas micóticos. *C. hyoilealis* se ha relacionado con casos de proctitis, *C. upsaliensis* con abscesos de mama y *C. rectus* con periodontitis.

### Infecciones perinatales

La mayoría de las veces, las infecciones perinatales se contraen en el momento del parto de una madre infectada o que elimina *Campylobacter*. Las infecciones maternas por *C. fetus* y *C. jejuni* pueden cursar de manera asintomática y pueden culminar en un aborto, un recién nacido muerto, un parto prematuro o una infección neonatal con septicemia y meningitis. Las infecciones perinatales graves son poco frecuentes; la mayoría de las veces se deben a *C. fetus*, y raras veces a *C. jejuni*. La infección neonatal por *C. jejuni* se asocia con diarrea que puede ser sanguinolenta. También se ha descrito infección nosocomial en plantas de maternidad.

### DIAGNÓSTICO

La presentación clínica de la enteritis por *Campylobacter* es similar a la de la enteritis producida por otras bacterias patogénicas. En el diagnóstico diferencial se deben incluir *Shigella*, *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Yersinia enterocolitica*, *Aeromonas*, *Vibrio parahaemolyticus* y la amebiasis. En casi el 75% de los casos se observan leucocitos fecales y en el 50% de los casos se encuentra sangre en las heces (con mayor frecuencia en pacientes pediátricos). Se debe sospechar *Campylobacter* en pacientes con heces sanguinolentas, fiebre y dolor abdominal.

El diagnóstico de enteritis por *Campylobacter* se confirma, por lo general, tras la identificación del microorganismo en los cultivos de heces o de muestras rectales obtenidas con hisopo. El aislamiento es más probable con medios selectivos, como agar-CAMPY en condiciones microaerófilas (5-10% de oxígeno), con dióxido de carbono al 1-10% y con algo de hidrógeno. Algunas cepas de *C. jejuni* crecen mejor a 42 °C. El crecimiento en medios sólidos permite obtener colonias pequeñas (0,5-1 mm), ligeramente elevadas y lisas. Los microorganismos se pueden identificar en el estudio microscópico de las heces aproximadamente en el 50% de los casos de infección conocida por *Campylobacter*. La tinción de Gram es todavía menos sensible. El coprocultivo tiene una sensibilidad mayor del 90% y es el método diagnóstico estándar. La mayoría de las veces se detecta crecimiento visible en el coprocultivo en 1-2 días. El crecimiento visible en los hemocultivos a menudo no se observa hasta 5-14 días después de la inoculación.

El cultivo habitual puede ser adecuado para el aislamiento de *C. jejuni*, porque generalmente hay un gran número de bacterias. Sin embargo, como las bacterias del género *Campylobacter* crecen más lentamente que otras bacterias intestinales en las condiciones habituales, el cultivo habitual puede no ofrecer datos diagnósticos por el sobrecrecimiento de otras bacterias intestinales. Puede enriquecerse el cultivo de *Campylobacter*, cuando sea necesario, con métodos selectivos. Sin embargo, los medios de cultivo selectivos desarrollados para incrementar el aislamiento de *C. jejuni* pueden inhibir el crecimiento de otras especies de *Campylobacter*. Se dispone de métodos de filtración que facilitan el cribado de *Campylobacter* al seleccionarlo por su pequeño tamaño. Estos métodos permiten el cultivo posterior de la muestra enriquecida en un medio sin antibióticos, lo que aumenta la tasa de aislamiento de los microorganismos *Campylobacter* inhibidos por los antibióticos presentes en los medios de cultivo selectivo estándar. El aislamiento de *Campylobacter* de localizaciones normalmente estériles no requiere procedimientos de enriquecimiento. En la práctica clínica, no es necesario determinar la especie de *Campylobacter*, porque la enfermedad clínica es la misma. Se puede realizar la distinción entre especies cuando sea necesario, y en laboratorios especializados se puede realizar la tipificación de las cepas cuando sea preciso para fines epidemiológicos.

Tradicionalmente, para el diagnóstico rápido de la enteritis por *Campylobacter*, se emplea la tinción directa de carbol-fucsina en un frotis de heces, la prueba de anticuerpos de fluorescencia indirecta, la microscopía de campo oscuro o la aglutinación en látex. La reacción en cadena de la polimerasa es más específica y sensible, y cada vez se emplea más como prueba rápida en heces, habitualmente agrupada en una prueba multiplex con otras pruebas para bacterias, virus y parásitos. En este momento se sigue recomendando confirmar todas las pruebas rápidas positivas con cultivo, que también permite estudiar la sensibilidad y es útil en epidemiología. También se puede realizar el diagnóstico serológico. Esto es especialmente importante en pacientes con artritis reactiva de inicio tardío o síndrome de Guillain-Barré, porque estos pacientes pueden tener coprocultivos negativos en el momento de la presentación clínica de estas complicaciones crónicas.

### COMPLICACIONES

Los pacientes con inmunodeficiencias como la hipogammaglobulinemia, los enfermos desnutridos o aquellos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) pueden sufrir infecciones graves y prolongadas por *C. jejuni*. En los pacientes con SIDA, se observa un incremento de la frecuencia y de la gravedad de las infecciones por *C. jejuni*; la gravedad se correlaciona de manera inversamente proporcional al recuento de CD4. Las complicaciones pueden incluir procesos agudos, como ya se ha descrito, y complicaciones de inicio tardío que pueden manifestarse después de la resolución de la infección aguda. Las complicaciones de inicio tardío más frecuentes son artritis reactiva y síndrome de Guillain-Barré.

### Artritis reactiva

La artritis reactiva puede aparecer en los casos de enteritis por *Campylobacter* de adolescentes y adultos, especialmente en los pacientes positivos para HLA-B27 (v. cap. 182). La artritis reactiva se produce hasta en el 3% de los pacientes, aunque el 13% puede tener síntomas articulares. La mayoría de las veces, esta manifestación aparece 1-2 semanas después del inicio de la diarrea, aunque se ha visto 5-40 días después. Afecta principalmente a grandes articulaciones y se resuelve sin dejar secuelas. La artritis suele ser migratoria y no se acompaña de un cuadro febril. El líquido sinovial carece de bacterias. La artritis responde bien a los antiinflamatorios no esteroideos y habitualmente se resuelve después de 1 semana a varios meses. También aparece una artritis reactiva con conjuntivitis, uretritis y exantema (incluido el eritema nudoso), pero es menos frecuente.

### Síndrome de Guillain-Barré

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) es una enfermedad desmielinizante aguda del sistema nervioso periférico caracterizada clínicamente por un cuadro de parálisis flácida aguda, y es la causa más frecuente de parálisis neuromuscular en todo el mundo (v. cap. 634). El SGB conlleva una mortalidad de alrededor del 2%, y cerca del 20% de los pacientes con SGB tendrán secuelas neurológicas graves. Se ha identificado a *C. jejuni* como el desencadenante hasta en el 40% de los pacientes con SGB, y se relacionó sobre todo con los serotipos Penner O19 y O41. Se ha descrito 1-12 semanas después de la gastroenteritis por *C. jejuni* en 1 de cada 1.000 infecciones por dicha bacteria. *C. jejuni* se aísla en los coprocultivos realizados en los pacientes con SGB al inicio de los síntomas neurológicos en más del 25% de las ocasiones. Los estudios serológicos indican que el 20-45% de los pacientes con SGB ha sufrido una infección reciente por *C. jejuni*. El mimetismo molecular entre el gangliósido GM<sub>1</sub> del tejido nervioso y los antígenos de superficie

de *Campylobacter* puede ser el factor desencadenante del SGB asociado a *Campylobacter*. La variante de Miller-Fisher, que afecta fundamentalmente a los pares craneales, se caracteriza por ataxia, arreflexia y oftalmoplejía, y se debe a anticuerpos que producen reacción cruzada con el gangliósido GQ1b de la mielina de los pares craneales. El serotipo más frecuente en esta variante es Penner O2. Cuando se asocia a *Campylobacter*, el SGB tiene más probabilidad de ser de la forma axonal y tiene peor pronóstico, con una recuperación más lenta y más secuelas neurológicas. El tratamiento del SGB consiste en medidas de apoyo, administración intravenosa de inmunglobulinas y plasmaférésis.

### Otras complicaciones

Se ha descrito una nefropatía por inmunoglobulina A y glomerulonefritis por inmunocomplejos con antígenos de *C. jejuni* en los riñones. La infección por *Campylobacter* se ha asociado también con anemia hemolítica y síndrome hemolítico-urémico.

### TRATAMIENTO

El tratamiento principal de la gastroenteritis por *Campylobacter* en los niños consiste en la reposición de líquidos, la corrección del desequilibrio electrolítico y las medidas de apoyo. Los fármacos que disminuyen la motilidad intestinal están contraindicados, porque pueden prolongar la evolución de la enfermedad o desencadenar un desenlace mortal. El empleo de antibióticos en los pacientes sanos con una gastroenteritis no complicada es controvertido. Algunos estudios sugieren que la utilización de antibióticos en las fases iniciales de la enfermedad puede acortar la duración de los síntomas (en una media de 1,3 días) y el periodo de eliminación intestinal de los microorganismos. Los antibióticos se recomiendan en pacientes con heces sanguinolentas, fiebre elevada o curso clínico grave, así como en niños immunocomprometidos o con enfermedades subyacentes y en personas con alto riesgo de desarrollar enfermedad grave (p. ej., las embarazadas). Las infecciones extraintestinales (p. ej., la bacteriemia) también deben tratarse con antibióticos.

La mayor parte de los aislados de *Campylobacter* son sensibles a macrólidos, fluoroquinolonas, aminoglucósidos, cloranfenicol, tetraciclínas y clindamicina (aunque para los últimos tres no hay datos de eficacia clínica, solo datos *in vitro*), y son resistentes a cefalosporinas, penicilinas y trimetoprima. Se ha descrito resistencia a tetraciclínas, macrólidos y, con mayor frecuencia, a fluoroquinolonas. La **resistencia a los antibióticos** en *C. jejuni* se ha convertido en un serio problema en todo el mundo. Ha aumentado la resistencia a macrólidos en áreas como Tailandia e Irlanda, mientras que se ha descrito resistencia a fluoroquinolonas en España y Hungría y en múltiples países en desarrollo, en más del 50% de las cepas de *Campylobacter* cultivadas. La resistencia a fluoroquinolonas sigue aumentando en EE.UU., y se relaciona con su uso veterinario y en productos alimentarios, además de su adquisición a través de viajeros. Los aislados de *Campylobacter* resistentes a eritromicina son poco habituales en EE.UU. y, por ello, la **azitromicina** es el fármaco de elección si es necesario tratamiento, especialmente en pacientes pediátricos. Se debe determinar la sensibilidad a los fármacos en los pacientes que no responden al tratamiento o en cualquier paciente que presente infección invasiva o extraintestinal. La septicemia se trata con antibióticos parenterales, como meropenem o imipenem, con o sin un aminoglucósido. Las infecciones extraintestinales también se deben tratar con antibióticos. Respecto a la infección extraintestinal causada por *C. fetus*, se aconseja un tratamiento prolongado. Se han descrito aislados de *C. fetus* resistentes a eritromicina y a fluoroquinolonas, por lo que el tratamiento empírico de las infecciones graves por *C. fetus* debe evitar estos antibióticos hasta disponer de resultados de sensibilidad.

### PRONÓSTICO

Aunque la gastroenteritis por *Campylobacter* suele ser un cuadro autolimitado, los niños immunodeprimidos, incluidos los niños con SIDA, pueden sufrir un curso grave o prolongado. La septicemia en los recién nacidos y en los huéspedes immunodeprimidos presenta un mal pronóstico, con una mortalidad estimada del 30-40%. El pronóstico posterior depende de las secuelas secundarias que puedan aparecer.

### PREVENCIÓN

La mayor parte de las infecciones por *Campylobacter* en el ser humano son esporádicas y se adquieren a partir de animales infectados o de alimentos o agua contaminados. Entre las medidas dirigidas a disminuir el riesgo de transmisión, se incluyen cocinar por completo las carnes; evitar que se vuelvan a contaminar una vez cocinadas no empleando las mismas superficies, los mismos utensilios o los mismos recipientes para los alimentos cocinados y no cocinados; y evitar los productos lácteos no pasteurizados. Además, es

importante asegurarse de que las fuentes de agua no se encuentran contaminadas y de que el agua se mantiene en recipientes limpios. Se debe evitar el contacto con animales infectados. No hace falta un aislamiento específico, y son suficientes las **precauciones habituales**, aunque, en un contexto clínico u hospitalario, se deben instaurar **medidas de aislamiento** en el caso de niños con incontinencia. Sin embargo, los niños que llevan pañales no deben acudir a la guardería hasta que haya desaparecido la diarrea. La lactancia materna parece reducir la enfermedad sintomática por *Campylobacter*, pero no disminuye la colonización.

Se han evaluado diversas pautas de inmunización con microorganismos vivos atenuados, vacunas de subunidades y vacunas completas de microorganismos muertos. Actualmente no se dispone de ninguna vacuna.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Capítulo 230

### *Yersinia*

Ericka V. Hayes

El género *Yersinia*, miembro de la familia Enterobacteriaceae, comprende más de 14 especies, 3 de las cuales son claros patógenos del ser humano. *Yersinia enterocolitica* es, con diferencia, la especie de *Yersinia* que con mayor frecuencia causa enfermedades en el ser humano y produce un cuadro de fiebre, dolor abdominal que puede remediar una apendicitis y diarrea. *Yersinia pseudotuberculosis* se asocia sobre todo a una linfadenitis mesentérica. *Yersinia pestis* es el agente causante de la **peste** y produce típicamente linfadenitis febril aguda (peste bubónica) y, con menor frecuencia, un cuadro de peste septicémica, neumónica, faríngea o meningea. Otros microorganismos *Yersinia* son causas poco frecuentes de infecciones en el ser humano, y su identificación indica a menudo la existencia de inmunodeficiencia.

*Yersinia* es enzoótica y puede colonizar las mascotas. La infección del ser humano suele ser casual y la mayoría de las veces se debe al contacto con animales infectados o sus tejidos, tras la ingesta de carne, leche o agua contaminadas o, en el caso de *Y. pestis*, por la picadura de pulgas infectadas o inhalación de gotitas respiratorias (de humano, perro, gato). La asociación con enfermedades humanas es menos clara para *Yersinia frederiksenii*, *Yersinia intermedia*, *Yersinia kristensenii*, *Yersinia aldovae*, *Yersinia bercovieri*, *Yersinia mollarettii*, *Yersinia rohdei* y *Yersinia ruckeri*. Algunos aislados de *Yersinia* se replican a bajas temperaturas (1-4 °C) o sobreviven a altas temperaturas (50-60 °C). Así, la preparación y el almacenamiento corrientes de alimentos y los métodos de pasteurización habituales podrían no limitar el número de bacterias. La mayoría son sensibles a los agentes oxidantes.

### 230.1 *Yersinia enterocolitica*

Ericka V. Hayes

#### ETIOLOGÍA

*Yersinia enterocolitica* es un cocobacilo grande, gramnegativo, que presenta poca o ninguna bipolaridad tras su tinción con azul de metileno o carbol-fucsina. Fermenta la glucosa y la sacarosa, pero no la lactosa; es oxidasa-negativo y reduce el nitrato a nitrito. Estos anaerobios facultativos crecen bien en los medios de cultivo convencionales y son móviles a 22 °C, pero no a 37 °C. La temperatura de crecimiento óptima es de 25-28 °C; sin embargo, el microorganismo puede crecer a la temperatura del frigorífico. *Y. enterocolitica* comprende diversos serotipos patogénicos y no patogénicos. Tiene seis biotipos diferentes (1A, 1B y 2-5). *Y. enterocolitica* depende de otras bacterias para la captación de hierro, y las condiciones asociadas a **sobrecarga de hierro** aumentan el riesgo de infección.

#### EPIDEMIOLOGÍA

*Y. enterocolitica* se transmite al ser humano a través de los alimentos, el agua, el contacto con animales y por medio de hemoderivados contaminados. La transmisión perinatal es posible. *Y. enterocolitica* parece tener una distribución mundial, pero es una causa poco frecuente de diarrea tropical. En

2014 la incidencia de la infección por *Y. enterocolitica*, confirmada por cultivo en EE.UU., fue de 0,28 por cada 100.000 personas (disminución del 52% respecto a la incidencia en 1996-1998). La infección puede ser más frecuente en el norte de Europa. La mayor parte de las infecciones se producen en niños menores de 5 años (incidencia: 1,6-1,9 por cada 100.000 personas), y la mayoría en los menores de 1 año. Se estima que *Y. enterocolitica* es responsable del 5% de las enfermedades secundarias a patógenos intestinales bacterianos importantes en niños menores de 5 años en EE.UU. Los casos son más frecuentes en los meses fríos y en varones.

Los reservorios naturales de *Y. enterocolitica* son cerdos, roedores, conejos, ovejas, vacas, caballos, perros y gatos; los **cerdos** son el principal reservorio animal. El contacto directo o indirecto con animales, incluidos mascotas, otros animales domesticados y animales salvajes, puede ser responsable de menos del 1% de los casos de enfermedad intestinal causada por *Y. enterocolitica*. Los cultivos y las técnicas de biología molecular han demostrado la presencia del microorganismo en múltiples alimentos y bebidas, como zumo de vegetales, leche pasteurizada, zanahorias y el agua. El consumo de agua o alimentos contaminados, especialmente carne de cerdo poco hecha, es la forma más frecuente de transmisión a los seres humanos. Una fuente de infecciones esporádicas por *Y. enterocolitica* son las **asaduras de cerdo** comestibles (menuhillos, callos), un plato tradicional en el sureste de EE.UU., así como en Latinoamérica, con frecuencia consumido durante el invierno. La infección se suele dar en los niños pequeños de la familia por la contaminación de botellas y comida durante la preparación de las asaduras. En un estudio se observó que el 71% de las cepas aisladas en las infecciones del ser humano eran indistinguibles de las cepas aisladas de los cerdos. *Y. enterocolitica* representa un riesgo laboral para los carniceros.

Debido en parte a su capacidad de multiplicarse a temperaturas de refrigerador, *Y. enterocolitica* se transmite en ocasiones por la inyección intravenosa de líquidos contaminados, como los hemoderivados.

Los pacientes que padecen enfermedades que producen sobrecarga de hierro tienen más riesgo de presentar infecciones por *Yersinia*.

## PATOGENIA

La vía de entrada más común de las infecciones por *Yersinia* es el aparato digestivo, donde puede producir úlceras en la mucosa del ileon, lesiones necróticas en las placas de Peyer y **linfadenitis mesentérica**. Si se produce septicemia, se encuentran lesiones supurativas en los órganos infectados. La infección puede desencadenar una **artritis reactiva** o un **eritema nudoso**, en particular en individuos positivos para HLA-B27.

Los rasgos de virulencia de los biotipos patogénicos (1B y 2-5) son codificados por genes cromosómicos y un plásmido de virulencia de 70 kb muy conservado (pYV/pCD). Los genes cromosómicos controlan la producción de enterotoxinas termoestables y el plásmido permite la penetración en la pared intestinal. Los mecanismos patogénicos fundamentales son la adherencia, la invasión y la producción de toxinas. Las bacterias invaden principalmente el epitelio intestinal en las placas de Peyer del ileon. Después de la invasión, la secreción de tipo III de tres proteínas antifagocitarias protege a *Yersinia* de la respuesta inmunitaria de los macrófagos locales. Desde las placas de Peyer, las bacterias pueden diseminarse y producir enfermedad local o sistémica. Parece que se requiere la movilidad para que *Y. enterocolitica* sea patogénica. Los serogrupos que causan con mayor frecuencia enfermedades en el ser humano son el O:3, el O:8, el O:9 y el O:5,27. *Yersinia* no produce sideróforos y utiliza sideróforos análogos de otras bacterias o los depósitos de hierro quelados por el anfitrión para desarrollarse, lo que hace que las personas con sobrecarga de hierro, como los pacientes con hemocromatosis, talasemia o drepanocitosis, presenten un riesgo superior de contraer la infección.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad suele presentarse como una enterocolitis con diarrea, fiebre y dolor abdominal. La enteritis aguda es más frecuente en los niños más pequeños, mientras que los niños mayores y los adolescentes pueden sufrir un cuadro de linfadenitis mesentérica que puede simular una apendicitis. El periodo de incubación habitualmente es de 4-6 días tras la exposición (intervalo: 1-14 días). Las heces pueden ser acuosas o contener leucocitos o, en menos ocasiones, sangre macroscópica y moco. La duración de la diarrea suele ser mayor en *Y. enterocolitica* que en otras causas de gastroenteritis aguda, con un intervalo de 12-22 días, según varios estudios. Suele haber fiebre. Cabe destacar que en la presentación hay faringitis prominente en un 20% de los pacientes, lo que puede ayudar a diferenciar esta infección de otras causas de gastroenteritis. *Y. enterocolitica* se elimina con las heces durante 1-4 semanas. Los familiares que conviven con un paciente pueden ser colonizados de modo asintomático por el microorganismo. La septicemia

por *Y. enterocolitica* es menos frecuente y suele observarse sobre todo en los lactantes más pequeños (menores de 3 meses) y en las personas inmunodeprimidas. La infección sistémica puede asociarse con la formación de abscesos hepáticos y esplénicos, osteomielitis, artritis séptica, meningitis, endocarditis y aneurismas micóticos. Con menos frecuencia, se asocia con faringitis exudativa, neumonía, empiema, absceso pulmonar y síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Entre las complicaciones reactivas, se incluyen eritema nudoso, artritis reactiva y, raras veces, uveítis. Estas manifestaciones pueden ser más frecuentes en poblaciones seleccionadas (Europa del norte), en asociación con el HLA-B27 y en mujeres.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico habitualmente se hace aislando el microorganismo, generalmente en las heces. *Y. enterocolitica* se cultiva fácilmente a partir de localizaciones normalmente estériles, pero requiere procedimientos especiales para el aislamiento a partir de las heces, donde otras bacterias podrían crecer en exceso. *Yersinia* tiene que cultivarse en agar selectivo (cefisulodina-irgasán-novobiocina [CIN]) a 25-28 °C para mejorar el rendimiento del cultivo. Si se sospecha un serogrupo 0:3, se tiene que usar agar MacConkey a 25-28 °C. También se dispone de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) multiplex. Muchos laboratorios no realizan de modo rutinario pruebas para detectar *Y. enterocolitica*. Los procedimientos dirigidos a este microorganismo se deben solicitar de manera específica. Una historia de contacto con posibles fuentes ambientales de *Yersinia*, junto con la detección de leucocitos fecales, son indicadores útiles de la necesidad de practicar pruebas en relación con *Y. enterocolitica*. El aislamiento de *Yersinia* en un coprocultivo debe acompañarse de pruebas que confirmen que el microorganismo aislado es un patógeno. Es posible hacer serodiagnóstico, pero su utilidad es limitada debido a la reactividad cruzada.

## Diagnóstico diferencial

La presentación clínica es similar a otras formas de enterocolitis bacteriana. Entre las consideraciones más importantes se incluyen *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli* enteroinvasivo, *Y. pseudotuberculosis* y, en ocasiones, enfermedad diarréica relacionada con *Vibrio*. También se deben considerar la amebiasis, la apendicitis, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la diverticulitis y la colitis pseudomembranosa.

## TRATAMIENTO

La enterocolitis en un paciente inmunocompetente es un cuadro autolimitado y no se obtiene beneficio alguno con un tratamiento antibiótico. Los pacientes con infección sistémica y los niños muy pequeños, en los que la septicemia es frecuente, deben ser tratados. Las cepas de *Yersinia* habitualmente son sensibles a la trimetoprima-sulfametoaxazol (TMP-SMX), los aminoglucósidos, las cefalosporinas de tercera generación y las quinolonas, aunque recientemente se han descrito cepas resistentes a quinolonas. *Y. enterocolitica* produce β-lactamasas, responsables de la resistencia a las penicilinas y las cefalosporinas de primera generación. El tratamiento empírico recomendado en los niños, por su actividad frente a la mayoría de las cepas y ser bien tolerado, es la combinación TMP-SMX para la **enterocolitis** (generalmente un ciclo de 5 días). En las **infecciones más graves**, como en los casos de bacteriemia, las cefalosporinas de tercera generación, asociadas o no a aminoglucósidos, han mostrado ser eficaces, y habitualmente se administra un ciclo de tratamiento de 3 semanas, con el posible cambio a tratamiento oral. Los pacientes en tratamiento con deferoxamina deben suspender la terapia quelante del hierro durante el tratamiento de las infecciones por *Y. enterocolitica*, especialmente ante casos de infecciones gastrointestinales (GI) complicadas o infecciones extraintestinales.

## COMPLICACIONES

La infección por *Y. enterocolitica* se asocia con artritis reactiva, eritema nudoso, eritema multiforme, anemia hemolítica, trombocitopenia y diseminación sistémica de la infección. La septicemia es más frecuente en los niños más pequeños, y la artritis reactiva en los pacientes más mayores. La artritis parece estar mediada por inmunocomplejos, que se forman como consecuencia del mimetismo antigénico; no se aíslan microorganismos viables en las articulaciones afectadas.

## PREVENCIÓN

Las medidas preventivas deben concentrarse en la reducción del contacto con las fuentes ambientales de *Yersinia*. Se debe avisar a las familias del riesgo durante la preparación de las asaduras de cerdo, en especial si hay niños pequeños en el hogar. Las mayores posibilidades de éxito de reducir

las infecciones pasan por la rotura o la esterilización de la cadena desde los reservorios animales hasta el ser humano, y las técnicas que se deben aplicar han de adaptarse al tipo de reservorio presente en cada área geográfica. No se dispone de vacuna aprobada.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 230.2 *Yersinia pseudotuberculosis*

Ericka V. Hayes

*Yersinia pseudotuberculosis* presenta una distribución mundial. La enfermedad por *Y. pseudotuberculosis* es menos frecuente que la enfermedad por *Y. enterocolitica*. La forma de presentación más frecuente es una **linfadenitis mesentérica** que simula una apendicitis. *Y. pseudotuberculosis* también puede producir un cuadro similar al del síndrome de Kawasaki en alrededor del 8% de los casos.

### ETIOLOGÍA

*Y. pseudotuberculosis* es un pequeño coccobacilo gramnegativo aerobio y anaerobio facultativo. Igual que *Y. enterocolitica*, fermenta la glucosa y no fermenta la lactosa; es oxidasa-negativo, produce catalasa y desdobra la urea, y comparte muchas características morfológicas y de cultivo. Se diferencia de *Y. enterocolitica* desde el punto de vista bioquímico por la actividad de la ornitina descarboxilasa; por la fermentación de sacarosa, sorbitol y celobiosa; y por otras pruebas, aunque pueden observarse algunas coincidencias entre ambas especies. La diferenciación entre las dos especies también se puede realizar mediante el antisero frente a los antígenos somáticos O y valorando la sensibilidad a los fagos de *Yersinia*. Se han descrito secuencias de ADN que son específicas de las distintas subespecies de *Yersinia* y permiten la diferenciación directa por sondas y cebadores específicos de *Y. pestis*, *Y. pseudotuberculosis* y *Y. enterocolitica*. *Y. pseudotuberculosis* se encuentra más emparentada filogenéticamente con *Y. pestis* que con *Y. enterocolitica*.

### EPIDEMIOLOGÍA

*Y. pseudotuberculosis* es un microorganismo zoonótico, con reservorios en roedores salvajes, conejos, ciervos, animales de granja, diversas aves y animales domésticos como los gatos y los canarios. La transmisión al ser humano se realiza por medio del consumo de animales contaminados o por el contacto con ellos, o tras el contacto con una fuente ambiental contaminada por estos animales. Se han publicado evidencias directas de la transmisión de *Y. pseudotuberculosis* al ser humano por consumo de lechuga y zanahorias crudas. El microorganismo está distribuido en todo el mundo; sin embargo, las infecciones se notifican con más frecuencia en Europa, en niños varones y en invierno. Durante 1996-2014, FoodNet notificó 224 casos de infecciones secundarias a *Y. pseudotuberculosis* en EE.UU., con una incidencia media anual de 0,03 por cada 100.000 personas. En comparación con las infecciones por *Y. enterocolitica*, las infecciones producidas por *Y. pseudotuberculosis* tienen más probabilidad de ser invasivas y de producirse en adolescentes y adultos. Las enfermedades con sobrecarga de hierro, la infección por el VIH u otras inmunodeficiencias y otras enfermedades debilitantes (como la cirrosis hepática) pueden predisponer a las infecciones invasivas por *Y. pseudotuberculosis*.

### PATOGENIA

Los signos característicos de la infección son la ulceración de la mucosa del colon y el ileón y la linfadenitis mesentérica. Pueden observarse granulomas epiteloides necrosantes en los ganglios linfáticos mesentéricos, aunque el apéndice con frecuencia se encuentra normal, tanto macroscópica como microscópicamente. Los ganglios mesentéricos a menudo constituyen la única fuente de aislamiento de los microorganismos. Los antígenos de *Y. pseudotuberculosis* se unen directamente a las moléculas de los antígenos leucocitarios humanos (HLA) de clase II y originan **superantígenos**, que dan lugar al cuadro clínico similar al **síndrome de Kawasaki** producido por este microorganismo.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La forma de presentación clínica más frecuente es una **seudoadenitis** y la adenitis mesentérica con dolor abdominal, hipersensibilidad en la fossa ilíaca derecha, fiebre y leucocitosis. Es poco común encontrar enterocolitis o diseminación extraintestinal. La infección extraintestinal producida por *Y. pseudotuberculosis* se asocia con sobrecarga de hierro, diabetes mellitus y enfermedad hepática crónica. Puede observarse afectación renal con

nefritis tubulointersticial, azoemia, piuria y glucosuria. La infección por *Y. pseudotuberculosis* se puede manifestar como una enfermedad similar al síndrome de Kawasaki, con fiebre de 1-6 días de duración; lengua de fresa; eritema faríngeo; exantema escarlatiniforme; labios agrietados, rojos y tumefactos; conjuntivitis; piuria estéril; descamación periungueal y trombocitosis. Algunos de estos niños presentan alteraciones coronarias. Otras manifestaciones poco habituales son artritis séptica, hemorragia GI baja masiva, infección vascular protésica postaneurismática y encefalopatía aguda.

### DIAGNÓSTICO

Puede emplearse la PCR del tejido afectado para identificar *Y. pseudotuberculosis*; el aislamiento por cultivo puede requerir más tiempo. *Y. pseudotuberculosis* suele aislarse a partir del cultivo de los ganglios linfáticos mesentéricos obtenidos durante la apendicectomía. La TC o la ecografía abdominal en los niños con fiebre de origen desconocido y dolor abdominal puede revelar un cuadro característico consistente en hiperplasia de los ganglios linfáticos mesentéricos y engrosamiento del ileon terminal, con o sin hallazgos peritoneales, como inflamación del apéndice y líquido peritoneal. Rara vez se recupera *Y. pseudotuberculosis* de las heces. Se dispone de procedimientos serológicos en laboratorios especializados.

### Diagnóstico diferencial

Se debe realizar con la apendicitis (con mayor frecuencia), la enfermedad inflamatoria intestinal y otras infecciones intraabdominales. El síndrome de Kawasaki, las infecciones por estafilococos o estreptococos, la leptospirosis, el síndrome de Stevens-Johnson y las colagenosis vasculares, entre las que se incluye la artritis reumatoide juvenil idiopática de comienzo agudo, pueden simular la enfermedad con un síndrome de fiebre prolongada y exantema. También hay que considerar la colitis por *C. difficile*, la meningitis, la encefalitis, las artropatías enteropáticas, la pancreatitis aguda, la sarcoidosis, el síndrome del shock tóxico, la fiebre tifoidea y la colitis ulcerosa.

### TRATAMIENTO

La linfadenitis mesentérica no complicada causada por *Y. pseudotuberculosis* es un cuadro autolimitado que no requiere tratamiento antibiótico. Hay pocos datos sobre el tratamiento óptimo y su duración. Las infecciones por *Y. pseudotuberculosis* generalmente se pueden tratar igual que las que produce *Y. enterocolitica*. Los casos de bacteriemia confirmados mediante cultivo deben tratarse con una cefalosporina de tercera generación con o sin un aminoglucósido, TMP-SMX, una fluoroquinolona o cloranfenicol.

### COMPLICACIONES

Se ha descrito la formación de aneurismas coronarios. Tras la infección, se puede desarrollar un eritema nudoso o una artritis reactiva. Se ha descrito la formación de aneurismas coronarios con un cuadro que se manifiesta como síndrome de Kawasaki. Las complicaciones locales poco habituales de la enfermedad GI son perforación, obstrucción e invaginación.

### PREVENCIÓN

La infección podría prevenirse evitando la exposición a los animales potencialmente infectados y mediante una correcta manipulación de los alimentos. El carácter esporádico de la enfermedad dificulta la aplicación de medidas preventivas dirigidas.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 230.3 Peste (*Yersinia pestis*)

Ericka V. Hayes

### ETIOLOGÍA

*Yersinia pestis* es un coccobacilo gramnegativo, anaerobio facultativo, pleomorfo, inmóvil y no formador de esporas. Es un agente potencial de bioterrorismo. Evolucionó a partir de *Y. pseudotuberculosis* mediante la adquisición de cambios cromosómicos y factores asociados a plásmidos, que son esenciales para la virulencia y para sobrevivir en los huéspedes mamíferos y en las pulgas. *Y. pestis* comparte las características tincionales bipolares de *Y. pseudotuberculosis* y puede diferenciarse por medio de reacciones bioquímicas, serología, sensibilidad a ciertos fagos y ciertas técnicas moleculares. *Y. pestis* aparece en tres biovariedades: Antigua (África), Medievalis (Asia central) y Orientalis (diseminada ampliamente).

## EPIDEMIOLOGÍA

La peste es una enfermedad endémica en al menos 24 países. Se notifican alrededor de 3.000 casos anuales en todo el mundo, con unas 100-200 muertes. La peste es infrecuente en EE.UU. (0-40 casos/año); la mayoría de estos casos se producen al oeste de una línea trazada desde la parte oriental de Texas hasta la parte oriental de Montana, con el 80% de los casos confinados a California, Nuevo México, Arizona y Colorado. En 2015 hubo un brote de 11 casos (con 3 muertes) en 4 meses, relacionados con la exposición en el Yosemite National Park, en las montañas de Sierra Nevada, en California. La forma epidémica de la enfermedad mató a alrededor del 25% de la población de Europa durante la Edad Media en una de las varias epidemias y pandemias que se produjeron. La epidemiología de la peste **epidémica** implica la extensión de la infección a partir de los reservorios zoonóticos a las ratas urbanas, *Rattus ratus* y *Rattus norvegicus*, y de las pulgas de estas ratas al ser humano. Ya no se producen epidemias. Se supone que la presión selectiva ejercida por las pandemias de peste en la Europa medieval ha producido un aumento de una mutación por delección en el gen que codifica CCR5 (CCR5-Δ32). La mayor frecuencia de esta mutación en las poblaciones europeas dota a alrededor del 10% de los descendientes europeos de resistencia relativa a la adquisición de VIH-1.

El modo de transmisión más común de *Y. pestis* al ser humano es a través de la **picadura de pulgas**. Históricamente, se pensaba que la mayor parte de las infecciones en humanos habían sido producidas por picaduras de pulgas que adquirieron la infección alimentándose de ratas urbanas infectadas. Con menor frecuencia, la infección es causada por el contacto con fluidos o tejidos corporales infectados o por la inhalación de las secreciones respiratorias de los animales infectados. Actualmente, la mayor parte de los casos de peste secundarios al contacto directo con animales o a la inhalación de secreciones de animales se relacionan con los **gatos** o **perros** domésticos. Puede producirse la transmisión directa entre seres humanos por la inhalación de gotitas, aunque es muy poco probable. También se ha descrito la transmisión de *Y. pestis* en el laboratorio. La **peste selvática** puede existir como una infección enzootica estable o como una enfermedad epizoótica con una elevada mortalidad en los huéspedes. Las ardillas terrestres, las ardillas arbóreas, los perros de las praderas, las ratas, los ratones, los linceos, los gatos, los conejos y las ardillas listadas pueden infectarse. La transmisión entre animales se realiza, por lo general, a través de las picaduras de las pulgas o por la ingesta de tejidos contaminados. *Xenopsylla cheopis* es la pulga que se asocia con más frecuencia a la transmisión al ser humano, pero se ha demostrado que más de 30 especies de pulgas podrían ser vectores, y *Pulex irritans*, la pulga humana, puede transmitir la peste, además de haber sido un vector destacado en algunas epidemias históricas. Ambos sexos se ven afectados de forma similar por la peste, y la transmisión es más frecuente en las regiones y las estaciones más frías, debido probablemente a los efectos de la temperatura en las infecciones por *Y. pestis* en las pulgas vectores.

## PATOGENIA

En la forma más frecuente de la peste, las pulgas infectadas regurgitan los microorganismos sobre la piel del paciente en sus intentos por alimentarse. *Y. pestis* pasa por los vasos linfáticos a los ganglios linfáticos regionales, donde se replica, y produce la peste bubónica. Si no se instaura un tratamiento específico precoz, puede dar lugar a una bacteriemia, que se traduce en la aparición de lesiones hemorrágicas, necróticas y purulentas en gran cantidad de órganos. Para que la virulencia sea completa, se requieren genes cromosómicos y plasmídicos. La peste neumónica puede ser secundaria a bacteriemia, o puede ser primaria tras la inhalación de material infectado. El microorganismo es altamente transmisible a partir de las personas con peste neumónica y de los gatos domésticos con infección neumónica. La elevada capacidad de contagio y la alta morbilidad han impulsado los intentos por emplear *Y. pestis* como arma biológica.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección por *Y. pestis* puede manifestarse bajo la apariencia de diversos síndromes clínicos, y en ocasiones puede ser subclínica. Las tres formas de presentación principales de la peste son la bubónica, la septicémica y la neumónica. La **peste bubónica** es la forma más frecuente (el 80-90% de los casos en EE.UU.). En los 2-8 días posteriores a la picadura de una pulga, se desarrolla linfadenitis en los ganglios linfáticos más próximos al sitio de inoculación, incluidos los ganglios de las regiones inguinal (la más común), axilar o cervical. Estos bultos destacan por su hiperestesia. Es frecuente encontrar fiebre, escalofríos, debilidad, postración, cefalea y desarrollo de septicemia. La piel podría mostrar las picaduras de los insectos o las marcas de rascado. Se puede producir púrpura y gangrena de las extremidades como consecuencia de la coagulación intravascular diseminada (CID). Estas lesiones pueden ser el origen del nombre *muerte negra*. La peste no tratada

culmina en la muerte de hasta un 50% de los pacientes sintomáticos a los 2-4 días del comienzo de los síntomas.

De modo ocasional, *Y. pestis* establece una infección sistémica e induce los síntomas sistémicos observados en la peste bubónica, pero sin originar bultos (**peste septicémica primaria**). Debido al retraso en el diagnóstico, ocasionado por la ausencia de bultos, la peste septicémica posee una mortalidad más elevada que la bubónica. En algunas áreas, la peste septicémica sin bultos puede suponer un 25% de todos los casos.

La **peste neumónica** es la forma menos frecuente, pero la más peligrosa y con mayor tasa de mortalidad. Puede producirse tras la diseminación hematogena de *Y. pestis* o, más raramente, tras la inhalación del microorganismo a partir de un paciente o de un animal con peste neumónica (peste neumónica primaria); o, potencialmente, tras un ataque biológico. Se caracteriza por una neumonía grave con fiebre elevada, disnea y hemoptisis.

La peste puede cursar con meningitis, amigdalitis o gastroenteritis. La meningitis suele presentarse como una complicación tardía tras un tratamiento inadecuado. La amigdalitis y la gastroenteritis pueden aparecer en presencia o ausencia de bultos o de linfadenopatías.

## DIAGNÓSTICO

Se debe sospechar peste en todo paciente febril que haya estado expuesto a animales pequeños de áreas endémicas. De este modo, ante un paciente con una linfadenopatía dolorosa, fiebre y postración que haya estado potencialmente expuesto a pulgas o roedores en el oeste de EE.UU., debe sospecharse la peste bubónica. Un antecedente de acampada o la presencia de picaduras de pulgas deben aumentar el índice de sospecha.

*Y. pestis* se transmite con facilidad al ser humano mediante ciertas manipulaciones de rutina, por lo que es obligatorio notificar con claridad al laboratorio si se remite una muestra sospechosa de contener la bacteria. El diagnóstico de laboratorio se basa en el cultivo o en la visualización directa empleando las tinciones de Gram, Giemsa o Wayson sobre el material aspirado de los ganglios linfáticos, la sangre, el espuma o los exudados. También se puede usar la tinción con anticuerpos fluorescentes sobre estas muestras. *Y. pestis* crece despacio en las condiciones de cultivo empleadas de rutina en muchos laboratorios clínicos. Es importante destacar que algunos sistemas de identificación de hemocultivo automatizados pueden no identificar *Y. pestis*. También hay una prueba antigenica rápida para la detección del antígeno F1 de *Y. pestis* en muestras de espuma y suero. Los aislados sospechosos de *Y. pestis* deben ser remitidos a los laboratorios de referencia para su confirmación en contenedores especiales. Los casos de peste deben ser declarados inmediatamente a los departamentos de sanidad local y estatal, así como a los Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Se dispone también de pruebas serológicas.

## Diagnóstico diferencial

La tinción de Gram de *Y. pestis* puede confundirse con la de *Enterobacter agglomerans*. Las formas leves y subagudas de la peste bubónica pueden ser confundidas con otras enfermedades causantes de linfadenitis localizada o linfadenopatía, como la tularemia y la adenitis por arañazo de gato. La peste septicémica puede ser indistinguible de otras formas de septicemia bacteriana fulminante.

Las manifestaciones pulmonares de la peste son similares a las del carbunclo, la fiebre Q y la tularemia. Todos estos agentes pueden usarse como elementos de **bioterrorismo** y de **guerra biológica**. Por tanto, la presentación de un caso sospechoso y, sobre todo, la de un grupo de casos deben notificarse de inmediato. Se puede encontrar información adicional sobre este aspecto de la peste y los procedimientos pertinentes en la página <http://www.bt.cdc.gov/agent/plague/>.

## TRATAMIENTO

Los pacientes en los que se sospeche la peste bubónica deben permanecer en **aislamiento contra gotitas** hasta que se haya descartado neumonía, los cultivos de espuma sean negativos y se haya administrado tratamiento antibiótico durante 48 horas. El tratamiento de elección de la peste bubónica ha sido la **estreptomicina** (30 mg/kg/día, máximo 2 g/día, divididos cada 12 horas, por vía intramuscular [i.m.], durante 10 días). La streptomicina administrada por vía intramuscular resulta inapropiada en los casos de septicemia, ya que la absorción del fármaco a partir de los músculos puede ser imprevisible cuando la perfusión es escasa. Además, la reducida penetración de la streptomicina en el sistema nervioso central la convierte en un fármaco poco apropiado para el tratamiento de la meningitis. Por otra parte, la streptomicina podría no estar disponible de modo amplio e inmediato. Se ha demostrado que la **gentamicina** (niños: 7,5 mg/kg i.m. o i.v. divididos cada 8 horas; adultos: 5 mg/kg i.m. o por vía intravenosa [i.v.] una vez al día) es tan eficaz como la streptomicina; en pacientes con abscesos, puede

ser necesario usar un fármaco adicional además del aminoglucósido, debido a la mala penetración en los abscesos. Los tratamientos alternativos son la **doxiciclina** (en niños que pesan menos de 45 kg, 4,4 mg/kg/día divididos en dos dosis cada 12 horas i.v., máximo 200 mg/día; no recomendada para niños menores de 8 años de edad; en niños que pesan 45 kg o más, 100 mg cada 12 horas por vía oral), el **ciprofloxacin** (30 mg/kg/día divididos cada 12 horas, máximo 400 mg cada 12 horas, i.v.) y el **cloranfenicol** (100 mg/kg/día divididos cada 6 horas i.v. en niños mayores de 2 años, dosis máxima 4 g/día; no disponible en todas partes en EE.UU.). La meningitis suele tratarse con cloranfenicol o una fluoroquinolona. La resistencia a estos fármacos y las recidivas son poco frecuentes. *Y. pestis* es sensible *in vitro* a las **fluoroquinolonas**, que son un tratamiento eficaz contra la peste experimental en animales. Asimismo, es sensible a la penicilina *in vitro*, pero la penicilina resulta ineficaz en el tratamiento de la enfermedad en el ser humano. Los casos leves en los niños mayores de 8 años pueden tratarse con cloranfenicol o tetracíclinas orales. La mejoría clínica se observa en las primeras 48 horas de iniciar el tratamiento. La duración habitual del tratamiento es de 10-14 días, con cambio a la vía oral a los 2 días de la defervescencia y la mejoría clínica. Puede ser necesario drenar los bubones. En ese caso, el material es infeccioso y se deben tomar medidas de precaución.

Se debe administrar **profilaxis postexposición** a los contactos cercanos de los pacientes con peste neumónica. La profilaxis antibiótica se recomienda en los primeros 7 días tras la exposición en las personas con contacto directo con un paciente que tiene peste neumónica o en las expuestas a un aerosol accidental o de origen terrorista. Entre las pautas recomendadas en niños mayores de 8 años se incluye la doxiciclina o el ciprofloxacin; en los menores de 8 años existe la opción de usar doxiciclina, cloranfenicol y ciprofloxacin en un ciclo de 7 días a las dosis descritas anteriormente. Los contactos cercanos de los pacientes con peste bubónica no complicada no necesitan recibir profilaxis. *Y. pestis* es un agente potencial de bioterrorismo que puede requerir profilaxis de ataque con múltiples víctimas.

## PREVENCIÓN

El mejor método de prevención de la enfermedad consiste en evitar la exposición a las pulgas y los animales infectados. En EE.UU., se requiere un cuidado especial en ambientes donde habiten roedores que sean reservorios de *Y. pestis* y sus ectoparásitos. Se debe aislar a los pacientes con peste y síntomas pulmonares, y los materiales infectados deben ser manipulados con una precaución extrema. Actualmente no está autorizada ninguna vacuna para *Y. pestis*. Se están realizando ensayos para el desarrollo de vacunas, y las vacunas de subunidades recombinantes basadas en los antígenos rF1 y rV parecen ser las más prometedoras. La utilización de cebos que contienen vacunas vivas para la inmunización oral de animales salvajes puede ser una alternativa útil para el control de las epidemias.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Capítulo 231

# Aeromonas y Plesiomonas

Ameneh Khatami y Adam J. Ratner

*Aeromonas* y *Plesiomonas* son bacilos gramnegativos entre los que se incluyen especies que pueden causar enteritis y, con menor frecuencia, infecciones cutáneas y de los tejidos blandos y enfermedad invasiva. Son microorganismos habituales en las aguas dulces y salobres, y colonizan a los animales y las plantas en estos entornos.

## 231.1 Aeromonas

Ameneh Khatami y Adam J. Ratner

## ETIOLOGÍA

*Aeromonas* es un miembro de la familia Aeromonadaceae e incluye dos grupos mayores de aislados: los microorganismos no móviles *psicrófilos* que infectan animales de sangre fría, generalmente peces, y los microor-

ganismos móviles *mesófilos* que infectan a humanos y a otros animales de sangre caliente. Las especies de *Aeromonas* son bacilos gramnegativos, oxidasa- y catalasa-positivos y facultativamente anaerobios que fermentan la glucosa. *Aeromonas* es un género diverso con una taxonomía compleja y diferenciación en especies debido a la elevada variabilidad nucleótida, por lo que ha sufrido múltiples reclasificaciones de especies y taxones en los últimos años. Se reconocen 11 como patógenos humanos clínicamente significativos. *Aeromonas hydrophila*, *Aeromonas veronii* biotipo sobria y *Aeromonas caviae* son las especies asociadas con mayor frecuencia con infección humana. *Aeromonas dhakensis*, aislada inicialmente en niños en Dhaka (Bangladesh) y clasificada como subespecie de *A. hydrophila*, ha sido reconocida como una especie diferente y una causa importante de infección en humanos.

## EPIDEMIOLOGÍA

Los microorganismos *Aeromonas* se encuentran en las aguas dulces y salobres, como ríos y corrientes, aguas de pozo, agua para consumo (tanto tratada como embotellada) y aguas residuales. Se detectan con frecuencia en fuentes acuáticas durante los meses cálidos, cuando pueden alcanzar grandes densidades de población. La prevalencia de la infección en el ser humano puede mostrar también estacionalidad, dependiendo de las condiciones locales. Por ejemplo, se aísla *Aeromonas* con una frecuencia cada vez mayor de mayo a octubre en el hemisferio norte. Algunas especies pueden resistir la cloración del agua y mostrar tolerancia a una elevada concentración salina. Se ha aislado *Aeromonas* de carnes, leche, mariscos, algas marinas y verduras consumidas por el ser humano. En humanos se da la colonización asintomática, y es más frecuente entre los habitantes de regiones tropicales. La mayoría de las infecciones humanas por *Aeromonas* se asocian con exposición a agua contaminada, pero también se puede contraer la infección por otras vías, como la ingesta de comida contaminada. Una revisión sistemática de los casos de diarrea del viajero en todo el mundo atribuyó a *Aeromonas* el 0,8-3,3% de las infecciones, y las mayores frecuencias se dieron en personas que viajaron al sudeste asiático y a África. Un estudio realizado en Bangladesh con más de 56.000 muestras de heces de pacientes con diarrea detectó que aproximadamente un 25% eran de etiología bacteriana, de las cuales el 13% eran *Aeromonas*. En diversos sitios de desastres naturales también se han contraído infecciones por *Aeromonas*. Después del tsunami de Tailandia de 2004, *Aeromonas* fue la causa principal de infección de la piel y los tejidos blandos entre los supervivientes.

## PATOGENIA

Los datos clínicos y epidemiológicos parecen apoyar que los microorganismos *Aeromonas* son patógenos **intestinales**, aunque esto no se acepta de forma universal. Los motivos de incertidumbre son la ausencia de brotes con aislados diferentes desde el punto de vista de las colonias, la infrecuente transmisión directa entre personas, la ausencia de un modelo animal sólido y la superposición de la prevalencia en individuos sintomáticos y asintomáticos. Además, hay datos conflictivos cuando se compara el modelo humano con las características de los brotes sospechosos de enteritis por *Aeromonas*, lo que complica más aún la interpretación.

Los aislados de *Aeromonas* poseen una variedad de factores de virulencia potenciales, como flagelos polares constitutivos y laterales inducibles, fimbrias, proteínas de la membrana externa, endotoxina (lipopolisacárido), cápsulas, enzimas hidrolíticas extracelulares, enterotoxinas, hemolisinas y múltiples sistemas de secreción. Queda por aclarar el mecanismo de muchos de estos factores en la patogenicidad en humanos. Los flagelos polares proporcionan la motilidad en medios líquidos, y los flagelos laterales pueden actuar como adhesinas. Hay diversas hemolisinas y enterotoxinas termolábulas y termoestables. La enterotoxina citotóxica de *Aeromonas* (*Act/aerolisin*) es segregada por un sistema de secreción de tipo II y es capaz de lisar hematíes, inhibir la fagocitosis e inducir citotoxicidad en células eucariotas. *Aeromonas* tiene también un sistema de secreción de tipo III con una proteína efectora que produce la reorganización de la actina y la apoptosis *in vitro*. En un aislado clínico se ha identificado un sistema de secreción de tipo VI que funciona como una cola de fago, con actividad antimicrobiana.

*Aeromonas sobria* es la más enterotóxica entre los aislados clínicos, y en el 89% de los aislados se encuentra una actividad citotóxica con efectos citopáticos e intracelulares. Algunas cepas producen toxina Shiga. Algunas especies clínicamente importantes también llevan toxina similar a la del cólera (**toxina Asao**). *Aeromonas* tiene serina proteasas que pueden producir una cascada de mediadores inflamatorios que causan una fuga vascular, y estudios *in vitro* muestran inducción de la apoptosis en macrófagos murinos por aislados humanos de *Aeromonas*. Hay pocos datos sobre las moléculas

detectoras de quórum, que coordinan la expresión de genes según la densidad local, y pueden estar implicadas en la producción de biopelículas y el control de las poblaciones.

El suero humano, por lo general, promueve la fagocitosis y la destrucción intracelular de *Aeromonas*. La ausencia de esta acción sérica se ha asociado con un mal pronóstico.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

*Aeromonas* puede colonizar asintomáticamente o causar enfermedad, como enteritis, infección focal invasiva y septicemia. Aunque los individuos con inmunidad aparentemente normal pueden presentar cualquiera de estas manifestaciones, la enfermedad invasiva es más común en las personas inmunodeprimidas.

### Enteritis

La manifestación clínica más frecuente de infección por *Aeromonas* es una enteritis, que se produce principalmente en niños menores de 3 años. *Aeromonas* es la tercera o cuarta causa más frecuente de **diarrea bacteriana** en la infancia y se ha aislado en el 2-10% de los pacientes con diarrea y en el 1-5% de los controles asintomáticos. Un estudio mostró el aislamiento a partir de neonatos hospitalizados con diarrea, con tasas del 0-19%, dependiendo de la estación. El aislamiento a partir de las heces humanas también varía geográficamente, dependiendo de los hábitos alimentarios, el nivel de saneamiento, la demografía, las prácticas de acuacultura y de granja y los métodos de laboratorio usados para el aislamiento. La diarrea por *Aeromonas* suele ser acuosa y autolimitada, aunque también se ha descrito un síndrome disenteriforme con sangre y moco en las heces. En los niños son comunes la fiebre, el dolor abdominal y los vómitos. La enteritis causada por *A. hydrophila* y *A. sobria* tiende a ser aguda y autolimitada, mientras que el 30% de los pacientes con enteritis por *A. caviae* tiene diarrea crónica o intermitente que puede durar de 4 a 6 semanas. *A. sobria* y *A. caviae* se asocian más frecuentemente con diarrea del viajero. Entre las complicaciones de la enteritis por *Aeromonas*, se incluyen la invaginación, la insuficiencia ponderal, el síndrome hemolítico-urémico, la bacteriemia y la colitis crónica postinfecciosa. La infección por *Aeromonas* puede presentarse como colitis aguda segmentaria o imitar la enfermedad inflamatoria intestinal o la colitis isquémica.

### Infecciones de la piel y de los tejidos blandos

Las infecciones de la piel y de los tejidos blandos constituyen la segunda forma de presentación más común de la infección por *Aeromonas*. Entre los factores predisponentes, se incluyen un traumatismo local y exposición a agua dulce contaminada. Se han descrito infecciones de los tejidos blandos por *Aeromonas* después de mordeduras de diferentes animales, como caimán, tigre, oso y serpientes, y de picaduras de garrapatas. Estas infecciones se han descrito también después de lesiones deportivas y del tratamiento medicinal con sanguíjuelas. Actualmente se recomienda la profilaxis con antibióticos cuando se utilice tratamiento medicinal con sanguíjuelas, debido a la presencia de *A. hydrophila* en el tubo digestivo de las sanguíjuelas, donde contribuyen a la destrucción de los hematíes ingeridos. El espectro de infecciones de la piel y de los tejidos blandos es amplio y va de un nódulo cutáneo localizado a fascitis necrosante, miocarcrosis y gangrena gaseosa potencialmente mortales. La mayoría de las veces, las infecciones de tejidos blandos se encuentran en las extremidades; con frecuencia son polimicrobianas y son tres veces más probables en hombres que en mujeres. La **celulitis** por *Aeromonas*, la manifestación cutánea más frecuente, se manifiesta clínicamente igual que la celulitis por cualquier otro patógeno bacteriano, pero debe sospecharse en heridas después de un contacto con una fuente acuática, especialmente durante el verano.

### Septicemia

La septicemia por *Aeromonas* es la tercera forma de presentación más frecuente de la infección y se asocia con una mortalidad del 27-73%, con una mayor incidencia en verano o durante la estación húmeda en los trópicos. Los pacientes, a menudo, acuden con fiebre y síntomas gastrointestinales (GI), como dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Un 2-4% de los pacientes pueden presentar lesiones tipo ectima gangrenoso. *Aeromonas* puede ser el único microorganismo aislado o puede formar parte de una enfermedad bacterémica polimicrobiana. La mayoría de los casos (aproximadamente un 80%) se dan en adultos inmunocomprometidos o con patología hepatobiliar, y en niños en los que la fuente de la infección es probablemente *Aeromonas* en el tubo digestivo. Con menor frecuencia, la bacteriemia puede ser secundaria a

mionecrosis relacionada con traumatismo o con quemaduras infectadas. En estos pacientes, la mortalidad suele ser más alta que en aquellos con bacteriemia primaria por el traumatismo de base. Rara vez, la bacteriemia por *Aeromonas* se da en adultos por otra parte sanos expuestos a agua dulce.

### Otras infecciones

*Aeromonas* es una causa infrecuente de infecciones GI, como gastroenteritis necrosante, peritonitis, colecistitis, apendicitis y formación de abscesos hepáticos y pancreáticos; infecciones cardiovasculares, como endocarditis y embolia séptica; e infecciones pulmonares, como traqueobronquitis, neumonía, empiema y formación de abscesos pulmonares. *Aeromonas* también se asocia a infecciones osteomusculares, como osteomielitis, artritis piogénica, piomiositis y fascitis necrosante, además de infecciones oculares, como endoftalmitis, queratitis y celulitis orbitaria, y otorrinolaringológicas, como otitis media y epiglottitis. Otras infecciones, menos frecuentes, son meningitis, infecciones urinarias, enfermedad inflamatoria pélvica, linfadenitis, foliculitis asociada al uso de jacuzzi e infecciones de heridas quirúrgicas. *Aeromonas* se asocia con traqueobronquitis y neumonía por aspiración después de un casi ahogamiento.

### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece por el aislamiento por cultivo de *Aeromonas*. El microorganismo crece generalmente en medios convencionales cuando el material de origen es normalmente estéril. El aislamiento y la identificación del microorganismo a partir de sitios no estériles es más difícil. A menudo no se identifica *Aeromonas* con los protocolos de laboratorio habituales para el estudio de muestras de heces. Si se sospecha *Aeromonas*, los resultados serán mayores si se informa de ello al laboratorio antes del estudio, porque puede ser útil Enriquecer de un día para otro en agua alcalina con peptona y cultivar en agar selectivo. La mayoría de las cepas (aproximadamente un 90%) produce β-hemólisis en agar sangre. Las cepas fermentadoras de lactosa de *Aeromonas* pueden no identificarse si el laboratorio clínico no lleva a cabo de modo habitual la prueba de la oxidasa en los fermentadores de lactosa aislados en agar MacConkey. Las aeromonas son resistentes al agente vibrostático 0129; pero la diferenciación entre *Aeromonas* y especies de *Vibrio* y la identificación de las especies y subespecies de *Aeromonas* no es fiable usando las pruebas bioquímicas, en particular cuando se usan sistemas de identificación comerciales. De forma similar, la clasificación de cepas de *Aeromonas* a nivel especie y subespecie es difícil de conseguir secuenciando regiones del gen 16S ARNr. La secuenciación de los genes *housekeeping* (constitutivos), como *gyrB* y *rpoD*, y la secuenciación multilocus, son muy precisos para la identificación de especie, pero llevan tiempo y trabajo, y son costosas. Cada vez más a menudo, los laboratorios usan desorción/ionización láser asistida por matriz con detección de masas por tiempo de vuelo (MALDI-TOF) para identificar rápidamente los microorganismos, ya que este método es preciso para *Aeromonas* como género y para la mayoría de las especies clínicamente importantes.

### TRATAMIENTO

La **enteritis** por *Aeromonas* suele ser autolimitada y puede no estar indicado un tratamiento antimicrobiano. Sin embargo, datos de algunos estudios sugieren que el tratamiento antimicrobiano acorta el curso de la enfermedad. Es razonable considerar el tratamiento antimicrobiano en los pacientes con diarrea prolongada, enfermedad disenteriforme o afecciones de base, como la enfermedad hepatobiliar o el estado de inmunodepresión. La sensibilidad a antibióticos varía de unas especies a otras y también geográficamente. Por tanto, es importante hacer pruebas de sensibilidad. Las β-lactamasas de clase B, C y D cromosómicamente mediadas se encuentran en la mayoría de las especies y pueden ser difíciles de identificar, ya que muchas son inducibles. Incluyen las metalo- y AmpC β-lactamasas, que pueden provocar fracaso terapéutico si se usan carbapenémicos o cefalosporinas de tercera generación como monoterapia en infecciones con alta carga de microorganismos. Hay una resistencia casi uniforme a la penicilina. La **septicemia** debe tratarse con una cefalosporina de cuarta generación (p. ej., cefepima) o ciprofloxacino, con o sin un aminoglucósido, aunque el tratamiento específico debe ser guiado por los resultados de sensibilidad. Otra opción, en infecciones menos graves, sería trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX). Faltan recomendaciones basadas en la evidencia respecto a la duración del tratamiento, por lo que este suele estar guiado por la respuesta clínica. En general, la diarrea se trata durante 3 días, las infecciones de heridas durante 7-10 días y la bacteriemia durante 14-21 días, dependiendo de la respuesta clínica y de las características del huésped.

## PREVENCIÓN

Reducir el contacto con agua dulce y salobre ambiental contaminada y con alimentos contaminados disminuye probablemente el riesgo de infecciones por *Aeromonas*. Algunas proteínas de la membrana son muy inmunogénicas y han sido antígenos candidatos para el desarrollo preclínico de vacunas.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## 231.2 *Plesiomonas shigelloides*

Ameneh Khatami y Adam J. Ratner

### ETIOLOGÍA

*Plesiomonas shigelloides* es un bacilo gramnegativo, anaerobio facultativo, asporogénico, que fermenta la glucosa. Es catalasa-, oxidasa- e indolasa-positivo; y es móvil, con flagelos polares.

Dentro de las cepas de *P. shigelloides* se ha reconocido un alto nivel de diversidad genética, lo que refleja la frecuencia de recombinación homóloga.

### EPIDEMIOLOGÍA

*P. shigelloides* es ubicua en agua dulce y, como tolera una salinidad de hasta el 4%, puede encontrarse en el agua estuarina o salobre, así como en los animales que habitan estos ecosistemas, incluidos peces, marisco, crustáceos, mamíferos marinos, anfibios, reptiles y otros vertebrados. *P. shigelloides* se ha aislado de animales muertos previamente sanos (colonizados), incluidos gatos. Puede causar tanto infecciones esporádicas como brotes en un amplio rango de animales. Como microorganismo mesófilo, con una temperatura óptima de crecimiento de 35-39 °C, *P. shigelloides* se ha encontrado con mayor frecuencia en aguas tropicales o durante los meses más cálidos, aunque cada vez hay más informes sobre el aislamiento de esta bacteria en el agua superficial de climas más fríos. De forma similar, la mayoría de los casos de infección ocurren durante los meses cálidos del año. *P. shigelloides* no es un comensal habitual en el tubo digestivo humano, y la infección en el ser humano es consecuencia del consumo de agua contaminada o de mariscos crudos, o posiblemente del contacto con animales colonizados. Se ha descrito una frecuencia de aislamiento de *P. shigelloides* en heces diarréicas en estas circunstancias del 2 a más del 10%. La infección mixta con *Salmonella*, *Aeromonas*, rotavirus u otros patógenos entéricos puede darse casi en un tercio de los pacientes. La mayoría de los pacientes sintomáticos en Norteamérica tiene una exposición conocida a agua o marisco potencialmente contaminados (especialmente ostras), o ha viajado al extranjero. Se ha asociado *P. shigelloides* con el 1,2-5,4% de las diarreas del viajero, más frecuentemente con los viajes al sur o sureste de Asia. Otros factores de riesgo son la inmunosupresión (en particular la infección por VIH), las discrasias sanguíneas (incluida la anemia de células falciformes) y la edad joven. Las tasas más elevadas de enteritis por *Plesiomonas* se dan en niños menores de 2 años. Aunque *P. shigelloides* tiene una distribución mundial, la incidencia de enteritis tiene una variabilidad geográfica inexplicable que puede estar relacionada con las temperaturas del agua y con la falta de saneamiento e higiene.

### PATOGENIA

Los datos epidemiológicos y microbiológicos a partir de una serie de brotes de origen alimentario indican que *P. shigelloides* es un **enteropatógeno**. Sin embargo, no se ha confirmado la capacidad patogénica de *P. shigelloides* cuando se ha alimentado a voluntarios con este microorganismo, y se ha aislado con una baja frecuencia en heces de individuos sanos. No se conoce el mecanismo de la enteritis, pero se han descrito factores de virulencia potenciales como la toxina similar a la del cólera (*cholera-like*), las enterotoxinas termoestables y el lipopolisacárido. La mayoría de las cepas de *P. shigelloides* segregan una β-hemolisina, probablemente un factor de virulencia importante. Los estudios *in vitro* muestran que los aislados de *P. shigelloides* pueden invadir e inducir apoptosis en células de origen entérico y tienen capacidad de modulación de las defensas del huésped por medio de la inhibición de catepsinas implicadas en el procesamiento y la presentación de antígenos.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad clínica en el ser humano generalmente comienza 24-48 horas después del contacto con el microorganismo, aunque se han producido casos 4 días después de la exposición. La diarrea se puede dar en cualquier grupo

de edad, incluidos los neonatos; es comúnmente secretora y con menor frecuencia se manifiesta como disentería invasiva. La enteritis secretora se suele presentar como una enfermedad autolimitada con diarrea acusa y dolor abdominal, pero en un 13% de los casos la diarrea puede durar más de 2 semanas. La deshidratación, la hipopotasemia y la peritonitis son complicaciones poco habituales. Sin embargo, se han descrito casos de presentación similar al cólera, con diarrea secretora grave. La frecuencia de la presentación secretora o disenterica parece agruparse según el brote individual, lo que sugiere que las poblaciones humanas o las poblaciones bacterianas implicadas se asocian con su tipo particular de presentación. La **disentería** se presenta con sangre macroscópica y/o moco en las heces, dolor abdominal notable y vómitos, con fiebre en los casos graves. Se han descrito casos mortales entre los casos graves de disentería por *Plesiomonas*, aunque, en la mayoría de estos casos, no está bien definido el papel exacto de *P. shigelloides*.

Las infecciones extraintestinales, generalmente bacteriemia, son infrecuentes y, por lo general, se producen en pacientes con afecciones subyacentes, como inmunodeficiencia. Aproximadamente un 90% de los casos son monomicrónicos, y en casi la mitad *P. shigelloides* se aísla en sitios diferentes a la sangre. Rara vez se ha documentado bacteriemia que acompaña a la enteritis en niños en principio aparentemente normales. La septicemia también puede ser resultado de la ingesta de agua o marisco contaminados y tiene una mortalidad elevada en adultos. Otras manifestaciones extraintestinales son neumonía, meningitis, osteomielitis, artritis séptica, artritis reactiva, abscesos e infecciones focales del tubo digestivo o el aparato reproductor. Casi un tercio de las bacteriemias se dan en neonatos que presentan septicemia de inicio temprano y meningitis que, aunque son poco frecuentes, comprenden la mayoría de los casos descritos de meningitis por *P. shigelloides* y tienen una mortalidad muy elevada (80%). En varios casos de enfermedad neonatal, también se ha aislado *Plesiomonas* en las heces maternas, lo que sugiere una transmisión vertical intraparto. En comparación con *Aeromonas* y las especies de *Vibrio*, las heridas traumáticas en entornos acuáticos contienen con menos frecuencia *P. shigelloides*.

### DIAGNÓSTICO

*P. shigelloides* es un microorganismo que no fermenta la lactosa y crece bien en los medios entéricos tradicionales, con un crecimiento óptimo a 30 °C, aunque se pueden necesitar técnicas selectivas para aislar el microorganismo de cultivos mixtos y diferenciar *P. shigelloides* de especies de *Shigella*. Si se necesita enriquecer, se puede usar agua de peptona alcalina o medio caldo bilis-peptona. Muchas cepas dan reacción cruzada con *Shigella* en el estudio serológico, aunque se pueden diferenciar fácilmente por ser microorganismos oxidasa-positivos. *P. shigelloides* tiene un perfil bioquímico único y, generalmente, puede ser identificado con kits comerciales. Los sistemas de identificación rápida, como el MALDI-TOF, pueden usarse para identificar *P. shigelloides*. *P. shigelloides* está incluido al menos en un panel aprobado por la FDA para detectar una serie de enteropatógenos directamente de heces diarréicas (cultivo independiente), usando la reacción en cadena de la polimerasa.

### TRATAMIENTO

La enteritis debida a *P. shigelloides* suele ser leve y autolimitada. En casos asociados con deshidratación o con enfermedad parecida al cólera, los pacientes generalmente responden de modo favorable a la **solución de rehidratación oral**. Se reserva el **tratamiento antimicrobiano** para los pacientes con diarrea prolongada o sanguinolenta, los inmunodeprimidos, los muy ancianos y los muy jóvenes. Los datos de estudios no controlados sugieren que el tratamiento antimicrobiano disminuye la duración de los síntomas, aunque no se encontraron diferencias en un estudio exclusivamente pediátrico.

*P. shigelloides* produce una β-lactamasa no inducible codificada en cromosomas, que generalmente hace a las cepas resistentes a la penicilina, incluidas las penicilinas de amplio espectro. *P. shigelloides* suele ser resistente a aminoglucósidos y tetraciclinas. La mayoría de las cepas son sensibles a la combinación β-lactámico/inhibidor de la β-lactamasa, así como a TMP-SMX, algunas cefalosporinas, los carbapenémicos y las fluoroquinolonas. El tratamiento debe guiarse por las pruebas de sensibilidad antimicrobiana, ya que se ha descrito resistencia a TMP-SMX, fluoroquinolonas y otros fármacos.

Los casos graves de disentería por *P. shigelloides* deben tratarse igual que la shigelosis (con azitromicina empírica o una cefalosporina de tercera generación en niños, y ciprofloxacino o azitromicina en adultos). Los antibióticos son esenciales para el tratamiento de la enfermedad extraintestinal. El tratamiento empírico con una cefalosporina de tercera generación suele

ser el tratamiento de elección, porque la mayoría de los aislados son sensibles *in vitro*. Entre las alternativas se incluyen el imipenem, el aztreonam, las combinaciones de β-lactámicos/inhibidores de la β-lactamasa y las quinolonas. El tratamiento definitivo debe ser guiado por la sensibilidad de los aislados concretos. La duración del tratamiento suele ser de 1-2 semanas, aunque se puede prolongar dependiendo de las enfermedades crónicas subyacentes y de la respuesta clínica.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## Capítulo 232

# *Pseudomonas, Burkholderia y Stenotrophomonas*

### 232.1 *Pseudomonas aeruginosa*

Thomas S. Murray y Robert S. Baltimore

#### ETIOLOGÍA

*Pseudomonas aeruginosa* es un bacilo gramnegativo y un aerobio estricto. Puede multiplicarse en una gran variedad de ambientes que contienen cantidades mínimas de compuestos orgánicos. Las cepas de muestras clínicas no fermentan la lactosa, son oxidasa-positivas y pueden producir β-hemólisis. Muchas cepas producen pigmentos como piocianina, pioverdina y piorrubrina, que se difunden y colorean el medio que rodea a las colonias. Las distintas cepas de *P. aeruginosa* se diferencian con fines epidemiológicos mediante diversos métodos de tipificación, como polimorfismos de la longitud de los fragmentos de restricción genómica empleando la electroforesis en gel de campo pulsado, tipificación de secuencias multilocus y, recientemente, secuenciación genómica completa.

#### EPIDEMIOLOGÍA

*P. aeruginosa* es un clásico oportunista. Rara vez causa enfermedad en personas que no tienen un factor de riesgo predisponente. Unos mecanismos de defensa del huésped comprometidos debido a traumatismo, neutropenia, mucositis, inmunosupresión o alteración del transporte mucociliar explican el papel predominante de este microorganismo en la producción de infecciones oportunistas. En el contexto pediátrico, se observa con más frecuencia en las secreciones respiratorias de los niños con **fibrosis quística** (FQ). En una revisión de seis centros en EE.UU., se encontró *P. aeruginosa* en un 1% de los neonatos con fiebre y bacteriemia. En una serie de infecciones en unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), se señaló que el 3,8% de los episodios de bacteriemia neonatal desde 1989 hasta 2003 habían estado producidos por *P. aeruginosa*. En otro hospital infantil se notificaron 232 episodios de bacteriemia por *P. aeruginosa* durante un periodo de 10 años, y la mitad de los niños infectados estaban diagnosticados de una neoplasia maligna subyacente.

*P. aeruginosa* y otras *Pseudomonas* acceden frecuentemente al medio hospitalario a través de las ropas, los zapatos o la piel de los pacientes o del personal sanitario, en las plantas o en los vegetales que se introducen en el hospital, o en el interior del tubo digestivo de los pacientes. A continuación pueden colonizar cualquier sustancia húmeda o líquida y pueden encontrarse en cualquier reservorio de agua, incluida el agua destilada, en las lavanderías o en los fregaderos de las cocinas, en algunas soluciones antisépticas y en los equipos empleados para la terapia respiratoria y los procedimientos urológicos. En el momento del ingreso hospitalario, el paciente presenta un bajo nivel de colonización cutánea, faríngea, de la mucosa nasal o de las heces, pero se incrementa hasta el 50-70% en caso de hospitalización prolongada o de emplear antibióticos de amplio espectro, quimioterapia, ventilación mecánica y sondas urinarias. La flora microbiana intestinal del paciente puede verse alterada por el empleo de antibióticos de amplio espectro, lo que reduce la resistencia ante la colonización y permite que *P. aeruginosa* presente en el medio ambiente se instale en el tubo digestivo.

La alteración de la mucosa intestinal asociada con el empleo de ciertas medicaciones, en particular con los agentes citotóxicos, y con la enteritis nosocomial puede facilitar la vía de diseminación de *P. aeruginosa* hasta los linfáticos o el torrente sanguíneo.

#### ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las manifestaciones anatomopatológicas de las infecciones por *P. aeruginosa* dependen de la localización y el tipo de infección. Debido a que sintetiza toxinas y factores invasivos, el microorganismo a menudo puede invadir los vasos sanguíneos y provocar necrosis vascular. En algunas infecciones, se disemina a través de los tejidos, con necrosis y formación de microabscesos. En los pacientes con FQ se han descrito casos de bronquitis o bronquiolitis difusa con formación de bronquiolitis obliterante.

#### Patogenia

El potencial invasivo de *P. aeruginosa* está mediado por numerosos factores de virulencia. La unión bacteriana se ve facilitada por los *pili* que se adhieren al epitelio dañado por una lesión o infección previa. Las proteínas extracelulares, las proteasas, las elastasas y la citotoxina desestructuran las membranas celulares y, en respuesta, las citocinas producidas por el huésped causan permeabilidad vascular capilar e inducen una respuesta inflamatoria. La diseminación y la invasión del torrente circulatorio siguen a la extensión del daño tisular local y se ven facilitadas por las propiedades antifagocitarias de la endotoxina, el exopolisacárido y la escisión proteásica de la inmunoglobulina G. *P. aeruginosa* produce también numerosas exotoxinas, entre las que se incluye la exotoxina A, que provoca necrosis local y facilita la invasión bacteriana sistémica. *P. aeruginosa* posee un sistema de secreción de tipo III compuesto de una estructura en aguja que se inserta en las membranas de las células del huésped y permite la secreción de exotoxinas directamente al interior de las células del huésped. Las cepas de *P. aeruginosa* con el gen que codifica la fosfolipasa ExoU dependiente del sistema de secreción de tipo III se asocian con una mayor mortalidad en comparación con las cepas ExoU-negativas en estudios retrospectivos de pacientes con **neumonía por *P. aeruginosa* asociada al respirador**. El huésped reacciona a la infección con una respuesta inflamatoria intensa, con atracción de neutrófilos hasta el foco de la infección y producción de anticuerpos frente a proteínas de *P. aeruginosa*, como la exotoxina A y la endotoxina. No hay datos convincentes de que estos anticuerpos protejan frente al establecimiento de la infección.

Además de la infección aguda, *P. aeruginosa* también es capaz de persistir de manera crónica, probablemente debido, en parte, a la formación de **bipelículas**, comunidades organizadas de bacterias embutidas en una matriz extracelular que protege a los microorganismos de la respuesta inmunitaria del huésped y de los efectos de los antibióticos. La formación de las bipelículas requiere la unión a la superficie mediada por *pilus*, la proliferación del microorganismo y la producción de exopolisacárido como el principal componente bacteriano de la matriz extracelular. Puede persistir una bipelícula madura a pesar de una respuesta inmunitaria intensa del huésped; es resistente a muchos antimicrobianos y es difícil de erradicar con los tratamientos actuales.

#### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayor parte de los cuadros clínicos se relacionan con infecciones oportunistas en huéspedes inmunodeprimidos (v. cap. 205) o se asocian con derivaciones o con catéteres permanentes (v. cap. 206). *P. aeruginosa* puede introducirse en una herida de poca importancia en una persona sana, como un agente invasor secundario, y provocar un cuadro de celulitis y un absceso localizado que drena un pus azul verdoso. Las lesiones cutáneas características de *P. aeruginosa*, el **ectema gangrenoso**, ya sea por inoculación directa o por un foco metastásico secundario a septicemia, comienzan como máculas rosadas, progresan a nódulos hemorrágicos y, por último, a úlceras con centros equimóticos y gangrenosos, con formación de escaras rodeadas de una aureola de color rojo intenso (tabla 232.1 y fig. 232.1).

En personas sanas, se han descrito brotes de dermatitis e infecciones del tracto urinario (ITU) causados por *P. aeruginosa* tras la utilización de instalaciones con agua caliente. La foliculitis cutánea se desarrolla entre varias horas y 2 días después del contacto con estas fuentes acuáticas. Las lesiones cutáneas pueden ser eritematosas, maculares, papulosas o pustulosas. El cuadro puede oscilar desde algunas lesiones dispersas hasta la afectación extensa del tronco. En algunos niños, las lesiones dérmicas pueden asociarse con malestar, fiebre, vómitos, dolor de garganta, conjuntivitis, rinitis e inflamación de las mamas. Las ITU producidas por *P. aeruginosa* son la mayoría de las veces nosocomiales, y suelen asociarse a la presencia de una sonda urinaria permanente, malformaciones de las vías urinarias y uso previo de antibióticos. Las ITU se pueden minimizar o prevenir con la retirada rápida

Tabla 232.1 Infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*

INFECCIÓN	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS COMUNES
Endocarditis	Enfermedad de la válvula tricúspide nativa, consumo de drogas por vía parenteral
Neumonía	Mecanismos de defensa locales (pulmón) o sistémicos del huésped comprometidos. La patogenia puede ser nosocomial (respiratoria), bacteriémica (tumor maligno) o por alteración de los mecanismos de aclaramiento mucociliar (fibrosis quística). La fibrosis quística se asocia con <i>P. aeruginosa</i> mucoideas que producen moco capsular
Infección del sistema nervioso central	Meningitis, absceso cerebral; diseminación por contigüidad (mastoiditis, tractos de los senos dérmicos, sinusitis); bacteriemia o inoculación directa (traumatismo, cirugía)
Otitis externa	Oído del nadador; climas cálidos y húmedos, piscinas contaminadas
Otitis externa maligna	Lesión necrosante, destructiva, invasiva, indolente, febril y tóxica en los lactantes pequeños, en pacientes neutropénicos inmunodeprimidos o en pacientes diabéticos; se asocia con parálisis del VII par craneal y con mastoiditis
Mastoiditis crónica	Supuración, inflamación y eritema del oído; perforación timpánica
Queratitis	Úlcera corneal; queratitis en portadores de lentes de contacto
Endoftalmatitis	Traumatismo perforante, cirugía, úlcera corneal perforada; progresión fulminante
Osteomielitis/artritis séptica	Heridas puntiformes en los pies y osteocondritis; consumo de drogas por vía parenteral; articulaciones fibrocartilaginosas, esternón, vértebras, pelvis; osteomielitis con fracturas abiertas; pielonefritis indolente y osteomielitis vertebral
Infección del tracto urinario	Iatrogénica, nosocomial; ITU recurrentes en niños; pacientes instrumentados, pacientes con obstrucción o litiasis
Infección del tracto intestinal	Inmunosupresión, neutropenia, tifilitis, absceso rectal, ulceración, raramente diarrea; peritonitis en pacientes sometidos a diálisis peritoneal
Ectima gangrenoso	Diseminación metastásica; hemorragia, necrosis, eritema, escara, lesiones no confluentes con invasión bacteriana de los vasos sanguíneos; también nódulos subcutáneos, celulitis, pústulas, abscesos profundos
Infecciones cutáneas primarias y secundarias	Infección local; quemaduras, traumatismo, úlceras de decúbito, infección del dedo del pie, uñas verdes (paroniquia), dermatitis de la bañera de hidromasaje; lesiones eritematosas, maculopapulares o vesiculopustulares; foliculitis difusa pruriginosa



**Fig. 232.1** Lesión cutánea redonda y no dolorosa a la presión en la nalga de una niña de 2 años de edad. Obsérvese el centro negro y ulcerado de la lesión y su borde rojo. (De Ghannaiem H, Engelhard D: A healthy 2-year-old child with a round black skin lesion, J Pediatr 163:1225, 2013.)

de la sonda y mediante la identificación temprana y la cirugía correctora de las lesiones obstructivas, cuando estén presentes.

### Infección de quemaduras y heridas

Las superficies de las quemaduras o de las heridas son pobladas frecuentemente por *P. aeruginosa* y otros microorganismos gramnegativos; esta colonización inicial con un número pequeño de microorganismos adherentes es un requisito previo para la enfermedad invasiva. La colonización por *P. aeruginosa* de una quemadura puede dar lugar a una **septicemia originada en dicha quemadura**, que tiene una mortalidad elevada cuando la densidad de microorganismos alcanza una concentración crítica. La administración de antibióticos puede disminuir la flora bacteriana sensible, lo que permite el crecimiento de cepas de *P. aeruginosa* relativamente resistentes. La multiplicación de los microorganismos en los tejidos desvitalizados o asociada al empleo prolongado de catéteres intravasculares o sondas urinarias aumenta el riesgo de septicemia por *P. aeruginosa*, un problema muy importante en los pacientes quemados (v. cap. 92).

### Fibrosis quística

Es frecuente encontrar *P. aeruginosa* en los niños con FQ. La prevalencia aumenta con la edad y con la gravedad de la enfermedad pulmonar (v. cap. 432). La infección inicial se debe a **cepas ambientales no mucoideas** de *P. aeruginosa*, pero, después de un periodo variable, predominan las **cepas mucoideas** de *P. aeruginosa* que producen el exopolisacárido antifagocitario alginato, que rara vez se encuentra en otras circunstancias. El aislamiento repetido de *P. aeruginosa* mucoide del espuma se asocia con una mayor morbilidad. La infección comienza de manera insidiosa, o incluso asintomática, y el ritmo de progresión puede ser muy variable. En los niños con FQ, el anticuerpo no erradica el microorganismo y los antibióticos son efectivos solo parcialmente, por lo que la infección suele cronificarse. Después de ciclos repetidos de tratamiento antibiótico, las cepas de *P. aeruginosa* pueden transformarse en resistentes a múltiples antibióticos.

### Pacientes inmunodeprimidos

Los niños con leucemia u otros tumores malignos, en especial los que reciben tratamiento inmunosupresor o sufren neutropenia, habitualmente con catéteres intravasculares, son extremadamente sensibles a la septicemia causada por la invasión sanguínea por *P. aeruginosa* que está colonizando las vías respiratorias o el tubo digestivo. Los signos de la septicemia se suelen acompañar de una vasculitis generalizada y se pueden encontrar lesiones necróticas hemorrágicas en todos los órganos, incluida la piel (ectima gangrenoso) (v. fig. 232.1). Puede haber celulitis o abscesos perirectales hemorrágicos o gangrenosos asociados con fleo e hipotensión profunda.

### Neumonía nosocomial

Aunque *P. aeruginosa* no es una causa frecuente de las neumonías extrahospitalarias en niños, sí lo es de neumonías nosocomiales, en especial de las asociadas con respiradores en pacientes de cualquier edad. Históricamente se ha visto que *P. aeruginosa* contaminaba los respiradores, los sistemas de tubos y los humidificadores. Tal contaminación es ahora infrecuente con las prácticas de desinfección apropiadas y con el cambio rutinario de los equipos. Sin embargo, la colonización de las vías respiratorias superiores y del tubo digestivo puede asociarse con la aspiración de secreciones contaminadas por *P. aeruginosa*, lo que origina una neumonía grave. El empleo previo

de antibióticos de amplio espectro es un factor de riesgo de colonización con cepas de *P. aeruginosa* resistentes a antibióticos. Una de las situaciones más complicadas es la distinción entre la colonización o la neumonía en los pacientes intubados. A menudo el único modo de establecer la distinción es mediante técnicas invasivas de obtención de material de cultivo, como el lavado broncoalveolar cuantitativo.

### Lactantes

*P. aeruginosa* es una causa esporádica de **bacteriemia nosocomial** en los recién nacidos y se aísla en el 2-5% de los hemocultivos positivos realizados en las UCIN. La **conjuntivitis** es un foco infeccioso que, con frecuencia, precede a la bacteriemia. Los lactantes mayores rara vez presentan septicemia por *P. aeruginosa* de adquisición comunitaria. En los pocos casos declarados de esta septicemia adquirida en la comunidad, existían como antecedentes lesiones cutáneas semejantes al ectima, neutropenia transitoria asociada a infecciones víricas y un contacto prolongado con aguas de baño o jacuzzi contaminados.

### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las infecciones por *P. aeruginosa* no suele basarse únicamente en las manifestaciones clínicas, sino que depende del aislamiento del microorganismo en la sangre, el líquido cefalorraquídeo (LCR) o la orina, o en el material aspirado mediante aguja del pulmón o el material purulento obtenido por aspiración de los abscesos subcutáneos o de las áreas de celulitis. En una situación clínica adecuada, la recuperación de *P. aeruginosa* en una muestra de esputo expectorado o aspirado puede representar infección, aunque también puede representar tan solo colonización, y se debe aplicar el juicio clínico. En raras ocasiones, después de la septicemia se producen lesiones cutáneas que se asemejan a la infección por *P. aeruginosa*, y que son debidas a *Aeromonas hydrophila*, otros bacilos gramnegativos o *Aspergillus*. Cuando se aísla *P. aeruginosa* de sitios no estériles, como la piel, las mucosas o la orina procedente de micción, los cultivos cuantitativos pueden ser útiles para diferenciar la colonización de una infección invasiva. Por lo general, la presencia de 100.000 o más unidades formadoras de colonias/ml de líquido o por gramo de tejido es una evidencia sugestiva de infección invasiva. Los cultivos cuantitativos de tejido y piel no son de uso habitual, y requieren una consulta con el laboratorio de microbiología clínica.

### TRATAMIENTO

Las infecciones sistémicas por *P. aeruginosa* deben tratarse pronto con un antibiótico al que sean sensibles *in vitro*. La respuesta al tratamiento puede ser limitada y, en las infecciones sistémicas de los huéspedes inmunodeprimidos, puede ser necesario un tratamiento prolongado.

La septicemia y otras formas de infección agresivas deben tratarse con uno o dos fármacos bactericidas. Aunque existe controversia sobre el número de fármacos necesarios, las pruebas siguen indicando que el beneficio de añadir un segundo fármaco es dudoso, incluso cuando en los estudios se ha incluido a pacientes inmunodeprimidos. También existen controversias sobre si el uso de dos fármacos retrasa el desarrollo de resistencia, con datos tanto a favor como en contra. Los antibióticos adecuados para la monoterapia son la ceftazidima, la cefepima, la ticarcilina-ácido clavulánico y la piperacilina-tazobactam. Se puede asociar la gentamicina u otro aminoglucósido por su sinergismo.

La **ceftazidima** es sumamente eficaz en los pacientes con FQ, en dosis de 150-250 mg/kg/24 horas divididos cada 6-8 horas por vía intravenosa (i.v.), hasta un máximo de 6 g/día. La piperacilina o la piperacilina-tazobactam (300-450 mg/kg/24 horas divididos cada 6-8 horas por vía i.v., hasta un máximo de 12 g/día) también son eficaces frente a las cepas de *P. aeruginosa* sensibles a ellas, en asociación con un aminoglucósido. Los estudios de infección por *Pseudomonas* en UCI muestran que las perfusiones continuas de piperacilina-tazobactam son más eficaces que la misma dosis diaria administrada en perfusiones pulsadas.

Otros antibióticos eficaces son el imipenem-cilastatina, el meropenem y el aztreonam. El ciprofloxacino es un tratamiento ambulatorio eficaz y, aunque se utiliza habitualmente en niños con FQ, no está aprobado en EE.UU. en pacientes menores de 18 años, salvo para tratamiento oral de las ITU o si no se dispone de otros fármacos a los que el microorganismo sea sensible. En la infección pulmonar crónica también se utiliza el tratamiento inhalado con tobramicina o aztreonam, y la colistina inhalada se reserva para el tratamiento de las pseudomonas resistentes. Es importante basar el tratamiento en el resultado de las pruebas de sensibilidad, debido a que la tasa de resistencia de *P. aeruginosa* a uno o más antibióticos está aumentando. El tratamiento con macrólidos reduce las agudizaciones pulmonares en pacientes con neumopatía crónica e

infección por *P. aeruginosa*. No está totalmente claro el mecanismo, pero probablemente se relacione con una alteración de las propiedades de virulencia de *P. aeruginosa* más que con la destrucción directa de las bacterias.

*P. aeruginosa* muestra resistencia intrínseca y adquirida a los antibióticos. Tiene muchos mecanismos de resistencia a múltiples clases de antibióticos, como la mutación genética, la producción de β-lactamasas y las bombas de flujo de fármacos. En todo el territorio de EE.UU. ha habido una alarma creciente por el aislamiento de *P. aeruginosa* multirresistente (MDR) en niños, con resistencia al menos a tres clases de antibióticos. La tasa de *P. aeruginosa* MDR aumentó hasta el 26% en 2012 desde un 15,9% en 1999. Además, la tasa de resistencia a carbapenémicos aumentó del 12 al 20% durante el mismo periodo. Cefazidima/avibactam es un nuevo agente contra *P. aeruginosa* MDR, un fármaco que combina la ceftazidima con un inhibidor de la β-lactamasa.

La **meningitis** puede deberse a la diseminación a partir de un foco contiguo, como un foco secundario cuando existe una bacteriemia, o tras procedimientos invasivos. El tratamiento de elección de la meningitis por *P. aeruginosa* es la ceftazidima en combinación con un aminoglucósido, como la gentamicina, ambos por vía i.v. El tratamiento intraventricular o intratecal concomitante con gentamicina puede ser necesario cuando la medicación i.v. fracasa, aunque no se recomienda su uso rutinario.

### TRATAMIENTO DE SOPORTE

Las infecciones por *P. aeruginosa* son de diversa gravedad; oscilan de formas superficiales a formas sépticas intensas. En las infecciones graves suele haber una afectación multisistémica y una respuesta inflamatoria sistémica. El tratamiento de soporte es similar al de la septicemia grave causada por otros bacilos gramnegativos, y requiere medidas para mantener la presión arterial, la oxigenación y una fluidoterapia apropiada.

### PRONÓSTICO

El pronóstico depende, sobre todo, de la naturaleza de los factores subyacentes que predisponen al paciente a la infección por *P. aeruginosa*. En los pacientes con inmunodepresión grave, el pronóstico de la septicemia por *P. aeruginosa* es malo, a menos que ciertas alteraciones, como la neutropenia o la hipogammaglobulinemia, puedan solucionarse. La tasa de mortalidad total fue del 12,3% en una serie de 232 niños con bacteriemia por *P. aeruginosa*; el 3% murió en las 48 horas siguientes al ingreso. La resistencia del microorganismo a los antibióticos de primera línea también reduce la probabilidad de supervivencia. El pronóstico puede ser más favorable cuando la ruta de entrada ha sido la vía urinaria, en los casos con ausencia de neutropenia o cuando esta se soluciona, o bien tras el drenaje de los sitios de infección local.

*P. aeruginosa* se aísla en los pulmones de la mayor parte de los niños que fallecen de FQ y aumenta el lento empeoramiento que sufren estos pacientes. Las expectativas de desarrollo normal en los pocos niños que logran sobrevivir a la meningitis por *Pseudomonas* son escasas.

### PREVENCIÓN

La prevención de las infecciones depende de la limitación de la contaminación en el ambiente hospitalario y de la prevención de la transmisión a otros pacientes. Se necesitan programas eficaces de control de las infecciones hospitalarias para identificar y erradicar las fuentes del microorganismo tan pronto como sea posible. En los hospitales, la infección se transmite a los lactantes a través de las manos del personal, de la superficie de las palanganas, de los catéteres y otro equipo del hospital y de las soluciones empleadas para la limpieza de las sondas de aspiración.

El cuidado estricto en la higiene antes del contacto con los recién nacidos, y entre un contacto y otro, puede prevenir o detener la enfermedad epidémica. El cuidado meticuloso y la aplicación de una técnica estéril en el aspirado de los tubos endotracheales y en la introducción y el mantenimiento de catéteres permanentes, y la retirada de los catéteres tan pronto como sea clínicamente razonable disminuyen en gran medida el riesgo de contaminación extrínseca por *P. aeruginosa* y por otros microorganismos gramnegativos. La prevención de la dermatitis folicular causada por la contaminación por *P. aeruginosa* de las bañeras de hidromasaje y los jacuzzis se consigue manteniendo el agua a un pH de 7,2-7,8. Los programas que promueven el uso adecuado de los antibióticos en el contexto hospitalario son esenciales para reducir las tasas de *P. aeruginosa* MDR, al limitar su prescripción innecesaria.

En los pacientes quemados, se puede disminuir el riesgo de contraer infecciones mediante el aislamiento protector, el desbridamiento de los tejidos desvitalizados y la aplicación tópica de crema bactericida. Se puede utilizar la administración i.v. de inmunoglobulina. Con el fin de prevenir

la infección, se está desarrollando una vacuna frente a *P. aeruginosa*. En la actualidad, no se dispone de vacunas autorizadas en EE.UU.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## 232.2 Complejo *Burkholderia cepacia*

Thomas S. Murray y Robert S. Baltimore

*Burkholderia cepacia* es un bacilo filamento grammnegativo; actualmente se reconoce que es un grupo de especies o **genomovariiedades** relacionadas (*B. cepacia*, *B. cenocepacia*, *B. multivorans*). Aparece de forma ubicua en el ambiente, pero puede ser difícil aislarlo en el laboratorio a partir de muestras obtenidas del aparato respiratorio, y necesita medios de cultivo selectivos enriquecidos de base oxidativa/fermentativa suplementados con agar lactosa-bacitracina y polimixina B (OFPBL), y al menos 3 días de incubación.

*B. cepacia* es un microorganismo oportunista clásico que pocas veces infecta tejidos sanos, pero puede resultar un patógeno en personas con daño preexistente del epitelio respiratorio, especialmente en pacientes con FQ o que tienen una disfunción inmunitaria como la enfermedad granulomatosa crónica. *B. cepacia* tiene múltiples factores de virulencia; entre ellos, el lipopolisacárido, flagelos y un sistema de secreción de tipo III que facilita la invasión de las células del epitelio respiratorio. La aparición de *B. cepacia* como patógeno nosocomial se relaciona con la resistencia que presenta a una elevada cantidad de antibióticos y desinfectantes. En las unidades de cuidados críticos puede contaminar los tubos utilizados para ventilar a los pacientes con insuficiencia respiratoria. En algunos pacientes, esta colonización puede provocar neumonía invasiva y shock séptico. Aunque *B. cepacia* se encuentra muy extendida en el medio ambiente, la transmisión de persona a persona entre los pacientes con FQ se produce de manera directa por la inhalación de gotas aerosolizadas o de manera indirecta a partir de material o superficies contaminadas, lo que explica las medidas de control de infección estrictas en niños con FQ colonizados con *B. cepacia*. Por ejemplo, se indica a los pacientes con FQ colonizados con *B. cepacia* que no deben asistir a eventos donde acuden otras personas con FQ. En algunos pacientes con FQ, el aislamiento de *B. cepacia* puede representar una infección crónica, mientras que otros, especialmente los que tienen *Burkholderia cenocepacia* genomovariiedad III, pueden desarrollar un síndrome respiratorio agudo compuesto por fiebre, leucocitosis e insuficiencia respiratoria progresiva, con una reducción más rápida de la función pulmonar y una menor supervivencia.

El tratamiento hospitalario debe incluir las precauciones estándar, y se debe evitar mezclar en la misma habitación a los pacientes colonizados con los no colonizados. La elección del antibiótico que se debe emplear se basa en los estudios de sensibilidad de las cepas propias de cada paciente, ya que el patrón de sensibilidad de esta especie es muy variable y es común que existan cepas MDR. La trimetoprima-sulfametoaxazol (TMP-SMX) y la doxiciclina o la minociclina son posibles tratamientos orales de *B. cepacia complex*. Para el tratamiento i.v., se administra meropenem con un segundo fármaco, como TMP-SMX, doxiciclina, minociclina, ceftazidima o amikacina. Si bien hay resistencia primaria a los aminoglucósidos, estos fármacos pueden ser de utilidad en combinación con otros antibióticos. Puede ser necesario el empleo de dos o más fármacos para controlar la infección y evitar la aparición de resistencias. En la actualidad no se dispone de vacunas.

### BURKHOLDERIA MALLEI (MUERMO)

El **muermo** es una enfermedad infecciosa grave de los caballos y de otros animales domésticos y de granja causada por *Burkholderia mallei*, un bacilo grammnegativo inmóvil que se transmite al ser humano de manera ocasional. Se adquiere por inoculación cutánea, generalmente en zonas con abrasiones previas, o por inhalación de aerosoles. Los trabajadores de laboratorios pueden adquirirla a partir de las muestras clínicas. La enfermedad es relativamente frecuente en Asia, África y Oriente Medio. Las manifestaciones clínicas consisten en septicemia, neumonitis aguda o crónica y lesiones necrótico-hemorrágicas en la piel, la mucosa nasal y los ganglios linfáticos. El diagnóstico suele hacerse por recuperación del microorganismo en cultivos del tejido afectado. El tratamiento del muermo se realiza con sulfadiazina, tetraciclina, o cloranfenicol y estreptomicina durante varios meses. La enfermedad se ha erradicado en EE.UU., pero el interés en este microorganismo ha aumentado debido a la posibilidad de su uso con fines bioterroristas (v. cap. 741). Aunque las precauciones estándar son adecuadas al tratar a pacientes infectados hospitalizados, el personal de laboratorio debe utilizar



**Fig. 232.2** Abscesos en el muslo en los lugares de picadura de mosquitos en un residente de Pensilvania de 15 años de edad que había regresado recientemente de Tailandia, julio de 2016. La foto se tomó 7 semanas después del inicio de los síntomas. (De Mitchell PK, Campbell C, Montgomery MP, et al: Notes from the field: travel-associated melioidosis and resulting laboratory exposures—United States, 2016, MMWR 66(37):1001–1002, 2017.)

precauciones de bioseguridad de nivel 3 cuando trabaje con *B. mallei*. No se dispone de vacuna.

### BURKHOLDERIA PSEUDOMALLEI (MELIOIDOSIS)

La **melioidosis** es una enfermedad del sudeste asiático y del norte de Australia, y se observa en EE.UU. principalmente en personas que vuelven de zonas endémicas. El agente causante es *Burkholderia pseudomallei*, un habitante del suelo y el agua de los trópicos que es ubicuo en las áreas endémicas. La infección se produce tras la inhalación de polvo, la ingestión o la contaminación directa de heridas o abrasiones. La transmisión de persona a persona se ha observado en pocas ocasiones. Los estudios serológicos demuestran que en las áreas endémicas se producen infecciones asintomáticas. La enfermedad puede permanecer latente y reaparecer cuando disminuye la resistencia del huésped, en ocasiones años después de la exposición inicial al microorganismo. La diabetes mellitus supone un factor de riesgo para sufrir una melioidosis grave.

La melioidosis puede presentarse como una **lesión primaria cutánea** única (vesícula, ampolla o urticaria) (fig. 232.2). La infección pulmonar puede ser subaguda y simular una tuberculosis, o bien puede presentarse como una neumonía necrosante aguda. En ocasiones, se puede producir una septicemia, y se observan numerosos abscesos en varios órganos. Se han observado miocarditis, pericarditis, endocarditis, abscesos intestinales, colecistitis, gastroenteritis aguda, ITU, artritis séptica, abscesos paraespinales, osteomielitis, aneurismas micóticos y linfadenopatías generalizadas. La melioidosis también se puede presentar como una encefalitis con fiebre y convulsiones. Es también causante de infecciones graves de las heridas después del contacto con agua contaminada tras un tsunami. El diagnóstico se basa en la visualización de los característicos bacilos grammnegativos de pequeño tamaño en los frotis o en el crecimiento en los medios de laboratorio, como el de eosina-azul de metileno o el agar MacConkey. El diagnóstico serológico se establece en las personas que muestran un incremento de cuatro veces o más del título de anticuerpos y que presentan una clínica compatible. También se ha identificado como posible agente de bioterrorismo (v. cap. 741).

*B. pseudomallei* es sensible a muchos agentes antimicrobianos, y los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomiendan meropenem o ceftazidima como tratamientos i.v., y TMP-SMX o doxiciclina como tratamiento oral. Otras opciones son aminoglucósidos, tetraciclina, cloranfenicol y amoxicilina-ácido clavulánico. La elección del tratamiento debe basarse en las pruebas de sensibilidad. En el tratamiento de la enfermedad grave o en los casos de septicemia, se suelen emplear dos o tres fármacos, como la ceftazidima o el meropenem más TMP-SMX, sulfisoxazol o un aminoglucósido. En los casos de enfermedad grave se recomienda un tratamiento prolongado de 2-6 meses con el fin de prevenir recaídas. El tratamiento con los antibióticos adecuados, por lo general, conduce a la recuperación.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

### 232.3 *Stenotrophomonas*

Thomas S. Murray y Robert S. Baltimore

*Stenotrophomonas maltophilia* (antiguamente denominada *Xanthomonas maltophilia* o *Pseudomonas maltophilia*) es un bacilo recto gramnegativo, de un tamaño pequeño o mediano. Es ubicuo en la naturaleza y también puede encontrarse en el medio hospitalario, sobre todo en el agua del grifo o el agua estancada, y puede contaminar los lavabos y los equipos hospitalarios, como los nebulizadores. Las cepas aisladas en el laboratorio pueden ser contaminantes; puede tratarse de comensales de la superficie colonizada de un paciente o bien pueden representar un patógeno invasivo. Se trata de una especie oportunista que suele aislarse de pacientes inmunodeprimidos y pacientes con FQ después de múltiples ciclos de tratamiento antimicrobiano. Las infecciones graves suelen producirse en los pacientes que requieren cuidados intensivos (incluidas las unidades pediátricas), especialmente en los pacientes con neumonías que requieren respiradores o en las infecciones asociadas a catéter. Los tratamientos antibióticos prolongados parecen ser un factor de riesgo frecuente en las infecciones nosocomiales por *S. maltophilia*, probablemente debido a su patrón endógeno de resistencia a los antibióticos. Las infecciones que suelen producir son la neumonía secundaria a la colonización de las vías respiratorias y a la aspiración, la bacteriemia, las infecciones de tejidos blandos, la endocarditis y la osteomielitis. La bacteriemia por *S. maltophilia* es una **infección nosocomial** asociada a la presencia de un catéter venoso central.

La sensibilidad a los antibióticos es variable entre las distintas cepas, y el tratamiento de la infección por *S. maltophilia* puede ser difícil debido a la resistencia antimicrobiana inherente. No hay datos sobre si el tratamiento de *S. maltophilia* recuperada del aparato respiratorio de un paciente con FQ supone alguna mejoría. En las infecciones invasivas, la combinación de TMP-SMX es el tratamiento de elección, y es el único antimicrobiano cuya sensibilidad se comunica de modo habitual. La monoterapia con **minociclina** es una alternativa viable a TMP-SMX, con menos efectos adversos y resultados clínicos similares. Se dispone del estudio de la concentración inhibitoria media de otros antibióticos, como ticarcilina-ácido clavulánico, y se reserva para los aislados resistentes a TMP-SMX. Cuando los microorganismos son resistentes, o el paciente no puede tolerar las sulfamidas, otras opciones basadas en los resultados clínicos son el ciprofloxacino y la ceftazidima, solas o en combinación con otros fármacos, como los aminoglucósidos. La tigeciclina es un nuevo fármaco que ha sido eficaz en el tratamiento de un aislado muy resistente.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

pecie *novicida*. El tipo A puede subdividirse en cuatro genotipos distintos denominados A1a, A1b, A2a y A2b, y parece que el genotipo **A1b** es el que produce una enfermedad más grave en el ser humano. Aunque todas las subespecies de *F. tularensis* pueden causar infección en el ser humano, los tipos A y B son los más frecuentes, y el tipo A es el más virulento. *F. tularensis* es un microorganismo intracelular que puede infectar a un buen número de células huésped de diferente tipo, incluidos macrófagos, hepatocitos y células epiteliales. Es uno de los patógenos bacterianos conocidos más virulentos, ya que con escasamente 10 microorganismos puede causar infección en humanos y en animales.

### EPIDEMIOLOGÍA

La tularemia se encuentra fundamentalmente en el hemisferio norte. El tipo A se encuentra predominantemente en Norteamérica, mientras que el tipo B se encuentra en Norteamérica, Europa y Asia. Las infecciones humanas por el tipo B suelen ser más leves y tienen una menor mortalidad en comparación con las infecciones por el tipo A. *F. tularensis* subespecie *mediasiatica* parece estar limitada a Asia central, mientras que *F. tularensis* subespecie *novicida* se ha aislado en Norteamérica, Australia y el sudeste asiático.

Según los Centers for Disease Control and Prevention (CDC), el número anual de casos comunicados de tularemia en EE.UU. de 2005 a 2015 osciló entre 95 y 315. En 2015, el número de casos comunicados en EE.UU. fue el más alto de los últimos 50 años. Aunque la tularemia se da en todo el país, la mayoría de los casos se comunican en los estados centrales (fig. 233.1). La incidencia global en EE.UU. en 2015 fue de 0,1 por 100.000 residentes; Wyoming (3,58/100.000), Dakota del Sur (2,91/100.000), Nebraska (1,32/100.000), Kansas (1,17/100.000) y Colorado (0,95/100.000) fueron los estados con mayor incidencia.

Aunque los casos de tularemia se dan a lo largo del año, la mayoría de ellos y los brotes ocurren en los meses cálidos (mayo a agosto). Es más frecuente en hombres y presenta una distribución bimodal basada en la edad, con picos en la infancia (5-9 años) y en la edad adulta tardía (65-69 años), probablemente debido a la mayor exposición ambiental y a animales a esas edades. La figura 233.2 muestra la distribución de la tularemia por edad y género desde 2001 hasta 2010 en EE.UU.

### PATOGENIA

La tularemia se diferencia de las demás enfermedades zoonóticas por sus diferentes modos de transmisión. Un gran número de animales son reservorios de este microorganismo. En EE.UU., los principales reservorios son los **conejos** y las **garrapatas**. Los perros pueden ser una vector intermedio. Las garrapatas vectores más frecuentes en EE.UU. son *Amblyomma americanum* (garrapata lone star), *Dermacentor variabilis* (garrapata del perro) y *Dermacentor andersoni* (garrapata de los bosques). Estas garrapatas suelen alimentarse de pequeños roedores infectados y, posteriormente, de humanos. Las **moscas del venado** (especies de *Chrysops*) también pueden transmitir tularemia y están presentes en el oeste de EE.UU. *F. tularensis* subespecie *tularensis* es transportada por conejos, garrapatas y tanáridos (p. ej., mosca del venado), mientras que la subespecie *holarctica* se asocia al hábitat acuático y es transmitida por mosquitos, principalmente, pero también por roedores acuáticos (castores, musarañas), liebres, topos, garrapatas, tabánidos y por la ingestión de agua contaminada (p. ej., lagunas y ríos).

El microorganismo puede penetrar a través de la piel o de las mucosas intactas (ojos, boca, tubo digestivo o pulmones). La transmisión puede ocurrir por la picadura de garrapatas o de otros insectos infectados, por contacto con animales o con cadáveres de animales infectados, por consumir alimentos o agua contaminados, o por inhalación, como puede ocurrir en un laboratorio o si una máquina (p. ej., un cortacésped) rueda sobre cadáveres de animales infectados. Sin embargo, el microorganismo no se transmite de persona a persona. La puerta de entrada en el ser humano son la piel o las mucosas. La caza o la actividad de despelear roedores salvajes infectados, como los conejos o los perros de la pradera, han sido identificadas como el origen de la infección en numerosos informes. Los animales domésticos, como los gatos o los hámsteres, también pueden transmitir la tularemia.

Generalmente, se requieren más de  $10^8$  microorganismos para producir infección si *F. tularensis* es ingerida; pero basta con tan solo 10 cuando se inhalan o se inyectan en la piel (tras una picadura). La infección por *F. tularensis* provoca en el huésped la producción de anticuerpos, que tan solo recientemente se ha visto que tienen una función importante en la respuesta inmunitaria frente a este microorganismo. La envoltura de *F. tularensis* es la responsable de la virulencia y juega un papel importante en la habilidad del microorganismo para evadir el sistema inmunitario, anclarse e invadir

## Capítulo 233

# Tularemia (*Francisella tularensis*)

Kevin J. Downes

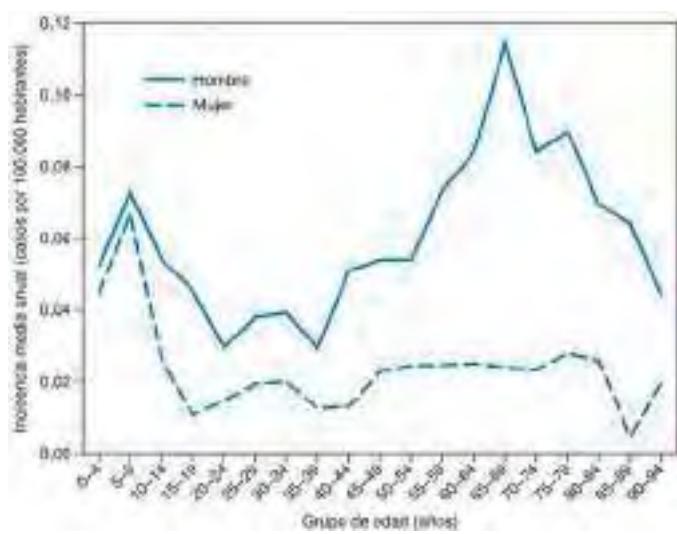
La tularemia es una **zoonosis** causada por la bacteria gramnegativa *Francisella tularensis*. Es principalmente una enfermedad de los animales salvajes que suele transmitirse al ser humano de forma accidental por picaduras de garrapatas o de moscas del ciervo, o a partir del contacto con animales salvajes infectados, vivos o muertos. La enfermedad causada por *F. tularensis* puede manifestarse como diferentes síndromes clínicos; el más común de ellos consiste en la aparición de una lesión ulcerativa en el sitio de inoculación, acompañada de linfadenopatía regional o linfadenitis. *F. tularensis* también es un agente potencial de bioterrorismo (v. cap. 741).

### ETIOLOGÍA

*F. tularensis* es un cocobacilo gramnegativo pequeño, catalasa-positivo, pleomórfico e inmóvil que puede clasificarse en cuatro subespecies principales: *Francisella tularensis* subespecie *tularensis* (tipo A), *F. tularensis* subespecie *holarctica* (tipo B), *F. tularensis* subespecie *mediastatica* y *F. tularensis* subes-



**Fig. 233.1** Casos de tularemia declarados en EE.UU. entre los años 2001 y 2010. (De Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Tularemia—United States, 2001-2010, MMWR 62:963-966, 2013.)



**Fig. 233.2** Incidencia de la tularemia, por edad y sexo, en EE.UU. entre los años 2001 y 2010. (De Centers for Disease Control and Prevention [CDC]: Tularemia—United States, 2001-2010, MMWR 62:963-966, 2013.)

células y causar enfermedad grave. La respuesta inmunitaria celular es la principal encargada de contener y erradicar la infección por *F. tularensis*. La tularemia suele generar una protección específica, por lo que las infecciones crónicas o la reinfección son improbables.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación de la tularemia depende del modo de transmisión. El periodo de incubación medio desde la infección hasta la aparición de los síntomas es variable, pero suele ser de unos 3 días (intervalo: 1-21 días). Los síntomas precoces de infección generalmente son inespecíficos: fiebre, escalofríos, mialgias, artralgias, cefalea y fatiga. En estos estadios iniciales de la infección, la bacteriemia puede ser frecuente. Es frecuente la aparición súbita de un cuadro febril y una disociación pulso-temperatura. En la exploración física pueden encontrarse linfadenopatías, hepatosplenomegalia o lesiones cutáneas. La tabla 233.1 muestra la frecuencia de los diferentes síntomas y de los hallazgos en la exploración física.

**Tabla 233.1** Manifestaciones clínicas frecuentes de la tularemia en los niños

SIGNO O SÍNTOMA	FRECUENCIA
Linfadenopatía	96%
Fiebre ( $> 38,3^{\circ}\text{C}$ )	87%
Úlcera/escara/pápula	45%
Faringitis	43%
Mialgias/artralgias	39%
Náuseas/vómitos	35%
Hepatoesplenomegalia	35%

Las manifestaciones clínicas de la tularemia se han dividido en seis síndromes principales (tabla 233.2). Las dos formas de tularemia diagnosticadas con mayor frecuencia en los niños son la enfermedad **glandular** y la enfermedad **ulceroglandular**. Estas formas están causadas por la picadura de garrapatas o de mosca del venado. La mortalidad es baja, especialmente con la administración de tratamiento eficaz. La enfermedad glandular, asociada a linfadenopatía sin úlcera cutánea, también puede ser el resultado de abrasiones cutáneas menores. Entre 48 y 72 horas después de la inyección cutánea, se puede observar una pápula eritematosa, hiperestésica o pruriginosa en la puerta de entrada. Esta pápula puede aumentar de tamaño y dar lugar a una úlcera de base negra. Las úlceras son habitualmente eritematosas y dolorosas, con bordes elevados, y pueden durar varias semanas, especialmente si no se tratan. Se han descrito otras lesiones, como el eritema multiforme y el eritema nudoso. Aproximadamente un 20% de los pacientes desarrolla un exantema maculopapular generalizado que, ocasionalmente, se vuelve pustuloso.

La manifestación común de las formas glandular y ulceroglandular de la tularemia es la **linfadenopatía** regional dolorosa. Esta adenopatía puede desarrollarse antes, durante o después de la enfermedad ulcerosa o ulceroglandular. Los ganglios linfáticos auriculares posteriores o cervicales se ven afectados como consecuencia de una picadura en la cabeza o el cuello, mientras que la afectación de los axilares o epitrocleares indica exposición en los brazos. Los ganglios linfáticos poseen un tamaño variable de 0,5-10 cm y aparecen aislados o en grupos. Pueden fluctuar y drenar espontáneamente, y se suelen asociar a lesiones cutáneas superpuestas. En un 25-30% de los casos, se ha descrito la supuración tardía de los ganglios afectados a pesar de

**Tabla 233.2** Síndromes clínicos producidos por la tularemia en niños

SÍNDROME CLÍNICO	CARACTERÍSTICAS DEL SÍNDROME	FRECUENCIA
Ulcero glandular	Úlcera/escara cutánea, adenopatía regional dolorosa	45%
Glandular	Adenopatía regional sin ulceración cutánea detectable	25%
Neumonía	Tos no productiva, disnea, dolor pleurítico; radiología con infiltrados difusos/multilobares más que infiltrados lobares	14%
Orofaríngeo	Faringitis, úlceras mucosas, adenopatía cervical	4%
Oculoglandular	Conjuntivitis unilateral, dolorosa y con frecuencia purulenta; quemosis; úlceras conjuntivales; adenopatía preauricular	2%
Tifoideo	Enfermedad sistémica grave (síndrome tipo septicemia); fiebre elevada, cefaleas, mialgias, artralgias, síntomas neurológicos	2%

un correcto tratamiento. El estudio de la sustancia de drenaje de los ganglios linfáticos suele mostrar un material necrótico estéril.

La **tularemia orofaríngea** se produce tras el consumo de carne poco cocinada o de agua contaminada. Este síndrome se caracteriza por faringitis aguda, con o sin amigdalitis, y adenitis cervical. Las amígdalas infectadas pueden aumentar de tamaño y cubrirse de una membrana blanco-amarillenta similar a las membranas que se observan en la difteria. También puede producirse una afectación gastrointestinal (GI), que suele presentarse como una diarrea leve e inexplicable o emesis, pero que puede progresar a una enfermedad mortal, rápidamente fulminante. Las formas más graves, asociadas a úlceras intestinales, pueden desarrollar sangrado GI.

La **tularemia oculoglandular** es un tipo de infección poco frecuente cuya vía de entrada es la conjuntiva. La forma de llegada más frecuente de los microorganismos a la conjuntiva suele ser por el contacto con los dedos contaminados o a través de restos de insectos. La enfermedad suele ser unilateral; la conjuntiva aparece dolorosa e inflamada y presenta nódulos amarillentos y ulceraciones puntiformes. El *síndrome oculoglandular de Parinaud* consiste en la aparición de una conjuntivitis purulenta asociada a una linfadenopatía submandibular o preauricular ipsilateral.

La **tularemia tifoidea** suele asociarse con inóculos grandes del microorganismo y es un término utilizado para describir la bacteriemia grave, independientemente del modo de transmisión o puerta de entrada. Los pacientes, por lo general, se encuentran gravemente enfermos y los síntomas se parecen a los de otras formas de septicemia: fiebre elevada, confusión, tiritona, mialgias, vómitos y diarrea. Los facultativos que trabajan en áreas donde la tularemia sea endémica deben sospechar esta enfermedad ante todo niño que se encuentre enfermo de gravedad. Entre las complicaciones de la bacteriemia por *F. tularensis* se incluye el desarrollo de meningitis, pericarditis, hepatitis, peritonitis, endocarditis, abscesos de piel y partes blandas y osteomielitis. Dada su virulencia creciente, *F. tularensis* subespecie *tularensis* (tipo A) se asocia con más frecuencia a tularemia tifoidea. Los pacientes con meningitis tularémica suelen desarrollar un predominio monocitario marcado en el LCR. Como con otras causas de meningitis bacteriana, en el LCR la glucosa está baja y las proteínas altas.

La **neumonía** causada por *F. tularensis* (**neumonía tularémica**) puede darse tras la inhalación (infección pulmonar primaria) o de forma secundaria a la diseminación hematogena de otras formas de tularemia, en particular la forma tifoidea. Se han descrito casos de infecciones adquiridas tras la inhalación del microorganismo en trabajadores de laboratorio durante su manipulación, y estas infecciones poseen una mortalidad relativamente elevada. También se puede producir una neumonía a partir de la inhalación de aerosoles durante las actividades agrícolas que puedan verse afectadas por la contaminación con roedores (p. ej., la recolección del heno o la trilla), o durante la destrucción de cadáveres de animales con máquinas cortacésped. Los pacientes suelen presentar tos no productiva, disnea o dolor torácico pleurítico. Las radiografías de tórax muestran típicamente infiltrados difusos parcheados, más que consolidaciones focales. También puede haber derrames pleurales. En las neumonías, se puede desarrollar la adenopatía hilar y mediastínica, y en las formas graves, neumonitis necrosante o hemorrágica. La mortalidad de la neumonía tularémica es elevada sin tratamiento.

## DIAGNÓSTICO

Es posible que se den retrasos en el diagnóstico, ya que los síntomas son similares a otras infecciones mucho más frecuentes. La historia clínica y la

exploración física del paciente pueden sugerir el diagnóstico de tularemia, en especial si el paciente refiere el antecedente de una exposición a animales o a garrapatas. Las pruebas hematológicas rutinarias no son diagnósticas. El diagnóstico definitivo se hace con el crecimiento de *F. tularensis* en cultivo. *F. tularensis* puede aislarse en cultivo de muestras de biopsias de ganglios linfáticos o de aspirados, sangre, heridas, muestras con torunda faríngeas, líquido pleural o espuma, aunque los cultivos son positivos tan solo en un 10% de los casos. En los laboratorios de microbiología, *F. tularensis* puede cultivarse en agar sangre con glucosa y cisteína, pero debe advertirse al personal del laboratorio para que emplee la protección adecuada y así evitar la infección, si se intenta dicho cultivo. Se requiere un nivel de bioseguridad 3 para evitar la exposición ocupacional. Los hallazgos histopatológicos de los ganglios afectados muestran granulomas con necrosis central (precoz) y caseificación (tardío). Desafortunadamente, estos hallazgos no pueden diferenciar la tularemia de otras causas de granulomatosis linfadenítica, como la tuberculosis, la enfermedad por arañazo de gato (*Bartonella henselae*) o la sarcoidosis. La reacción en cadena de la polimerasa en muestras de tejido puede ser más sensible que el cultivo, pero solo se usa actualmente para hacer diagnóstico de presunción.

El diagnóstico de tularemia suele establecerse con más frecuencia mediante el empleo de una prueba de aglutinación sérica estándar muy fiable. En la prueba estándar de aglutinación en tubo, un título único de 1:160 o más en un paciente con una historia y una exploración física compatibles puede establecer el diagnóstico. Existe una prueba de microaglutinación para la que un título de 1:128 o más se considera positivo. También es diagnóstico un aumento de cuatro veces del título en muestras séricas obtenidas con una separación de 2 semanas entre sí (fase aguda y de convalecencia). En las fases tempranas de la infección o si las muestras pareadas se toman tras un intervalo demasiado pequeño, se pueden obtener resultados serológicos falsos negativos. Los pacientes, una vez infectados, mantienen un resultado positivo en la prueba de aglutinación (1:20 a 1:80), que persiste durante el resto de la vida.

Otros métodos diagnósticos disponibles son el análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas, un análisis de orina para detectar抗原os de tularemia, fluorescencia directa con anticuerpos y tinción con inmunohistoquímica; estas pruebas poseen un papel limitado a la hora de establecer el diagnóstico de tularemia.

## Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la tularemia **ulceroglandular** o **glandular** es muy amplio e incluye la infestación por patógenos que causan linfadenitis aguda o subaguda: enfermedad por arañazo de gato (*Bartonella henselae*), mononucleosis infecciosa, patógenos bacterianos típicos (*Staphylococcus aureus*, estreptococos del grupo A), *Mycobacterium tuberculosis*, micobacterias no tuberculosas, *Toxoplasma gondii*, *Sporothrix schenckii*, peste (*Yersinia pestis*), carbunclo (*Bacillus anthracis*), melioidosis (*Burkholderia pseudomallei*) y fiebre por mordedura de rata (*Streptobacillus moniliformis*, *Spirillum minus*). Los procesos no infecciosos, como la sarcoidosis o la enfermedad de Kawasaki, también tienen presentaciones similares. La enfermedad **oculoglandular** también puede deberse a otros agentes infecciosos, como *B. henselae*, *Treponema pallidum*, *Coccidioides immitis*, virus del herpes simple (HSV), adenovirus y las bacterias responsables de las conjuntivitis purulentas. En la tularemia **orofaríngea** deben descartarse las mismas enfermedades causantes de la enfermedad ulceroglandular/glandular, así como las infecciones por citomegalovirus, HSV, adenovirus y otros virus y bacterias. La **neumonía tularémica** debe diferenciarse de la producida

Tabla 233.3

Recomendaciones terapéuticas en pacientes con tularemia

INDICACIÓN	ANTIBIÓTICO Y DOSIS
Enfermedad moderada-grave	Gentamicina, 5 mg/kg/día i.v. o i.m. divididos cada 8-12 h, o Estreptomicina, 15 mg/kg/dosis i.m. cada 12 h (máx. 1 g/dosis)
Enfermedad leve	Gentamicina, 5 mg/kg/día i.v. o i.m. divididos cada 8-12 h, o Ciprofloxacino, 15 mg/kg/dosis cada 12 h (máx. 500 mg/dosis)
Meningitis	Estreptomicina o gentamicina, en las dosis de enfermedad moderada-grave, y cloranfenicol, 50-100 mg/kg/día i.v. divididos en dosis cada 6 h (máx. 1 g/dosis), o doxiciclina, 2,2 mg/kg/dosis i.v. cada 12 h (máx. 100 mg/dosis)
Profilaxis postexposición	Doxiciclina, 2,2 mg/kg/dosis cada 12 h (máx. 100 mg/dosis), o Ciprofloxacino, 15 mg/kg/dosis cada 12 h (máx. 500 mg/dosis)

i.m., vía intramuscular; i.v., vía intravenosa.

por los demás microorganismos no sensibles a  $\beta$ -lactámicos, que causan neumonía adquirida en la comunidad, como *Mycoplasma*, *Chlamydophila*, micobacterias, hongos y rickettsias. La peste por inhalación, el carbunclo y la fiebre Q pueden presentarse de forma similar. La tularemia **tifoidea** debe diferenciarse de otras formas de septicemia, así como de la fiebre entérica (fiebre tifoidea y paratifoidea) y de la brucellosis.

## TRATAMIENTO

Los **aminoglucósidos** son el tratamiento de base de la tularemia: la gentamicina es el fármaco de elección para el tratamiento de la tularemia en los niños, y la estreptomicina es el fármaco de elección en adultos. La **tabla 233.3** muestra las opciones de tratamiento y la profilaxis postexposición. Antes se empleaban el cloranfenicol y las tetraciclinas, pero la elevada tasa de recaídas ha limitado su empleo en los niños. Se suelen emplear como tratamiento complementario en la meningitis tularemica. Las fluoroquinolonas (ciprofloxacino) se han utilizado con éxito en casos de la enfermedad leve-moderada, especialmente los debidos a la subespecie *holarctica*. Los  $\beta$ -lactámicos tienen poca actividad frente a *F. tularensis* y no se deben usar.

El tratamiento con aminoglucósidos se continúa durante 7-10 días, pero en las formas graves se requieren duraciones más largas. En los casos leves, 5-7 días pueden ser suficientes. El tratamiento con cloranfenicol o con doxiciclina debe continuarse durante 14-21 días por el elevado riesgo de recaídas debido a su efecto bacteriostático. La profilaxis postexposición, generalmente, se recomienda durante 14 días.

## PRONÓSTICO

El retraso del diagnóstico y de la instauración del tratamiento adecuado se asocia con un mal pronóstico; en cambio, con una detección precoz y un rápido inicio del tratamiento, los casos mortales son excepcionales. La mortalidad de la tularemia, en conjunto, es menor del 1%, aunque en los casos graves no tratados (p. ej., neumonía, enfermedad tifoidea) puede ser de hasta un 30%. La subespecie *tularensis* se asocia a enfermedad más agresiva y a peores resultados que la subespecie *holarctica*.

Si se usa gentamicina o estreptomicina, las recaídas son raras. La defervescencia suele producirse en las 24-48 horas que siguen al inicio del tratamiento, aunque la linfadenopatía puede tardar semanas en resolverse totalmente. Puede producirse una supuración tardía de los ganglios linfáticos, a pesar de un tratamiento correcto. Los pacientes que no iniciaron un tratamiento adecuado pueden presentar respuestas más lentas al tratamiento antibiótico.

## PREVENCIÓN

La prevención de la tularemia se basa en *evitar la exposición*. Los niños que viven en regiones donde las garrapatas son endémicas deben ser educados

para evitar las zonas infestadas, y las familias deben establecer planes para el control de las garrapatas, tanto en el entorno inmediato como en sus mascotas domésticas. En las zonas infestadas por garrapatas se debe vestir ropa de protección. Se pueden emplear repelentes de insectos en niños. Se debe examinar a los niños con frecuencia durante su permanencia en estas áreas infestadas y después, en busca de garrapatas. Si se descubre alguna garrapata en la piel del niño, se deben utilizar unas **pinzas** para extraerla completamente; la piel se debe limpiar antes y después.

También se debe enseñar a los niños que no deben jugar con animales enfermos o muertos, en especial con perros o gatos, y que deben utilizar guantes durante la limpieza de los animales. Se debe instar a los niños a que se pongan guantes, mascarillas y protección ocular cuando limpian animales de caza salvajes. Se debe cocinar bien la carne de estos animales.

No existen antibióticos efectivos para la quimioprofilaxis y tampoco se deben emplear antibióticos después de una exposición. Actualmente no se dispone de ninguna vacuna contra la tularemia para la población general. Las **precauciones estándar** son adecuadas para los niños hospitalizados con tularemia, ya que no se han identificado casos de transmisión de persona a persona.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## Capítulo 234

# Brucella

Kevin J. Downes

La **brucellosis** humana está causada por microorganismos del género *Brucella* y sigue representando un grave problema de salud pública a nivel mundial. El ser humano es un huésped accidental que adquiere esta zoonosis a través del contacto directo con un animal infectado (vaca, oveja, camello, cabra o cerdo), o por el consumo de productos de dicho animal. Aunque la brucellosis se considera un riesgo laboral en los adultos que trabajan con ganado, en los niños la mayor parte de los casos se originan a partir de los alimentos y se asocian al consumo de productos lácteos no pasteurizados. Las especies de *Brucella* también son posibles agentes de bioterrorismo (v. cap. 741).

## ETIOLOGÍA

Los microorganismos que con mayor frecuencia producen enfermedades en el ser humano son *Brucella abortus* (vaca), *Brucella melitensis* (cabra y oveja), *Brucella suis* (cerdo) y *Brucella canis* (perro). Se trata de cocobacilos gramnegativos pequeños, inmóviles, no formadores de esporas y aerobios. Sus requerimientos de cultivo son muy exigentes, aunque pueden crecer en varios medios de cultivo de laboratorio, entre los que se incluyen el agar sangre y el agar chocolate.

## EPIDEMIOLOGÍA

La brucellosis es endémica en muchas partes del mundo, con una mayor prevalencia en los países de la cuenca del Mediterráneo, en el golfo Pérsico, en el subcontinente indio y en ciertas regiones de México, América Central y América del Sur. A nivel mundial, se dan aproximadamente 500.000 nuevos casos anuales, aunque faltan estimaciones más precisas de la prevalencia por el infradiagnóstico y la infracomunicación. La brucellosis infantil es responsable del 10-30% de los casos. *B. melitensis* es la especie causante de brucellosis humana más prevalente, y es la que con más frecuencia transportan ovejas, cabras, camellos y búfalos. En los países industrializados, las mejoras en el saneamiento y la vacunación animal han hecho de la brucellosis una enfermedad rara y, en estas zonas, la exposición a animales infectados por motivos profesionales o de recreo es un factor de riesgo destacado para la adquisición de la enfermedad. El antecedente de un viaje a una región endémica o el consumo de comidas exóticas o leche o productos lácteos no pasteurizados pueden ser pistas importantes para el diagnóstico de la brucellosis humana. En EE.UU., más del 50% de los casos se dan en California, Florida y Texas; la caza de cerdos salvajes en estos estados es un factor de riesgo recientemente reconocido. Todos los grupos de edad pueden infectarse por *Brucella*, y las infecciones son más

frecuentes en hombres, probablemente debido a una mayor exposición ocupacional y medioambiental.

## PATOGENIA

Entre las rutas de infección de estos microorganismos se encuentra la *inoculación* a través de heridas o abrasiones cutáneas, la inoculación a través de la conjuntiva, la *inhalación* de aerosoles infecciosos o la *ingesta* de carne o productos lácteos contaminados. El **ganado infectado** es la fuente más común de infección en el ser humano. En niños, la vía principal de infección es comiendo o bebiendo productos lácteos crudos o no pasteurizados. Los individuos en áreas endémicas con exposición ocupacional a animales, como los granjeros o los veterinarios, son los que tienen más riesgo. Los trabajadores de laboratorio con frecuencia están expuestos a la infección por aerosoles. El riesgo de infección depende del estado nutricional e inmunitario del huésped, de la ruta de inoculación y de las especies de *Brucella*. Por razones que se desconocen, se ha sugerido que *B. melitensis* y *B. suis* son más virulentas que *B. abortus* o *B. canis*.

El factor de virulencia principal de *Brucella* parece ser su pared celular de **lipopolisacáridos** (LPS). Las cepas que poseen LPS lisos son más virulentas y presentan una mayor resistencia a ser destruidas por los leucocitos polimorfonucleares. Las brucelas son patógenos intracelulares facultativos que pueden sobrevivir y replicarse en el interior de las células fagocitarias mononucleares (monocitos, macrófagos) del sistema reticuloendotelial. Aunque las especies de *Brucella* son quimiotácticas para los leucocitos, estos son menos eficaces en la destrucción de los microorganismos en comparación con otras bacterias, a pesar de la ayuda de factores séricos como el complemento. Las especies de *Brucella* poseen múltiples estrategias para evadir la respuesta inmunitaria y establecer y mantener una infección crónica. Específicamente, durante los estadios crónicos de la infección, permanecen en el hígado, el bazo, los ganglios linfáticos y la médula ósea, y dan lugar a la formación de granulomas.

Se producen anticuerpos contra el LPS y otros antígenos de la pared celular que facilitan el diagnóstico y probablemente intervienen en el desarrollo de la inmunidad a largo plazo. El factor fundamental para la recuperación de la infección parece ser el desarrollo de una respuesta mediada por células que produce la activación de los macrófagos y favorece la destrucción intracelular. De forma específica, los linfocitos T sensibilizados liberan citocinas (p. ej., interferón γ y factor de necrosis tumoral α), que activan a los macrófagos y aumentan su capacidad de destrucción intracelular.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La brucelosis es una enfermedad sistémica que puede ser muy difícil de diagnosticar en los niños. Los síntomas pueden ser agudos o insidiosos y, por lo general, son inespecíficos. El periodo de incubación es generalmente de 2-4 semanas, pero puede ser más corto en el caso de *B. melitensis*. Más del 75% de los casos presentan fiebre, y el patrón de esta puede variar mucho. Los síntomas más frecuentes son artralgia, mialgia y dolor lumbar. Los síntomas sistémicos, como el cansancio, la sudoración, la anorexia, la cefalea, la pérdida de peso y el malestar, se comunican en la mayoría de los casos adultos, pero son menos frecuentes en niños. Otros síntomas asociados son dolor abdominal, diarrea, exantema, vómitos, tos y faringitis.

El hallazgo más frecuente en la exploración física es la hepatosplenomegalia, presente en casi la mitad de los casos. Aunque las artralgias son habituales, la artritis solo se da en una minoría de los casos. La artritis es monoarticular; con frecuencia afecta a las rodillas y las caderas en niños, y a la articulación sacroilíaca en adolescentes y adultos. Se han descrito varias lesiones cutáneas en la brucelosis, pero no hay un exantema típico. La epididimoorquitis es más frecuente en adolescentes y adultos.

En los países endémicos, las especies de *Brucella* son una causa importante de bacteriemia oculta en niños pequeños. Se pueden desarrollar abscesos hepáticos y esplénicos debido a la capacidad del microorganismo de establecer infección crónica. Las manifestaciones graves de la brucelosis son la endocarditis, la meningitis, la osteomielitis y la espondilodiscitis. Aunque los pacientes con brucelosis no complicada pueden padecer cefalea, falta de atención y depresión, tan solo en un 1-4% de los casos se observa invasión del sistema nervioso. También se han descrito infecciones neonatales y congénitas producidas por estos microorganismos, transmitidas por vía transplacentaria, a partir de la lactancia materna o a través de transfusiones de sangre. Los signos y los síntomas asociados con esta infección congénita/neonatal no son específicos.

Son frecuentes las alteraciones hematológicas, como trombocitopenia, leucopenia, anemia o pancitopenia. Las complicaciones hemolíticas pueden incluir anemia hemolítica microangiopática, microangiopatía trombótica y anemia hemolítica autoinmune. Aproximadamente la mitad de los casos presenta elevaciones de las enzimas hepáticas.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo se establece tras el aislamiento del microorganismo en la sangre, la médula ósea u otros tejidos. Desafortunadamente, los cultivos son poco sensibles y solo son positivos en una minoría de los casos. El aislamiento de los microorganismos a partir de un hemocultivo todavía puede requerir 4 semanas, a menos que el laboratorio utilice un sistema de cultivo automático como el método de lisis-centrifugación, en cuyo caso se puede aislar el microorganismo en menos de 5-7 días. Por ello, es importante avisar al laboratorio de la sospecha clínica de brucelosis para que los cultivos se dejen más tiempo. Los cultivos de médula ósea pueden ser mejores que los hemocultivos a la hora de evaluar a los pacientes con tratamiento antimicrobiano previo.

Ante la baja sensibilidad de los cultivos, existen varias pruebas serológicas para el diagnóstico de la brucelosis. La prueba de aglutinación sérica es la más utilizada y detecta anticuerpos contra *B. abortus*, *B. melitensis* y *B. suis*. Esta prueba no detecta anticuerpos frente a *B. canis*, porque esta especie carece del LPS liso. Es necesario utilizar un antígeno específico de *B. canis* para diagnosticar esta especie. Con un solo título no se puede hacer un diagnóstico, pero la mayor parte de los pacientes con infecciones agudas presenta títulos de 1:160 o superiores. Los anticuerpos se detectan a las 2-4 semanas de la infección. En las fases tempranas de la enfermedad, se pueden encontrar títulos bajos, por lo que se requiere el estudio del título de anticuerpos durante la fase aguda y la de convalecencia para confirmar el diagnóstico: incremento de cuatro veces del título de anticuerpos con al menos 2 semanas de separación. La cantidad total de inmunoglobulina (Ig) G se mide tras el tratamiento del suero con 2-mercaptoetanol, ya que los pacientes con infección activa presentan una respuesta de IgM e IgG, y la prueba de aglutinación sérica mide la cantidad total de anticuerpos aglutinantes. Este fraccionamiento es importante para determinar la significación del título de anticuerpos, porque pueden encontrarse niveles séricos bajos de IgM durante semanas o meses después de que la infección haya recibido tratamiento. Los títulos de IgG descienden con el tratamiento, y una prueba con 2-mercaptoetanol negativa tras el tratamiento indica una respuesta favorable.

Se debe recordar que todos los resultados de las pruebas serológicas han de interpretarse en función de la historia y la exploración física del paciente. Pueden producirse resultados falsos positivos debido a anticuerpos que reaccionan de forma cruzada frente a otros microorganismos gramnegativos, como *Yersinia enterocolitica*, *Francisella tularensis* y *Vibrio cholerae*. Además, el efecto prozona puede producir un resultado falso negativo en presencia de títulos elevados de anticuerpos. Para evitar estas interferencias, debe diluirse el suero que está siendo investigado a 1:320 o más.

El inmunoanálisis enzimático solo se debe usar en los casos sospechosos con prueba de aglutinación sérica negativa, o para la evaluación de los pacientes en las siguientes situaciones: 1) casos complicados; 2) sospecha de brucelosis crónica, o 3) reinfección. Se han desarrollado análisis de reacción en cadena de la polimerasa, pero no se encuentran disponibles en la mayoría de los laboratorios clínicos.

## Diagnóstico diferencial

La brucelosis debe formar parte del diagnóstico diferencial de la fiebre de origen desconocido en las áreas endémicas. Puede confundirse con otras enfermedades infecciosas como la tularemia, la enfermedad por arañazo de gato, la malaria, la fiebre tifoidea, la histoplasmosis, la blastomicosis y la coccidioidomicosis. Las infecciones causadas por *Mycobacterium tuberculosis*, micobacterias atípicas, rickettsias y *Yersinia* pueden presentarse con una clínica similar a la brucelosis.

## TRATAMIENTO

Muchos agentes antimicrobianos son activos *in vitro* contra las distintas especies de *Brucella*, pero la eficacia clínica no siempre se correlaciona con estos resultados. Para eliminar la infección por *Brucella*, se requieren fármacos que provoquen su destrucción intracelular. Debido al riesgo de recaída con monoterapia, se recomienda el tratamiento combinado. En los niños, se usa **doxiciclina** o trimetoprima-sulfametoazol (TMP-SMX) en combinación con **rifampicina** en los casos de infección no complicada (p. ej., no focales) (tabla 234.1). Mientras que los datos sostienen que el tratamiento combinado de doxiciclina y aminoglucósido (estreptomicina, gentamicina) es superior a la combinación oral descrita anteriormente, con menos recaídas y fracasos, el inconveniente de la vía parenteral limita este régimen en los casos no complicados y, en particular, en los contextos de bajos recursos. Las fluoroquinolonas pueden ser una alternativa viable a la doxiciclina o a la TMP-SMX, pero no se ha estudiado en niños. En los casos no complicados, se recomienda un ciclo de 6 semanas de tratamiento.

**Tabla 234.1** Tratamiento recomendado de la brucelosis

EDAD/ENFERMEDAD	ANTIBIÓTICO	DOSIS	VÍA*	DURACIÓN†
≥8 años	Doxiciclina	4,4 mg/kg/día divididos en dos dosis diarias; máximo 200 mg/día	v.o.	≥6 semanas
	y Rifampicina	15-20 mg/kg/día divididos en dos dosis diarias; máximo 600-900 mg/día	v.o.	≥6 semanas
	Alternativa: Doxiciclina	4,4 mg/kg/día divididos en dos dosis diarias; máximo 200 mg/día	v.o.	≥6 semanas
	y Estreptomicina	20-40 mg/kg/día divididos en dos a cuatro dosis; máximo 1 g/día	i.m.	2-3 semanas
	o Gentamicina	6-7,5 mg/kg/día divididos en tres dosis	i.m./i.v.	1-2 semanas
<8 años	Trimetoprima-sulfametoazol (TMP-SMX)	TMP (10 mg/kg/día; máximo 480 mg/día) y SMX (50 mg/kg/día; máximo 2,4 g/día)	v.o.	≥6 semanas
	y Rifampicina	15-20 mg/kg/día en una o dos dosis; máximo 600-900 mg/día	v.o.	≥6 semanas
Meningitis, osteomielitis/ espondilitis, endocarditis	Doxiciclina	4,4 mg/kg/día divididos en dos dosis diarias; máximo 200 mg/día	v.o.	≥4-6 meses
	y Gentamicina	6-7,5 mg/kg/día en tres dosis	i.v.	1-2 semanas
	y Rifampicina	15-20 mg/kg/día en una o dos dosis; máximo 600-900 mg/día	v.o.	≥4-6 meses

\*v.o., oral; i.m., intramuscular; i.v., intravenoso.

†Pueden ser necesarios tratamientos más largos en los casos graves o complicados.

En infecciones más graves (endocarditis, meningitis, osteoarticular), se recomienda un tratamiento con tres fármacos. Los primeros 7-14 días se debe administrar un aminoglucósido junto con doxiciclina o TMP-SMX, además de rifampicina, que luego se continúan durante 4-6 meses. En los casos graves que afectan al sistema nervioso central, el tratamiento debe seguir durante 1 año.

Aunque las **recaídas** se dan aproximadamente en un 5-15% de los casos, la resistencia antimicrobiana es rara. La recaída se confirma tras el aislamiento de *Brucella* semanas o meses después de haber finalizado el tratamiento. El tratamiento prolongado es la clave para prevenir la recaída, y debe asegurarse la adherencia en los ciclos largos de tratamiento para conseguir la eliminación de la bacteria.

## PRONÓSTICO

La primera indicación de respuesta clínica es la resolución de los síntomas, que puede ser lenta; el tiempo medio para la defervescencia es de 4-5 días. El pronóstico tras el tratamiento es excelente si el paciente se adhiere al tratamiento prolongado. Hay que seguir a los pacientes clínica y serológicamente durante 1-2 años. Antes del uso de los antibióticos, el curso de la brucelosis era a menudo prolongado y podía desencadenar la muerte. Desde la institución de un tratamiento específico, la mayor parte de las muertes en los casos complicados se deben a la afectación sistémica de ciertos órganos (p. ej., endocarditis). El inicio del tratamiento antibiótico puede precipitar una reacción tipo Jarisch-Herxheimer, presumiblemente debido a la gran carga de antígeno, pero esas reacciones rara vez se asocian a complicaciones serias.

## PREVENCIÓN

La prevención de la brucelosis se basa en la erradicación eficaz del microorganismo del ganado. Otro aspecto preventivo destacado consiste en la **pasteurización** de la leche y de los productos lácteos empleados para el consumo humano. Se debe señalar que la certificación de la leche cruda no elimina el riesgo de contraer brucelosis. En la actualidad, no existe ninguna vacuna para su empleo en los niños, por lo que la educación sigue siendo un aspecto esencial en la prevención de la brucelosis.

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

## Capítulo 235

# Legionella

Jeffrey S. Gerber

La **legionelosis** comprende la **enfermedad de los legionarios** (neumonía por *Legionella*), otras infecciones invasivas extrapulmonares por *Legionella* y una enfermedad aguda similar a la gripe conocida como **fiebre de Pontiac**. A diferencia de los síndromes asociados con la forma invasiva de la enfermedad, la fiebre de Pontiac es una enfermedad autolimitada que se produce tras la exposición a aerosoles y puede representar una respuesta tóxica o de hipersensibilidad frente a *Legionella*.

## ETIOLOGÍA

Las legioneláceas son bacilos gramnegativos aerobios, no encapsulados y no formadores de esporas. En los frotis realizados a partir de muestras clínicas se observa una tinción de Gram débil. Los frotis teñidos de *Legionella pneumophila* obtenidos a partir del crecimiento de colonias se parecen a *Pseudomonas*. A diferencia del resto de las especies de *Legionella*, *Legionella micdadei* es ácido-alcohol resistente. Aunque hoy en día se han identificado más de 58 especies del género, la mayor parte de las infecciones clínicas (90%) están causadas por *L. pneumophila*, y la mayoría de las restantes se deben a *L. micdadei*, *Legionella bozemani*, *Legionella dumoffii* y *Legionella longbeachae*.

Los microorganismos son exigentes y precisan L-cisteína, ion férrico y α-cetoácidos para su crecimiento. Las colonias se desarrollan en 3-5 días en un medio de agar tamponado con extracto de levadura y carbón vegetal, que puede contener antibióticos seleccionados con el fin de inhibir el sobrecrecimiento de otros microorganismos. *Legionella* pocas veces crece en los medios de cultivo rutinarios.

## EPIDEMIOLOGÍA

El agua dulce (p. ej., lagos, arroyos, aguas termales contaminadas o agua potable) constituye el reservorio medioambiental de *Legionella* en la naturaleza. La neumonía invasiva (enfermedad de los legionarios) se relaciona con la exposición a agua potable o a aerosoles contaminados

con la bacteria. El crecimiento de *Legionella* se ve favorecido en el agua caliente, por lo que la exposición a fuentes de agua caliente es un factor de riesgo importante para contraer la enfermedad. Los microorganismos *Legionella* son parásitos intracelulares facultativos que crecen en el interior de los protozoos presentes en las biopelículas de material orgánico o inorgánico del interior de las tuberías o de los tanques de almacenamiento de agua, así como en el interior de otras especies bacterianas. Los casos epidémicos y esporádicos de enfermedad de los legionarios extrahospitalaria pueden atribuirse a la contaminación del agua potable en el entorno local del paciente. Entre los factores de riesgo para la adquisición de una neumonía esporádica en el ámbito de una comunidad, se incluyen la exposición a torres de refrigeración, el suministro de agua no municipal, las reparaciones del sistema de tuberías o una baja temperatura en los calentadores de agua, que facilita el crecimiento de las bacterias o conduce a la liberación en el agua potable de un bolo de biopelícula que contiene *Legionella*. El modo de transmisión puede ser por medio de la inhalación de aerosoles o por microaspiración. Los brotes de la enfermedad de los legionarios se asocian con la presencia de protozoos en la fuente hídrica implicada. Se cree que la replicación en el interior de estas células eucariotas amplifica y mantiene la población de *Legionella* en el interior del sistema de distribución del agua potable o en las torres de refrigeración. Los brotes de neumonía extrahospitalaria y algunos brotes nosocomiales se deben a fuentes comunes, entre las que se incluyen los calentadores de agua potable caliente, las torres de refrigeración, los condensadores por evaporación, las piscinas de hidromasaje, los baños bajo el agua, los humidificadores y los nebulizadores. La enfermedad de los legionarios y la fiebre de Pontiac asociadas a viajes cada vez aparecen con más frecuencia en brotes extensos. Aunque se ha descrito la transmisión de persona a persona, es extremadamente rara.

Las infecciones de adquisición hospitalaria se relacionan más a menudo con el agua potable. La exposición al agente infeccioso puede ocurrir a través de tres mecanismos principales: 1) la inhalación de vapor de agua contaminado por ventilación artificial; 2) la aspiración de los microorganismos ingeridos que contaminan el agua del grifo, incluidos aquellos vehiculizados a través de la alimentación gástrica, y 3) la inhalación de aerosoles que se forman en las duchas, los lavabos y las fuentes. La legionelosis extrapulmonar puede producirse a partir de la contaminación de las heridas de origen quirúrgico o traumático con agua del grifo. A diferencia de la enfermedad de los legionarios, los brotes de fiebre de Pontiac se producen tras la exposición a los aerosoles que se generan en las bañeras de hidromasaje y en los sistemas de ventilación.

En adultos, la incidencia de legionelosis en EE.UU. aumentó desde 1.100 casos en 2000 hasta más de 6.000 casos en 2015, con una tasa de incidencia nacional de 1,9 casos por cada 100.000 habitantes, de acuerdo con la notificación a los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) a través del sistema National Notifiable Disease Surveillance System. Como este es un sistema de notificación pasivo, probablemente se esté infrasestima la incidencia de la enfermedad. Recientemente, se ha puesto en marcha un sistema de vigilancia activo basado en laboratorios y basado en población para seguir las infecciones por *Legionella* y, así, estimar mejor su verdadera incidencia y estudiar su epidemiología (para información actualizada, consulte <https://www.cdc.gov/legionella>).

La legionelosis presenta diferencias geográficas, y se considera que la inmensa mayoría de los casos son enfermedad de los legionarios (99,5%) y una pequeña proporción fiebre de Pontiac (0,5%). Las infecciones por *Legionella* se notifican con mayor frecuencia en otoño y verano y, en estudios recientes, se demuestra una asociación con la cantidad de lluvia total y la humedad mensuales. Alrededor de un 0,5-5% de la población expuesta a una fuente común desarrolla la neumonía, mientras que la tasa de ataque en los brotes de fiebre de Pontiac es muy elevada (85-100%). Aunque *Legionella* se asocia al 0,5-9% de los casos de neumonía en adultos, es una causa poco habitual de enfermedad en niños, ya que es responsable de menos del 1% de los casos, aunque dada la baja frecuencia con que se realizan pruebas para *Legionella*, esta prevalencia puede estar infraestimada. La adquisición de anticuerpos frente a *L. pneumophila* en niños sanos se produce de modo progresivo con el tiempo, aunque estos anticuerpos reflejan probablemente una infección subclínica o una leve afección respiratoria, o anticuerpos que reaccionan de modo cruzado con otras especies bacterianas. Cada vez se notifica más la enfermedad de los legionarios adquirida en la comunidad en niños (1,7% de los casos notificados); la mayoría de los casos se dan en aquellos de 15 a 19 años, seguidos de los lactantes. La incidencia notificada en lactantes es de 0,11 por cada 100.000. La enfermedad de los legionarios es especialmente grave en neonatos. La epidemiología de la enfermedad de los legionarios adquirida en el hospital se basa exclusivamente en la notificación de casos, por lo que la verdadera incidencia se desconoce.

## PATOGENIA

Aunque se puede cultivar *Legionella* en medios artificiales, el ambiente intracelular de las células eucariotas ofrece las condiciones óptimas para su crecimiento. El género *Legionella* está compuesto por microorganismos que son parásitos intracelulares facultativos de las células eucariotas. En la naturaleza, la bacteria se replica en el interior de protozoos que habitan en el agua dulce. En el ser humano, la célula diana es el macrófago alveolar, aunque también pueden ser invadidos otros tipos celulares. Después de entrar en la célula, las cepas virulentas de *L. pneumophila* estimulan la formación de un fagosoma especial que permite la continuación de la replicación bacteriana. El fagosoma está constituido por componentes del retículo endoplasmático y escapa a la vía degradativa lisosómica. El crecimiento en el interior de los macrófagos es tal, que termina con la destrucción de estos, seguida de la reinfección de nuevas células, hasta que dichas células consiguen activarse y son capaces de destruir a los microorganismos intracelulares. La infección pulmonar aguda y grave provoca una respuesta inflamatoria necrótica aguda que se acompaña de una mayor presencia bacteriana en el espacio extracelular. Posteriormente, la activación de los macrófagos y de otras respuestas inmunitarias produce una intensa infiltración tisular por macrófagos que contienen bacterias en su interior. Esto consigue, en última instancia, el control de la replicación bacteriana y la destrucción del microorganismo.

El **tratamiento con corticoides** representa un riesgo de infección elevado por interferir en el funcionamiento de los linfocitos T y de los macrófagos. Aunque la enfermedad de los legionarios puede aparecer en personas sanas inmunocompetentes sin otras afecciones comórbidas, las que tienen defectos de la inmunidad celular presentan un riesgo elevado de infección. Al igual que en otras enfermedades causadas por microorganismos intracelulares facultativos, el pronóstico depende en gran medida de las respuestas específicas e inespecíficas del huésped, sobre todo de los macrófagos y de los linfocitos T.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En un principio, se creyó que la enfermedad de los legionarios producía un síndrome clínico denominado neumonía atípica, que se asociaba con signos y síntomas extrapulmonares, como diarrea, confusión, hiponatremia, hipofosfatemia, alteración de las pruebas de función hepática e insuficiencia renal. Aunque algunos pacientes pueden presentar las manifestaciones clásicas de la enfermedad, la infección por *Legionella* suele producir una neumonía que es indistinguible de la producida por otros patógenos. Los síntomas de presentación más comunes son fiebre, tos y dolor torácico. La tos puede ser no productiva o bien productiva, asociada a un esputo purulento. Aunque las radiografías de tórax muestran el clásico patrón de infiltración alveolar rápidamente progresivo, el patrón radiológico puede ser muy variable, con la aparición de sombras de aspecto tumoral, infiltrados nodulares, infiltrados unilaterales o bilaterales y cavitación. La cavitación no suele observarse en los pacientes inmunocompetentes. Este cuadro clínico se asemeja mucho al causado por *Streptococcus pneumoniae*. Aunque la enfermedad de los legionarios no suele cursar con derrame pleural, su frecuencia de aparición es tan variable que ni su presencia ni su ausencia resultan útiles para realizar un diagnóstico diferencial.

La mayoría de los casos declarados de neumonía nosocomial por *Legionella* en los niños presentan las siguientes manifestaciones clínicas: comienzo rápido, temperatura superior a 38,5 °C, tos, dolor torácico de tipo pleurítico, taquipnea y disnea. También es frecuente encontrar dolor abdominal, cefalea y diarrea. Las radiografías de tórax pueden revelar consolidaciones lobares o infiltrados bilaterales difusos y derrames pleurales. Generalmente, no hay respuesta clínica a los antibióticos β-lactámicos de amplio espectro (penicilinas y cefalosporinas) ni a los aminoglicósidos. La infección concomitante con otros patógenos, como *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae*, se da en un 5-10% de los casos de enfermedad de los legionarios, por lo que la detección de otros patógenos pulmonares no excluye el diagnóstico de legionelosis.

Entre los factores de riesgo de padecer la enfermedad de los legionarios en los adultos se incluyen las enfermedades pulmonares crónicas (p. ej., tabaquismo, bronquitis), la edad avanzada, la diabetes, la insuficiencia renal, la inmunosupresión asociada al trasplante de órganos, el tratamiento con corticoides y los episodios de aspiración pulmonar. En estudios de infección adquirida en la comunidad, un número significativo de adultos no tienen factores de riesgo identificados. El número de casos declarados de enfermedad de los legionarios extrahospitalaria en la población infantil es pequeño. Entre sus factores de riesgo se encuentran la inmunosupresión (en especial el tratamiento con corticoides) y la exposición a una fuente de agua potable contaminada. También se han declarado casos de infección en niños con enfermedades pulmonares crónicas no asociadas a deficiencias inmunitarias, pero es infrecuente encontrar infecciones en niños que carecen de factores de riesgo. Entre los modos de transmisión de la enfermedad extrahospitalaria en los niños, se incluye la exposición a humidificadores,

agua dulce, enfriadores de agua y otros aparatos generadores de aerosoles. En los niños, las infecciones nosocomiales por *Legionella* se han notificado con más frecuencia que las extrahospitalarias, y se producen más comúnmente en los inmunodeprimidos (p. ej., en los trasplantes de células madre o de órgano sólido), en los que tienen patología pulmonar estructural o en neonatos sometidos a ventilación artificial. Los modos de transmisión comprenden la **microaspiración** asociada con frecuencia al empleo de sondas nasogástricas y la **inhalación de aerosoles**. Las infecciones broncopulmonares por *Legionella* se han descrito en niños con fibrosis quística y se asocian con el tratamiento con aerosoles o la utilización de tiendas nebulizadoras. La enfermedad de los legionarios también se ha descrito en niños con asma y estenosis traqueal. En los niños, el tratamiento crónico del asma con corticoides es un factor de riesgo de sufrir infecciones por *Legionella*. La huella molecular de las cepas ha demostrado que el agua potable hace las veces de reservorio principal y de fuente de infección nosocomial.

### Fiebre de Pontiac

La fiebre de Pontiac se caracteriza, tanto en niños como en adultos, por fiebre elevada, mialgia, cefalea y una debilidad extrema que suele durar unos 3-5 días. También puede existir tos, dificultad respiratoria, diarrea, confusión y dolor torácico, pero no existen signos de infección invasiva. La enfermedad presenta un curso autolimitado sin dejar secuelas. Prácticamente todas las personas expuestas experimentan una seroconversión frente a los antígenos de *Legionella*. En Escocia se produjo un brote extenso que afectó a 35 niños causado por *L. micdadei*, que fue aislada en la bañera de hidromasaje de un balneario. El comienzo de la enfermedad fue a los 1-7 días (3 días de media) y todos los niños expuestos desarrollaron títulos significativos de anticuerpos específicos contra *L. micdadei*. La patogenia de la fiebre de Pontiac es desconocida. Ante la falta de evidencias de que se trate de una infección verdadera, la hipótesis más probable es que este síndrome se debe a una reacción tóxica o de hipersensibilidad contra antígenos microbianos o protozoarios.

### DIAGNÓSTICO

El cultivo de *Legionella* a partir del esputo, de otras muestras obtenidas de las vías respiratorias, de la sangre o de los tejidos es el patrón oro con el que comparar los métodos diagnósticos de detección indirecta. Si aparece derrame pleural, debe obtenerse una muestra de líquido pleural para su cultivo. Las muestras de las vías respiratorias que se encuentren contaminadas por la flora oral deben someterse a un tratamiento y un procesamiento previos para reducir los microorganismos contaminantes antes de ser cultivadas en medios selectivos. Debido a que esta manera de proceder es costosa y requiere mucho tiempo, en muchos laboratorios no se procesan las muestras para su cultivo.

El análisis del antígeno urinario que detecta el serogrupo I de *L. pneumophila* ha revolucionado el diagnóstico de la infección por *Legionella* y posee una sensibilidad del 80% y una especificidad del 99%. Por tanto, dicho análisis es un método útil para establecer un diagnóstico rápido de la enfermedad de los legionarios causada por ese serogrupo, que representa la mayor parte de las infecciones sintomáticas. En EE.UU., esta prueba se practica con frecuencia por su amplia disponibilidad en los laboratorios de referencia. Cuando está disponible, se utiliza la reacción en cadena de la polimerasa para identificar *L. pneumophila* en el lavado broncoscópico y en otras muestras clínicas para excluir otros patógenos respiratorios. Otros métodos, como la inmunofluorescencia directa, tienen una baja sensibilidad y generalmente no se utilizan. Se puede realizar un diagnóstico serológico retrospectivo empleando inmunoanálisis enzimático para detectar la producción de anticuerpos específicos. Puede que la seroconversión no tenga lugar durante varias semanas tras el comienzo de la enfermedad, y los análisis serológicos disponibles no detectan ni todas las cepas de *L. pneumophila* ni todas las especies.

En vista de la baja sensibilidad de los métodos de detección directa y del lento crecimiento del microorganismo en los cultivos, debe buscarse activamente el diagnóstico de legionelosis cuando existan signos clínicos indicativos, como la falta de respuesta a los antibióticos comunes, incluso cuando los resultados de otras pruebas de laboratorio sean negativos.

### TRATAMIENTO

En los adultos hospitalizados con neumonía extrahospitalaria, las directrices recomiendan un tratamiento empírico con una cefalosporina de amplio espectro más un macrólido o una quinolona para tratar los microorganismos atípicos (*Legionella*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*). Las directrices basadas en la evidencia para el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en niños no incluyen todavía *Legionella* en el diagnóstico diferencial ni en las recomendaciones del tratamiento empírico.

El tratamiento eficaz de la enfermedad de los legionarios se basa, en parte, en la concentración intracelular de los antibióticos. La **azitromicina**, la **claritromicina** o las **quinolonas** (ciprofloxacin y levofloxacin) han sustituido a la eritromicina en el tratamiento de los pacientes con diagnóstico de infección por *Legionella*. La **doxiciclina** es una alternativa aceptable. En las infecciones graves o en los pacientes de alto riesgo, se recomienda iniciar el tratamiento por vía parenteral, aunque se puede pasar a vía oral cuando el paciente lo tolera, dada la alta biodisponibilidad de los macrólidos orales, las quinolonas y las tetraciclinas. La duración del tratamiento en la enfermedad de los legionarios es de 5 días, aunque puede prolongarse durante 10-14 días en los pacientes más gravemente enfermos o en pacientes inmunodeprimidos. El tratamiento de las infecciones extrapulmonares, como la endocarditis de las prótesis valvulares y las infecciones de las heridas esternales, puede requerir una mayor duración. Los datos *in vitro* y los informes de casos sugieren que la trimetoprima-sulfametoazol (15 mg de TMP/kg/día y 75 mg de SMX/kg/día) también puede ser eficaz. Un estudio retrospectivo amplio en adultos hospitalizados con neumonía por *Legionella* no encontró diferencias en la mortalidad entre los tratados con azitromicina y los tratados con quinolonas. Se desconoce cuál puede ser el papel del tratamiento combinado.

### PRONÓSTICO

La mortalidad de la enfermedad de los legionarios adquirida en la comunidad en los adultos que se encuentran hospitalizados es de un 15%, pero puede superar el 50% en pacientes inmunodeprimidos, aunque pueden existir sesgos de notificación que influyen estas estimaciones. El pronóstico depende de factores subyacentes del huésped y, posiblemente, de la duración de la enfermedad antes de iniciar el tratamiento adecuado. A pesar de instaurar un tratamiento antibiótico correcto, los pacientes pueden fallecer por complicaciones respiratorias, como un síndrome de dificultad respiratoria aguda. En los niños y en los lactantes prematuros, los casos declarados se observan casi exclusivamente en situaciones de inmunosupresión y se asocian con una mortalidad elevada. El retraso en el diagnóstico se asocia también con una mayor mortalidad. Por tanto, debe considerarse *Legionella* en el diagnóstico diferencial de la neumonía adquirida en la comunidad y nosocomial en niños, especialmente en los que no responden al tratamiento empírico o tienen factores de riesgo epidemiológicos de legionelosis.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Capítulo 236 *Bartonella*

Rachel C. Orscheln

El espectro de enfermedades resultantes de la infección humana por las distintas especies de *Bartonella* incluye la **angiomatosis bacilar** y la **enfermedad por arañazo de gato** causada por *Bartonella henselae*. Hay más de 30 especies validadas de *Bartonella*; sin embargo, 6 especies principales son responsables de causar enfermedad en el ser humano: *B. henselae*, *B. quintana*, *B. bacilliformis*, *B. elizabethae*, *B. vinsonii* y *B. claridgeiae* (tabla 236.1). Las restantes especies de *Bartonella* se han encontrado principalmente en los animales, especialmente en los roedores y los topos. Sin embargo, se han notificado infecciones zoonóticas con cepas de especies de *Bartonella* asociadas a animales. En 2013, una nueva *Bartonella*, para la que se propuso el nombre de *Candidatus Bartonella ancashi* (*Bartonella ancashensis*), fue descrita como causa de la **verruga peruana**.

Los miembros del género *Bartonella* son bacilos gramnegativos aerobios, oxidasa-negativos, no fermentadores de hidratos de carbono y exigentes. *B. bacilliformis* es la única especie móvil gracias a la presencia de flagelos polares. El crecimiento óptimo se consigue en medios frescos con una concentración de dióxido de carbono del 5% y que contengan un 5% o más de sangre de oveja o caballo. El empleo de sistemas de centrifugación-lisis en las muestras de sangre cultivadas en agar chocolate durante períodos de tiempo prolongados (2-6 semanas) favorece el aislamiento de los microorganismos.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

**Tabla 236.1**Especies de *Bartonella* que causan la mayor parte de las enfermedades en el ser humano

ENFERMEDAD	MICROORGANISMO	VECTOR	FACTOR DE RIESGO PRINCIPAL
Bartonelosis (enfermedad de Carrión)	<i>B. bacilliformis</i>	Moscas de la arena ( <i>Lutzomyia verrucarum</i> )	Vivir en áreas endémicas (los Andes)
Enfermedad por arañazo de gato	<i>B. henselae</i> <i>B. claridgeiae</i>	Gato	Mordedura o arañazo de gato
Fiebre de las trincheras	<i>B. quintana</i>	Piojo del cuerpo humano	Infestación por el piojo durante una epidemia
Bacteriemia, endocarditis	<i>B. henselae</i> <i>B. elizabethae</i> <i>B. vinsonii</i> <i>B. quintana</i>	Gato para <i>B. henselae</i> Rata para <i>B. elizabethae</i> Ratón de campo para <i>B. vinsonii</i> Piojo del cuerpo humano para <i>B. quintana</i>	Inmunodepresión grave
Angiomatosis bacilar	<i>B. henselae</i> <i>B. quintana</i>	Gato para <i>B. henselae</i> Piojo del cuerpo humano para <i>B. quintana</i>	Inmunodepresión grave
Peliosis hepática	<i>B. henselae</i> <i>B. quintana</i>	Gato para <i>B. henselae</i> Piojo del cuerpo humano para <i>B. quintana</i>	Inmunodepresión grave

## 236.1 Enfermedad por arañazo de gato (*Bartonella henselae*)

Rachel C. Orscheln

La forma más frecuente de presentación de las infecciones por *Bartonella* es la enfermedad por arañazo de gato (EAG), una linfadenitis regional subaguda causada habitualmente por *B. henselae*. Es la causa más frecuente de linfadenitis crónica de más de 3 semanas de duración.

### ETIOLOGÍA

*Bartonella henselae* puede cultivarse a partir de la sangre de gatos sanos. *B. henselae* es el microorganismo pequeño pleomórfico gramnegativo que se visualiza en la tinción de Warthin-Starry en material procedente de ganglios linfáticos de pacientes con EAG. El desarrollo de pruebas serológicas que demostraron la prevalencia de anticuerpos en el 84-100% de los casos de EAG, el aislamiento de *B. henselae* a partir del cultivo de ganglios pertenecientes a pacientes con EAG y la detección de *B. henselae* mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en la mayor parte de las muestras de los ganglios linfáticos y del pus de los pacientes con EAG confirmaron que el microorganismo es la causa de la EAG. Algunos casos esporádicos de EAG pueden estar causados por otros microorganismos, como *Bartonella claridgeiae*, *B. grahamii*, *B. alsatica* y *B. quintana*.

### EPIDEMIOLOGÍA

La EAG es una enfermedad frecuente, con una prevalencia estimada de más de 24.000 casos anuales en EE.UU. Se transmite habitualmente a partir de la inoculación cutánea a través de un arañazo o una mordedura de gato. Sin embargo, la transmisión puede ocurrir por otros mecanismos, como la picadura de pulgas. La mayor parte de los pacientes (87-99%) ha tenido contacto con gatos, muchos de los cuales son crías menores de 6 meses. Más del 50% de los casos presenta el antecedente claro de un arañazo o de una mordedura de gato. Los gatos presentan una bacteriemia intensa asintomática por *B. henselae* durante meses; ocurre con más frecuencia en las crías que en los gatos adultos. La transmisión entre los gatos se realiza por medio de la pulga del gato, *Ctenocephalides felis*. En las zonas templadas, la mayor parte de los casos se producen entre septiembre y marzo, lo que puede estar relacionado con la reproducción estacional de los gatos domésticos o con la estrecha proximidad a las mascotas domésticas durante los meses de otoño e invierno. En las zonas tropicales, la prevalencia de la enfermedad no varía con un carácter estacional. La distribución de la infección es mundial y ocurre en todas las razas.

Los arañazos de gato son más frecuentes en la población infantil, y los niños se ven más afectados que las niñas. La EAG es una enfermedad esporádica; por lo general, afecta a un solo miembro de la familia, aunque el resto también juegue con el mismo gato. Sin embargo, también ocurren casos familiares con semanas de separación entre unos y otros. Existen casos aislados causados por otras fuentes, como los arañazos de perro, las astillas de la madera, los anzuelos, las espinas de cactus y las púas de puercoespines.

### PATOGENIA

Los hallazgos anatómopatológicos observados, tanto en la pápula presente en el sitio de inoculación primario como en los ganglios linfáticos afectados, son similares. En ambos casos se encuentra un área necrótica central avascular rodeada de histiocitos, células gigantes y linfocitos. En los ganglios



**Fig. 236.1** Niño con un caso típico de enfermedad por arañazo de gato, con las lesiones originales del arañazo y la pápula original, que se desarrolló poco después proximal al dedo medio. (Por cortesía del Dr. V. H. San Joaquin, University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City.)

linfáticos afectados se pueden observar tres estadios, en ocasiones de modo simultáneo en el mismo ganglio. El primer estadio consta de aumento de volumen generalizado, con engrosamiento de la corteza e hipertrofia del centro germinal con predominio de linfocitos. Se observan granulomas epiteloides con células gigantes de Langerhans dispersos por todo el ganglio. El segundo estadio se caracteriza por granulomas que se hacen más densos, se fusionan y son infiltrados por leucocitos polimorfonucleares, con necrosis central incipiente. En el tercer estadio progresó la necrosis central de estos granulomas, con formación de cavidades de gran tamaño llenas de pus. Este material purulento puede invadir los tejidos adyacentes. Pueden aparecer granulomas similares en el hígado y el bazo, y lesiones osteolíticas en el hueso.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Tras un periodo de incubación de 7-12 días (intervalo: 3-30 días), en el sitio de inoculación cutánea aparecen una o más pápulas rojas de 3-5 mm, a menudo siguiendo una disposición lineal superpuesta al arañazo del gato. Estas lesiones son pasadas por alto por su pequeño tamaño, pero, con una búsqueda cuidadosa, se encuentran al menos en el 65% de los pacientes (fig. 236.1). La linfadenopatía suele hacerse evidente en 1-4 semanas (fig. 236.2). El signo distintivo de la enfermedad consiste en la **linfadenitis regional crónica**, que afecta al primer o segundo grupo de ganglios que drenan la zona de la vía de entrada. Los ganglios linfáticos afectados, por orden de frecuencia, son los axilares, los cervicales, los submandibulares, los preauriculares, los epitrocleares, los femorales y los inguinales. En el 10-20% de los pacientes se ve afectado más de un grupo linfático, aunque, para una localización dada, solo en la mitad de las ocasiones se ven afectados varios ganglios.

Los ganglios linfáticos afectados aparecen hiperestésicos y con eritema en la piel que los recubre, pero sin celulitis. Su tamaño es de 1-5 cm, aunque pueden aumentar mucho más. Un 10-40% de ellos terminan supurando. El aumento de los ganglios linfáticos puede prolongarse durante 1-2 meses y persiste hasta 1 año en los casos poco comunes. Alrededor de un 30%



**Fig. 236.2** En este niño con un caso típico de enfermedad por arañazo de gato apareció una linfadenopatía axilar derecha después de los arañazos y de la aparición de la pápula primaria. (De Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors: Principles and Practice of Infectious Diseases, ed 6, Philadelphia, 2006, Elsevier, p 2737.)

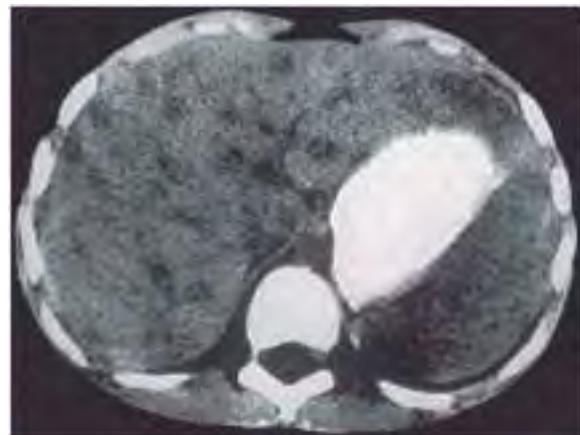


**Fig. 236.3** La conjuntivitis granulomatosa del síndrome oculoglandular de Parinaud se asocia a una linfadenopatía local ipsilateral, por lo general preauricular y, con menor frecuencia, submandibular. (De Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors: Principles and Practice of Infectious Diseases, ed 6, Philadelphia, 2006, Elsevier, p 2739.)

de los pacientes tiene fiebre (temperatura de 38-39 °C). En menos de un tercio de los casos se puede encontrar malestar, anorexia, fatiga y cefalea. En alrededor de un 5% de los pacientes se pueden observar exantemas transitorios, sobre todo de tipo maculopapular en el tronco. También se han descrito casos de eritema nudoso, eritema multiforme y eritema anular.

La EAG suele ser una infección autolimitada que se resuelve de modo espontáneo en semanas o meses. Dentro de las formas de presentación oculares, la más frecuente es el **síndrome oculoglandular de Parinaud**, que se observa en el 5% de los pacientes con EAG. Se trata de una conjuntivitis unilateral con linfadenopatía preauricular (fig. 236.3). Se cree que el modo de transmisión es la inoculación ocular directa a través del frotamiento del ojo con las manos después de haber tocado un gato. Se puede encontrar un granuloma conjuntival en el lugar de inoculación. El ojo afectado no suele doler y la secreción ocular es mínima o inexistente, pero el ojo puede estar muy hiperémico e inflamado. También puede asociarse con linfadenopatía cervical o submandibular.

En el 14% de los pacientes se puede producir una forma diseminada más grave de la enfermedad, que se caracteriza por presentación con fiebre elevada, a menudo de varias semanas de evolución. Otros síntomas prominentes son dolor abdominal significativo y pérdida de peso, que pueden ser muy intensos. Puede encontrarse **hepatoesplenomegalia**, aunque es infrecuente que se produzca disfunción hepática (fig. 236.4). El hígado y el bazo pueden sufrir cambios granulomatosos. El hueso es otro sitio de diseminación frecuente; pueden encontrarse **lesiones osteolíticas granulomatosas** multifocales asociadas a dolor localizado pero sin eritema, hipersensibilidad ni inflamación. Otras manifestaciones infrecuentes son la neurorretinitis con papiledema y exudados maculares en estrella, la encefalitis, la endocarditis y la neumonía atípica.



**Fig. 236.4** En esta TC de un paciente con afectación hepática por enfermedad por arañazo de gato, la ausencia de captación en las múltiples lesiones tras la infusión de contraste es consecuente con la inflamación granulomatosa de esta entidad. El paciente recibió tratamiento empírico con varios antibióticos sin mejoría antes de que se estableciera el diagnóstico, tras lo que se recuperó por completo sin que se añadieran otros antibióticos. (Por cortesía del Dr. V. H. San Joaquin, University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City.)

## DIAGNÓSTICO

En la mayor parte de los casos, el diagnóstico se sospecha por los signos clínicos en un paciente con antecedentes de contacto con un gato. Las pruebas serológicas pueden usarse para confirmar el diagnóstico. La mayor parte de los pacientes muestra una elevación de los títulos de anticuerpos IgG en el momento de la presentación; sin embargo, la respuesta de la IgM a *B. henselae* suele haberse normalizado para el momento en el que se hace la prueba. Se pueden observar reacciones cruzadas entre las distintas especies de *Bartonella*, en especial entre *B. henselae* y *B. quintana*.

Si se obtienen muestras tisulares, es posible observar los bacilos mediante las tinciones de Warthin-Starry y de Brown-Hoops. El ADN de *Bartonella* puede ser identificado mediante el análisis de la PCR en muestras tisulares. Por lo general, el cultivo de los microorganismos no es práctico para el diagnóstico clínico de la enfermedad.

## Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la EAG incluye prácticamente todas las causas de linfadenopatía (v. cap. 517). Las entidades más frecuentes son la linfadenitis piógena (supurativa) causada, sobre todo, por estafilococos o estreptococos; las infecciones por micobacterias atípicas y los tumores malignos. Otras causas menos frecuentes son la tularemia, la brucellosis y la esporotricosis. Las infecciones causadas por el virus de Epstein-Barr, el citomegalovirus y *Toxoplasma gondii* suelen cursar con linfadenopatías más generalizadas.

## PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Los análisis de rutina no resultan de utilidad. La velocidad de sedimentación globular suele encontrarse elevada. El recuento leucocitario puede encontrarse normal o levemente elevado. Las transaminasas hepáticas suelen ser normales, aunque pueden estar elevadas en los casos de enfermedad sistémica. El estudio ecográfico o mediante TC del hígado y del bazo puede revelar múltiples lesiones irregulares, redondeadas e hipodensas que se corresponden con nódulos granulomatosos, pero también se han descrito EAG cuya presentación ha sido una lesión esplénica única.

## TRATAMIENTO

No siempre se necesita un tratamiento antibiótico en la EAG ni está demostrado su beneficio. En la mayor parte de los pacientes, el tratamiento consiste en el cuidado conservador de los síntomas y observación. Diversos estudios muestran una discordancia significativa entre la actividad *in vitro* de los antibióticos y su eficacia clínica. En muchos pacientes, el diagnóstico se sospecha cuando una linfadenitis supuestamente estafilocócica no responde al tratamiento con β-lactámicos.

Un estudio prospectivo reducido en el que se instauró un tratamiento con azitromicina (500 mg el primer día, seguidos de 250 mg del segundo al quinto día; y en los niños más pequeños 10 mg/kg/día el primer día, seguidos de 5 mg/kg/día del segundo al quinto día) mostró como único

beneficio una reducción del volumen inicial del ganglio linfático en el 50% de los pacientes durante los primeros 30 días, pero no se encontraron diferencias en el volumen de los ganglios linfáticos pasados esos 30 días. En la mayoría de los pacientes, la EAG es autolimitada; se resuelve a lo largo de semanas o meses sin tratamiento antibiótico. Si se considera la aplicación de tratamiento, los mejores fármacos parecen ser la azitromicina, la claritromicina, la trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX), la rifampicina, el ciprofloxacino y la gentamicina.

Los ganglios linfáticos supurativos, a tensión y extremadamente dolorosos, deben drenarse mediante **aspiraciones con aguja repetidas**. Se debe evitar la incisión y el drenaje de los ganglios no supurativos para evitar la formación de senos de drenaje crónico. Pocas veces es necesaria la exéresis quirúrgica del ganglio linfático.

Los niños con EAG hepatoesplénica parecen responder bien a la rifampicina en dosis de 20 mg/kg durante 14 días, tanto en monoterapia como asociada a un segundo antibiótico como la azitromicina, la gentamicina o la TMP-SMX.

## COMPLICACIONES

Hasta en un 5% de los pacientes con EAG se puede producir una **encefalopatía**, que suele manifestarse en las 3 semanas posteriores a la aparición de la linfadenitis. Los síntomas neurológicos, entre los que se encuentran las convulsiones, la conducta extraña o agresiva y la alteración del nivel de conciencia, aparecen de forma brusca. Las técnicas de diagnóstico por imagen no suelen presentar alteraciones. El líquido cefalorraquídeo es normal o muestra una pleocitosis y una elevación de proteínas mínimas. La recuperación se logra en casi todos los pacientes sin sufrir secuelas, pero puede tener lugar lentamente durante bastantes meses.

Otras manifestaciones neurológicas son la parálisis facial periférica, la mielitis, la radiculitis, la neuropatía por compresión y la ataxia cerebelosa. Se ha descrito el caso de un paciente con encefalopatía asociada a alteraciones cognitivas y amnesia persistentes.

La **retinopatía con estrella macular** se asocia con diversas infecciones, entre las que se incluye la EAG. Los niños y los adultos jóvenes se presentan con pérdida de visión unilateral (menos frecuentemente bilateral), con escotoma central, inflamación de la papila óptica y una estrella macular formada por exudados en disposición radial a partir del centro macular. La desaparición de estos hallazgos, que suele producirse a lo largo de 2-3 meses, se acompaña de la recuperación completa de la visión. No se sabe cuál es el tratamiento óptimo de la neurorretinitis, aunque el tratamiento de adultos con doxiciclina y rifampicina durante 4-6 semanas ha tenido buenos resultados.

Las **alteraciones hematológicas** posibles son la anemia hemolítica, la púrpura trombocitopénica o no trombocitopénica y la eosinofilia. En un niño con EAG se ha descrito una **vasculitis leucocitoclástica** similar a la observada en los pacientes con púrpura de Henoch-Schönlein. También se ha descrito una forma de presentación sistémica de la EAG con pleuritis, artralgia o artritis, masas mediastínicas, nódulos aumentados de tamaño en la cabeza del páncreas y neumonía atípica.

## PRONÓSTICO

El pronóstico de la EAG en un huésped sin enfermedades de base suele ser excelente; el cuadro clínico se resuelve a lo largo de semanas o meses. En menos ocasiones, la recuperación puede ser más lenta, y llega a durar hasta 1 año.

## PREVENCIÓN

No se conocen casos de transmisión de persona a persona de las infecciones causadas por *Bartonella*, por lo que no es preciso el aislamiento del paciente afectado. La prevención requeriría eliminar los gatos domésticos, lo que no sería práctico ni necesariamente conveniente. Los padres deben ser conscientes del riesgo que representan los arañazos de los gatos (sobre todo los pequeños). Los arañazos y las mordeduras de gato se deben lavar inmediatamente. Es útil el control de las pulgas del gato.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 236.2 Bartonelosis (*Bartonella bacilliformis*)

Rachel C. Orscheln

La primera infección descrita en el ser humano causada por *Bartonella* fue la **bartonelosis**, una enfermedad con una distribución geográfica específica

producida por *B. bacilliformis*. Existen dos formas principales de la enfermedad debida a *B. bacilliformis*: la **fiebre de Oroya**, una forma grave de anemia hemolítica febril, y la **verruga peruana**, una erupción de lesiones similares a los hemangiomas. *B. bacilliformis* también produce infecciones asintomáticas. La bartonelosis también se conoce como **enfermedad de Carrión**.

## ETIOLOGÍA

*B. bacilliformis* es un bacilo gramnegativo pequeño y móvil que posee un penacho compuesto por 10 o más flagelos unipolares, que resultan elementos importantes para la capacidad invasiva. Son aerobios obligados, que crecen mejor a 28 °C en medios de agar con un nutriente semisólido que contenga suero de conejo y hemoglobina.

## EPIDEMIOLOGÍA

La bartonelosis es una zoonosis que solo se encuentra en los valles montañosos de la cordillera de los Andes en Perú, Ecuador, Colombia, Chile y Bolivia, a altitudes y con condiciones ambientales favorables para el vector de la enfermedad, la **mosca de la arena** *Lutzomyia verrucarum*.

## PATOGENIA

Tras la picadura de la mosca, *Bartonella* penetra en las células endoteliales de los vasos sanguíneos, donde prolifera. Se encuentra en todo el sistema reticuloendotelial, desde donde vuelve a entrar en el torrente sanguíneo y parasita los eritrocitos. Se fija a las células, deforma sus membranas y, a continuación, penetra en las vacuolas intracelulares. La anemia hemolítica resultante puede destruir hasta el 90% de los eritrocitos circulantes. Los pacientes que logran sobrevivir a esta fase aguda pueden o no experimentar las manifestaciones cutáneas de la enfermedad, que consisten en lesiones hemangiomas nodulares o verrugas, cuyo tamaño oscila de unos pocos milímetros a varios centímetros.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El periodo de incubación es de 2-14 semanas. Los pacientes pueden encontrarse totalmente asintomáticos o bien pueden presentar síntomas inespecíficos, como cefalea y malestar sin anemia.

Los pacientes con **fiebre de Oroya** presentan fiebre y rápidamente desarrollan la anemia. Es frecuente encontrar un estado de confusión o delirio, que puede evolucionar a una psicosis franca. La exploración física revela signos de anemia hemolítica grave, como ictericia y palidez, en ocasiones asociadas a linfadenopatías generalizadas.

En el estadio preeruptivo de la **verruga peruana** (fig. 236.5), los pacientes pueden presentar artralgias, mialgias y parestesias. También se pueden producir reacciones inflamatorias como flebitis, pleuritis, eritema nudoso y encefalitis. La aparición de las verrugas, variables tanto en número como en tamaño, es un signo patognomónico de la fase eruptiva.



**Fig. 236.5** Lesión única de verruga peruana en la pierna de un habitante de los Andes peruanos. Estas lesiones son propensas a la ulceración superficial y puede producirse una hemorragia copiosa como resultado de su naturaleza vascular. También se aprecia la equimosis que rodea la lesión. (Por cortesía del Dr. J. M. Crutcher, Oklahoma State Department of Health, Oklahoma City.)

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la bartonelosis se establece mediante los hallazgos clínicos y la demostración de los microorganismos en los frotis de sangre o en los hemocultivos. La anemia es macrocítica e hipocrómica, con una cifra de reticulocitos elevada, de hasta el 50%. Se puede ver *B. bacilliformis* en preparaciones con tinción de Giemsa en forma de bacilos intraeritrocitarios de color rojo violáceo. En la fase de recuperación, los microorganismos sufren una transformación hacia formas más coccoides y desaparecen de la sangre. En los casos que no cursan con anemia, el diagnóstico depende de los hemocultivos. En la fase eruptiva, la típica verruga confirma el diagnóstico. Se han empleado pruebas serológicas para documentar la infección.

## TRATAMIENTO

*B. bacilliformis* es sensible a muchos antibióticos, como la rifampicina, la tetraciclina y el cloranfenicol. La efectividad del tratamiento se traduce en la rápida disminución de la fiebre y la erradicación de los microorganismos de la sangre. El fármaco de elección es el **cloranfenicol** (50-75 mg/kg/día), ya que también resulta útil para tratar infecciones concomitantes, como las producidas por *Salmonella*. También se han utilizado satisfactoriamente las fluoroquinolonas. Las transfusiones de sangre y las medidas de apoyo son fundamentales en los pacientes con anemia grave. El tratamiento antibiótico de los casos de verruga peruana no es necesario a menos que haya más de 10 lesiones cutáneas, que estas sean eritematosas o violáceas, o que hayan aparecido más de 1 mes antes de iniciarse el cuadro. La rifampicina oral es eficaz para la curación de las lesiones. La escisión quirúrgica puede ser necesaria en las lesiones grandes que causen desfiguración o en las que interfieran en la función.

## PREVENCIÓN

La prevención se basa en evitar el vector, sobre todo de noche, mediante el empleo de ropas protectoras y de repelentes de insectos (v. cap. 200).

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## 236.3 Fiebre de las trincheras (*Bartonella quintana*)

Rachel C. Orscheln

### ETIOLOGÍA

El agente causante de la fiebre de las trincheras fue denominado inicialmente *Rickettsia quintana*, después fue asignado al género *Rochalimaea* y, por último, se ha reasignado como *Bartonella quintana*.

### EPIDEMIOLOGÍA

La fiebre de las trincheras fue reconocida por primera vez como una entidad clínica diferente durante la Primera Guerra Mundial, en la que más de un millón de soldados se infectaron en las trincheras. En EE.UU. es una enfermedad extremadamente rara en la actualidad, y se presenta en contextos favorables a la infestación por piojos del cuerpo, como en las personas sin hogar, situaciones de hacinamiento y en condiciones de mala higiene. Cuando se han recogido muestras de piojos de la cabeza y del cuerpo en poblaciones de personas sin hogar, casi un 33% de los individuos tenía piojos con pruebas positivas para *B. quintana*.

El ser humano es el único reservorio conocido. Ningún otro animal, incluidos los que se usan en los laboratorios, desarrolla la infección de un modo natural. El vector de la enfermedad es el **piojo del cuerpo**, *Pediculus humanus* var. *corporis*, y es capaz de transmitir la infección a otro huésped 5-6 días después de haberse alimentado de una persona infectada. Los piojos excretan los microorganismos durante el resto de su vida, y no se ha observado el paso transovárico. Los pacientes infectados pueden sufrir una bacteriemia asintomática prolongada durante años.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El periodo de incubación medio de la fiebre de las trincheras es de 22 días (intervalo: 4-35 días) y la presentación clínica es muy variable. Los síntomas pueden ser muy leves y breves. Cerca de la mitad de las personas infectadas presenta un único episodio febril de instauración brusca y de una duración de 3-6 días. Otros pacientes presentan una fiebre sostenida y prolongada. Lo más frecuente es que la enfermedad febril sea periódica, con entre tres y ocho episodios febriles de 4-5 días de duración cada uno. Los episodios febriles pueden repetirse durante 1 año o más. Esta enfermedad recuerda

al paludismo o a la **fiebre recurrente** (*Borrelia recurrentis*). También puede cursar en forma de bacteriemia afibril.

Los hallazgos clínicos suelen consistir en fiebre (la temperatura suele ser de 38,5-40 °C), malestar, escalofríos, diaforesis, anorexia y cefalea intensa. Es frecuente encontrar inyección conjuntival marcada, taquicardia, mialgias, artralgias y un dolor intenso en el cuello, la espalda y las piernas. Hasta en el 80% de los pacientes se observan múltiples máculas pápulas eritematosas en el tronco. Puede encontrarse esplenomegalia y una hepatomegalia moderada.

## DIAGNÓSTICO

En situaciones no epidémicas, es imposible establecer el diagnóstico de fiebre de las trincheras teniendo en cuenta solo las manifestaciones clínicas, pues estas no son específicas de la enfermedad. El antecedente de una pediculosis corporal o de exposición en un área donde la enfermedad sea epidémica debe hacer sospechar el diagnóstico. *B. quintana* puede cultivarse a partir de la sangre, con modificación para incluir el cultivo en células epiteliales. Hay pruebas serológicas para diagnosticar *B. quintana*, pero presentan reacción cruzada con *B. henselae*.

## TRATAMIENTO

No se han realizado ensayos controlados para evaluar el tratamiento, pero la bacteriemia por *Bartonella* tratada con una combinación de gentamicina y doxiciclina aumenta la tasa de curación comparada con otros regímenes como doxiciclina o β-lactámicos.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## 236.4 Angiomatosis bacilar y peliosis hepática bacilar (*Bartonella henselae* y *Bartonella quintana*)

Rachel C. Orscheln

*B. henselae* y *B. quintana* causan dos enfermedades proliferativas vasculares, denominadas angiomatosis bacilar y peliosis bacilar, en pacientes con inmunodepresión grave, principalmente en adultos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), cáncer o en receptores de trasplantes de órganos. La presencia de lesiones líticas óseas y subcutáneas se asocia estrechamente con *B. quintana*, mientras que la presencia de peliosis hepática se asocia exclusivamente con *B. henselae*.

### ANGIOMATOSIS BACILAR

Las lesiones de la angiomatosis bacilar cutánea, también denominada **angiomatosis epitelioide**, constituyen la forma más fácilmente identificable y reconocible de la infección por *Bartonella* en los pacientes inmunodeprimidos. Se observa principalmente en pacientes con SIDA con un recuento muy bajo de CD4. El aspecto clínico puede ser muy diverso. Las lesiones vasoproliferativas de la angiomatosis bacilar pueden ser cutáneas o subcutáneas, y se parecen a las lesiones vasculares producidas por *B. bacilliformis* en los huéspedes inmunocompetentes (verruga peruana). Se trata de pápulas eritematosas de base eritematosa rodeadas de un collar de descamación. Pueden crecer hasta producir lesiones pediculadas de gran tamaño. Las lesiones pueden ulcerarse y, tras sufrir un traumatismo, sangran de manera abundante.

La angiomatosis bacilar puede ser clínicamente indistinguible del sarcoma de Kaposi. Otras enfermedades que deben incluirse en el diagnóstico diferencial son el granuloma piógeno y la verruga peruana (*B. bacilliformis*). Las masas profundas en partes blandas causadas por la angiomatosis bacilar pueden simular una tumoración maligna.

Las **lesiones óseas de la angiomatosis bacilar** afectan, por lo general, a los huesos largos. Estas lesiones líticas son muy dolorosas y están altamente vascularizadas. De modo ocasional puede encontrarse una placa eritematosa sobre la lesión. El alto grado de vascularización, que en una gammagrafía ósea realizada con metilendifosfonato marcado con tecnecio 99m proporciona un resultado muy positivo, recuerda el aspecto de ciertos tumores malignos.

Las lesiones pueden aparecer prácticamente en cualquier órgano, dando lugar a la típica formación proliferativa vascular. Mediante endoscopia o broncoscopia, pueden mostrar un aspecto ligeramente elevado, nodular o ulcerativo. La lesión cutánea local, en ocasiones, puede asociarse con un aumento de tamaño de los ganglios linfáticos. Se han descrito lesiones en el parénquima cerebral.

## PELIOSIS BACILAR

La peliosis bacilar afecta al sistema reticuloendotelial, principalmente del hígado (**peliosis hepática**) y, con menor frecuencia, del bazo y de los ganglios linfáticos. Se trata de una enfermedad vasoproliferativa caracterizada por la proliferación aleatoria de lagos venosos rodeados de un estroma fibromixoide que alberga una elevada cantidad de microorganismos bacilares. Las manifestaciones clínicas consisten en fiebre y dolor abdominal asociados con unos resultados anómalos en las pruebas de función hepática, en concreto con un aumento importante de los niveles de fosfatasa alcalina. La angiomasis bacilar cutánea o la esplenomegalia pueden asociarse, en ocasiones, con trombocitopenia o pancitopenia. Las lesiones proliferativas vasculares del hígado y el bazo se revelan en la TC como áreas hipodensas dispersas por el parénquima. El diagnóstico diferencial debe incluir el sarcoma de Kaposi hepático, el linfoma y la infección diseminada por *Pneumocystis jirovecii* o por el complejo *Mycobacterium avium*.

## BACTERIEMIA Y ENDOCARDITIS

Se han descrito casos de bacteriemia o endocarditis producidos por *B. henselae*, *B. quintana*, *B. vinsonii* y *B. elizabethae*. Se asocian con un cuadro clínico caracterizado por fiebre prolongada, diaforesis nocturna y una pérdida de peso corporal considerable. En Seattle, en 1993, se declaró una serie de casos en una población de personas sin hogar con alcoholismo crónico. Se creía que estos pacientes, que podían presentar episodios de fiebre elevada o de hipotermia, representaban casos de *fiebre de las trincheras urbanas*, pero ninguno de estos casos se asoció con una pediculosis. Algunos casos de endocarditis con cultivos negativos pueden representar endocarditis por *Bartonella*. Se han descrito casos de afectación del sistema nervioso central producidos por infección por *B. quintana* en dos niños.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de angiomasis bacilar se realiza inicialmente mediante biopsia. La característica proliferación de vasos de pequeño calibre con una respuesta inflamatoria mixta y la tinción de los bacilos con la impregnación argéntica de Whartin-Starry permite la diferenciación de la angiomasis bacilar del sarcoma de Kaposi o del granuloma piógeno (v. cap. 284). La verruga peruana, por lo general, puede excluirse cuando no hay antecedentes de un viaje.

Los cultivos son poco prácticos en la EAG, pero deben realizarse cuando se sospeche una bacteriemia o una endocarditis. Los métodos de centrifugación-lisis o el cultivo en medios frescos de agar chocolate o agar infusión de corazón con sangre de conejo al 5%, así como los tiempos de incubación prolongados, incrementan el rendimiento de los cultivos. La PCR en tejidos también puede ser útil, y unos resultados positivos en las pruebas serológicas también apoyan el diagnóstico.

## TRATAMIENTO

Las infecciones causadas por *B. henselae* o por *B. quintana* en los huéspedes immunodeprimidos presentan una buena respuesta al tratamiento con agentes antimicrobianos. La angiomasis bacilar responde con rapidez al tratamiento con eritromicina, azitromicina y claritromicina, que son los fármacos de elección. La doxiciclina o la tetraciclina representan alternativas terapéuticas válidas. Se recomienda que los pacientes gravemente enfermos con peliosis hepática u osteomielitis reciban inicialmente el tratamiento con un macrólido o doxiciclina, asociado con rifampicina o gentamicina. El uso de doxiciclina durante 6 semanas, junto con un aminoglucósido durante un mínimo de 2 semanas, se asocia a un mejor pronóstico en la endocarditis. Se puede producir una reacción de Jarisch-Herxheimer. Pueden existir recaídas, en cuyo caso sería necesario instaurar un tratamiento prolongado durante varios meses.

## PREVENCIÓN

Los pacientes immunodeprimidos deben evaluar los riesgos potenciales de tener un gato, como son las infecciones por *Bartonella*, la toxoplasmosis o las infecciones entéricas. Si se opta por tener un gato, lo preferible es que este sea de más de 1 año y que goce de buena salud. Es esencial lavar enseguida cualquier herida producida por mordedura o arañazo de gato.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Sección 6

# Infecciones por bacterias anaerobias

## Capítulo 237

# Botulismo (*Clostridium botulinum*)

Laura E. Norton y Mark R. Schleiss

Hay tres formas naturales de botulismo humano, caracterizadas por el modo de adquisición: **botulismo del lactante** (también denominado toxemia intestinal), **botulismo alimentario** y **botulismo por heridas**. El botulismo del lactante es el más frecuente en Estados Unidos. Bajo circunstancias infrecuentes de alteración en la anatomía, la fisiología y la microflora intestinales, los niños de más edad y los adultos pueden contraer botulismo del tipo del lactante (**toxemia intestinal del adulto**). Existe también otras dos formas, provocadas ambas por los seres humanos: el **botulismo por inhalación** accidental de la toxina en aerosol y el **botulismo iatrogénico** por sobredosis de toxina botulínica administrada con fines terapéuticos o cosméticos.

## ETIOLOGÍA

El botulismo es una parálisis flácida y aguda producida por la neurotoxina sintetizada por *Clostridium botulinum* o, de modo infrecuente, por una neurotoxina equivalente sintetizada por cepas raras de *Clostridium butyricum* y *Clostridium barattii*. *C. botulinum* es una bacteria grampositiva, anaerobia estricta y formadora de esporas cuyo hábitat natural es la tierra, el polvo y los sedimentos marinos. El microorganismo se puede encontrar en una gran variedad de productos agrícolas frescos y cocinados. Las esporas de algunas cepas de *C. botulinum* resisten a la cocción durante varias horas, lo que permite a estos microorganismos sobrevivir a las medidas de conservación de los alimentos. Por el contrario, la toxina botulínica es termolábil y se destruye fácilmente al calentarla a 85 °C o más durante 5 min. Se ha aislado una cepa de *C. butyricum neurotoxigena* en tierras cercanas al lago Weishan de China, una zona de brotes de botulismo alimentario producidos por este microorganismo, así como en vegetales, leche agria y en quesos. Aunque primero se reconocieron en China, se han identificado casos de botulismo del lactante debido a *C. butyricum* en Japón, Europa y Estados Unidos. Es muy poco lo que se sabe acerca de la ecología de *C. barattii* neurotoxigena.

La **toxina botulínica** se sintetiza como una proteína precursora de 150 kDa que entra en la circulación y se transporta hasta la unión neuromuscular. La toxina solo se libera cuando las bacterias se replican activamente (vegetativas) y no en forma de espora. En la unión neuromuscular la toxina se une a la membrana neuronal en el lado presináptico de la sinapsis neuronal. Se somete a una autoproteólisis dando lugar a una cadena pesada de 100 kDa y a una cadena ligera de 50 kDa. Estas cadenas están unidas por la formación de puentes disulfuro. La cadena pesada contiene las zonas de fijación neuronal que median la unión con los terminales nerviosos presinápticos. También media la translocación de la cadena ligera al interior del citoplasma celular tras la unión. La cadena ligera, un componente clave de la toxina, es un miembro de la familia de las metaloproteasas dependientes de zinc y media la escisión de SNAP-25, miembro de la familia de proteínas fusogénicas SNARE. La escisión de esta proteína impide la liberación de acetilcolina desde el axón en el terminal presináptico, anulando la señalización nerviosa y produciendo parálisis. La toxina botulínica es uno de los venenos más potentes que se conocen para el ser humano; de hecho, se calcula que la dosis letal humana por vía parenteral es de  $10^{-6}$  mg/kg. La toxina bloquea la transmisión neuromuscular y provoca la muerte por parálisis de los músculos respiratorios y de las vías respiratorias. Al menos siete tipos antigenicos de esta toxina, a los que se han asignado las letras A-G, se distinguen serológicamente por la incapacidad de cada anticuerpo neutralizante frente a un tipo de toxina para proteger frente a los tipos restantes. Los tipos de toxina se diferencian aún más en subtipos por las diferencias en

las secuencias de nucleótidos de sus genes de toxinas. Al igual que el gen para la toxina tetánica, el gen para la toxina botulínica en relación con algunos tipos y subtipos de toxinas reside en un plásmido.

Los tipos de toxina sirven como marcadores clínicos y epidemiológicos. Se ha demostrado que los tipos A, B, E y F producen botulismo humano, mientras que los tipos C y D afectan a otros animales. Las toxinas tipos A y B causan la mayoría de los casos de botulismo del lactante en Estados Unidos. Las cepas neurotoxicogénicas de *C. butyricum* producen una toxina de tipo E, mientras que las cepas neurotoxicogénicas de *C. barattii* sintetizan una de tipo F. No se ha demostrado que la toxina G cause enfermedad en seres humanos o animales.

## EPIDEMIOLOGÍA

El **botulismo del lactante** puede encontrarse en todos los continentes habitados, excepto en África. Curiosamente, el lactante es el único miembro afectado de toda la familia. La característica epidemiológica más destacada del botulismo del lactante es la edad de los afectados, que en el 95% de los casos oscila entre las 3 semanas y los 6 meses de vida, con un pico muy ancho hacia los 2-4 meses de edad. Se han detectado casos en lactantes desde 1 día y medio de vida hasta los 382 días de vida en el momento del comienzo. La proporción de casos niños:niñas es aproximadamente de 1:1 y afecta a todos los grupos raciales y étnicos. Los factores de riesgo identificados para la enfermedad son la lactancia materna, la ingestión de miel, un tiempo de tránsito intestinal lento (menos de una deposición al día) y la ingestión de agua de pozos no tratada. Aunque la lactancia materna parece proporcionar protección contra la muerte súbita fulminante por botulismo del lactante, pueden darse casos en lactantes amamantados cuando se introduce leche no humana para la alimentación.

Aunque el botulismo del lactante es una enfermedad poco frecuente y a menudo difícil de diagnosticar, es la forma más común de botulismo humano en Estados Unidos, y se diagnostican aproximadamente 80-140 casos que requieren hospitalización cada año. El Council of State and Territorial Epidemiologists (CSTE) mantiene un **sistema nacional de vigilancia del botulismo** para la vigilancia intensiva de casos de botulismo en Estados Unidos (<https://www.cdc.gov/botulism/surveillance.html>). En 2015, se comunicaron 141 casos confirmados de botulismo del lactante a los Centers for Disease Control and Prevention (CDC). No hubo muertes. Aproximadamente el 56% de los casos de botulismo del lactante fueron causados por el tipo B, el 43% por el tipo A y el resto por otros tipos. Se identificaron casos en 33 estados y el distrito de Columbia, junto con California, declararon el mayor número de casos. Coincidiendo con la conocida asimetría en la distribución de los tipos de toxina de *C. botulinum* entre los diferentes suelos, la mayoría de los casos declarados al oeste del río Misisipi se debieron a cepas del tipo A, mientras que la mayoría de los casos al este de ese río se debieron a cepas del tipo B.

El **botulismo alimentario** se debe a la ingesta de un alimento en el que *C. botulinum* se ha multiplicado y ha generado su toxina. Aunque en la visión tradicional del botulismo alimentario se ha pensado que este se debía principalmente a la ingesta de alimentos enlatados en el hogar, últimamente en Norteamérica se han atribuido brotes con más frecuencia al consumo de comida preparada en restaurantes incluyendo patatas, cebollas salteadas y ajos picados. También se han producido otros brotes en Estados Unidos por alimentos comerciales sellados en bolsas de plástico en los que se había utilizado exclusivamente la refrigeración para prevenir el desarrollo de las esporas de *C. botulinum*. Se han observado casos de botulismo alimentario por productos no enlatados como el té de peyote, el aromatizante de avellana que se añade a los yogures, el queso de untar, las cebollas salteadas en bocadillos calientes, la ensalada de patatas y el pescado fresco o desecado.

Muchos tipos de alimentos conservados han sido implicados en el botulismo alimentario, aunque las comidas comúnmente referidas son las conservas caseras «poco ácidas» ( $\text{pH} \geq 6,0$ ), como los pimientos jalapeños, las zanahorias, las patatas, los espárragos, las aceitunas y las judías. El riesgo de botulismo alimentario es ubicuo, pero los brotes son más frecuentes en las zonas templadas que en los trópicos, donde es menos habitual conservar las frutas, las hortalizas y otros alimentos.

En Estados Unidos se producen cada año aproximadamente 5-10 brotes y 15-25 casos de botulismo alimentario. Hubo 39 casos confirmados de botulismo alimentario en Estados Unidos en 2015, incluido un gran brote de 27 casos asociados con una comida compartida en Ohio. La mayoría de los brotes declarados en los estados continentales de Estados Unidos han sido causados por cepas de tipos A o B proteolíticas, que producen un olor intenso a putrefacción en los alimentos, que algunas personas consideran necesario verificar probándolos, exponiéndose a sí mismas a la toxina en el proceso. Por el contrario, en Alaska y Canadá la mayoría de los brotes se han

debido a cepas de tipo E no proteolíticas presentes en la alimentación de los nativos americanos, como las huevas de salmón fermentadas y las aletas de foca, que no muestran signos de deterioro. Otro riesgo de las cepas de tipo E radica en su capacidad para crecer a las temperaturas que mantienen los frigoríficos domésticos (5 °C).

El **botulismo por heridas** es una enfermedad muy poco frecuente de la que se han publicado menos de 400 casos en todo el mundo, aunque tiene relevancia pediátrica, ya que pueden verse afectados adolescentes y niños. Aunque se han producido muchos casos en hombres jóvenes y físicamente activos que corren mayores riesgos de lesiones traumáticas, el botulismo por heridas afecta también a las heridas por aplastamiento en las que no se observan signos de rotura cutánea. En los 15 últimos años ha aumentado la incidencia de este tipo de botulismo por inyección entre los heroinómanos del oeste de Estados Unidos y de Europa, y no siempre con formación evidente de abscesos o celulitis.

En 1962 se declaró un único brote de **botulismo por inhalación** debido a la exposición accidental de tres trabajadores de un laboratorio alemán a una toxina botulínica en aerosol. En Estados Unidos han sido hospitalizados algunos enfermos por sobredosis accidental de toxina botulínica administrada con fines cosméticos o terapéuticos.

## PATOGENIA

Todas las formas de botulismo producen la enfermedad por una vía final común. La toxina botulínica viaja por la circulación hasta la sinapsis colinérgicas periféricas, a las que se une de forma irreversible, bloqueando la liberación de acetilcolina e impidiendo la transmisión neuromuscular y neurovegetativa. El **botulismo del lactante** es una enfermedad infecciosa que se produce al ingerir las esporas de cualquiera de las cepas productoras de toxina botulínica, con la posterior germinación, multiplicación y producción de la toxina en el intestino grueso. Esta secuencia es diferente en el **botulismo alimentario**, el cual es una intoxicación producida al ingerir toxina botulínica preformada, contenida en alimentos mal envasados o poco cocinados. El **botulismo por heridas** se produce al germinar y colonizar las esporas de *C. botulinum*, la patogenia de esta forma de botulismo es similar en este aspecto al tétanos. El **botulismo por inhalación** se produce al inhalar la toxina botulínica en aerosol. Un ataque de terrorismo biológico podría provocar brotes pequeños o importantes de botulismo por inhalación o alimentario (v. cap. 741).

Dado que la toxina botulínica no es una *citotoxina*, no provoca alteraciones histopatológicas macroscópicas o microscópicas manifiestas. En la necropsia pueden encontrarse cambios histopatológicos (neumonía, petequias en órganos intratorácicos), pero son cambios secundarios y no cambios primarios atribuibles a la toxina botulínica. Los estudios de velocidad de conducción nerviosa son típicamente normales. Los hallazgos de la electromiografía (EMG) a menudo son inespecíficos y no son diagnósticos (v. más adelante). No existe ninguna técnica diagnóstica para identificar la toxina botulínica unida a la placa neuromuscular. El proceso de curación tras el botulismo consiste en la formación de nuevas motoneuronas terminales desmielinizadas. El paciente recupera la movilidad cuando estos nuevos terminales nerviosos encuentran fibras musculares inmóviles y las reinervan induciendo la formación de una nueva placa motora. En animales experimentales, este proceso lleva unas 4 semanas.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro clínico completo del botulismo del lactante va de leve a la muerte súbita fulminante. La toxina botulínica se distribuye por vía hematogena. Dado que la musculatura bulbar dispone de la mayor irrigación y densidad de inervación relativas, todas las formas de botulismo se manifiestan neurológicamente con una parálisis flácida, simétrica y descendente, que comienza en los músculos de los nervios craneales y progresa durante horas o días. La **parálisis bulbar** puede manifestarse con síntomas como rechazo del alimento, dificultad para succionar, llanto débil, babeo e incluso apnea obstructiva. Desafortunadamente, estos indicios clínicos pueden no reconocerse como de origen bulbar (fig. 237.1). Además de parálisis bulbares, los pacientes en fase de progresión pueden presentar debilidad e hipotonía generalizadas en la primera exploración. En el botulismo del lactante no se afecta el cerebro, ya que la toxina botulínica no atraviesa la barrera hematoencefálica.

A diferencia del botulismo producido por *C. botulinum*, la mayoría de los casos infrecuentes causados por la colonización intestinal de *C. butyricum* se han asociado con un divertículo de Meckel acompañado de distensión abdominal, que suele conducir a un diagnóstico equivocado de abdomen agudo. Los casos también infrecuentes de botulismo del lactante por *C. barattii* de tipo F se han caracterizado por su presentación a muy temprana edad, la rapidez de instauración y una mayor intensidad de la parálisis, pero de más breve duración.



**Fig. 237.1** Lactante de 3 meses de edad con botulismo del lactante leve que muestra signos de ptosis, cara inexpresiva e hipotonía del cuello, el tronco y las extremidades. En la fotografía no se aprecian otras parálisis bulbares, como oftalmoplejia, llanto débil, dificultad para succionar y disfagia (con babeo). (De Arnon SS, Schechter R, Maslanka SE, et al: Human botulism immune globulin for the treatment of infant botulism, N Engl J Med 354:462-471, 2006.)

En los niños mayores con **botulismo alimentario o por heridas**, el comienzo de los síntomas neurológicos sigue un patrón característico de diplopía, ptosis, sequedad de boca, disfagia, disfonía y disartria, con desaparición de los reflejos corneal y nauseoso. Es importante destacar que la toxina actúa solo sobre los nervios motores, por lo que no se observan parestesias en el botulismo, excepto cuando el paciente hiperventila por la ansiedad. El paciente conserva la capacidad de razonar, aunque este hecho puede ser difícil de verificar debido a los problemas para articular.

El **botulismo alimentario** comienza con síntomas gastrointestinales (GI) de náuseas, vómitos o diarrea en alrededor del 30% de los casos. Se cree que estos síntomas se deben a los subproductos del metabolismo de *C. botulinum* o a la presencia de otros contaminantes tóxicos en los alimentos, ya que en el botulismo por heridas no suelen observarse molestias GI. El botulismo alimentario puede producir estreñimiento una vez que comienza la parálisis flácida. El cuadro clínico suele empezar 12-36 h después de la ingestión del alimento contaminado, pero puede tardar entre 2 h y 8 días. El periodo de incubación en el **botulismo por heridas** es de 4-14 días. En esta forma de botulismo puede producirse fiebre, que no aparece en el botulismo alimentario a menos que exista una infección secundaria (con frecuencia, neumonía). Todas las formas de botulismo pueden alcanzar una gravedad clínica muy variable, desde las formas más leves, con una ptosis mínima, aplanamiento de la expresión facial, ligera disfagia y disfonía, hasta la forma fulminante de comienzo inmediato, con parálisis extendida, apnea manifiesta y pupilas fijas y dilatadas. El signo clínico característico del botulismo es la *fatiga con la actividad muscular repetitiva*.

El **botulismo del lactante** se diferencia en los síntomas iniciales aparentes únicamente por el hecho de que el lactante no puede describirlos. La progresión clínica puede ser más rápida y más grave en lactantes muy pequeños. Se estima que el periodo de incubación en el botulismo del lactante es de 3-30 días. Normalmente, el primer indicio de la enfermedad es una disminución de la frecuencia o incluso el cese de la defecación, y, de hecho, el estreñimiento puede ser la principal queja (aunque este signo suele pasar desapercibido). Por lo general, los padres observan que el niño no puede comer, tiene un llanto muy débil y apenas se mueve de forma espontánea. Puede detectarse disfagia por un babeo excesivo. Conforme va avanzando la parálisis, disminuyen los reflejos nauseoso, de succión y corneal. Las parálisis oculares pueden evidenciarse. De forma paradójica, el reflejo pupilar a la luz puede persistir hasta que el niño desarrolla una parálisis grave o puede estar deprimido desde el primer momento. Uno de los signos más característicos y destacados es la pérdida del control céfálico. Pueden observarse opistotónos. Puede producirse una parada respiratoria repentina por una oclusión de las vías respiratorias debida a secreciones sin deglutar o por una obstrucción debida a la flacidez

**Tabla 237.1** Diagnósticos que habían sido considerados en casos posteriormente confirmados por el laboratorio como botulismo del lactante

DIAGNÓSTICO AL INGRESO	DIAGNÓSTICOS CONSIDERADOS POSTERIORMENTE
Sospecha de sepsis, meningitis	Síndrome de Guillain-Barré
Neumonía	Miastenia grave
Deshidratación	Trastornos del metabolismo de los aminoácidos
Cuadro vírico	Hipotiroidismo
Hipotonía de etiología desconocida	Ingestión de fármacos Envenenamiento por organofosforados
Estreñimiento	Encefalitis del tronco
Fallo de medro	Envenenamiento por metales pesados (Pb, Mg, As)
Atrofia muscular espinal tipo 1 (enfermedad de Werdnig-Hoffmann)	Poliomielitis Polineuritis vírica Enfermedad de Hirschsprung Encefalopatía metabólica Déficit de acetil-CoA deshidrogenasa de cadena media

de la musculatura faríngea. La muerte por botulismo es el resultado de una obstrucción de las vías respiratorias o de una parálisis de los músculos respiratorios. En ocasiones se sospecha el diagnóstico de botulismo del lactante por una parada respiratoria que se desencadena al flexionar al lactante para practicarle una punción lumbar o tras la administración de un antibiótico amionglucósido administrado por sospecha de sepsis (v. más adelante).

En los casos leves o en las fases iniciales de la enfermedad, los signos físicos del botulismo del lactante pueden ser muy sutiles y se pasan por alto fácilmente. Para demostrar la parálisis de los nervios craneales y la fatiga muscular hay que efectuar una exploración muy minuciosa. La ptosis puede pasar desapercibida a menos que se mantenga erguida la cabeza del niño.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo del botulismo se realiza mediante análisis especializados que llevan varios días. Por tanto, el diagnóstico clínico constituye la base para la identificación precoz y el tratamiento de todas las formas de botulismo. Los análisis rutinarios, incluidos los del líquido cefalorraquídeo (LCR), son normales a menos que exista deshidratación, desnutrición (acidosis metabólica y cetosis) o infección secundaria.

La **tríada clásica** del botulismo consiste en una parálisis flácida, simétrica, descendente, de comienzo agudo con conservación del sensorio, sin fiebre ni parestesias. La sospecha de botulismo representa una urgencia médica y de salud pública que debe comunicarse inmediatamente por teléfono en la mayoría de las jurisdicciones sanitarias estadounidenses. En los departamentos de salud estatales (primera llamada) y en los CDC (a cualquier hora) se puede organizar todo lo necesario en lo referente a pruebas diagnósticas, investigaciones epidemiológicas y suministro de antitoxina equina.

El diagnóstico de botulismo se confirma inequívocamente al demostrar la presencia de toxina botulínica en el suero o de toxina o microorganismos de *C. botulinum* en material de heridas, en el líquido del enema o en las heces. *C. botulinum* no forma parte de la flora intestinal normal de los seres humanos, y su presencia junto con un cuadro de parálisis flácida aguda confirma el diagnóstico. Se puede establecer un diagnóstico epidemiológico de botulismo alimentario si se encuentran la toxina y microorganismos de *C. botulinum* en los alimentos consumidos por los pacientes.

La **electromiografía** permite a veces distinguir entre distintas causas de parálisis flácida aguda, aunque los resultados pueden ser variables, e incluso normales, en los pacientes con botulismo. El signo en la EMG distintivo en el botulismo es la facilitación (potenciación) de los potenciales de acción musculares evocados al estimular a frecuencias elevadas (50 Hz). En el botulismo del lactante se puede observar un patrón característico, conocido como **PABPA** (potenciales de acción de unidades motoras breves, pequeños y abundantes), solo en músculos con debilidad clínica. La velocidad de conducción nerviosa y la función de los nervios sensitivos son normales en el botulismo.

**Tabla 237.2** Trastornos considerados en el diagnóstico diferencial del botulismo alimentario y el botulismo por heridas

Gastroenteritis aguda
Miastenia grave
Síndrome de Guillain-Barré
Envenenamiento por organofosforados
Meningitis
Encefalitis
Enfermedades psiquiátricas
Accidente cerebrovascular
Poliomielitis
Hipotiroidismo
Parálisis asociada a aminoglucósidos
Parálisis por picadura de garrapatas
Hipocalcemia
Hipermagnesemia
Envenenamiento por monóxido de carbono
Hiperemesis gravídica
Traumatismos laringeos
Complicaciones diabéticas
Miopatía inflamatoria
Sobreesfuerzo

Para poder diagnosticar precozmente el botulismo del lactante se requiere un índice de sospecha elevado ([tabla 237.1](#)). El diagnóstico más frecuente al ingresar el paciente sigue siendo «descartar una sepsis». Se debe considerar como probable el diagnóstico de botulismo del lactante si un niño anteriormente sano, habitualmente de 2-4 meses de edad, desarrolla debilidad con dificultad para succionar, deglutar, llorar o respirar. En estos casos resulta muy útil una exploración minuciosa de los nervios craneales. Se han producido casos infrecuentes de coinfección con *C. difficile*, virus respiratorio sincitial o virus de la gripe.

### Diagnóstico diferencial

Es frecuente confundir el diagnóstico del botulismo, generalmente con una poliradiculoneuropatía (síndrome de Guillain-Barré o de Miller Fisher), una miastenia grave o un trastorno del sistema nervioso central (SNC) ([tabla 237.2](#)). En Estados Unidos es más frecuente que un grupo de casos de parálisis flácida aguda se deba al botulismo que al síndrome de Guillain-Barré, a intoxicación o a poliomielitis. El botulismo se diferencia de otras parálisis flácidas por el hecho de que las parálisis de nervios craneales son llamativas y desproporcionadas con respecto a la debilidad y la hipotonía más leves que se observan por debajo del cuello, por su simetría y por la ausencia de lesiones en los nervios sensitivos. La atrofia muscular de origen espinal puede ser muy similar al botulismo del lactante en su forma de presentación.

Existen algunas técnicas diagnósticas que pueden ayudarnos a descartar rápidamente el botulismo como causa de la parálisis. El LCR no varía en el botulismo, pero es anormal en muchos trastornos del SNC. Aunque las concentraciones de proteínas en el LCR aumentan en las fases finales del síndrome de Guillain-Barré, pueden ser normales al comienzo de la enfermedad. El diagnóstico por imagen del encéfalo, la columna vertebral y el tórax puede revelar la presencia de hemorragias, inflamación o neoplasias. Una dosis de prueba de cloruro de edrofonio contrarresta brevemente los síntomas de parálisis en muchos pacientes con miastenia grave y, según se ha podido observar, en algunos con botulismo, aunque rara vez se administra en lactantes. Una inspección minuciosa de la piel, en especial del cuero cabelludo, puede revelar la presencia de una garrapata adherida, que es la causante de la parálisis. Se debe buscar una posible intoxicación por organofosfatos, ya que existen antídotos específicos (oximias) y además el paciente puede formar parte de un colectivo expuesto, por lo que algunos de los miembros acabarán desarrollando la enfermedad. Otras pruebas en las que hay que esperar varios días para obtener los resultados son el cultivo de heces para buscar *Campylobacter jejuni* como desencadenante del síndrome de Guillain-Barré, la atrofia muscular espinal y otros trastornos genéticos (como anomalías mitocondriales), y la detección de autoanticuerpos causantes de miastenia grave, síndrome de Lambert-Eaton y síndrome de Guillain-Barré.

### TRATAMIENTO

Se ha autorizado el uso de inmunoglobulina humana antibotulínica por vía intravenosa (IGB-IV, también conocida como BabyBIG [*botulism immune globulin*]) para el tratamiento del botulismo del lactante producido por toxina botulínica de tipos A o B. El tratamiento con IGB-IV consiste en una

única inyección intravenosa de 50-100 mg/kg (v. prospecto del producto), que debe administrarse lo antes posible tras la sospecha de botulismo del lactante con el fin de poner término inmediatamente a la toxemia causante de la enfermedad y detener la progresión de la parálisis. *Cuando se sospecha el diagnóstico de botulismo del lactante, no debe retrasarse el tratamiento en espera de confirmación por el laboratorio.* En Estados Unidos, la IGB-IV puede obtenerse en el California Department of Public Health (con atención telefónica las 24 h, <http://www.infantbotulism.org>). El empleo de IGB-IV acorta la estancia media hospitalaria de aproximadamente 6 a 2 semanas. La mayor parte de la disminución en la duración de la estancia hospitalaria es consecuencia del menor tiempo de ventilación requerido por el paciente y la reducción del número de días en cuidados intensivos. Los costes hospitalarios disminuyen en más de 100.000 dólares por caso (en dólares de 2012 de Estados Unidos).

Los pacientes de más edad con sospecha de botulismo alimentario, por heridas o por inhalación pueden ser tratados con un vial de antitoxina botulínica heptavalente equina autorizada (A-G) (ATBH; <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5910a4.htm>), disponible en Estados Unidos en los CDC a través de los departamentos de salud estatales y locales.

*Los antibióticos no forman parte del tratamiento del botulismo del lactante o alimentario no complicado*, ya que la toxina es fundamentalmente una molécula intracelular que pasa a la luz intestinal tras la muerte celular y la lisis de las bacterias vegetativas. De hecho, es motivo de preocupación que los antibióticos con actividad clostridiocida puedan aumentar la cantidad de toxina libre en el intestino grueso y empeorar el estado clínico del lactante. El uso de antibióticos en pacientes con botulismo del lactante está indicado tan solo para tratar las infecciones secundarias. En estos pacientes deben evitarse los aminoglucósidos, ya que esta clase de antibióticos puede potenciar el efecto de la toxina botulínica en la unión neuromuscular. Sin embargo, el botulismo por heridas requiere un tratamiento agresivo con antibióticos y antitoxina, muy parecido al del tétanos (v. cap. 238), y podría requerir desbridamiento de las heridas para eliminar el origen de la toxina.

### TRATAMIENTO DE SOPORTE

El tratamiento del botulismo se basa en los tres principios siguientes: 1) el signo clínico característico de la enfermedad es la fatiga con la actividad muscular repetitiva; 2) es mejor evitar las complicaciones anticipándose a ellas, y 3) se necesita un tratamiento de soporte meticoloso. El primer principio se aplica sobre todo a la alimentación y la respiración. Es fundamental colocar al paciente en una posición correcta para proteger las vías respiratorias y mejorar la mecánica respiratoria. Hay que colocarlo boca arriba sobre una cuna (o cama) de base rígida, con el cabecero inclinado 30°. Se coloca un pequeño rollo de tela bajo las vértebras cervicales para inclinar la cabeza hacia atrás de manera que las secreciones drenen hacia la faringe posterior y se alejen de las vías respiratorias. En esta posición inclinada, las vísceras abdominales hacen descender el diafragma, lo que facilita la mecánica respiratoria. Nunca se deben elevar la cabeza y el torso del paciente flexionando la parte central de la cama; en dicha posición, el tórax hipotónico se hunde en el abdomen y compromete la respiración.

Alrededor de la mitad de los pacientes con botulismo del lactante necesitan intubación endotracheal, y es conveniente practicarla como medida profiláctica. Está indicada en caso de disminución de los reflejos nauseoso y tisúgeno, y de obstrucción gradual de las vías respiratorias por las secreciones.

La alimentación debe suministrarse por sonda nasogástrica o nasoyeyunal hasta que la fuerza y la coordinación orofaríngeas permitan al niño mamar o la alimentación oral con el biberón. El alimento más adecuado para los lactantes es la leche materna extraída, debido en parte a sus componentes inmunológicos (IgA secretora, lactoferrina, leucocitos). La alimentación mediante sonda ayuda, además, a restablecer el peristaltismo, un factor inespecífico, pero probablemente esencial a la hora de erradicar *C. botulinum* de la flora intestinal. Se desaconseja la alimentación intravenosa (hiperalimentación) debido al riesgo de infecciones y a las ventajas de la alimentación por sonda.

Dado que la sensibilidad y la función cognitiva del paciente se mantienen intactas, resultan beneficiosos los estímulos auditivos, táctiles y visuales. Es esencial mantener un control muy estricto de los estímulos respiratorios centrales, por lo que se deben evitar los sedantes y los depresores del SNC. Una correcta hidratación y el uso de reblandecedores fecales como la lactulosa pueden aliviar el estreñimiento prolongado. No se recomienda el uso de catárticos. Los pacientes con botulismo alimentario y del lactante excretan toxina y microorganismos de *C. botulinum* con las heces, a menudo durante muchas semanas, y conviene extremar las precauciones al manipular sus deposiciones, con la plena participación del personal de control de infecciones del hospital. En los casos graves con parálisis vesical, una ligera presión suprapública con el paciente sentado y la cabeza sujetada puede ayudar a vaciar

**Tabla 237.3** Complicaciones en el botulismo del lactante

Anemia nosocomial
Aspiración
Atelectasias recurrentes
Colocación incorrecta de la sonda endotraqueal
Convulsiones secundarias a hiponatremia
Enterocolitis por <i>Clostridium difficile</i>
Estenosis subglótica
Fracturas de los huesos largos
Granuloma traqueal
Hipotensión
Infección del tracto urinario
Neumonía
Neumotorax
Otitis media
Reacción postransfusional
Secreción inadecuada de hormona antidiurética
Sepsis
Síndrome de dificultad respiratoria aguda
Traqueítis

completamente la vejiga y reducir el riesgo de infección del tracto urinario (ITU). Las familias de los pacientes afectados pueden necesitar apoyo psicológico y económico, en especial cuando la parálisis botulínica se prolonga.

### COMPLICACIONES

La mayor parte de las complicaciones del botulismo son *nosocomiales*; unas pocas son iatrogénicas (tabla 237.3). Aun así, algunos pacientes muy enfermos, paralizados por la toxina, que deben pasar meses o semanas conectados a respiradores en las unidades de cuidados intensivos sufren algunas de estas complicaciones de forma inevitable. Las posibles «recaídas» del botulismo del lactante suelen deberse a la premura en la alta hospitalaria o a una complicación subyacente no detectada, como una neumonía, una ITU o una otitis media.

### PRONÓSTICO

La transmisión neuromuscular se restablece cuando las terminaciones nerviosas en proceso de regeneración han inducido la formación de una nueva placa motora terminal. Si no se producen complicaciones, sobre todo las relacionadas con la hipoxia, el pronóstico del botulismo del lactante es la recuperación completa. La estancia hospitalaria del botulismo del lactante no tratado es por término medio de 5,7 semanas, aunque varía de forma significativa según el tipo de toxina; los pacientes con enfermedad por toxina de tipo B no tratados permanecen hospitalizados una media de 4,2 semanas y los casos de toxina de tipo A no tratados una media de 6,7 semanas.

En Estados Unidos, la tasa de letalidad entre casos hospitalizados de botulismo del lactante es inferior al 1%. Los pacientes con botulismo del lactante no tratados parecen tener después de la recuperación una mayor incidencia de estrabismo, lo que obliga a realizar controles periódicos y a tratar esta anomalía.

Las tasas de letalidad en el botulismo alimentario y por heridas varían con la edad, y el pronóstico más favorable corresponde a los pacientes más jóvenes. Algunos adultos con botulismo sufren secuelas como debilidad y fatiga crónicas durante más de 1 año.

### PREVENCIÓN

La mejor manera de prevenir el botulismo alimentario consiste en cumplir las medidas de seguridad para la elaboración de conservas caseras (olla a presión y acidificación), evitar los alimentos sospechosos y calentar todas las conservas caseras a 85 °C durante 5 min o más. Para prevenir el botulismo por heridas, lo mejor es no consumir drogas y tratar las heridas contaminadas mediante una limpieza escrupulosa, desbridamiento quirúrgico y administración de los antibióticos apropiados.

Es probable que muchos de los pacientes con botulismo del lactante hayan inhalado y después ingerido esporas de clostridio presentes en el aire. Estos casos no se pueden prevenir. Sin embargo, la **miel** es una fuente claramente conocida y evitable de esporas botulínicas ingeridas por los lactantes. *La miel es un alimento peligroso para los niños menores de 1 año.* Hace tiempo se creía que los jarabes de maíz eran una posible fuente de esporas botulínicas, pero estudios recientes indican lo contrario. La lactancia materna parece retrasar el comienzo del botulismo del lactante y parece reducir el riesgo de muerte súbita en los lactantes que desarrollan la enfermedad.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Capítulo 238

# Tétanos (*Clostridium tetani*)

Mark R. Schleiss

### ETIOLOGÍA

El tétanos es un trastorno paralítico espástico agudo provocado por la neurotoxina sintetizada por *Clostridium tetani*. Así, el tétanos puede ser considerado más como un proceso mediado por toxina que un proceso agudo infeccioso, puesto que hay pocos síntomas provocados por la presencia de microorganismos en replicación o por la respuesta inflamatoria del huésped, o no hay ninguno. A diferencia de otras especies patógenas de clostridios, *C. tetani* no invade tejidos y en cambio provoca la enfermedad mediante la toxina, **tetanospasmina**, más conocida comúnmente como **toxina tetánica**. La tetanospasmina es la segunda sustancia más venenosa conocida, tan solo superada en potencia por la toxina botulínica. Se estima que la dosis letal de la toxina tetánica en humanos es de  $10^{-5}$  mg/kg.

*Clostridium tetani* es una bacteria anaerobia estricta, grampositiva, esporógena y móvil. El hábitat natural del organismo en todas partes es la tierra, el polvo y los tubos digestivos de distintos animales. *C. tetani* forma esporas terminales, con una morfología clásica en el microscopio de palillo de tambor o raqueta de tenis. La formación de esporas es un aspecto crítico de la persistencia del organismo en el ambiente. Las esporas pueden sobrevivir a la ebullición, pero no al autoclave, mientras que las células vegetativas mueren con los antibióticos, el calor y los desinfectantes habituales.

### EPIDEMIOLOGÍA

El tétanos es una enfermedad de distribución mundial, endémica en muchos países en vías de desarrollo, aunque su incidencia varía considerablemente. Los esfuerzos en salud pública en los últimos años han tenido un gran impacto en la mortalidad asociada al tétanos, aunque aún quedan muchos objetivos por cumplir. Aproximadamente 57.000 muertes fueron causadas por el tétanos en todo el mundo en 2015. De estas, aproximadamente 20.000 muertes ocurrieron en neonatos y 37.000 en niños mayores y adultos. La mayor parte de la mortalidad del **tétanos neonatal (o umbilical)** se produce en el sur de Asia y en el África subsahariana (fig. 238.1). La mortalidad en adultos se debe en su mayor parte al **tétanos materno** después del parto, después de un aborto o por una infección posquirúrgica por *C. tetani*. Los casos de tétanos registrados en Estados Unidos han disminuido más del 95% desde 1947, y las muertes por tétanos han disminuido en más del 99% en el mismo periodo. Desde 2009 hasta 2015 se han registrado un total de 197 casos y 16 muertes por tétanos en Estados Unidos. La mayoría de los casos recientes de tétanos infantil registrados en Estados Unidos han afectado a niños no inmunizados cuyos padres se oponían a su vacunación.

La mayoría de los casos de tétanos no neonatal se deben a una lesión traumática, a menudo una herida penetrante causada por un objeto sucio, como un clavo, una astilla, un trozo de vidrio o una inyección no estéril. El tétanos puede producirse también tras una inyección de drogas ilegales. La enfermedad puede aparecer también tras el uso de material de sutura contaminado y tras la inyección intramuscular de medicinas, sobre todo quinina para el paludismo por *P. falciparum* resistente a cloroquina. La enfermedad puede aparecer también asociada a mordeduras de animales, abscesos (incluidos los abscesos dentales), perforaciones en las orejas u otras partes del cuerpo (*piercing*), úlceras cutáneas crónicas, quemaduras, fracturas compuestas, congelación, gangrena, cirugía intestinal, escarificación ritual, picaduras de insectos infectadas y circuncisión femenina. Excepcionalmente, pueden presentarse casos sin antecedentes de traumatismo.

### PATOGENIA

El tétanos se desarrolla típicamente cuando las esporas (introducidas por una lesión traumática) germinan, se multiplican y sintetizan toxina tetánica. El gen de la toxina se encuentra en un plásmido. La toxina se produce solo por la célula vegetativa, no por la espora. Es liberada tras la fase de replicación vegetativa, que se da bajo condiciones anaerobias. La herida infectada con un potencial de oxidoreducción muy bajo, por tanto, proporciona un ambiente ideal para la transición de espora al estado de crecimiento vegetativo. Tras la muerte y lisis de las bacterias vegetativas, se produce la tetanospasmina. La toxina no tiene una función conocida para los clostridios en el medio



**Fig. 238.1** Estado de la eliminación mundial del tétanos materno y neonatal (TMN). (De la Organización Mundial de la Salud: Maternal and neonatal tetanus (MNT) elimination. [http://www.who.int/immunization/diseases/MNTE\\_initiative/en/](http://www.who.int/immunization/diseases/MNTE_initiative/en/).)

del suelo donde suelen encontrarse. La toxina tetánica es una proteína simple de 150 kDa formada por una cadena pesada (100 kDa) y otra ligera (50 kDa) unidas por un enlace disulfuro único. La toxina tetánica se fija a la unión neuromuscular y penetra en el nervio motor por endocitosis, tras lo cual pasa al citoplasma de la motoneurona  $\alpha$  por transporte axónico retrógrado, facilitado por dineínas. En el nervio ciático se ha podido medir una velocidad de transporte de 3,4 mm/h. La toxina abandona la motoneurona en la médula espinal y penetra en las interneuronas medulares inhibitorias vecinas, donde impide la liberación de los neurotransmisores glicina y ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA). La toxina tetánica bloquea así la inhibición normal de los músculos antagonistas, de la que dependen los movimientos voluntarios coordinados; como consecuencia, los músculos afectados experimentan una contracción máxima. Este aspecto de la patogénesis dio lugar al término **trismo**, aplicado clásicamente a las manifestaciones clínicas del tétanos en el individuo afectado. El tétanos también inestabiliza el sistema nervioso autónomo.

La enorme potencia de la toxina tetánica es de naturaleza enzimática. La cadena ligera de 50 kDa (cadena A) de la toxina tetánica es una endoproteasa que contiene zinc y cuyo sustrato es la sinaptobrevina, una proteína que forma parte del complejo de acoplamiento que permite que la vesícula sináptica se fusiona con la membrana de la célula neuronal terminal. La escisión de la sinaptobrevina es el objetivo final de la toxina del tétanos, e incluso a dosis bajas la neurotoxina inhibirá la exocitosis de los neurotransmisores en las interneuronas inhibitorias. El bloqueo de GABA y glicina causa los efectos fisiológicos de la toxina del tétanos. La cadena pesada de 100 kDa (cadena B) de la toxina contiene dominios de unión e internalización. Se une a los disialogangliósidos (GD2 y GD1b) en la membrana neuronal. El dominio de translocación ayuda al movimiento de la proteína a través de esa membrana hacia la neurona.

Como *C. tetani* no es un microorganismo invasivo, sus células vegetativas productoras de la toxina permanecen en su lugar de penetración de la herida, que puede mostrar cambios inflamatorios locales y una flora mixta bacteriana.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El tétanos se produce con mayor frecuencia de modo generalizado, pero también puede darse de modo localizado. El periodo de incubación suele ser de 2-14 días, pero puede prolongarse a varios meses después de la herida. El **trismo** (espasmo de los músculos maseteros o mandíbula encajada) es el primer síntoma en cerca de la mitad de los casos en el **tétanos generalizado**. Los síntomas iniciales son cefalea, inquietud e irritabilidad, seguidos a menudo por rigidez, dificultades para masticar, disfagia y espasmo muscular cervical. La denominada sonrisa sardónica del tétanos (*risus sardonicus*) se debe a espasmos intratráctiles de los músculos faciales y bucales. Cuando la parálisis se extiende a los músculos del abdomen, la región lumbar, la cadera y el muslo, el paciente puede adoptar una postura arqueada de hiperextensión corporal extrema, u **opistotónos**,

con la cabeza y los talones doblados hacia atrás y el cuerpo arqueado hacia delante. En casos graves, solo la cabeza y los talones del paciente tocan la superficie de apoyo. El opistotónos es una posición de equilibrio que se produce por una contracción total y persistente de los músculos oponentes, que adquieren la rigidez en tabla típica del tétanos. El espasmo de los músculos laríngeos y respiratorios puede provocar obstrucción respiratoria y asfixia. Desgraciadamente, el paciente permanece consciente, sufre dolores extremos y teme anticipadamente la siguiente crisis tetánica, ya que la toxina tetánica no altera los nervios sensitivos ni la función cortical. Las crisis se caracterizan por contracciones musculares tónicas, repentinas e intensas, con cierre de los puños, flexión y aducción de los brazos e hiperextensión de las piernas. Sin tratamiento, las crisis pueden durar entre algunos segundos y varios minutos, con períodos intermedios de tregua, pero, conforme avanza la enfermedad, los espasmos duran cada vez más y son agotadores. El mínimo estímulo visual, sonoro o táctil puede desencadenar un espasmo tetánico. El espasmo del esfínter vesical provoca disuria y retención urinaria; puede producirse una defecación forzada. Es frecuente la fiebre, que en ocasiones puede alcanzar los 40 °C, y está producida por la gran cantidad de energía metabólica que consumen los músculos espásticos. Los efectos neurovegetativos más destacados son: taquicardia, anomalías del ritmo cardiaco, hipertensión lúbil, diaforesis y vasoconstricción cutánea. La parálisis tetánica suele acentuarse en la primera semana, se estabiliza en la segunda y mejora de forma gradual en las siguientes 4 semanas.

El **tétanos neonatal**, el tétanos generalizado del lactante, suele manifestarse a los 3-12 días del nacimiento. Se presenta en forma de una dificultad progresiva para alimentarse (para succionar y deglutar), hambre y llanto consiguientes. Son características la parálisis o disminución de los movimientos, la rigidez al tacto y los espasmos, con o sin opistotónos. El muñón umbilical, que es normalmente el portal de entrada para el microorganismo, puede retener restos de suciedad, excrementos, sangre coagulada o suero, o bien puede parecer relativamente normal.

El **tétanos localizado** provoca espasmos dolorosos de los músculos vecinos a la zona herida y puede preceder a un tétanos generalizado. El **tétanoscefálico** es una forma poco frecuente de tétanos localizado que afecta a la musculatura bulbar como consecuencia de heridas o cuerpos extraños en la cabeza, las fosas nasales o la cara. También puede asociarse a una otitis media crónica. El tétanoscefálico se caracteriza por retracción palpebral, desvío de la mirada, trismo, sonrisa sardónica y parálisis espástica de la lengua y la musculatura faríngea.

## DIAGNÓSTICO

El cuadro clínico que produce el tétanos es uno de los más dramáticos que pueden encontrarse en medicina, y el diagnóstico puede establecerse con la clínica. El caso típico es el de un paciente (y/o madre) no inmunizado que ha nacido o ha sufrido una herida en las 2 semanas precedentes, presenta trismo, disfagia, rigidez muscular generalizada y espasmos y conserva el sensorio.

Los análisis de los estudios rutinarios de laboratorio suelen ser normales. Puede observarse una leucocitosis periférica a causa de una infección bacteriana secundaria de la herida o inducida por la tensión de los espasmos tetánicos mantenidos. El análisis del líquido cefalorraquídeo es normal, aunque las intensas contracciones musculares pueden elevar la presión intracranial. Las enzimas musculares séricas (creatina cinasa, aldolasa) pueden estar elevadas. Ni el electroencefalograma ni el electrocardiograma registran un patrón característico, aunque la electromiografía puede mostrar una descarga continua en subunidades motoras y acortamiento, o ausencia del intervalo de silencio normalmente observado tras del potencial de acción. No se dispone fácilmente de un ensayo para determinar los niveles de antitoxinas, aunque un nivel de antitoxinas en suero de 0,01 UI/ml o mayor se considera generalmente protector y hace menos probable el diagnóstico de tétanos. *C. tetani* no es siempre visible en la tinción de Gram del material de la herida y solo se aísla en cultivo en aproximadamente el 30% de los casos. La **prueba de la espátula** es una prueba diagnóstica simple que consiste en tocar la orofaringe con una espátula o un depresor lingual. Normalmente esta maniobra provocará un reflejo nauseoso, ya que el paciente trata de expulsar la espátula (prueba negativa). Si hay tétanos, los pacientes desarrollan un espasmo reflejo de los músculos maseteros y muerden la espátula (prueba positiva). Se dice que esta maniobra diagnóstica a pie de cama tiene una alta sensibilidad y especificidad.

### Diagnóstico diferencial

El tétanos flaco y generalizado en su plena expresión no suele confundirse con ninguna otra enfermedad. No obstante, el trismo puede deberse a un absceso parafaríngeo, retrofaríngeo o dental, o bien, de forma excepcional, a una encefalitis que afecta al tronco del encéfalo. Tras la mordedura de un animal pueden producirse rabia o tétanos, y la rabia puede cursar con trismo y espasmos. La **rabia** se distingue del tétanos por la hidrofobia, la intensa disfagia, las convulsiones predominantemente clónicas y la pleocitosis (v. cap. 300). Aunque la **intoxicación por estricnina** puede provocar espasmos musculares tónicos y contracciones generalizadas, raras veces produce trismo, y, a diferencia de lo que ocurre en el tétanos, suele observarse una relajación general entre los espasmos. La hipocalcemia puede producir tetania, caracterizada por espasmos laringeos y carpopedales, pero sin trismo. En ocasiones, las crisis epilépticas, el síndrome de abstinencia por narcóticos u otras reacciones a drogas pueden hacer pensar en el tétanos.

### TRATAMIENTO

Para tratar el tétanos hay que erradicar *C. tetani*, corregir las condiciones de la herida que puedan favorecer su replicación anaerobia, neutralizar toda la toxina tetánica accesible, controlar las convulsiones y la respiración, prescribir medidas paliativas y de mantenimiento y prevenir las recidivas.

A menudo hay que proceder a la resección y el desbridamiento quirúrgicos de la herida para eliminar los cuerpos extraños o el tejido desvitalizado que han creado las condiciones anaerobias para el desarrollo bacteriano necesarias para la replicación vegetativa. La cirugía se debe realizar sin demora, después de administrar **inmunoglobulina antitetánica (IGT) humana** y antibióticos. Ya no se recomienda la resección del muñón umbilical en el neonato con tétanos.

La toxina tetánica ya no se puede neutralizar con IGT cuando empieza a ascender por los axones hacia la médula espinal. Sin embargo, la IGT debe administrarse lo antes posible con el objetivo de neutralizar la toxina que se difunde desde la herida hacia la circulación antes de que se pueda fijar a grupos musculares distantes. No se ha establecido la dosis óptima de IGT. Algunos expertos recomiendan una sola inyección intramuscular de 500 unidades de IGT para neutralizar la toxina tetánica sistémica, pero también se recomiendan dosis totales de hasta 3.000-6.000 U. El Red Book Committee of the American Academy of Pediatrics recomienda infiltrar parte de la dosis de IGT en la propia herida, aunque la eficacia de este enfoque no ha sido probada. Si no se dispone de IGT, podría ser necesario emplear inmunoglobulina intravenosa (IGIV) humana. Esta contiene 4-90 U/ml de IGT; no se conoce la dosis óptima de IGIV para el tratamiento del tétanos, y no se ha aprobado su uso para esta indicación. En las partes del mundo donde está disponible, otra alternativa es la antitoxina tetánica (ATT) equina. En Estados Unidos no está disponible la ATT. Se recomienda una dosis de 1.500-3.000 U y debe administrarse después de una prueba apropiada de sensibilidad y desensibilización, ya que alrededor del 15% de los pacientes que reciben la dosis habitual de ATT desarrollan la enfermedad del suero. Son preferibles las inmunoglobulinas humanas debido a su mayor semivida (30 días) y a la práctica ausencia de efectos adversos alérgicos y por la enfermedad del suero. Los resultados de los estudios que examinan el beneficio

potencial de la administración de IGT son contradictorios. La preparación disponible en Estados Unidos no está autorizada ni formulada para uso intratecal o intravenoso.

El **metronidazol** oral (o intravenoso) (30 mg/kg/día administrados cada 6 h; dosis máxima, 4 g/día) disminuye el número de formas vegetativas de *C. tetani* y se considera actualmente el antibiótico de elección. La penicilina G parenteral (100.000 U/kg/día administradas cada 4-6 h, con un máximo diario de 12 millones de unidades) es una alternativa de tratamiento. Se recomienda el tratamiento antimicrobiano durante un total de 7-10 días.

El tratamiento de soporte y las intervenciones farmacológicas dirigidas al control de los espasmos tetánicos son críticos en el tratamiento del tétanos. Para lograr este objetivo, todos los pacientes con tétanos generalizado deben recibir **relajantes musculares**. El diazepam produce relajación muscular y ayuda a controlar las convulsiones. Tras una dosis inicial de 0,1-0,2 mg/kg cada 3-6 h por vía intravenosa se procede a valorar las dosis hasta controlar los espasmos tetánicos y, posteriormente, se mantiene la dosis efectiva durante 2-6 semanas antes de proceder a retirarlo de forma gradual. También se emplea sulfato magnésico, otras benzodiazepinas (midazolam), clorpromazina, dantroleno y baclofeno. El baclofeno intratecal produce una relajación muscular tan completa que suele provocar apnea; como la mayoría de los fármacos enumerados, el baclofeno solo debe utilizarse en la unidad de cuidados intensivos. Se han descrito índices de supervivencia favorables en el tétanos generalizado con el uso de bloqueantes neuromusculares como el vecuronio y el pancuronio, que producen una parálisis flácida general que obliga a la ventilación mecánica. Para regular la inestabilidad neurovegetativa se emplean bloqueantes  $\alpha$ - y  $\beta$ -adrenérgicos convencionales; también ha demostrado ser útil la morfina.

### TRATAMIENTO DE SOPORTE

Es muy deseable un tratamiento de soporte minucioso en un ambiente tranquilo, oscuro y aislado. Hay que sedar al paciente y protegerlo contra todos los ruidos, las luces y los contactos innecesarios, ya que el más mínimo estímulo puede desencadenar los espasmos tetánicos; también hay que planificar y coordinar con cuidado todas las manipulaciones terapéuticas y de otro tipo. Puede que no haya que recurrir a la intubación endotraqueal, pero debe practicarse para prevenir la aspiración de secreciones antes de que se produzca un laringoespasmo. Se debe disponer de un equipo de traqueostomía si no se intuba al paciente. La intubación endotraqueal y la succión suelen provocar fácilmente convulsiones tetánicas reflejas y espasmos, por lo que se debe considerar la posibilidad de practicar una traqueostomía precoz en los casos graves no tratados mediante la inducción farmacológica de una parálisis flácida. Se ha utilizado terapéuticamente la toxina botulínica para vencer el trismo.

Son fundamentales la monitorización cardiorrespiratoria, las aspiraciones frecuentes y el mantenimiento de las necesidades hidroelectrolíticas y calóricas del paciente. Se precisa un cuidado muy escrupuloso de la boca, la piel y las funciones vesical e intestinal para evitar úlceras, infecciones y estreñimiento. La administración profiláctica de heparina subcutánea puede ser útil, pero debe sopesarse el riesgo de hemorragia. La enoxaparina sería una alternativa para el paciente en el que la profilaxis de trombosis venosa profunda está justificada.

### COMPLICACIONES

Las convulsiones y la parálisis rígida intensa y mantenida del tétanos predisponen al paciente a numerosas complicaciones. La aspiración de secreciones junto con la neumonía es una complicación importante a considerar y podría estar presente al inicio del diagnóstico. Para mantener la permeabilidad de las vías respiratorias hay que recurrir a menudo a la intubación endotraqueal y a la ventilación mecánica, con sus riesgos correspondientes, como el neumotórax y el enfisema mediastínico. Las convulsiones pueden producir laceraciones en la boca o la lengua, hematomas intramusculares o **rabdomiólisis** con mioglobinuria e insuficiencia renal, o fracturas de huesos largos o de la columna vertebral. Se han descrito las siguientes complicaciones: trombosis venosas, embolias pulmonares, úlceras gástricas con o sin hemorragia, ileo paralítico y úlceras de decúbito. El uso excesivo de relajantes musculares, que son parte integral del tratamiento, puede producir apnea iatrogénica. Las arritmias cardíacas (incluidas las asistolias), la presión arterial inestable y la labilidad térmica reflejan una alteración del control neurovegetativo que puede agravarse si no se mantienen adecuadamente las necesidades de volumen intravascular.

### PRONÓSTICO

En el tétanos se produce una recuperación por regeneración de las sinapsis intramedulares, con el consiguiente restablecimiento de la relajación

**Tabla 238.1** Vacunación tetánica y el uso de la inmunoglobulina en el tratamiento de las heridas

ANTECEDENTES DE TOXOIDE TETÁNICO ABSORBIDO	HERIDAS LIMPIAS Y PEQUEÑAS			OTRAS HERIDAS*	
	DTPa, Tdpa o Td <sup>†</sup>	IGT <sup>‡</sup>		DTPa, Tdpa o DT <sup>†</sup>	IGT <sup>‡</sup>
Desconocidos o <3 dosis	Sí	No	Sí		Sí
≥3 dosis	No, en caso de <10 años desde la última dosis de la vacuna de toxoide tetánico Sí, en caso de ≥10 años desde la última dosis de la vacuna de toxoide tetánico	No	No, en caso de <5 años desde la última dosis de la vacuna de toxoide tetánico <sup>§</sup> Sí, en caso de ≥5 años desde la última dosis de la vacuna de toxoide tetánico	No	No

\*Como, aunque no se limitan a ellas, heridas contaminadas con suciedad, heces y saliva, heridas penetrantes, heridas por proyectiles, aplastamiento, quemaduras y congelaciones.

<sup>†</sup>Para niños <7 años se utiliza la DTPa. Tdpa se prefiere antes que Td en niños poco inmunizados ≥7 años que no hayan recibido previamente Tdpa.

<sup>‡</sup>La inmunoglobulina intravenosa debe usarse cuando no esté disponible IGT.

<sup>§</sup>Otros potenciadores más frecuentes no se necesitan y pueden acentuar los episodios adversos.  
DT, vacuna de toxoide diftérico y toxoide tetánico; DTPa, vacuna combinada de toxoide diftérico, toxoide tetánico y toxoide acelular; IGT, inmunoglobulina antitetánica; Td, vacuna de toxoide tetánico y toxoide diftérico reducido; Tdpa, vacuna de toxoide tetánico, toxoide diftérico y toxoide acelular.

Datos de Tetanus (lockjaw). En Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, editors: Red book: 2015 report of the Committee on Infectious Diseases, ed 30, Elk Grove Village, IL, 2015, American Academy of Pediatrics.

muscular. Curiosamente, un episodio de tétanos no induce la síntesis de anticuerpos contra la toxina tetánica, probablemente porque las pequeñas cantidades infinitesimales de toxina requeridas para causar la enfermedad no son suficientes para provocar una respuesta inmunitaria. Por tanto, es obligatorio inmunizar de forma activa al paciente con toxoide tetánico durante la convalecencia o al darle el alta hospitalaria, asegurándose de que complete la serie básica de vacunaciones.

El factor que más influye en el pronóstico es la calidad del tratamiento de soporte. La mortalidad es especialmente elevada en los pacientes más jóvenes y los más mayores. Un periodo de incubación prolongado, la ausencia de fiebre y una enfermedad localizada conllevan un pronóstico favorable. El pronóstico suele ser desfavorable cuando el trismo se presenta en menos de 7 días después de la lesión y cuando los espasmos tetánicos generalizados comienzan en menos de 3 días después del comienzo del trismo. La hipoxia cerebral puede causar secuelas, como parálisis cerebral, disminución de la capacidad mental y problemas de conducta, sobre todo en los lactantes. La mayoría de las muertes se producen durante la primera semana de enfermedad. Los índices de mortalidad del tétanos generalizado son del 5-35%, y los del tétanos neonatal van desde menos del 10% con el tratamiento de las unidades de cuidados intensivos hasta más del 75% sin el mismo. El tétanoscefálico tiene un pronóstico especialmente sombrío debido a las dificultades respiratorias y de alimentación.

## PREVENCIÓN

El tétanos es una enfermedad que puede prevenirse totalmente y fácilmente; se considera que un título de anticuerpos activos de 0,01 U/ml o mayor protege plenamente. La inmunización activa debe comenzar en la lactancia con la vacuna combinada de toxoide diftérico, toxoide tetánico y toxoide acelular (DTPa) a los 2, los 4, los 6 y los 15-18 meses de edad, y continuar con una dosis de recuerdo a los 4-6 años de edad (DTPa) y a los 11-12 años (Tdpa); posteriormente, a intervalos de 10 años durante el resto de la vida adulta con toxoide tetánico y diftérico reducido (Td). La inmunización de las mujeres con toxoide tetánico previene el tétanos neonatal, y las mujeres embarazadas deben recibir una dosis de toxoides de difteria y toxoide acelular (Tdpa) en cada embarazo, preferiblemente entre las semanas 27 y 36 de la gestación. Los programas de inmunización recomendados se actualizan de forma periódica, (<http://www.cdc.gov/vaccines/schedules>).

Tras la vacunación contra el tétanos se han comunicado en raras ocasiones reacciones de Arthus (reacciones de hipersensibilidad de tipo III), una vasculitis localizada asociada con depósitos de complejos inmunes y activación del complemento. Algunas campañas de vacunación masiva en países en vías de desarrollo han provocado a veces reacciones histéricas generalizadas.

## Tratamiento de la herida

Las medidas para prevenir el tétanos tras un traumatismo consisten en la inducción de la inmunidad activa frente a la toxina tetánica y la inmunización pasiva mediante la administración de anticuerpos antitoxina (tabla 238.1). La profilaxis antitetánica representa una parte esencial del tratamiento de cualquier herida, pero las medidas específicas dependen de las características de la lesión y del estado de inmunización del paciente. La prevención del tétanos debe ser actualmente incluida en la planificación de las consecuencias de bombas, desastres naturales y otras posibles acciones con muertes de civiles en masa.

Siempre debe administrarse toxoide tetánico después de una mordedura de perro o de otro animal, aun cuando no es frecuente aislar *C. tetani* en la flora bucal de los perros. En todas las heridas importantes hay que usar IGT humana, excepto en los pacientes totalmente inmunizados (es decir, tres o más dosis recibidas de toxoide tetánico). En cualquier otra circunstancia (p. ej., pacientes con antecedentes de inmunización desconocidos o incompletos; heridas por aplastamiento, punción o proyectiles; heridas contaminadas por saliva, tierra o heces; lesiones por avulsión; fracturas compuestas, o congelaciones), se deben administrar 250 unidades de IGT por vía intramuscular, independientemente de la edad del paciente. Si no se dispone de IGT, puede considerarse la posibilidad de usar IGIV humana. Si no se tiene ninguno de estos productos, pueden administrarse 3.000-5.000 unidades de ATT equina (en las regiones del mundo donde esté disponible) por vía intramuscular después de realizar una prueba de hipersensibilidad. Puede producirse la enfermedad del suero con este agente.

Debe procederse inmediatamente a la limpieza y el desbridamiento quirúrgicos de la herida para eliminar cuerpos extraños y cualquier tejido necrótico que pueda favorecer las condiciones anaerobias. Debe administrarse toxoide tetánico para estimular la inmunidad activa, y puede combinarse con IGT (o ATT) si se utilizan jeringuillas diferentes y puntos de punción muy separados entre sí. Hay que administrar una dosis de recuerdo de toxoide tetánico (preferiblemente Tdpa) a todas las personas que presenten alguna herida si se desconoce su estado de inmunización antitetánica o si esta es incompleta. Se administra una dosis de recuerdo a todas las personas lesionadas que han completado su inmunización primaria si: 1) la herida es limpia y pequeña, pero han pasado 10 años o más desde la última dosis, o 2) la herida es más importante y han pasado 5 años o más desde la última dosis (v. tabla 238.1). Aquellas personas que hayan sufrido una reacción de Arthus tras recibir una dosis de vacuna que contenga toxoide tetánico no deben recibir Td antes de que pasen 10 años desde la dosis anterior, incluso si es con el propósito de prevención del tétanos como parte del tratamiento de una herida. En una situación en la que se demore el tratamiento de la herida, debe procederse inmediatamente a la inmunización activa.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## Capítulo 239

# Infección por *Clostridium difficile*

Osman Z. Ahmad y Mitchell B. Cohen

La infección por *Clostridium difficile* (ICD), conocida también como *colitis seudomembranosa* o diarrea asociada a *C. difficile*, hace referencia a la colonización gastrointestinal (GI) por *C. difficile*, que da lugar a una enfermedad diarreica. Es una causa común de **diarrea asociada a antibióticos** y la causa más frecuente de infecciones nosocomiales en Estados Unidos, de las cuales

representa un 12%. Se ha observado un aumento en la adquisición de ICD en pacientes ingresados y ambulatorios y se han identificado nuevos factores de riesgo, lo que está impulsando el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas.

## Etiología

*Clostridium difficile* (que ha sido renombrado como *Clostridioides difficile*) es un bacilo grampositivo, formador de esporas, anaerobio resistente a la destrucción por alcohol. Se adquiere del ambiente o por vía fecal-oral. Los microorganismos que causan una enfermedad intestinal sintomática producen una o ambas de las siguientes toxinas: **toxina A** y **toxina B**. Estas toxinas afectan a las vías de señalización intracelular, lo que da lugar a inflamación y muerte celular. La **toxina binaria** citotóxica, toxina AB, no se halla presente en la mayoría de las cepas, pero se ha detectado en cepas epidémicas.

## Epidemiología

Antiguamente se pensaba que se trataba de una infección infrecuente de pacientes crónicamente enfermos y hospitalizados, pero la incidencia de ICD está en aumento en pacientes pediátricos y está cambiando el marco de su adquisición. La incidencia de ICD en pacientes pediátricos aumentó un 48%, de 2,5 a 3,7 casos/1.000 ingresos pediátricos, entre 2001 y 2006. Un estudio de cohortes de tipo poblacional durante un periodo de tiempo similar observó que el 75% de los casos fueron adquiridos en la comunidad y el 16% no presentaban previamente una hospitalización o una exposición antibiótica. Datos nacionales similares de los CDC estadounidenses para el año 2011 estiman tres casos de ICD adquirida en la comunidad en niños por cada caso adquirido en los servicios médicos. Además de un aumento global de todas las cepas, ha aparecido una *cepa hipervirulenta*, denominada **NAP1/BI/027** (también denominada BI), y se estima que causa el 10-20% de las infecciones pediátricas. Esta cepa produce una toxina binaria y exhibe unos aumentos de 16 y 23 veces en la producción de toxinas A y B, respectivamente. No se comprende completamente el papel específico de esta cepa hipervirulenta en el cambio de la epidemiología de la ICD.

Se produce un estado de portador asintomático con las cepas potencialmente patogénicas. Es un hecho común en neonatos y lactantes de 1 año de edad o menores. Puede producirse una tasa de estado de portador del 50% en niños menores de 1 año de edad, pero esta tasa es menor a los 3 años de edad. Los portadores pueden infectar a otros individuos susceptibles.

Entre los factores de riesgo de la ICD figuran el empleo de antibióticos de amplio espectro, la hospitalización (sobre todo si la habitación había estado ocupada previamente por un paciente infectado), la cirugía GI, la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la quimioterapia, la alimentación enteral, los inhibidores de la bomba de protones (IBP) o los antagonistas del receptor H<sub>2</sub> y la enfermedad crónica.

## Patogenia

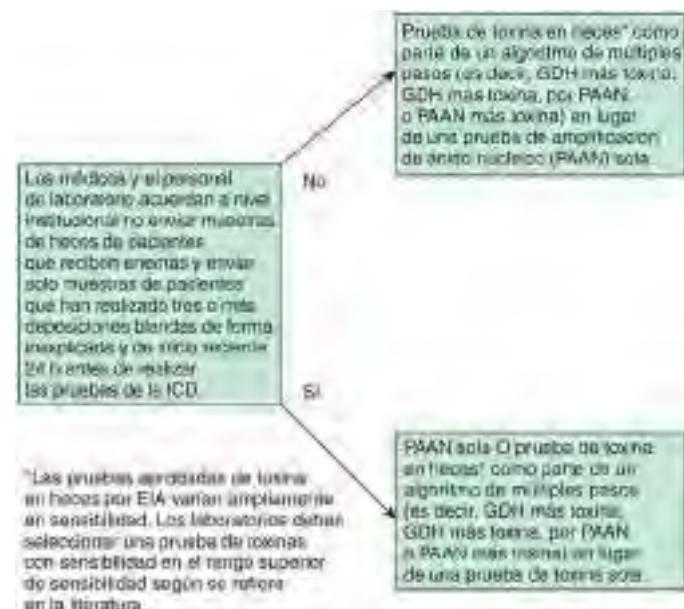
La enfermedad está causada por una infección GI con una cepa productora de toxina. Cualquier proceso que desestructure la flora normal, afecte a la defensa de barrera ácida, altere la respuesta inmunitaria GI normal (p. ej., EII) o inhiba la motilidad intestinal puede dar lugar a infección. Parece que la flora intestinal normal es protectora, lo que confiere una resistencia a la colonización.

Al afectar a las vías de señalización intracelular y a la organización citoquelética, las toxinas inducen una respuesta inflamatoria y la muerte celular, lo que da lugar a diarrea y formación de seudomembranas. Se ha demostrado que los anticuerpos frente a la toxina A confieren protección frente a la enfermedad sintomática, y se ha demostrado que en los pacientes con enfermedad recurrente se produce una insuficiencia en la producción de anticuerpos.

## Manifestaciones clínicas

La infección por cepas de *C. difficile* productoras de toxinas lleva a un espectro de enfermedades que van de una diarrea leve autolimitada a una diarrea acuosa explosiva con sangre oculta o moco, a colitis seudomembranosa e incluso a la muerte. La **colitis seudomembranosa** describe una diarrea sanguinolenta acompañada de fiebre, dolor abdominal/cólicos abdominales, náuseas y vómitos. En raras ocasiones se producen afectación del intestino delgado, megacolon tóxico, bacteriemia, formación de abscesos, perforación intestinal y muerte.

Los síntomas de la ICD comienzan generalmente menos de 1 semana después de la colonización y pueden desarrollarse durante la exposición a antibióticos o semanas después de ella. Son generalmente más intensos en ciertas poblaciones, como los pacientes sometidos a quimioterapia, los pacientes con enfermedad GI crónica (p. ej., EII) y algunos pacientes con fibrosis quística (FQ). La **artritis reactiva** asociada con ICD es una complicación ocasional que se da en aproximadamente el 1,4% de los niños con ICD. La artritis reactiva comienza una media de 10,5 días tras los primeros síntomas GI, frecuentemente acompañada por fiebre o exantema. La afec-



**Fig. 239.1** Recomendaciones acerca de las pruebas de laboratorio para la infección por *Clostridium difficile* (ICD) basadas en criterios institucionales previamente acordados para el envío de las heces de los pacientes. EIA, enzimoinmunoanálisis; GDH, glutamato deshidrogenasa. (De McDonald LC, Gerdin DN, Johnson S, et al: Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America [IDSA] and Society for Healthcare Epidemiology of America [SHEA], Clin Infect Dis 66(7):e1-e48, 2018, Fig 2.)

tación articular puede ser migratoria o poliarticular y puede asemejarse a una artritis séptica.

## Diagnóstico

La evaluación de la ICD debe reservarse para niños con **diarrea**, definida como la deposición de al menos tres heces blandas en un periodo de 24 h o diarrea sanguinolenta (fig. 239.1). La ICD se diagnostica por la detección de una **toxina** de *C. difficile* en las heces de un paciente sintomático. La mayoría de los pacientes acuden con antecedentes de toma reciente de antibióticos, pero la ausencia de exposición antibiótica no debe disuadir a un clínico sagaz de considerar el diagnóstico y de solicitar la prueba apropiada. A la inversa, unas elevadas tasas de estado de portador sin enfermedad en los lactantes deben incitar a una cuidadosa consideración al analizar y tratar a los niños menores de 3 años de edad.

El ensayo de citotoxicidad en cultivo celular fue sustituido como prueba de referencia para la detección de toxina por el **enzimoinmunoanálisis** (EIA), prueba que se realiza en el mismo día para la toxina A y/o la toxina B, con suficiente especificidad (94-100%), pero con una sensibilidad del 88-93%, menor de la ideal. Algunos laboratorios emplean **pruebas de amplificación de ácidos nucleicos** (PAAN) para suplementar o suplantar los EIA con el fin de mejorar la sensibilidad. Las sensibilidades de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real para la toxina A/B fueron superiores en comparación con el EIA para la toxina A/B (95% frente al 35%, respectivamente), y la especificidad fue igual (100%). Sin embargo, algunos han cuestionado la importancia clínica de las pruebas con bajo número de copias positivas. Por ejemplo, los resultados positivos de la PCR con *C. difficile* se dan con una frecuencia similar en pacientes con EII con y sin exacerbación de la EII. Un resultado positivo en una prueba de PCR altamente sensible que detecta un número bajo de copias de un gen de toxina en *C. difficile* puede reflejar la colonización en un subconjunto de pacientes con EII, confundiendo la toma de decisiones clínicas en el manejo de las exacerbaciones de la enfermedad. Para abordar este problema, los resultados positivos de la PAAN pueden confirmarse mediante pruebas de toxinas. Además, la exclusión de grandes poblaciones de portadores de la prueba (p. ej., niños menores de 1 año) aumentará el valor predictivo positivo de las pruebas de laboratorio. El cultivo para aislar el microorganismo es una prueba sensible, pero es laboriosa y su realización lleva varios días. El cultivo solo no es específico y no diferencia entre cepas toxigénicas y atoxigénicas.

En la colonoscopia o en la sigmoidoscopia se pueden observar nódulos seudomembranosos y placas características.

**Tabla 239.1** Recomendaciones para el tratamiento de la infección por *Clostridium difficile* en niños

DEFINICIÓN CLÍNICA	TRATAMIENTO RECOMENDADO	DOSIS PEDIÁTRICA	DOSIS MÁXIMA	FUERZA DE RECOMENDACIÓN/ NIVEL DE EVIDENCIA
Episodio inicial, no grave	Metronidazol × 10 días v.o. o Vancomicina × 10 días v.o.	7,5 mg/kg/dosis 3 veces al día o 4 veces al día 10 mg/kg/dosis 4 veces al día	500 mg 3 veces al día o 4 veces al día 125 mg 4 veces al día	Débil/bajo
Episodio inicial, grave/fulminante	Vancomicina × 10 días v.o. o v.r. con o sin Metronidazol × 10 días i.v.*	10 mg/kg/dosis 4 veces al día 10 mg/kg/dosis 3 veces al día	500 mg 4 veces al día 500 mg 3 veces al día	Fuerte/moderado
Primera recurrencia, no grave	Metronidazol × 10 días v.o. o Vancomicina × 10 días v.o.	7,5 mg/kg/dosis 3 veces al día o 4 veces al día 10 mg/kg/dosis 4 veces al día	500 mg 3 veces al día o 4 veces al día 125 mg 4 veces al día	Débil/bajo
Segunda o posterior recurrencia	Vancomicina en un régimen cónico y pulsátil <sup>†</sup> o Vancomicina × 10 días, seguida de rifaximina <sup>‡</sup> × 20 días o Trasplante de microbiota fecal	10 mg/kg/dosis 4 veces al día Vancomicina, 10 mg/kg/dosis 4 veces al día; rifaximina: no hay dosis pediátricas	125 mg 4 veces al día Vancomicina, 500 mg 4 veces al día; rifaximina, 400 mg 3 veces al día	Débil/bajo
				Débil/muy bajo

i.v., intravenoso; v.o., vía oral; v.r., vía rectal.

\*En casos de infección grave o fulminante por *Clostridium difficile* asociada con una enfermedad crítica, considere la posibilidad de añadir metronidazol intravenoso a la vancomicina oral.

†Régimen cónico y pulsátil: vancomicina, 10 mg/kg con un máximo de 125 mg 4 veces al día durante 10-14 días, luego 10 mg/kg con un máximo de 125 mg 2 veces al día durante 1 semana, luego 10 mg/kg con un máximo de 125 mg 1 vez al día durante 1 semana, y luego 10 mg/kg con un máximo de 125 mg cada 2 o 3 días durante 2-8 semanas.

‡No hay dosis pediátricas de rifaximina; no está aprobada por la Food and Drug Administration estadounidense para su uso en niños menores de 12 años.

Adaptada de McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al: Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), Clin Infect Dis 66(7):e1-e48, 2018 (Table 2).

## TRATAMIENTO

El tratamiento inicial de la ICD implica la suspensión de cualquier tratamiento antibiótico no vital y la administración de reposición hidroelectrolítica. En los casos leves, este tratamiento puede ser curativo. Los síntomas persistentes o la enfermedad de moderada a grave justifican el tratamiento antimicrobiano frente a *C. difficile*.

El **metronidazol** oral continúa siendo el tratamiento de primera línea en la ICD de leve a moderada en niños (tabla 239.1). Para infecciones más graves, la **vancomicina** oral está aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense para la ICD. La vancomicina muestra unas propiedades farmacológicas ideales para el tratamiento de este patógeno intestinal, ya que no se absorbe por el intestino. Se sugiere el empleo de vancomicina como agente de primera línea en la enfermedad grave que se manifiesta en forma de hipotensión, leucocitosis periférica o colitis pseudomembranosa grave. La preocupación por el coste y la aparición de enterococos resistentes a la vancomicina limita su empleo como tratamiento de primera línea en la enfermedad de leve a moderada. La **fifaxomicina**, un agente de segunda línea no aprobado aún para su empleo pediátrico, es un antibiótico macrólido de espectro estrecho con una eficacia no inferior a la de la vancomicina, pero superior en la prevención de recurrencias. El coste de un ciclo de faxomicina puede ser dos veces superior al de la vancomicina y 125 veces superior al del metronidazol. Hay estudios que han demostrado un gran éxito en la eficacia terapéutica del trasplante fecal de donantes no afectados.

El tratamiento en adultos es diferente (tabla 239.2). Dado que el tratamiento de la ICD continúa desarrollándose, los protocolos para adultos pueden ser importantes para niños mayores y adolescentes.

## PRONÓSTICO

La tasa de respuesta al tratamiento inicial de la ICD es mayor del 95%; sin embargo, tanto la tasa de fracaso del tratamiento como la tasa de recurrencias han aumentado desde finales de la década de los noventa. Además, el riesgo de posterior reaparición aumenta con cada recurrencia.

Las tasas de recurrencia inicial son del 5-20%, se diagnostican clínicamente y generalmente se producen en las cuatro semanas siguientes al tratamiento. Algunas recurrencias son consecuencia de una erradicación incompleta de la cepa original, y otras son consecuencia de reinfección con una cepa diferente. El tratamiento de la recurrencia inicial implica el retrasamiento con el ciclo antibiótico original.

Las **recurrencias** de la ICD pueden ser consecuencia de una respuesta inmunitaria subóptima, de no destruir los microorganismos que han esporulado o de un fracaso en la liberación del antibiótico en el sitio de

infección en el caso de ileo o de megacolon tóxico. Por tanto, el tratamiento con vancomicina pulsada o con disminución gradual de la dosis disminuye las tasas de recurrencia. Además de este planteamiento, otros antibióticos (rifaximina o nitazoxanida), polímeros fijadores de la toxina y probióticos (*Saccharomyces boulardii* o *Lactobacillus GG*) se han empleado como tratamiento adyuvante. Aunque no se ha estudiado bien en niños, *S. boulardii* disminuye significativamente las tasas de recurrencia cuando se utiliza como complemento al tratamiento con vancomicina en adultos. Dado que el fracaso a la hora de manifestar una respuesta inmunitaria adecuada frente a la toxina se acompaña de una mayor frecuencia de ICD recurrente, se ha utilizado la inmunoglobulina intravenosa para tratar la enfermedad recurrente. En el caso de ileo o de megacolon tóxico puede utilizarse un enema de vancomicina para poner el antibiótico directamente en el sitio de la infección, aunque lo más frecuente es que se intente en primer lugar el tratamiento intravenoso en esta circunstancia.

Se ha empleado el **trasplante de microbiota fecal** (TMF) para hacer frente a la desestructuración de la flora intestinal normal con el fin de permitir la colonización por *C. difficile* (v. tabla 239.2). El TMF implica la instilación de material fecal procedente de un donante sano en el tubo digestivo del paciente por medio de una sonda nasoenterica, un enema, cápsulas o una colonoscopia. Los resultados publicados de TMF en niños con ICD recurrente se limitan a informes de casos y series de casos pequeñas. Existen pocos datos para guiar a los médicos en las indicaciones, la vía, la eficacia y la seguridad del TMF en niños, pero la investigación está en curso. Los trabajos iniciales indican una tasa global de éxito de aproximadamente el 90% en pacientes con ICD recurrente. Los enfoques actuales del TMF no son específicos e implican la reconstitución completa del microbioma intestinal. Se ha demostrado que la microbiota intestinal influye en la susceptibilidad a las condiciones genéticas y ambientales adquiridas. El trasplante de material fecal de donantes sanos a pacientes con ICD puede restablecer la composición «normal» de la microbiota intestinal, pero existe la preocupación teórica de añadir nuevas susceptibilidades derivadas del microbioma del donante.

Es importante tener en cuenta que la diarrea postinfecciosa puede deberse a otras causas, como el síndrome de intestino irritable postinfeccioso, la colitis microscópica y la EII. En el paciente asintomático no se recomienda una prueba de curación, y una prueba positiva de recurrencia no es de utilidad hasta al menos la cuarta semana después de la prueba inicial.

## PREVENCIÓN

Actualmente, entre las estrategias de prevención de la ICD figuran las siguientes: reconocimiento de los sitios de adquisición comunes (hospitales, guarderías, instalaciones de larga estancia), limpieza ambiental eficaz (es

Tabla 239.2

Recomendaciones para el tratamiento de la infección por *Clostridium difficile* en adultos

DEFINICIÓN CLÍNICA	DATOS CLÍNICOS DE APOYO	TRATAMIENTO RECOMENDADO*	FUERZA DE RECOMENDACIÓN/NIVEL DE EVIDENCIA
Episodio inicial, no grave	Leucocitosis con recuento de glóbulos blancos de $\leq 15.000$ células/ml y nivel de creatinina sérica $< 1,5$ mg/dl	VAN, 125 mg 4 veces al día $\times 10$ días o FDX, 200 mg 2 veces al día $\times 10$ días Alternar si los agentes mencionados anteriormente no están disponibles: metronidazol, 500 mg 3 veces al día v.o. $\times 10$ días	Fuerte/alto Fuerte/alto Débil/alto
Episodio inicial, grave <sup>†</sup>	Leucocitosis con recuento de glóbulos blancos de $\geq 15.000$ células/ml o nivel de creatinina sérica $> 1,5$ mg/dl	VAN, 125 mg 4 veces al día v.o. $\times 10$ días o FDX, 200 mg 2 veces al día $\times 10$ días	Fuerte/alto Fuerte/alto
Episodio inicial, fulminante	Hipotensión o shock, íleo, megacolon	VAN, 500 mg 4 veces al día v.o. o por sonda nasogástrica. En caso de íleo, considere la posibilidad de agregar la instilación rectal de VAN. El metronidazol intravenoso (500 mg/8 h) debe administrarse con VAN oral o rectal, especialmente si hay íleo	Fuerte/moderado (VAN oral) Débil/bajo (VAN rectal) Fuerte/moderado (metronidazol intravenoso)
Primera recurrencia		VAN, 125 mg 4 veces al día $\times 10$ días, si se utilizó metronidazol para el episodio inicial o Usar un régimen prolongado de VAN en forma cónica y pulsada si se usó el régimen estándar para el episodio inicial (p. ej., 125 mg 4 veces al día durante 10-14 días, 2 veces al día durante 1 semana, 1 vez al día durante 1 semana y después cada 2 o 3 días durante 2-8 semanas) o FDX, 200 mg 2 veces al día $\times 10$ días si se utilizó VAN para el episodio inicial	Débil/bajo Débil/bajo Débil/moderado
Segunda o posterior recurrencia		VAN en un régimen cónico y pulsátil o VAN, 125 mg 4 veces al día v.o. $\times 10$ días, seguida de rifaxamina, 400 mg 3 veces al día $\times 20$ días o FDX, 200 mg 2 veces al día $\times 10$ días o Trasplante de microbiota fecal <sup>‡</sup>	Débil/bajo Débil/bajo Débil/bajo Fuerte/moderado

\*Todos los ensayos aleatorizados han comparado los ciclos de tratamiento de 10 días, pero algunos pacientes (en particular los tratados con metronidazol) pueden tener una respuesta retardada al tratamiento, y los médicos deben considerar extender la duración del tratamiento a 14 días en esas circunstancias.

<sup>†</sup>Los criterios propuestos para definir la infección por *Clostridium difficile* (ICD) grave o fulminante se basan en la opinión de expertos. Es posible que sea necesario revisarlos en el futuro al publicar las puntuaciones de gravedad validadas prospectivamente para los pacientes con ICD.

<sup>‡</sup>La opinión del panel es que se deben probar tratamientos antibióticos apropiados para al menos dos recidivas (es decir, tres episodios de ICD) antes de ofrecer un trasplante de microbiota fecal.

FDX, fidaxomicina; VAN, vancomicina; v.o., vía oral (por boca).

Adaptada de McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al: Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), *Clin Infect Dis* 66(7):e1-e48, 2018 (Table 1).

dejar, empleo de soluciones de limpieza cloradas), prácticas adecuadas de prescripción de antibióticos y de IBP, agrupamiento de los pacientes infectados, **precauciones de contacto** y un lavado de manos adecuado con agua y jabón. Hay datos moderados que muestran que los probióticos pueden reducir la incidencia de diarrea asociada a *C. difficile*.

Por último, con el aumento de la incidencia, la morbilidad, la mortalidad y el aumento de los costes sanitarios derivados de la ICD, la **inmunización** para prevenir la propia enfermedad podría convertirse en un paradigma eficaz. Aunque una respuesta inmune fuerte contra las toxinas A y B puede prevenir el desarrollo de ICD, no previene la colonización del huésped por la bacteria. Por tanto, las proteínas de superficie involucradas en la adherencia han sido estudiadas como posibles candidatas a vacunas en animales. Es probable que se necesiten vacunas contra antígenos no tóxicos para prevenir la colonización, reducir la producción de esporas e interrumpir la transmisión de enfermedades, especialmente en poblaciones de alto riesgo.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## Capítulo 240

# Otras infecciones por anaerobios

Sindhu Mohandas y Michael J. Chusid

Las bacterias anaerobias son los microorganismos más numerosos que colonizan a los seres humanos. Los anaerobios están presentes en la tierra y son huéspedes normales de todos los animales vivos, pero las infecciones por anaerobios son relativamente poco frecuentes. Los **anaerobios obligados** son intolerantes de forma marcada o total a la exposición al oxígeno. Los **anaerobios facultativos** pueden sobrevivir en presencia de oxígeno ambiental, pero se desarrollan mejor con una reducida tensión de oxígeno. Este capítulo se centra en afecciones debidas a infecciones por bacterias anaerobias obligadas.

Las infecciones por anaerobios se dan con frecuencia cerca de las superficies mucosas, a menudo en forma de **infecciones mixtas** con aerobios. Los

ambientes con reducida tensión de oxígeno proporcionan las condiciones óptimas para la proliferación de los anaerobios. Las zonas traumáticas, desvascularizadas o con lesiones por aplastamiento son las ideales para las infecciones anaerobias. Suelen penetrar en áreas desvitalizadas tanto microorganismos aerobios como anaerobios, aunque la extensión local y la bacteriemia se deben la mayoría de las veces a los aerobios, más virulentos. Los abscesos evolucionan durante días o semanas y generalmente están formados tanto por aerobios como por anaerobios. Como ejemplos de esas infecciones podemos citar las apendicitis y abscesos como los apendiculares, los pelvianos, los perirectales, los periamigdalinos, los retrofaringeos, los parafaringeos, los pulmonares y los dentales. La **tromboflebitis séptica**, consecuencia de la apendicitis, la sinusitis crónica, la faringitis y la otitis media, constituye una vía para la diseminación hematogena de la infección a órganos vitales como el hígado, el cerebro y los pulmones.

Las infecciones anaerobias están producidas habitualmente por flora endógena. A la infección por estos habitantes anaerobios normales de las mucosas contribuyen el deterioro de las barreras físicas contra las infecciones, el compromiso de la viabilidad tisular, las alteraciones ecológicas de la flora normal y el deterioro de la inmunidad del huésped. Los factores de virulencia de las bacterias anaerobias son cápsulas, toxinas, enzimas y ácidos grasos.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las infecciones anaerobias pueden desarrollarse en muchos sitios del organismo (**tabla 240.1**). Los anaerobios coexisten sinérgicamente con los aerobios. Las infecciones por anaerobios suelen ser polimicrobianas e incluyen un componente aerobio.

### Bacteriemia

Los anaerobios constituyen aproximadamente el 5% de los aislados bacterianos en el torrente sanguíneo en adultos, pero la tasa es menor en los niños. Las bacterias más comúnmente aisladas en sangre en niños son el grupo *Bacteroides fragilis*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium* y *Fusobacterium* spp.

El aislamiento de anaerobios a partir de la sangre con frecuencia indica una infección anaerobia primaria grave. Los dos orígenes principales de bacteriemia son el tubo digestivo inferior y las infecciones de heridas. Son factores de riesgo para desarrollar bacteriemia por anaerobios: las neoplasias, los trastornos hematológicos, el trasplante de órgano sólido, una cirugía reciente (digestiva, obstétrica, ginecológica), la obstrucción intestinal, la posición en decúbito, la extracción dental, la infancia temprana, la anemia falciforme, la diabetes mellitus, la esplenectomía y la quimioterapia o el tratamiento con otros fármacos inmunosupresores.

Al igual que con ciertos aerobios, las paredes celulares de los anaerobios gramnegativos pueden contener **endotoxinas** y acompañarse del desarrollo de hipotensión y *shock* cuando se hallan presentes en el sistema circulatorio. Los clostrídios producen **hemolisinas**, y la presencia de estos microorganismos en la sangre puede dar lugar a una hemólisis masiva y un colapso cardiovascular.

### Sistema nervioso central

La **meningitis** por anaerobios es poco frecuente, pero puede producirse en neonatos como complicación de infecciones de oído y cuello o por defectos anatómicos de las meninges (tractos fistulosos durales). Las infecciones por anaerobios en las derivaciones del líquido cefalorraquídeo (LCR) pueden producirse cuando el extremo distal de la derivación ventriculoperitoneal perfora el tracto intestinal.

Los **abscesos cerebrales** y los empiemas subdurales suelen ser polimicrobianos, y es frecuente la presencia de anaerobios (v. cap. 622). Por lo general, los abscesos cerebrales aparecen como consecuencia de la diseminación de la infección a partir de los senos, el oído medio o el pulmón, y rara vez de endocarditis. *Clostridium perfringens* puede causar abscesos cerebrales y meningitis después de lesiones en la cabeza o después de una cirugía intracranial. Los abscesos cerebrales pueden requerir drenaje quirúrgico combinado con un tratamiento prolongado con antibióticos.

### Vías respiratorias altas

Las vías respiratorias pueden ser colonizadas por aerobios y anaerobios. Las bacterias anaerobias participan en las sinusitis crónicas, las otitis medias crónicas, las infecciones periamigdalinas, los abscesos parafaringeos y retrofaringeos y las infecciones periodontales. Los organismos predominantemente implicados son *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Bacteroides*, *Fusobacterium* y *Peptostreptococcus* spp.

La enfermedad periodontal por anaerobios es especialmente frecuente en pacientes con una higiene dental defectuosa o que toman fármacos que provocan hipertrofia gingival. La **angina de Vincent**, también conocida

como **gingivitis ulcerosa necrosante aguda o boca de trinchera**, es una infección aguda fulminante por anaerobios del ribete gingival y del suelo de la boca. Se caracteriza por dolor gingival, mal aliento y formación de seudomembranas. La **angina de Ludwig** es una celulitis aguda de origen dental que afecta a los espacios sublingual y submaxilar y que puede poner en peligro la vida del paciente; la infección se extiende rápidamente al cuello y puede obstruir súbitamente las vías respiratorias.

El **síndrome de Lemierre**, o **sepsis postanginosa**, es una infección supurativa del espacio faríngeo lateral, con una prevalencia en aumento, que comienza habitualmente como una faringitis (v. cap. 409). Puede ser una complicación de la infección por el virus de Epstein-Barr o de otras infecciones bacterianas y virales de la faringe. Se manifiesta generalmente como tromboflebitis séptica unilateral del sistema venoso que provoca múltiples embolias sépticas a los pulmones. Los pacientes presentan faringitis prolongada, dolor de cuello y fiebre. Los signos clínicos son hinchazón dolorosa cervical unilateral, trismo y disfagia, que culminan finalmente con signos de sepsis y dificultad respiratoria. El microorganismo aislado con mayor frecuencia es *Fusobacterium necrophorum*, aunque pueden producirse infecciones polimicrobianas. Como complicación del síndrome de Lemierre pueden producirse infecciones metastásicas que afectan a músculos, huesos, órganos internos (a menudo, los pulmones) y el cerebro.

### Vías respiratorias bajas

Los abscesos pulmonares, el empiema y la neumonía por anaerobios son más frecuentes en niños con disfunción de la deglución o convulsiones, o con un cuerpo extraño inhalado que ocluye un bronquio. Las infecciones son normalmente polimicrobianas. Los niños y los adultos pueden aspirar los contenidos orales o gástricos durante el sueño, los accesos convulsivos o los períodos de inconsciencia. En la mayoría de los casos, los cilios pulmonares y los fagocitos eliminan las partículas y los microorganismos. Si la aspiración es más voluminosa o frecuente, o si un cuerpo extraño bloquea la función depuradora normal de los cilios, se desborda la capacidad de los mecanismos de limpieza de los pulmones y se produce la infección. Los cultivos apropiados deben evitar la contaminación de las muestras con la flora oral mediante el uso de lavado broncoalveolar, biopsia pulmonar o toracocentesis.

En casos inusuales, sobre todo en pacientes con una higiene dental defectuosa, los contenidos bucales aspirados pueden contener el microorganismo anaerobio *Actinomyces israelii*, lo que da lugar a actinomicosis pulmonar (v. cap. 216). La neumonitis asociada a este microorganismo es notable por su habilidad para atravesar los planos tisulares. Los pacientes afectados desarrollan con frecuencia fistulas en la pared torácica por encima de las áreas de la infección intratorácica. Estas pueden extrudir partículas distintivas y patognomónicas compuestas por colonias bacterianas, denominadas «gránulos de azufre».

### Infección intraabdominal

El tubo digestivo está densamente colonizado por anaerobios en toda su longitud. Los microorganismos alcanzan la máxima densidad en el colon, donde los anaerobios superan a los aerobios en una proporción de 1.000:1. La perforación intestinal provoca un vertido de flora intestinal al peritoneo, lo que produce una peritonitis en la que intervienen aerobios y anaerobios. La sepsis secundaria por aerobios se produce antes. Dado que la infección está encerrada en el peritoneo, con frecuencia se forma un absceso que contiene aerobios y anaerobios. Los organismos aeróbicos predominantes son *Escherichia coli* y *Streptococcus* spp. (incluyendo *Enterococcus* spp.), y los anaerobios son el grupo *B. fragilis*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium* y *Fusobacterium* spp.

Pueden desarrollarse abscesos hepáticos como complicaciones de una apendicitis, una perforación intestinal, una enfermedad inflamatoria intestinal y afecciones de las vías biliares. La mucosa intestinal suele estar dañada en los niños con neoplasias malignas sometidos a quimioterapia, y esto induce una translocación de las bacterias y una invasión focal de la pared intestinal. La **tifilitis** es una infección mixta de la pared intestinal en pacientes neutropénicos que suele localizarse en la región ileocecal y que se caracteriza por dolor abdominal, diarrea, fiebre y distensión abdominal. De modo parecido, puede producirse una infección mixta por aerobios y anaerobios de la pared intestinal y el peritoneo en un lactante pequeño como complicación de la **enterocolitis necrosante**, que probablemente es consecuencia de una relativa insuficiencia vascular en el intestino e hipoxia (v. cap. 123.2).

### Aparato genital

La enfermedad inflamatoria pélvica y los abscesos tuboováricos se deben a menudo a una infección mixta por aerobios y anaerobios. El sobrecimiento de la flora anaerobia puede provocar vaginitis. Los anaerobios contribuyen frecuentemente a la corionamnionitis y el parto prematuro, y pueden provocar bacteriemia por anaerobios en el neonato. Aunque la

Tabla 240.1

Infecciones asociadas a bacterias anaerobias

LUGAR DE INFECCIÓN	PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO	BACTERIAS ANAEROBIAS*
<b>SISTEMA NERVIOSO CENTRAL</b>		
Absceso cerebral	Cardiopatía cianótica Fibrosis quística Traumatismo penetrante	Polimicrobiana <i>Prevotella</i> <i>Porphyromonas</i> <i>Bacteroides</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Bacteroides fragilis</i> <sup>†</sup> <i>Fusobacterium</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Veillonella</i>
Empiema epidural y subdural, meningitis	Extensión directa desde una sinusitis, una otitis media, mastoiditis contiguas o un defecto anatómico que afecta a la duramadre	
<b>VÍAS RESPIRATORIAS ALTAS</b>		
Absceso dental	Escasa higiene periodontal	<i>Peptostreptococcus</i>
Angina de Ludwig (celulitis del espacio sublingual-submandibular)	Fármacos que producen hipertrofia gingival	<i>Fusobacterium</i>
Gingivitis necrosante (estomatitis de Vincent)		<i>Prevotella melaninogenica</i> <i>Fusobacterium</i>
Otitis-mastoiditis-sinusitis crónicas	Perforación timpánica Sondas de timpanostomía	<i>Prevotella</i> <i>Bacteroides</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Fusobacterium</i>
Absceso periamigdalino	Faringitis estreptocócica	
Absceso retrofaríngeo	Lesión penetrante	<i>Prevotella</i> <i>Porphyromonas</i>
Síndrome de Lemierre	Faringitis viral o bacteriana preexistente	<i>Fusobacterium</i>
<b>VÍAS RESPIRATORIAS BAJAS</b>		
Neumonía por aspiración	Enfermedad periodontal	Polimicrobiana <i>Prevotella</i> <i>Porphyromonas</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>P. melaninogenica</i>
Neumonitis necrosante	Obstrucción bronquial	
Absceso pulmonar	Alteración del reflejo nauseoso o de la conciencia Cuerpo extraño aspirado Lóbulo secuestrado Anomalía vascular	<i>Bacteroides intermedius</i>  <i>Fusobacterium</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Eubacterium</i> <i>B. fragilis</i> <i>Veillonella</i> <i>Fusobacterium</i>
Émbolos pulmonares sépticos		
<b>INTRAABDOMINAL</b>		
Absceso	Apendicitis	Polimicrobiana <i>B. fragilis</i> <i>Bilophila wadsworthia</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Clostridium</i> spp.
Peritonitis secundaria	Traumatismo penetrante (especialmente del colon)	<i>Bacteroides</i> <i>Clostridium</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Eubacterium</i> <i>Fusobacterium</i>
<b>APARATO GENITAL FEMENINO</b>		
Absceso de Bartolino	Vaginosis	<i>B. fragilis</i>
Absceso tuboovárico	Dispositivo intrauterino	<i>Bacteroides bivius</i>
Endometritis		<i>Peptostreptococcus</i>
Tromboflebitis pélvica		<i>Clostridium</i>
Salpingitis		<i>Mobiluncus</i>
Corioamnionitis		<i>Actinomyces</i>
Aborto séptico		<i>Clostridium</i>
<b>PIEL Y PARTES BLANDAS</b>		
Celulitis	Úlcera de decúbito	Varía según el sitio y la contaminación con la flora oral o entérica
Celulitis perirrectal	Heridas abdominales	<i>Clostridium perfringens</i> (mionecrosis)
Mionecrosis (gangrena gaseosa)	Seno pilonidal	<i>Bacteroides</i>
Fascitis necrosante y gangrena sinérgica	Traumatismos Mordeduras humanas y de animales Pacientes inmunosuprimidos o neutropénicos Varicela	<i>Clostridium</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Clostridium tertium</i> <i>Clostridium septicum</i> Estreptococos anaerobios

(Continúa)

**Tabla 240.1** Infecciones asociadas a bacterias anaerobias (cont.)

LUGAR DE INFECCIÓN	PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO	BACTERIAS ANAEROBIAS*
SANGRE Bacteriemia	Infección intraabdominal, abscesos, mionecrosis, fascitis necrosante	<i>B. fragilis</i> <i>Clostridium</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Fusobacterium</i>

\*Las infecciones pueden deberse también a bacterias aerobias como únicos agentes o como parte de una infección mixta; el absceso cerebral puede contener estreptococos microaerófilos; las infecciones intraabdominales pueden contener microorganismos entéricos gramnegativos y enterococos, y la salpingitis puede contener *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*.

<sup>†</sup>*Bacteroides fragilis* suele aislarse de infecciones subdiafragmáticas, excepto los abscesos cerebrales.

mayoría de estas bacteriemias son pasajeras, los anaerobios producen en ocasiones cuadros invasivos en el recién nacido, incluida la infección del sistema nervioso central (SNC).

### Piel y partes blandas

Las infecciones cutáneas por anaerobios pueden deberse a mordeduras, cuerpos extraños y úlceras cutáneas y tisulares debidas a necrosis por presión o por falta de irrigación adecuada. Las mordeduras humanas y de animales inoculan la flora oral y cutánea en los tejidos subcutáneos. La extensión de la infección depende de la profundidad de la mordedura y de las lesiones tisulares por aplastamiento asociadas. En los pacientes immunocomprometidos, anaerobios orales inusuales como *Capnocytophaga canimorsus* pueden producir infección potencialmente mortal.

La **mionecrosis por clostrídios, o gangrena gaseosa**, es una infección rápidamente progresiva de los tejidos blandos profundos, sobre todo músculos, producida por *Clostridium perfringens*. La **fascitis necrosante** es una infección polimicrobiana más superficial del espacio subcutáneo de comienzo agudo y progresión muy rápida que conlleva una importante morbilidad (v. cap. 685.2). En ocasiones, los patógenos causales son el estreptococo del grupo A (en la prensa popular conocido como la «bacteria devoradora de carne») y *Staphylococcus aureus*. Comúnmente, la fascitis necrosante está producida por una infección combinada de *S. aureus* o bacilos gramnegativos y estreptococos anaerobios denominada **gangrena sinérgica**. Con frecuencia, esta infección es una complicación de la varicela después de una infección secundaria de las vesículas cutáneas. Los pacientes diabéticos pueden desarrollar una gangrena sinérgica particularmente agresiva y destructiva del área inguinal y del escroto o la vulva adyacente conocida como **gangrena de Fournier**. Para limitar la morbilidad es necesario identificarlas precozmente y proceder sin demora al desbridamiento quirúrgico y la antibioterapia.

### Otras zonas

En ocasiones, el hueso adyacente a una infección por anaerobios se infecta por la extensión directa de la infección contigua en los huesos craneales y faciales o por inoculación directa asociada a un traumatismo en los huesos tubulares. La artritis séptica anaeróbica es poco frecuente y los factores de riesgo son traumatismos y articulaciones protésicas. La mayoría de las infecciones son monomicrobianas, y el organismo aislado está relacionado con la vía de entrada de la infección. *Peptostreptococcus* y *P. acnes* son aislados en infecciones de las articulaciones protésicas, *B. fragilis* y las fusobacterias en infecciones hematogénas, y los clostrídios después de un traumatismo.

Las infecciones por anaerobios de riñón (abscesos renales y perirrenales) y de corazón (pericarditis) son poco frecuentes. La **enteritis necrosante** es una infección gastrointestinal poco frecuente, pero a menudo mortal, que se produce cuando un niño o un adulto desnutrido de forma crónica ingiere una comida muy copiosa. Está asociada con el consumo de carne de cerdo y se cree que es causada por *Clostridium welchii* tipo C (un organismo que no suele estar presente en el intestino humano), siendo el organismo transmitido por la carne de cerdo contaminada. La **osteomielitis** por anaerobios, sobre todo de los dedos de las manos y de los pies, puede complicar cualquier proceso capaz de producir necrosis hipoxica, como la diabetes, las neuropatías, las vasculopatías y las coagulopatías.

### DIAGNÓSTICO

Para diagnosticar una infección por anaerobios se requiere un índice elevado de sospecha y la recogida de las muestras adecuadas y apropiadas para su cultivo (tabla 240.2). Las muestras para cultivo deben protegerse de la contaminación por bacterias de la mucosa y de la exposición al oxígeno ambiental. No se deben enviar para cultivo los frotis de superficies mucosas o de secreciones nasales, muestras respiratorias y heces, ya que estas zonas

**Tabla 240.2** Claves para el diagnóstico de presunción de las infecciones por anaerobios\*

Infección contigua o vecina a una superficie mucosa colonizada por bacterias anaerobias (orofaringe, tubo digestivo, aparato genitourinario)
Olor pútrido
Necrosis tisular intensa, abscesos, gangrena o fascitis
Formación de gas en tejidos (crepitación a la exploración o aire visible en las radiografías simples)
Incapacidad de aislamiento de microorganismos con los métodos microbiológicos convencionales para anaerobios, a pesar de la presencia de microorganismos pleomórficos mixtos en los frotis
Incapacidad de aislamiento de microorganismos tras tratamiento previo con antibióticos con actividad frente a anaerobios
Falta de respuesta de la infección a antibióticos con poca actividad frente a anaerobios (p. ej., aminoglucósidos)
«Gránulos de azufre» en secreciones provocadas por actinomicosis
Síndromes mediados por toxinas: botulismo, tétanos, gangrena gaseosa, intoxicación alimentaria, colitis seudomembranosa
Infecciones asociadas a bacterias anaerobias (v. tabla 240.1)
Tromboflebitis séptica
Síndrome septicémico con ictericia o hemólisis intravascular
Aspecto típico de la tinción de Gram:
<i>Bacteroides</i> spp.: bacilos gramnegativos pequeños, delicados, pleomorfos y pálidos
<i>Fusobacterium nucleatum</i> : bacilos gramnegativos finos, fusiformes, de extremos puntiagudos
<i>Fusobacterium necrophorum</i> : bacilos gramnegativos pleomorfos con extremos redondeados
<i>Peptostreptococcus</i> : cocos grampositivos encadenados parecidos a cocos aerobios
<i>Clostridium perfringens</i> : bacilos grampositivos grandes, cortos, gruesos (con forma de furgón)

\*Sospechar una posible infección por anaerobios es esencial antes de cultivar las muestras para garantizar el uso de las técnicas microbiológicas óptimas e instaurar de inmediato el tratamiento adecuado.

suelen albergar microorganismos anaerobios. Son adecuadas para cultivo de anaerobios las muestras aspiradas de zonas infectadas, material de abscesos y muestras de biopsia. Hay que proteger la muestra contra el oxígeno y enviarla al laboratorio de inmediato. Para potenciar la probabilidad de recuperación de los anaerobios estrictos se emplea un medio de transporte anaerobio. La tinción de Gram del líquido de un absceso por presunta infección por anaerobios resulta muy útil porque, aun en el caso de que los microorganismos no crezcan en cultivo, pueden ser vistos en la extensión.

La **resistencia a los antimicrobianos** entre los anaerobios ha aumentado de forma consistente con el tiempo, y la sensibilidad de los agentes anaerobios a los agentes antimicrobianos se ha vuelto menos predecible. Puede utilizarse una prueba de detección rápida y sencilla de sensibilidad antibiótica para detectar la producción de β-lactamases y la posible resistencia a la penicilina. Se recomiendan pruebas de sensibilidad más detalladas, disponibles en los laboratorios de referencia, para los aislamientos recuperados de zonas del cuerpo estériles o los que son clínicamente importantes y se sabe que tienen sensibilidades variables o únicas.

Entre los recientes avances en la detección directa de anaerobios a partir de muestras clínicas se encuentran los métodos basados en genes de ARN ribosomal 16S (16S ARNr), la hibridación de ADN, la desorción/ionización láser asistida por matriz y tiempo de vuelo por espectrometría de masas (MALDI-TOF EM), la PCR múltiple y las tecnologías de matriz de oligonu-

cleótidos. La MALDI-TOF EM se ha utilizado como un método rápido para identificar agentes infecciosos, incluyendo muchos anaerobios. La secuenciación del gen 16S ARNr puede ser utilizada para aislamientos cuya identificación por EM no es fiable.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de las infecciones por anaerobios suele precisar un drenaje adecuado y un tratamiento antibacteriano apropiado. La antibioterapia varía según los anaerobios implicados, de sospecha o confirmados. Muchas especies de la flora oral anaerobia son sensibles a las penicilinas, aunque algunas cepas sintetizan  $\beta$ -lactamasa. Entre los fármacos activos frente a estas cepas se encuentran el metronidazol, las penicilinas combinadas con inhibidores de  $\beta$ -lactamasas (ampicilina-sulbactam, ticarcilina-clavulanato y piperacilina-tazobactam), los carbapenemes (imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem), la clindamicina, la tigeciclina, el linezolid y la cefoxitina. La penicilina y la vancomicina poseen actividad frente a anaerobios grampositivos.

Se ha observado un aumento de la resistencia a los antimicrobianos entre los anaerobios, en particular en *Bacteroides* spp. Ya no se recomienda la clindamicina en el tratamiento empírico de las infecciones abdominales debido al aumento de la resistencia entre los *Bacteroides*. Los anaerobios suelen acompañarse de microorganismos aerobios, y en el tratamiento empírico deben combinarse antibióticos de amplio espectro. El tratamiento específico se basa en los resultados de los cultivos y en la evolución clínica.

En el caso de las **infecciones de partes blandas** es fundamental mantener una perfusión adecuada de la zona; a veces hay que utilizar un colgajo muscular o cutáneo para garantizar que llegan a la zona afectada los nutrientes y los antibacterianos y que se mantiene una adecuada tensión de oxígeno. A menudo hay que drenar las zonas infectadas para curar la lesión. Las bacterias pueden sobrevivir en los abscesos por la gran cantidad de microorganismos, la falta de actividad bactericida y las condiciones locales, que facilitan la proliferación bacteriana. A veces, la aspiración da buenos resultados con los abscesos de pequeño tamaño, mientras que los de mayor tamaño pueden necesitar incisión y drenaje. Para controlar la fascitis y la mionecrosis hay que practicar un desbridamiento extenso y resecar todos los tejidos desvitalizados. Se ha visto en unos pocos estudios no controlados que el tratamiento adyuvante con **oxígeno hiperbárico** (OHB) es beneficioso. Sin embargo, debe reconocerse que el tratamiento quirúrgico es crítico y nunca debe retrasarse por dar tratamiento con OHB.

Las infecciones no complicadas causadas por organismos anaerobios son tratadas generalmente durante 2-4 semanas. Algunas infecciones, incluyendo la osteomielitis y los abscesos cerebrales, pueden requerir un tratamiento más prolongado de 6-8 semanas.

## PATÓGENOS ANAEROBIOS MÁS COMUNES

### *Clostridium*

Diferentes cepas de *Clostridium* provocan enfermedades por proliferación y con frecuencia por producción de toxinas. De las más de 60 especies que se han identificado, solo algunas causan infecciones en los seres humanos. Los microorganismos de *Clostridium* spp. que se aíslan con mayor frecuencia son *C. difficile* (v. cap. 239), *C. perfringens*, *C. botulinum* (v. cap. 237), *C. tetani* (v. cap. 238), *C. butyricum*, *C. septicum*, *C. sordellii*, *C. tertium* y *C. histolyticum*.

Los clostridios pueden causar síndromes histotóxicos únicos producidos por toxinas específicas (p. ej., gangrena gaseosa, intoxicación alimentaria), así como infecciones no sindrómicas (p. ej., absceso, infecciones locales, sepsis). Sobre la base del síndrome clínico producido, las especies de clostridios se clasifican en tres grupos: **histotóxicas** (*C. perfringens*, *C. ramosum*, *C. novyi*, *C. septicum*, *C. bifermentans* y *C. sordellii*), **enterotoxigénicas** (*C. perfringens* y *C. difficile*) y **neurotóxicas** (*C. tetani* y *C. botulinum*).

*C. perfringens* sintetiza diversas toxinas y factores de virulencia. Sus cepas se designan con letras de la A a la E. La **toxina  $\alpha$**  es una fosfolipasa que hidroliza la esfingomielina y la lecitina, y es sintetizada por todas las cepas. Esta toxina causa hemólisis, lisis de las plaquetas, aumento de la permeabilidad capilar y hepatotoxicidad. La **toxina  $\beta$**  es producida por las cepas B y C, y provoca una necrosis hemorrágica del intestino delgado. La **toxina  $\epsilon$** , sintetizada por las cepas B y D, lesiona las células del endotelio vascular al inducir un aumento de la permeabilidad vascular, edema y disfunción orgánica. La **toxina  $t$** , sintetizada por las cepas E, produce edema dérmico. Existe una enterotoxina que sintetiza las cepas de tipo A y algunas de los tipos C y D. Muchas cepas de *C. perfringens* sintetizan hemolisinas y diferentes enzimas.

Los clostridios pueden estar involucrados en otras infecciones pediátricas polimicrobianas: artritis, osteomielitis, infecciones de la piel y de los tejidos blandos (a menudo después de traumatismos o penetración

de cuerpos extraños), infecciones intraabdominales, pulmonares, intracraneales y pélvicas; abscesos, y panoftalmitis.

Las especies de *Clostridium* invaden el torrente sanguíneo inmediatamente antes, durante o después de la muerte, lo que conlleva la contaminación de los tejidos que hayan podido ser donados para trasplante. Se ha publicado un brote importante de infecciones por *Clostridium* en 14 receptores de injertos tisulares que habían recibido injertos musculoesqueléticos procesados en un único banco de tejidos. Como resultado de este brote, las recomendaciones para el procesado de los tejidos incluyen ahora un método de tratamiento que destruye las esporas bacterianas.

### Mioneclerosis (gangrena gaseosa)

*Clostridium perfringens* es la principal causa de mioneclerosis, una infección rápidamente progresiva de los tejidos blandos por anaerobios. La gangrena gaseosa generalmente afecta los músculos comprometidos por una cirugía, un traumatismo o una insuficiencia vascular que se contaminan con esporas de *C. perfringens*, generalmente desde material extraño o desde un dispositivo médico. Las heridas pueden estar contaminadas por esporas de *C. perfringens* de la piel, la suciedad, la tierra y la ropa, especialmente las heridas en la parte inferior del tronco.

En personas inmunocomprometidas, especialmente en pacientes sometidos a quimioterapia, *C. septicum* es una causa clásica de gangrena gaseosa rápidamente mortal. Una clave para establecer el diagnóstico de gangrena gaseosa es el dolor desproporcionado para el aspecto clínico de la herida. La infección progresiva con rapidez, produce edema, hinchazón, mioneclerosis y, a veces, crepitación en las partes blandas. Son habituales la hipotensión, la confusión mental, el shock y la insuficiencia renal. El exudado serosanguíneo desprende un olor dulzón característico. La tinción de Gram del exudado revela la presencia de bacilos grampositivos y algunos leucocitos. Para controlar la infección es fundamental realizar un desbridamiento precoz y completo, con resección del tejido necrótico. Se requiere una valoración repetida y frecuente de la viabilidad del tejido en el quirófano. En infecciones por clostridios puros pueden emplearse dosis elevadas de penicilina (250.000 unidades/kg/día divididas en dosis cada 4-6 h por vía intravenosa [i.v.]) o clindamicina (25-40 mg/kg/día i.v. divididos en dosis cada 6-8 h). Si, como suele ser el caso, se sospecha una infección bacteriana mixta, se justifica una cobertura antibiótica más amplia, con un agente como piperacilina-tazobactam (300 mg/kg/día i.v. divididos en dosis cada 6 h) o meropenem (60 mg/kg/día i.v. divididos en dosis cada 8 h). Se justifica el añadido de clindamicina o vancomicina si se sospecha una coinfección estafilocócica o estreptocócica.

El tratamiento de soporte agresivo es esencial, y con frecuencia se requiere la amputación de las extremidades afectadas. El tratamiento con OHB puede reducir la pérdida de tejido y, por lo tanto, el grado de desbridamiento, y ha mostrado beneficios en algunos estudios. Sin embargo, el OHB debe utilizarse únicamente como complemento al tratamiento quirúrgico, que es el principal.

El pronóstico de los pacientes con mioneclerosis es desfavorable incluso con un tratamiento agresivo y precoz.

### Intoxicación alimentaria

*Clostridium perfringens* del tipo A produce una enterotoxina que provoca intoxicaciones alimentarias. La intoxicación produce una diarrea acuosa de comienzo agudo con dolor abdominal cólico. Los alimentos que suelen tener la toxina son las carnes y las salsas mal preparadas o mal almacenadas. Normalmente no se llega a establecer un diagnóstico etiológico específico en los niños con intoxicación alimentaria. El tratamiento consiste en la rehidratación y la reposición electrolítica si fuera necesario. La enfermedad remite espontáneamente durante las 24 h posteriores a su inicio. La prevención se basa en el mantenimiento de la comida caliente a 74 °C o más.

### *Bacteroides* y *Prevotella*

*Bacteroides fragilis* es uno de los patógenos anaerobios más virulentos que se aíslan con mayor frecuencia en hemocultivos y en cultivos de tejidos o de pus. La infección por *B. fragilis* más frecuente en niños es la que se produce como complicación de la **appendicitis**. El microorganismo forma parte de la flora normal del colon, pero no es frecuente en la boca o las vías respiratorias. *B. fragilis* suele formar parte de los abscesos polimicrobianos del apéndice y de otros abscesos intraabdominales, y participa en infecciones genitales como la enfermedad inflamatoria pélvica y los abscesos tuboováricos. Los microorganismos del género *Prevotella* forman parte de la flora oral normal y suelen infectar las encías, los dientes, las amígdalas y los espacios parafaringeos. Ambos microorganismos, *B. fragilis* y *Prevotella*, intervienen a veces en neumonitis por aspiración y abscesos pulmonares por anaerobios.

Algunas cepas de *B. fragilis* y *Prevotella melaninogenica* sintetizan  $\beta$ -lactamasa y, por tanto, son resistentes a las penicilinas. El tratamiento recomendado es ticarcilina-clavulanato, piperacilina-tazobactam, cefoxitina, metronidazol, clindamicina, imipenem o meropenem. Se ha observado un aumento en las tasas de resistencia a antimicrobianos en *Bacteroides* spp. en las últimas décadas. La resistencia a clindamicina de *B. fragilis* está aumentando en todo el mundo y ha alcanzado el 40% en algunas localidades. Por lo tanto, la clindamicina ya no se recomienda como tratamiento empírico para las infecciones intraabdominales.

El tratamiento debe incluir antibióticos activos frente a los patógenos aerobios más probables, ya que las infecciones en las que intervienen *B. fragilis* y *P. melaninogenica* suelen ser polimicrobianas. A menudo hay que drenar cualquier tipo de absceso presente y desbridar los tejidos necróticos para poder controlar estas infecciones.

### **Fusobacterium**

Los microorganismos del género *Fusobacterium* habitan en el intestino, el aparato respiratorio y los genitales femeninos. Estos microorganismos, que son más virulentos que la mayor parte de la flora anaerobia habitual, causan bacteriemia y una serie de infecciones rápidamente progresivas. Las más frecuentes son el **síndrome de Lemierre**, las infecciones osteoarticulares y las infecciones abdominales y genitales. Algunas cepas sintetizan una  $\beta$ -lactamasa y, por tanto, son resistentes a las penicilinas, por lo que se requiere tratamiento con antibióticos como la ampicilina-sulbactam y la clindamicina.

### **Veillonella**

*Veillonella* spp. se encuentran en la flora normal de la boca, las vías respiratorias altas, el intestino y la vagina. Estos microorganismos anaerobios no suelen provocar infecciones. Se pueden recuperar cepas que forman parte de la flora polimicrobiana causante de abscesos, sinusitis crónica, empiema, peritonitis e infecciones de heridas. *Veillonella* spp. son sensibles a las penicilinas, las cefalosporinas, la clindamicina, el metronidazol y los carbapenemes.

### **Cocos anaerobios**

Las especies de *Peptostreptococcus* forman parte de la flora normal de la piel, el aparato respiratorio y el tubo digestivo. Estos microorganismos suelen estar presentes en abscesos cerebrales, sinusitis crónicas, otitis crónicas y abscesos pulmonares. Esas infecciones suelen ser polimicrobianas, y el tratamiento debe dirigirse contra los aerobios acompañantes y los anaerobios. La mayoría de los cocos grampositivos son sensibles a la penicilina, las cefalosporinas, los carbapenemes y la vancomicina.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## Sección 7

# Infecciones por micobacterias

## Capítulo 241

### Principios del tratamiento antimicobacteriano

Stacene R. Maroushek

El tratamiento de la infección y la enfermedad tuberculosa puede resultar un reto clínico. Los pacientes requieren tratamiento con múltiples agentes, los patógenos causales muestran comúnmente patrones complejos de resistencia a los medicamentos y los pacientes a menudo presentan enfermedades subyacentes que afectan a la elección del fármaco y a su monitorización. Algunos de los fármacos no han sido bien estudiados en

los niños y las recomendaciones actuales se extrapolan de la experiencia con adultos.

No se recomienda el tratamiento de *Mycobacterium tuberculosis* y de micobacterias no tuberculosas con un solo fármaco por la alta probabilidad de desarrollo de resistencia antimicrobiana. Con frecuencia, las pruebas de sensibilidad de los aislados micobacterianos pueden ayudar en la toma de decisiones terapéuticas.

### **AGENTES EMPLEADOS FRENTE A *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS***

#### **Agentes empleados con mayor frecuencia**

##### **Isoniazida**

La isoniazida (INH) es una forma hidrazídica del ácido isonicotínico y es bactericida frente a *M. tuberculosis* de crecimiento rápido. La principal diana de la INH implica al gen *INHA*, que codifica la enoil ACP (proteína transportadora de acilos) reductasa necesaria para el último paso de la vía biosintética del ácido micólico en la producción de la pared celular. La resistencia a la INH se produce después de mutaciones en el gen *INHA* o en otros genes que codifiquen enzimas que activan la INH, como *katG*.

La INH está indicada para el tratamiento de *M. tuberculosis*, *M. kansasii* y *M. bovis*. La dosificación pediátrica es de 10-15 mg/kg/día por vía oral (v.o.) en una única dosis no superior a 300 mg/día. La dosificación del adulto es de 5 mg/kg/día v.o. en una única dosis no superior a 300 mg/día. Otra dosificación pediátrica alternativa es 20-30 mg/kg v.o. en una dosis única no superior a 900 mg/dosis administrada dos veces por semana bajo **observación directa del tratamiento (ODT)**, en la que se vigila a los pacientes durante la ingesta de cada dosis de medicación antituberculosa para maximizar la probabilidad de que se haya completado el tratamiento. La duración del tratamiento depende de la enfermedad que se está tratando (tabla 241.1). Es necesario que se tome la INH 1 h antes o 2 h después de las comidas porque el alimento disminuye la absorción. Está disponible en forma líquida, en comprimidos y en preparados intravenosos (i.v.) (no aprobados por la FDA estadounidense) e intramusculares (i.m.).

Entre los principales **efectos adversos** se encuentran hepatotoxicidad en el 1% de los niños y en aproximadamente el 3% de los adultos (que aumenta con la edad) y neuropatía periférica relacionada con la dosis. La piridoxina puede prevenir la neuropatía periférica y está indicada en lactantes con lactancia materna y sus madres, niños y jóvenes con alimentación deficiente en leche o carne, adolescentes embarazadas y niños sintomáticos infectados con el VIH. Efectos adversos de menor importancia comprenden exantema, empeoramiento del acné, dolor epigástrico con náuseas y vómitos ocasionales, disminución de la concentración de la vitamina D y mareos. La formulación líquida de INH contiene sorbitol, que con frecuencia causa diarrea y molestias gástricas.

La INH se acompaña de interacciones significativas con otros fármacos (tabla 241.2). El metabolismo de la INH se realiza por acetilación. La velocidad de acetilación tiene mínimo efecto sobre la eficacia, pero los **acetiladores lentos** presentan un mayor riesgo de hepatotoxicidad, especialmente cuando se emplean en combinación con rifampicina. Las pruebas de la función hepática basal de rutina o la monitorización mensual están solamente indicadas en las personas con hepatopatía subyacente, en aquellas que reciben tratamiento concomitante con fármacos hepatotóxicos, entre los que se encuentran otros agentes antimicobacterianos, paracetamol, o en aquellas que beben alcohol. Durante el tratamiento único con INH se recomiendan visitas clínicas mensuales para monitorizar su cumplimiento, los efectos adversos y el empeoramiento de la infección.

##### **Rifamicinas**

Las rifamicinas (rifampicina, rifabutina, rifapentina) son una clase de macrólidos desarrollados a partir de *Streptomyces mediterranei*. La rifampicina es un derivado sintético de la rifamicina B y la rifabutina es un derivado de la rifamicina S. La rifapentina es un derivado ciclopentilo. Las rifamicinas inhiben la ARN polimerasa dependiente del ADN de la micobacteria, lo que produce disminución de la síntesis de ARN. Estos fármacos son generalmente bactericidas a las dosis terapéuticas, pero pueden ser bacteriostáticos a dosis más bajas. La resistencia se produce por una mutación en el gen (*rpoB*) de la ARN polimerasa dependiente del ADN que con frecuencia es inducida por un tratamiento previo incompleto. Se ha demostrado resistencia cruzada entre la rifampicina y la rifabutina.

La **rifampicina** es activa frente a *M. tuberculosis*, *M. leprae*, *M. kansasii* y el complejo *M. avium*. La rifampicina es un fármaco integrante del tratamiento de combinación estándar de la enfermedad activa por *M. tuberculosis* y puede utilizarse como alternativa a la INH en el tratamiento de la infección tuberculosa latente en niños que no toleran la INH. La **rifabutina** tiene un espectro similar con mayor actividad frente al complejo *M. avium*. La

**Tabla 241.1** Pautas terapéuticas habituales recomendadas para la tuberculosis sensible a fármacos en lactantes, niños y adolescentes

TIPO DE INFECCIÓN O ENFERMEDAD	PAUTA TERAPÉUTICA	COMENTARIOS
<b>INFECCIÓN POR MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS LATENTE<sup>a</sup></b>		
Sensible a isoniazida	isoniazida más rifapentina, una vez a la semana durante 12 semanas o Rifampicina, una vez al día durante 4 meses o Isoniazida, una vez al día durante 9 meses	Se requiere tratamiento diario continuado. No se recomienda el tratamiento intermitente, aunque sea bajo ODT Si no es posible el tratamiento diario, se puede administrar dos veces por semana durante 9 meses bajo ODT
Resistente a isoniazida	Rifampicina, una vez al día durante 4 meses	Se requiere tratamiento diario continuado. No se recomienda el tratamiento intermitente, aunque sea bajo ODT
Resistente a isoniazida-rifampicina	Consultar con un especialista en tuberculosis	Moxifloxacino o levofloxacino con o sin etambutol o pirazinamida
<b>INFECCIÓN PULMONAR Y EXTRAPULMONAR</b>		
Excepto meningitis <sup>b</sup>	Pauta de 2 meses de isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol una vez al día o dos veces por semana, seguida de una pauta de isoniazida y rifampicina <sup>c</sup> durante 4 meses bajo ODT <sup>d</sup> para <i>M. tuberculosis</i> sensible a fármacos	Algunos expertos recomiendan un régimen inicial basado en tres fármacos (isoniazida, rifampicina y pirazinamida) si hay bajo riesgo de resistencia. Es muy deseable la ODT Si solo hay adenopatía hilar y el riesgo de resistencia es bajo, es suficiente con un tratamiento de 6 meses con isoniazida y rifampicina Se pueden administrar los fármacos 2 o 3 veces a la semana bajo ODT
Meningitis	9-12 meses de isoniazida y rifampicina para <i>Mycobacterium bovis</i> sensible a fármacos Pauta de 2 meses de isoniazida, rifampicina, pirazinamida y un aminoglucósido <sup>e</sup> o etionamida, 1 vez al día, seguida de una pauta de 7-10 meses de isoniazida y rifampicina, 1 vez al día o 2 veces a la semana (9-12 meses en total) para <i>M. tuberculosis</i> sensible a fármacos Al menos 12 meses de tratamiento sin pirazinamida para <i>M. bovis</i> sensible a fármacos	En los pacientes que pueden haber adquirido la tuberculosis en áreas geográficas en las que la resistencia a la estreptomicina es frecuente, se pueden utilizar kanamicina, amikacina o capreomicina en lugar de estreptomicina

<sup>a</sup>Resultados positivos de PCT o IGRA, sin enfermedad. Véase el texto para los comentarios y los regímenes adicionales aceptables/alternativos.

<sup>b</sup>La duración del tratamiento puede ser mayor en las personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y pueden estar indicados intervalos de dosificación y fármacos adicionales.

<sup>c</sup>Se debe administrar diariamente la medicación desde las 2 primeras semanas hasta los 2 meses del tratamiento y después se puede administrar 2-3 veces a la semana bajo ODT. (No se recomienda el tratamiento 2 veces a la semana para las personas infectadas por el VIH.)

<sup>d</sup>Si la radiografía de tórax inicial muestra cavidades pulmonares y el cultivo del espumo sigue siendo positivo después de 2 meses de tratamiento, la fase de continuación se extiende 7 meses para alcanzar una duración total del tratamiento de 9 meses.

<sup>e</sup>Estreptomicina, kanamicina, amikacina o capreomicina.

IGRA, análisis de liberación de interferón γ; ODT, observación directa del tratamiento; PCT, prueba cutánea de la tuberculina.

Adaptada de American Academy of Pediatrics: Red book 2018-2021 report of the Committee on Infectious Diseases, ed 31. Elk Grove Village, IL, 2018, AAP (Table 3.85).

**Tabla 241.2** Interacciones de la isoniazida con otros fármacos

SUSTANCIA EMPLEADA CON ISONIAZIDA	EFFECTOS
Paracetamol, alcohol, rifampicina	Aumento de la hepatotoxicidad de la isoniazida o de los fármacos enumerados
Sales de aluminio (antiácidos)	Disminución de la absorción de isoniazida
Carbamazepina, fenitoína, teofilina, diazepam, warfarina	Aumento de la concentración, el efecto o la toxicidad de los fármacos enumerados por disminución en el metabolismo
Itraconazol, ketoconazol, agentes hipoglucémicos orales	Disminución de la concentración o el efecto de los fármacos enumerados por aumento del metabolismo
Cicloserina, etionamida	Aumento de los efectos adversos de la cicloserina y la etionamida sobre el sistema nervioso central
Prednisolona	Aumento del metabolismo de la isoniazida

**rifapentina** se encuentra en fase de estudios clínicos pediátricos y parece tener una actividad similar a la de la rifampicina. La dosis pediátrica de la rifampicina es de 10-15 mg/kg/día v.o. en una única dosis no superior a 600 mg/día. La dosis de rifampicina del adulto es de 5-10 mg/kg/día v.o. en una única dosis no superior a 600 mg/día. Las preparaciones de rifampicina utilizadas comúnmente comprenden cápsulas de 150 y 300 mg y una suspensión que suele formularse a una concentración de 10 mg/ml. La vida útil de la suspensión de rifampicina es corta (aproximadamente de 4 semanas), de modo que no debe combinarse con otros agentes antimicobacterianos. También se dispone de una forma intravenosa de rifampicina para el tratamiento inicial de los pacientes que no pueden tomar preparaciones orales. En los pacientes con insuficiencia hepática es necesario ajustar la dosis. Otras rifamicinas (rifabutina y rifapentina) han sido poco estudiadas en niños y no se recomienda su empleo pediátrico.

La rifampicina puede asociarse con **efectos adversos** como elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas; molestias gastrointestinales (GI) con dolor cólico, náuseas, vómitos y anorexia; cefalea; mareos, y fiebre medida inmunológicamente y síntomas gripales. También pueden producirse trombocitopenia y anemia hemolítica. La rifabutina tiene un espectro de toxicidades similar, a excepción de una mayor incidencia de exantema (4%) y neutropenia (2%). La rifapentina tiene menos efectos adversos, pero se asocia con hiperuricemia y citopenias, en especial linfopenia y neutropenia. Todas las rifamicinas pueden teñir la orina y otras secreciones (lágrimas, saliva, heces, espuma) de naranja, e incluso las lentes de contacto. Se debe advertir a los pacientes y sus familias sobre este común, pero por otra parte inocuo, efecto adverso.

Las rifamicinas inducen el sistema de la isoenzima hepática citocromo P450 (CYP) y están asociadas con un aumento del metabolismo y una disminución de la concentración de varios fármacos cuando se administran de modo concomitante. Estos fármacos comprenden la digoxina, corticoides como la prednisona y la dexametasona, la dapsona, el fluconazol, la fenitoína, los anticonceptivos orales, la warfarina y muchos agentes antirretrovirales, en especial los inhibidores de la proteasa y los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa. La rifabutina tiene un efecto menor en la disminución de las concentraciones de los inhibidores de la proteasa.

El uso de pirazinamida en combinación con rifampicina durante un ciclo corto de tratamiento de la tuberculosis latente se ha asociado con disfunción hepática grave y muerte. Esta combinación no ha sido nunca bien estudiada o recomendada en los pacientes pediátricos y no debe utilizarse.

No está indicada la monitorización de laboratorio de rutina de las rifamicinas a menos que el paciente esté sintomático. En los pacientes con signos de toxicidad, están indicados el hemograma completo y las pruebas de las funciones renal y hepática.

### Pirazinamida

La pirazinamida (PZA) es una pirazida sintética análoga de la nicotinamida que es bactericida frente a microorganismos *M. tuberculosis* intracelulares en ambientes ácidos, como el interior de los macrófagos o las lesiones inflamatorias. Una enzima bacteriana específica (pirazinamidasa) convierte la PZA en ácido pirazinoico, que da lugar a niveles de pH bajos no tolerados por *M. tuberculosis*. Se conoce poco acerca de la resistencia, pero puede producirse por alteraciones en la pirazinamidasa bacteriana.

La PZA está indicada en la fase inicial del tratamiento de la enfermedad tuberculosa activa en combinación con otros agentes antimicobacterianos. La dosis pediátrica es de 15-30 mg/kg/día v.o. en una única dosis no superior a 2.000 mg/día. La dosificación dos veces por semana con ODT se realiza con solo 50 mg/kg/día v.o. en una única dosis no superior a 4.000 mg/día. Está disponible en comprimidos de 500 mg a partir de los cuales se puede preparar una suspensión de 100 mg/ml.

Entre los **efectos adversos** se encuentran trastornos GI (p. ej., náuseas, vómitos y pérdida de apetito) en aproximadamente el 4% de los niños, hepatotoxicidad dependiente de la dosis y elevación de las concentraciones séricas de ácido úrico que pueden precipitar la gota en los adultos susceptibles. Aproximadamente el 10% de los pacientes pediátricos tienen concentraciones elevadas de ácido úrico, pero sin secuelas clínicas asociadas. Entre las reacciones leves se hallan artralgias, cansancio y, rara vez, fiebre.

El empleo de PZA en combinación con rifampicina durante el tratamiento en ciclos cortos de la tuberculosis latente se asocia con disfunción hepática grave y muerte, y esta combinación no debe emplearse.

La PZA no requiere monitorización de laboratorio de rutina, pero son recomendables visitas mensuales para reforzar la importancia del tratamiento.

### Etambutol

El etambutol es una forma sintética del etilenedi-imino-di-1-butanol dihidrocloruro que inhibe la síntesis del ARN necesaria para la formación de la pared celular. El etambutol es bacteriostático a dosis estándar, pero dosis superiores a 25 mg/kg tienen actividad bactericida. Se desconoce el mecanismo de resistencia, pero esta se desarrolla de forma rápida cuando el etambutol se emplea como agente único frente a *M. tuberculosis*.

El etambutol está indicado para el tratamiento de infecciones causadas por *M. tuberculosis*, *M. kansasi*, *M. bovis* y el complejo *M. avium*. El etambutol debe utilizarse únicamente en régimen de tratamiento combinado para *M. tuberculosis*. La dosis diaria es de 15-20 mg/kg v.o. en una única dosis no superior a 2.500 mg/día. La dosificación dos veces por semana se realiza con 50 mg/kg v.o. en una única dosis no superior a 2.500 mg/día. En la insuficiencia renal es necesario el ajuste de la dosis. Se encuentra disponible en comprimidos de 100 y 400 mg.

El principal efecto adverso del etambutol es la **neuritis óptica** y, por ello, este fármaco debe reservarse en general para niños con la edad suficiente como para poder realizar una monitorización fiable de la agudeza visual y de la discriminación cromática. En general, los cambios visuales son dependientes de la dosis y reversibles. Otras reacciones adversas son cefalea, mareos, confusión, hiperuricemia, molestias GI, neuropatía periférica, hepatotoxicidad y citopenias, en especial neutropenia y trombocitopenia.

La monitorización de laboratorio de rutina incluye pruebas basales y periódicas de agudeza visual y de discriminación cromática, hemogramas completos, concentraciones séricas de ácido úrico y pruebas de función renal y de función hepática.

### Agentes empleados con menor frecuencia

#### Aminoglucósidos

Entre los aminoglucósidos empleados para las infecciones micobacterianas se encuentran la estreptomicina, la amikacina, la kanamicina y la capreomicina.

La **estreptomicina** se aísle de *Streptomyces griseus* y fue el primer fármaco utilizado para tratar *M. tuberculosis*. La **capreomicina**, un polipéptido cíclico de *Streptomyces capreolus*, y la **amikacina**, un derivado semisintético de la kanamicina, son nuevos agentes que están recomendados cuando no se dispone de estreptomicina. Los aminoglucósidos actúan mediante unión irreversible a la subunidad 30S de los ribosomas e inhibición de la posterior síntesis de proteínas. La estreptomicina tiene actividad bactericida dependiente de la concentración y la capreomicina es bacteriostática. La resistencia se produce por mutación en el sitio de unión del 30S ribosomal, por disminución en el transporte al interior de las células o por inactivación por enzimas bacterianas. Se ha demostrado resistencia cruzada entre aminoglucósidos.

Los aminoglucósidos están indicados en el tratamiento de *M. tuberculosis* y el complejo *M. avium*. Se consideran fármacos de segunda línea para el tratamiento de *M. tuberculosis* y solo se deben utilizar cuando se conocen los patrones de resistencia. Los aminoglucósidos se absorben mal por vía oral y se administran mediante inyección intramuscular. La dosificación pediátrica de la estreptomicina varía de 20 mg/kg/día si se administran diariamente a 20-40 mg/kg/día si se administran dos veces por semana; la dosificación es una única dosis diaria por vía intramuscular. Las dosis de capreomicina, amikacina y kanamicina son de 15-30 mg/kg/día en una dosis única por vía intramuscular no superior a 1 g/día. En la insuficiencia renal es necesario ajustar la dosis.

Los aminoglucósidos tienen **efectos adversos** sobre los túbulos proximales renales, la cóclea y el aparato vestibular del oído. La nefrotoxicidad y la ototoxicidad constituyen la mayoría de los efectos adversos significativos. En raras ocasiones, los pacientes presentan fiebre o exantema con la administración de aminoglucósidos. Debe evitarse el empleo concomitante de otros agentes nefrotóxicos u ototóxicos porque los efectos adversos pueden ser aditivos. Un efecto adverso infrecuente, pero grave, sinérgico y dependiente de la dosis es la reacción del aminoglucósido con agentes bloqueantes neuromusculares no despolarizantes, que puede dar lugar a depresión o parálisis respiratorias.

Deben monitorizarse basal y periódicamente la audición y la función renal. Entre los signos tempranos de ototoxicidad se incluyen acúfenos, vértigo e hipoacusia. La ototoxicidad parece ser irreversible, pero el daño renal temprano puede ser reversible. Al igual que ocurre con otros aminoglucósidos, las concentraciones máximas y mínimas del fármaco ayudan a la dosificación y el manejo de las manifestaciones tóxicas tempranas.

### Cicloserina

La cicloserina, derivada de *Streptomyces orchidaceous* o *Streptomyces garyphalus*, es un análogo sintético del aminoácido d-alanina que interfiere en la síntesis de la pared de la célula bacteriana por inhibición competitiva de los componentes de la d-alanina en su incorporación dentro de la pared de la célula. Es bacteriostática y no se conoce su mecanismo de resistencia.

La cicloserina se emplea para tratar *M. tuberculosis* y *M. bovis*. La dosis es de 10-20 mg/kg/día v.o. divididos en dos dosis, sin superar 1 g/día. Está disponible en cápsulas de 250 mg.

El principal efecto adverso es la **neurotoxicidad** con alteraciones psicológicas significativas, como convulsiones, psicosis aguda, cefalea, confusión, depresión y cambios en la personalidad. Los efectos neurotóxicos son aditivos con la etionamida y la INH. La cicloserina también se ha asociado con anemia megaloblástica. La dosis debe ajustarse en pacientes con insuficiencia renal y debe emplearse con precaución en pacientes con enfermedad psiquiátrica de base.

La monitorización de laboratorio de rutina incluye las funciones renal y hepática, hemogramas completos y concentraciones de cicloserina. Los síntomas psiquiátricos son menos frecuentes con concentraciones en sangre inferiores a 30 µg/ml.

### Etionamida

La etionamida está estructuralmente relacionada con la INH y es un derivado étílico de la tioisonicotinamida que inhibe la síntesis de péptidos por un mecanismo poco claro que se supone que implica desestructuraciones en la nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) y la NAD fosfato deshidrogenasa. La etionamida es bacteriostática en la mayoría de las concentraciones terapéuticas. Si la etionamida se emplea como único agente terapéutico, desarrolla resistencia rápidamente, aunque el mecanismo es desconocido.

La etionamida se utiliza como alternativa a la estreptomicina o el etambutol en el tratamiento de *M. tuberculosis* y tiene alguna actividad frente a *M. kansasi* y al complejo *M. avium*. Un metabolito, el sulfóxido de etionamida, es bactericida frente a *M. leprae*. Se ha demostrado que la etionamida tiene una buena penetración en el sistema nervioso central (SNC) y se ha empleado como cuarto fármaco en combinación con rifampicina, INH y PZA. La dosis pediátrica es de 15-20 mg/kg/día v.o. divididos en dos dosis sin superar 1 g/día. Está disponible en comprimidos de 250 mg.

Los trastornos digestivos son frecuentes, y otros **efectos adversos** son alteraciones neurológicas (ansiedad, mareos, neuropatía periférica, convul-

siones, psicosis aguda), elevaciones de las enzimas hepáticas, hipotiroidismo, hipoglucemia y reacciones de hipersensibilidad con exantema y fiebre. Debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad psiquiátrica o tiroidea de base. Los efectos psiquiátricos adversos pueden potenciarse con el empleo concomitante de cicloserina.

Además de la estrecha evaluación del estado de ánimo del paciente, la monitorización de laboratorio de rutina incluye pruebas de las funciones tiroidea y hepática. En los pacientes diabéticos tratados con etionamida se deben monitorizar las concentraciones de glucosa en sangre.

### Fluoroquinolonas

Las fluoroquinolonas son derivados fluorados de los antibióticos de la clase quinolona. El ciprofloxacino es una fluoroquinolona de primera generación y el levofloxacino es el l-isómero más activo del ofloxacino. El **moxifloxacino** y el **gatifloxacino** son los agentes más nuevos con un uso cada vez mayor en la enfermedad micobacteriana pediátrica. El empleo de las fluoroquinolonas no está indicado en niños menores de 18 años, pero los estudios sobre su uso en pacientes pediátricos continúan indicando que pueden emplearse en circunstancias especiales. Las fluoroquinolonas son bactericidas y ejercen su efecto por inhibición de la ADN girasa. Las alteraciones de la ADN girasa producen la relajación del ADN superplegado y roturas en el ADN bicatenario. El mecanismo de resistencia no está bien definido, pero probablemente implica mutaciones en la ADN girasa.

El **levofloxacino** es un fármaco de segunda línea importante en el tratamiento de *M. tuberculosis* multirresistente. El **ciprofloxacino** tiene actividad frente al complejo *Mycobacterium fortuitum* y frente a *M. tuberculosis*. La dosis pediátrica de ciprofloxacino es de 20-30 mg/kg/día v.o. o i.v. sin superar 1,5 mg/día v.o. u 800 mg/día i.v. La dosis del adulto es de 500-750 mg/dosis v.o. divididos en dos dosis o 200-400 mg/dosis i.v. cada 12 h. El ciprofloxacino está disponible en comprimidos de 100, 250, 500 y 750 mg y puede prepararse en suspensiones al 5% (50 mg/ml) o al 10% (100 mg/ml). La dosis de levofloxacino en niños es de 5-10 mg/kg/día administrada una vez al día, v.o. o i.v., sin superar los 1.000 mg/día, y en adultos es de 500-1.000 mg/día v.o. o i.v. sin superar los 1.000 mg/día. El levofloxacino está disponible en comprimidos de 250, 500 y 750 mg y puede prepararse extemporáneamente una suspensión de 50 mg/ml. La suspensión tiene una vida útil de solo 8 semanas.

Los efectos adversos más frecuentes de las fluoroquinolonas son **malestias GI**, con náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea, que incluye colitis seudomembranosa. Otros efectos adversos menos frecuentes son depresión de la médula ósea, afectación del SNC (p. ej., disminución del umbral de convulsión, confusión, temblor, mareos, cefalea), elevación de las transaminasas hepáticas, fotosensibilidad y artropatías. La posibilidad de que causen artropatías (p. ej., roturas tendinosas, artralgias, tendinitis) es la razón predominante por la que las fluoroquinolonas no se recomiendan para uso pediátrico. El mecanismo de la lesión parece que implica la desestructuración de la matriz extracelular del cartílago y la pérdida de colágeno, una afectación particularmente relacionada con el desarrollo del hueso y la articulación de los niños.

Las fluoroquinolonas inducen las isoenzimas del CYP que pueden aumentar las concentraciones de teofilina y warfarina administradas concomitantemente. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) pueden potenciar los efectos sobre el SNC de las fluoroquinolonas y deben evitarse cuando se tome una fluoroquinolona. Deben ajustarse las dosis de ciprofloxacino y levofloxacino en pacientes con disfunción renal importante.

Durante el tratamiento con fluoroquinolonas, se debe monitorizar a los pacientes en relación con disfunciones hepáticas y renales, artropatías y alteraciones hematológicas.

### Linezolid

El linezolid es un derivado sintético de la oxazolidinona. En la actualidad, no está aprobado el uso de este fármaco para la infección micobacteriana en pacientes pediátricos o adultos, pero presenta actividad frente a algunas especies micobacterianas. Los estudios sobre la eficacia del tratamiento de las infecciones micobacterianas están en proceso. El linezolid inhibe la traslación al unirse al componente 23S ribosomal de la subunidad 50S del ribosoma, impidiendo el acoplamiento con la subunidad 70S. Se cree que la resistencia se debe a una mutación puntual en el sitio de unión, pero no se ha estudiado en profundidad, ya que solo se han descrito unos pocos casos de resistencia.

Las indicaciones aprobadas del linezolid son para las infecciones bacterianas diferentes de micobacterias, aunque los estudios han demostrado actividad *in vitro* frente a micobacterias de crecimiento rápido (complejo *M. fortuitum*, *M. cheloneae*, *M. abscessus*), *M. tuberculosis* y complejo *M. avium*. La dosis para niños de 0-11 años es de 10 mg/kg/día v.o. o i.v. en dosis divididas cada 8-12 h. Para mayores de 12 años, la dosis es de 600 mg

v.o. o i.v. cada 12 h. El linezolid está disponible en comprimidos de 400 y 600 mg y en una suspensión de 20 mg/ml.

Entre los **efectos adversos** del linezolid se encuentran molestias GI (p. ej., náuseas, vómitos, diarrea), alteraciones del SNC (p. ej., mareo, cefalea, insomnio, neuropatía periférica), acidosis láctica, fiebre, mielosupresión y colitis seudomembranosa. El linezolid es un inhibidor débil de la monoaminooxidasa A y se debe advertir a los pacientes que eviten los alimentos con alto contenido en tiamina. El linezolid debe emplearse con precaución en los pacientes con mielosupresión preexistente.

Además de la monitorización de las molestias GI y las alteraciones del SNC, la monitorización de laboratorio de rutina incluye hemogramas completos, al menos semanalmente.

### Ácido paraaminosalicílico

El ácido paraaminosalicílico (PAS) es un análogo estructural del ácido paraaminobenzoico (PABA). Es bacteriostático y actúa inhibiendo competitivamente la síntesis del ácido fólico en una acción similar a la de las sulfamidas. Los mecanismos de resistencia son poco conocidos.

El PAS actúa frente a *M. tuberculosis*. La dosis es de 150 mg/kg/día v.o. divididos en 2-3 dosis. El PAS se dispensa en sobres de 4 g, y los gránulos deben mezclarse con líquido y tragarse enteros.

Entre los **efectos adversos** comunes se encuentran molestias GI; efectos menos frecuentes son hipopotasemia, hematuria, albuminuria, cristaluria y elevación de las transaminasas hepáticas. El PAS puede disminuir la absorción de rifampicina, y la administración simultánea con etionamida potencia los efectos adversos del PAS.

Además de la monitorización de la pérdida de peso, la monitorización de laboratorio de rutina incluye las pruebas de las funciones hepática y renal.

### Fumarato de bedaquilina

Se ha recomendado esta diarilquinolina oral para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente. El fumarato de bedaquilina debe utilizarse como parte de un tratamiento de combinación y administrarse con observación directa. Aunque está aprobado para pacientes de 18 años y mayores, la bedaquilina puede considerarse para niños, pero teniendo en cuenta cada caso particular.

Entre los **efectos adversos** importantes figuran hepatotoxicidad y un intervalo QT prolongado.

### Delamanid

El delamanid es un derivado del dihidro-nitroimidazooxazol aprobado recientemente para su utilización en el tratamiento de la tuberculosis multirresistente. Actúa mediante la inhibición de la síntesis de los componentes de la pared celular micobacteriana como el ácido metoximíclico y el ácido ketomicíclico. Se dispone de estudios limitados en población pediátrica, y el delamanid solo debe utilizarse junto con un especialista en tuberculosis.

Los **efectos adversos** son náuseas, vómitos, mareos, ansiedad, temblores y prolongación del intervalo QT.

## AGENTES EMPLEADOS FRENTA A *MYCOBACTERIUM LEPRAE*

### Dapsona

La dapsona es una sulfona con características similares a las de las sulfamidas. Similar a otras sulfamidas, la dapsona actúa como antagonista competitivo del PABA, que es necesario para la síntesis bacteriana del ácido fólico. La dapsona es bacteriostática frente a *M. leprae*. No se comprende bien la resistencia, pero se cree que se produce después de alteraciones en el punto de unión del PABA.

La dapsona se emplea en el tratamiento de *M. leprae* en combinación con otros agentes antileprosos (rifampicina, clofazimina, etionamida). La dosis pediátrica es de 1-2 mg/kg/día v.o. en una dosis única sin superar los 100 mg/día durante 3-10 años. La dosis del adulto es de 100 mg/día v.o. en una dosis única. La dapsona se encuentra disponible en comprimidos ranurados de 25 y 100 mg y en una suspensión oral de 2 mg/ml. Debe ajustarse la dosis en la insuficiencia renal.

Se han descrito muchos **efectos adversos** de la dapsona, como anemia hemolítica relacionada con la dosis, especialmente en los pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), pancreatitis, complicaciones renales (necrosis tubular aguda, insuficiencia renal aguda, albuminuria), aumento de las enzimas hepáticas, psicosis, acúfenos, neuropatía periférica, fotosensibilidad y un síndrome de hipersensibilidad con fiebre, exantema, lesión hepática y malestar general. Con el tratamiento puede producirse una *reacción de la lepra*, que consiste en un empeoramiento paradójico, atóxico, de la lepra lepromatosa al inicio del tratamiento. Esta reacción de hipersensibilidad no es una indicación para suspender

el tratamiento. La dapsona debe emplearse con precaución en pacientes con deficiencia de G6PD o que tomen otros antagonistas del ácido fólico. Las concentraciones de dapsona pueden disminuir con la administración concomitante de rifampicina y pueden aumentar con la administración concomitante de clotrimazol.

La monitorización de laboratorio de rutina incluye hemogramas completos semanales durante el primer mes de tratamiento, mensuales hasta el sexto mes de tratamiento y, posteriormente, cada 6 meses. Otras evaluaciones periódicas incluyen pruebas de función renal, con concentraciones de creatinina y análisis de orina, y pruebas de función hepática.

### Clofazimina

La clofazimina es un derivado sintético del tartrato de fendimetrazina que actúa mediante unión al ADN micobacteriano en los sitios de guanina. Posee actividad bactericida lenta frente a *M. leprae*. Los mecanismos de resistencia no se han estudiado bien. No se ha demostrado resistencia cruzada entre la clofazimina y la dapsona o la rifampicina.

La clofazimina está indicada como parte de la terapia combinada frente a *M. leprae*. Parece que puede tener alguna actividad frente a otras micobacterias como el complejo *M. avium*, aunque son frecuentes los fracasos terapéuticos. La seguridad y la eficacia de la clofazimina se han estudiado poco en los niños. La dosis pediátrica es de 1 mg/kg/día v.o. como dosis

única sin superar los 100 mg/día en combinación con dapsona y rifampicina durante 2 años y después, de forma adicional, como agente único durante más de 1 año. La dosis del adulto es de 100 mg/día v.o. La clofazimina debe tomarse con alimentos para aumentar la absorción.

El efecto adverso más frecuente es una discromía de color rosa a parduzco de la piel y de la conjuntiva que es reversible y está relacionada con la dosis. Otros **efectos adversos** son una piel seca pruriginosa, exantema, cefalea, mareo, dolor abdominal, diarrea, vómitos, neuropatía periférica y elevación de las transaminasas hepáticas.

La monitorización de laboratorio de rutina incluye pruebas de función hepática periódicas.

### AGENTES EMPLEADOS FRENTE A MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS

#### Cefoxitina

La cefoxitina, un derivado de la cefamicina, es una cefalosporina de segunda generación que, como otras cefalosporinas, inhibe la síntesis de la pared celular por unión con las proteínas fijadoras de la penicilina, con lo que se crea una pared celular bacteriana inestable. La resistencia se desarrolla por alteraciones en las proteínas fijadoras de la penicilina.

La cefoxitina se emplea con frecuencia en el tratamiento combinado de la enfermedad micobacteriana (tabla 241.3). La dosificación pediátrica se

**Tabla 241.3** Tratamiento de las infecciones por micobacterias no tuberculosas en los niños

MICROORGANISMO	ENFERMEDAD	TRATAMIENTO INICIAL
<b>ESPECIES DE CRECIMIENTO LENTO</b>		
<i>Complejo Mycobacterium avium (MAC); Mycobacterium haemophilum; Mycobacterium lentiflavum</i>	Linfoadenitis Infección pulmonar	Escisión completa de los ganglios linfáticos; si la escisión es incompleta o la enfermedad es recidivante, claritromicina o azitromicina más etambutol y/o rifampicina (o rifabutina) Clarithromicina o azitromicina más etambutol con rifampicina o rifabutina (resección pulmonar en algunos pacientes que no responden al tratamiento con fármacos). En la enfermedad grave, con frecuencia se incluye una tanda inicial de amikacina o estreptomicina. Los datos clínicos en los adultos con enfermedad de leve a moderada corroboran que el tratamiento de 3 veces a la semana es tan eficaz como el tratamiento diario, con menor toxicidad. En los pacientes con enfermedad avanzada o cavitaria, los fármacos deben administrarse diariamente
<i>Mycobacterium chimaera</i>	Endocarditis de válvula protésica Diseminada	Retirada de la válvula, tratamiento antimicrobiano prolongado basado en las pruebas de sensibilidad Véase el texto
<i>Mycobacterium kansasii</i>	Infección pulmonar Osteomielitis	Rifampicina más etambutol con isoniazida diaria. Si se detecta resistencia a rifampicina, debe utilizarse un régimen de tres fármacos basado en las pruebas de sensibilidad Desbridamiento quirúrgico y tratamiento antimicrobiano prolongado basado en rifampicina más etambutol con isoniazida
<i>Mycobacterium marinum</i>	Infección cutánea	Ninguno si es leve; rifampicina, TMP-SMX, claritromicina o doxiciclina* en la enfermedad moderada; las lesiones grandes pueden requerir desbridamiento quirúrgico. No requiere pruebas de sensibilidad de forma rutinaria
<i>Mycobacterium ulcerans</i>	Infecciones cutáneas y óseas	estreptomicina intramuscular y rifampicina oral diarias durante 8 semanas; escisión del tejido necrótico si hay; posible respuesta a termoterapia
<b>ESPECIES DE CRECIMIENTO RÁPIDO</b>		
<i>Complejo Mycobacterium fortuitum</i>	Infección cutánea Infección del catéter	El tratamiento inicial de la enfermedad grave es amikacina más meropenem i.v., seguido de claritromicina, doxiciclina*, TMP-SMX o ciprofloxacino v.o., en función de las pruebas de sensibilidad <i>in vitro</i> ; puede requerir escisión quirúrgica. Hasta un 50% de las cepas son resistentes a la cefoxitina Retirada del catéter y amikacina más meropenem i.v.; claritromicina, TMP-SMX o ciprofloxacino v.o., en función de las pruebas de sensibilidad <i>in vitro</i>
<i>Mycobacterium abscessus</i>	Otitis media; infección cutánea Infección pulmonar (en fibrosis quística)	No existe un régimen antimicrobiano fiable debido a la variabilidad en la sensibilidad a los fármacos. Claritromicina más una tanda inicial de amikacina más cefoxitina o imipenem/meropenem; puede requerir desbridamiento quirúrgico en función de las pruebas de sensibilidad <i>in vitro</i> (el 50% son resistentes a la amikacina) En la enfermedad grave, claritromicina, amikacina y cefoxitina o imipenem/meropenem en función de las pruebas de sensibilidad <i>in vitro</i> ; la mayoría de los aislamientos tienen una CMI muy baja ante tigeciclina; puede requerir resección quirúrgica
<i>Mycobacterium chelonae</i>	Infección del catéter, endocarditis de la válvula protésica Infección cutánea diseminada	Retirada del catéter; desbridamiento, retirada de materiales extraños; recambio valvular, y tobramicina (initialmente) más claritromicina, meropenem y linezolid Tobramicina y meropenem o linezolid (initialmente) más claritromicina

\*La doxiciclina puede utilizarse para tratamientos cortos (es decir, ≤21 días) independientemente de la edad, pero no se recomienda para tratamientos más largos en niños menores de 8 años. Solo el 50% de los aislados de *M. marinum* son sensibles a la doxiciclina.

CMI, concentración mínima inhibitoria; i.v., vía intravenosa; TMP-SMX, trimetoprima-sulfametoaxazol; v.o., vía oral (por boca).

De American Academy of Pediatrics: Red book: 2018–2021 report of the Committee on Infectious Diseases, ed 31, Elk Grove Village, IL, 2018, AAP (Table 3.90).

basa en la gravedad de la enfermedad, con un intervalo de 80-160 mg/kg/día divididos cada 4-8 h sin superar los 12 g/día. La dosis del adulto es de 1-2 g/día sin superar los 12 g/día. La cefoxitina se encuentra disponible en formulaciones intravenosas e intramusculares. En la insuficiencia renal es necesario incrementar los intervalos de dosificación.

Los **efectos adversos** son principalmente hematológicos (eosinofilia, granulocitopenia, trombocitopenia, anemia hemolítica), GI (náuseas, vómitos, diarrea con posible colitis seudomembranosa) y del SNC (mareo, vértigo). Cuando se utiliza con aminoglucósidos pueden producirse efectos adversos aditivos.

En el empleo a largo plazo, la monitorización de laboratorio de rutina incluye hemogramas completos y pruebas de función hepática y de función renal.

### Doxiciclina

La doxiciclina pertenece a la familia de las tetraciclinas y tiene un uso limitado en pediatría. Al igual que otras tetraciclinas, la doxiciclina actúa disminuyendo la síntesis de proteínas mediante unión a la subunidad 30S del ribosoma y al ARN de transferencia. También puede causar alteraciones en la membrana citoplasmática de las bacterias susceptibles.

La doxiciclina se emplea para tratar *M. fortuitum* (v. tabla 241.3). Aunque puede emplearse para tratar *Mycobacterium marinum*, se han producido fracasos en el tratamiento de adultos. La dosificación pediátrica se basa en la edad y en el peso. En los niños mayores de 8 años de edad y con un peso inferior a 45 kg, la dosis es de 4,4 mg/kg/día divididos en dos dosis diarias. La dosificación en niños de mayor peso y adultos es de 100 mg dos veces al día. La doxiciclina está disponible en cápsulas o comprimidos de 50 y 100 mg y en suspensiones de 25 mg/5 ml y 50 mg/5 ml.

El uso de la doxiciclina en niños está limitado por una **discromía permanente de los dientes**, que empeora con el empleo a largo plazo. Otros **efectos adversos** son fotosensibilidad, disfunción renal y hepática y esofagitis, que pueden minimizarse mediante la dosificación con grandes volúmenes de líquido. La doxiciclina puede disminuir la eficacia real de los anticonceptivos orales. La rifampicina, la carbamazepina y la fenitoína pueden disminuir la concentración de la doxiciclina.

La monitorización de laboratorio de rutina en el empleo a largo plazo incluye pruebas de función renal y de función hepática, así como hemogramas completos.

### Macrólidos

La claritromicina y la azitromicina pertenecen a la familia de los macrólidos. La claritromicina es un derivado metoxi de la eritromicina. Los macrólidos actúan mediante la unión a la subunidad 50S de los ribosomas e inhiben posteriormente la síntesis de proteínas. Los mecanismos de resistencia de las micobacterias no se conocen bien, pero pueden implicar alteraciones en los sitios de unión. Parece que la claritromicina tiene actividad sinérgica antimicobacteriana cuando se combina con las rifamicinas, el etambutol o la clofazimina.

La **claritromicina** se emplea ampliamente para la profilaxis y el tratamiento de la enfermedad por el complejo *M. avium* y tiene también actividad frente a *Mycobacterium abscessus*, *M. fortuitum* y *M. marinum*. La azitromicina tiene diferencias farmacocinéticas significativas en comparación con otros agentes macrólidos, no ha sido bien estudiada y no está indicada en las infecciones micobacterianas. La dosis pediátrica de claritromicina en la profilaxis primaria de las infecciones por el complejo *M. avium* es de 7,5 mg/kg/dosis v.o. administrados en dos dosis al día sin superar los 500 mg/día. Esta dosis se utiliza para la enfermedad recurrente por el complejo *M. avium* en combinación con etambutol y rifampicina. La dosis del adulto es de 500 mg v.o. dos veces al día como agente único en la profilaxis primaria o como parte del tratamiento de combinación con etambutol y rifampicina. Se requiere ajustar la dosis en la insuficiencia renal, pero no en la insuficiencia hepática. La claritromicina está disponible en comprimidos de 250 y 500 mg y en suspensiones de 125 mg/5 ml y 250 mg/5 ml.

El principal efecto adverso de la claritromicina son las **molestias GI**, que incluyen vómitos (6%), diarrea (6%) y dolor abdominal (3%). Otros **efectos adversos** son alteraciones del gusto, cefaleas y prolongación de QT si se utiliza con anestésicos inhalados, clotrimazol, agentes antiarrítmicos o azoles. La claritromicina debe emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática.

La monitorización de laboratorio de rutina durante el empleo prolongado de claritromicina incluye pruebas periódicas de enzimas hepáticas. La diarrea es un signo temprano de colitis seudomembranosa.

### Trimetoprima-sulfametoaxazol

La trimetoprima-sulfametoaxazol (TMP-SMX) se formula en un cociente fijo de una parte de TMP por cinco partes de SMX. El SMX es una sulfamida

que inhibe la síntesis del ácido dihidrofólico al inhibir competitivamente el PABA, de modo similar a la dapsona. La TMP bloquea la producción del ácido tetrahidrofólico y la etapa posterior de biosíntesis de los ácidos nucleicos y las proteínas al unirse reversiblemente a la dihidrofolato reductasa. La combinación de los dos agentes es sinérgica y con frecuencia bactericida.

La TMP-SMX se emplea con frecuencia en tratamiento combinado en la enfermedad micobacteriana (v. tabla 241.3). La dosificación oral o intravenosa en los pacientes pediátricos con infecciones graves es de 15-20 mg de TMP/kg/día divididos cada 6-8 h y de 6-12 mg de TMP/kg/día divididos cada 12 h en las infecciones leves. La dosis del adulto es de 160 mg de TMP y 800 mg de SMX cada 12 h. En la insuficiencia renal puede ser necesaria la reducción de la dosis. La TMP-SMX está disponible en comprimidos de concentración normal (80/400 mg de TMP/SMX) y de doble concentración (160/800 mg de TMP/SMX) y en una suspensión de 40 mg de TMP y 200 mg de SMX/5 ml.

El efecto adverso más común de la TMP-SMX es la **mielosupresión**. Debe emplearse con precaución en pacientes con deficiencia de G6PD. Otros **efectos adversos** son alteraciones renales, exantema, meningitis aséptica, alteraciones GI (p. ej., pancreatitis, diarrea) y prolongación del intervalo QT si se administra simultáneamente con anestésicos inhalados, azoles o macrólidos.

La monitorización de laboratorio de rutina incluye hemogramas completos mensuales y determinación periódica de electrolitos y creatinina para monitorizar la función renal.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Capítulo 242

# Tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis*)

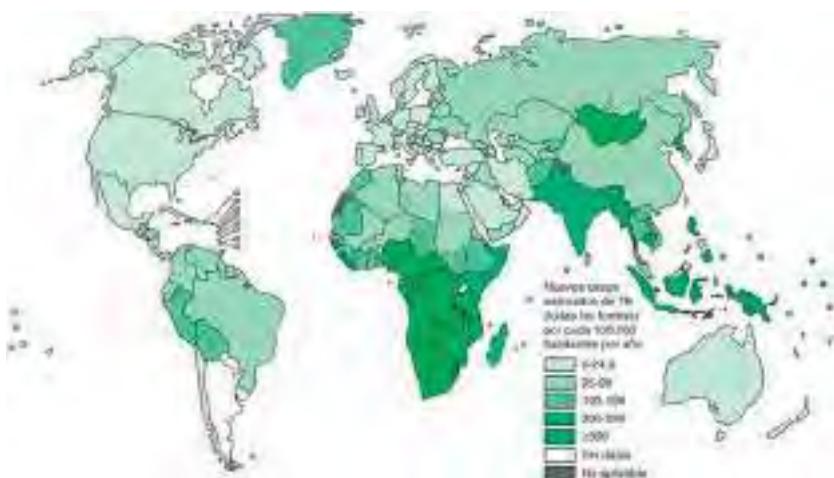
Lindsay Hatzenbuehler Cameron  
y Jeffrey R. Starke

La tuberculosis (TB) ha causado enfermedad en los seres humanos durante más de 4.000 años y es una de las infecciones más importantes en todo el mundo.

### ETIOLOGÍA

El complejo *Mycobacterium tuberculosis* comprende cinco micobacterias íntimamente relacionadas: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti* y *M. canetti*. *M. tuberculosis* es la causa más importante de enfermedad tuberculosa en los seres humanos. Los bacilos tuberculosos son bacilos curvos, débilmente grampositivos, pleomorfos, inmóviles y no esporulados, de 1-5 µm de longitud, típicamente esbelto y ligeramente curvados. Al microscopio pueden aparecer arrosetados o agrupados en grumos. Son aerobios estrictos y crecen en medios sintéticos que contengan glicerol como fuente de carbono y sales de amonio como fuente de nitrógeno (medios de cultivo de Löwenstein-Jensen). Estas micobacterias crecen mejor a 37-41 °C, producen niacina y carecen de pigmentación. Una pared celular rica en lípidos explica la resistencia a los efectos bactericidas de los anticuerpos y el complemento. Un dato característico de todas las micobacterias es la **ácido-alcohol resistencia**, la capacidad para formar complejos estables de micolato con colorantes arilmétanos (crystal violeta, carbofucsina, auramina y rodamina). Las micobacterias resisten a la decoloración con etanol y ácido clorhídrico u otros ácidos.

Las micobacterias crecen muy despacio, con un tiempo de generación de 12-24 h. El aislamiento a partir de especímenes clínicos sobre medios sintéticos sólidos suele tardar 3-6 semanas y el antibiograma requiere 2-4 semanas más. El crecimiento en medio líquido selectivo se puede detectar al cabo de 1-3 semanas, utilizando nutrientes marcados radiactivamente (p. ej., el sistema radiométrico BACTEC), y las susceptibilidades a fármacos se pueden determinar en otros 3-5 días. Una vez detectado el crecimiento



**Fig. 242.1** Tasas de incidencia de tuberculosis (TB) estimadas en 2015. (De World Health Organization: Global tuberculosis report 2016, Geneva, 2016, WHO.)

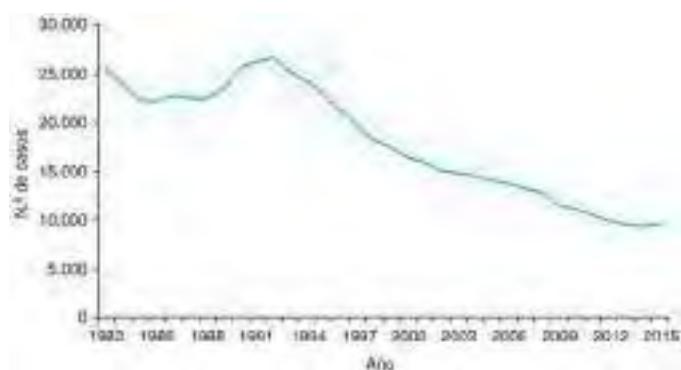
micobacteriano, puede determinarse en horas la especie de micobacteria presente mediante análisis por cromatografía líquida de alta presión (que analiza la huella digital de ácidos micólicos de cada especie) o sondas de ADN. El perfil de polimorfismos de longitud de los fragmentos de restricción de las micobacterias es un instrumento útil para el estudio de la epidemiología del parentesco de cepas de TB tanto en brotes como en epidemiología habitual de la TB en una comunidad.

### Estadios clínicos

Hay tres estadios principales de la TB: exposición, infección y enfermedad. La **exposición** significa que un niño ha tenido un contacto significativo (ha compartido el aire) con un adulto o adolescente con TB infecciosa, pero no presenta prueba de infección. En este estadio, la **prueba cutánea de la tuberculina (PCT)** o el **análisis de liberación de interferón γ (IGRA)** son negativos, la radiografía de tórax es normal, la exploración física es normal y el niño no presenta signos o síntomas de enfermedad. Sin embargo, el niño puede estar infectado y desarrollar rápidamente la enfermedad tuberculosa, ya que puede que no haya habido tiempo suficiente para que se vuelva positiva la PCT o el IGRA. La **infección tuberculosa (ITB)** se produce cuando el individuo inhala núcleos goticulares que contienen *M. tuberculosis*, que sobreviven intracelularmente en el interior del pulmón y el tejido linfoidal asociado. La ITB se caracteriza por una PCT positiva o un resultado positivo en el IGRA. En este estadio, el niño no tiene signos o síntomas, la exploración física es normal y la radiografía de tórax es normal o pone de manifiesto tan solo granulomas o calcificaciones en el parénquima pulmonar. La **enfermedad** se produce cuando aparecen los signos, los síntomas o las manifestaciones radiológicas causadas por *M. tuberculosis*. No todos los individuos afectados tienen el mismo riesgo de desarrollar la enfermedad. Un adulto inmunocompetente con ITB no tratada tiene aproximadamente un riesgo del 5-10% de desarrollar la enfermedad a lo largo de su vida. En cambio, un niño infectado menor de 1 año tiene una probabilidad del 40% de desarrollar la enfermedad en el transcurso de 9 meses.

### EPIDEMIOLOGÍA

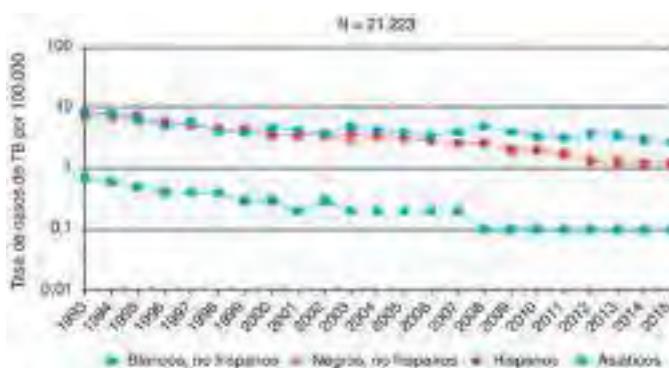
La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que desde 2015 la TB ha superado a la infección por virus de la inmunodeficiencia humana y al síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (VIH/SIDA) como primera causa de muerte por una enfermedad infecciosa en todo el mundo y que casi una tercera parte de la población mundial (2.500 millones de personas) está infectada por *M. tuberculosis*. Aproximadamente el 95% de los casos de TB se dan en el mundo en desarrollo. Las cifras más elevadas de casos se encuentran en Asia, África y la región oriental del Mediterráneo. Se estima que en el año 2015 hubo 10,4 millones de casos incidentes y 1,8 millones de muertes por TB en todo el mundo (fig. 242.1). El informe mundial de 2016 de la OMS sobre la TB estimó que en 2015 hubo un millón de casos incidentes infantiles, 170.000 muertes asociadas con TB en niños no infectados por VIH y 40.000 muertes asociadas con TB en niños infectados por VIH. La carga global de TB se ve influida por varios factores: la pandemia del VIH, el desarrollo de **tuberculosis multirresistente** y el acceso desproporcionadamente menor de las poblaciones de ámbitos con



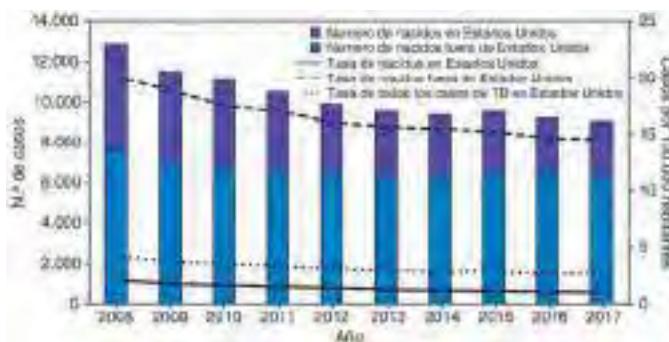
**Fig. 242.2** Casos de tuberculosis notificados en Estados Unidos durante 1982-2015 (a partir del 9 de junio de 2016). (De Centers for Disease Control and Prevention: Reported tuberculosis in the United States, 2015, Atlanta, 2015, US Department of Health and Human Services.)

pocos recursos económicos en todo el mundo a las pruebas diagnósticas y a un tratamiento médico eficaz.

En Estados Unidos, las tasas de casos de TB disminuyeron firmemente durante la primera mitad del siglo XX, mucho antes de la llegada de los fármacos antituberculosos, gracias a la mejora en las condiciones de vida y, probablemente, a una selección genética que favoreció a las personas resistentes al desarrollo de la enfermedad. A finales de la década de los ochenta se produjo un resurgimiento de la TB que se asoció de modo principal con la epidemia del VIH, la transmisión del microorganismo en lugares de concentración de personas, como los centros sanitarios, la enfermedad que se daba en inmigrantes recientes y una mala gestión del control de la TB en la comunidad. Desde 1992 el número de casos de TB notificados ha disminuido cada año hasta 2015, en el que aumentó un 1,6% desde 2014 a 9.557 casos (fig. 242.2). A pesar del aumento en el número de casos informados en 2015, la incidencia de TB en Estados Unidos ha permanecido estable en 3 casos por cada 100.000 personas. De los casos de 2015, 439 (4,6%) se produjeron en niños menores de 15 años (tasa de 1,5 por 100.000 personas), el 55% de los cuales tenían 5 años o menos. Las minorías raciales y étnicas y las personas nacidas en otros países, incluyendo a los niños, se ven afectadas de modo desproporcionado por la TB en Estados Unidos. En 2015, los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) estadounidenses notificaron que el 87% de todos los casos de TB se dieron en poblaciones de minorías étnicas. Las tasas de TB en niños asiáticos, negros e hispanos fueron 27, 13 y 12 veces más altas, respectivamente, que en los blancos de origen no hispano (fig. 242.3). La tasa de TB en las personas no nacidas en Estados Unidos fue 13 veces mayor que en las personas nacidas en Estados Unidos y representó el 66% de todos los casos de TB en 2015 (fig. 242.4). Los niños nacidos en el extranjero representaron el 22% del total de casos de TB infantil en 2015. De los niños nacidos en Estados Unidos con TB, el 66% tienen al menos un



**Fig. 242.3** Casos informados de tuberculosis (TB) pediátrica en Estados Unidos, por etnia y raza durante los años 1993-2015. (De Centers for Disease Control and Prevention, National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD and TB Prevention: Epidemiology of Pediatric Tuberculosis in United States, 1993-2015. Atlanta, 2015, U.S. Department of Health and Human Services.)



**Fig. 242.4** Número y tasa de casos de tuberculosis (TB), por origen nacional, Estados Unidos, 2008-2017. (De Stewart RJ, Tsang CA, Pratt RH, et al: Tuberculosis—United States, 2017, MMWR 67[11]:317-322, 2018.)

padre o una madre extranjeros y el 75% de todos los pacientes pediátricos tienen alguna conexión internacional a través de un familiar, un viaje o residencia anterior en un país donde la TB es endémica.

La mayoría de los niños se infectan por *M. tuberculosis* en su hogar por alguna persona próxima a ellos, pero también se han producido brotes de TB en la infancia en las escuelas elementales y las escuelas de enseñanza secundaria, los jardines de infancia, las residencias y centros de día, las iglesias, los autobuses escolares y los equipos deportivos. Los adultos infectados por VIH con TB pueden transmitir *M. tuberculosis* a los niños, y los niños con infección por VIH tienen un mayor riesgo de desarrollar la TB después de la infección. Hay unos grupos específicos en mayor riesgo de contraer la ITB y de progresar a TB (tabla 242.1).

La incidencia de **tuberculosis resistente a fármacos** ha aumentado de forma drástica en todo el mundo. La **tuberculosis multirresistente** se define como resistencia a al menos isoniazida y rifampicina; una **tuberculosis extensamente resistente** incluye TB multirresistente más resistencia a cualquiera de las fluoroquinolonas y a al menos uno de tres fármacos inyectables (kanamicina, capreomicina, amikacina). En 2015, la estimación para la TB multirresistente era del 3,9% de los casos incidentes, pero en países que habían formado parte de la antigua Unión Soviética se registraron tasas de hasta el 32%. En 2015, en Estados Unidos se informó de un total de 89 pacientes con TB multirresistente, el 70,8% de los cuales habían nacido en el extranjero (fig. 242.5). Los CDC informaron de que, entre los niños con TB confirmada por cultivo en Estados Unidos en 2014, el 17,4% tenían resistencia a por lo menos un medicamento de primera línea y el 0,9% padecían TB multirresistente.

**Tabla 242.1**

Grupos con alto riesgo de adquirir infección tuberculosa y desarrollar la enfermedad en países con baja incidencia

#### FACTORES DE RIESGO PARA LA INFECCIÓN TUBERCULOSA

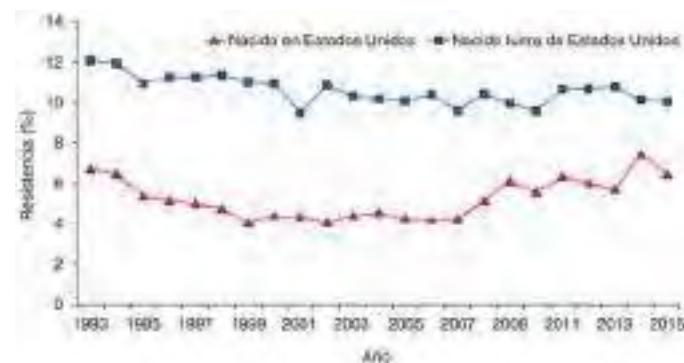
Niños expuestos a adultos de alto riesgo  
Personas extranjeras procedentes de países con alta prevalencia  
Vagabundos  
Personas que se inyectan drogas  
Residentes o empleados, presentes o pasados, en instituciones correccionales, refugios para vagabundos y residencias  
Profesionales sanitarios que atienden a pacientes de alto riesgo (si el control de la infección no es adecuado)

#### FACTORES DE RIESGO PARA LA PROGRESIÓN DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA A LA ENFERMEDAD TUBERCULOSA

Lactantes y niños ≤4 años, en particular <2 años  
Adolescentes y adultos jóvenes  
Personas coinfectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana  
Personas con conversión de la prueba cutánea durante 1-2 años antes  
Personas inmunodeprimidas, en especial en casos de enfermedad maligna y trasplante de órganos sólidos, tratamientos médicos inmunosupresores como los tratamientos anti factor de necrosis tumoral, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, silicosis y malnutrición

#### FACTORES DE RIESGO PARA LA TUBERCULOSIS RESISTENTE A FÁRMACOS

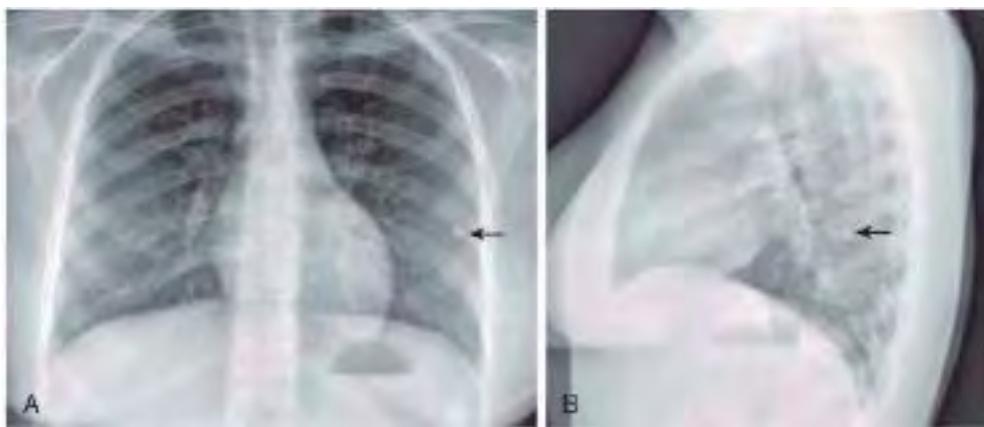
Antecedentes personales o de contacto de tratamiento de tuberculosis  
Contactos con pacientes con tuberculosis resistente a fármacos  
Nacimiento o residencia en un país con una tasa elevada de resistencia a fármacos  
Mala respuesta al tratamiento estándar  
Positividad de las extensiones de esputo (bacilos ácido-alcohol resistentes) o de los cultivos ≥2 meses después de iniciar el tratamiento adecuado



**Fig. 242.5** Resistencia primaria a isoniazida en personas nacidas en Estados Unidos y fuera de Estados Unidos entre 1993 y 2015 (a partir del 9 de junio de 2016). Basado en aislamientos iniciales de personas sin antecedentes de tuberculosis. (De Centers for Disease Control and Prevention: Reported tuberculosis in the United States, 2015, Atlanta, 2015, US Department of Health and Human Services.)

#### TRANSMISIÓN

La transmisión de *M. tuberculosis* se produce en general a través de núcleos de gotas con moco transportadas por el aire, partículas de 1-5 µm de diámetro que contienen *M. tuberculosis*. La transmisión pocas veces se produce por contacto directo con un exudado infectado o un fómite contaminado. La probabilidad de transmisión aumenta cuando el paciente tiene una extensión de esputo positiva para bacilos ácido-alcohol resistentes, un infiltrado extenso en el lóbulo superior o una cavidad, una expectoración copiosa con esputos fluidos y una tos intensa y forzada. Los factores medioambientales, como la circulación deficiente del aire, favorecen la transmisión. La mayoría de los adultos ya no transmiten el microorganismo entre varios días y 2 semanas después de iniciar quimioterapia, aunque algunos pacientes siguen siendo contagiosos durante muchas semanas. Los niños pequeños con TB rara vez infectan a otros niños o a adultos. Los bacilos tuberculosos son escasos en las secreciones endobronquiales de los niños con TB pulmonar y no suele



**Fig. 242.6** Radiografías anteroposterior (A) y lateral (B) del tórax de un adolescente que muestran un granuloma calcificado de 7 mm en el lóbulo inferior izquierdo (flechas). (De Lighter J, Rigaud M: Diagnosing childhood tuberculosis: traditional and innovative modalities, Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 39:55–88, 2009.)

haber tos o esta carece de la fuerza expulsiva necesaria como para suspender partículas infecciosas del tamaño correcto. Los niños y los adolescentes con TB pulmonar cavitaria o endobronquial de tipo adulto pueden transmitir el germen.

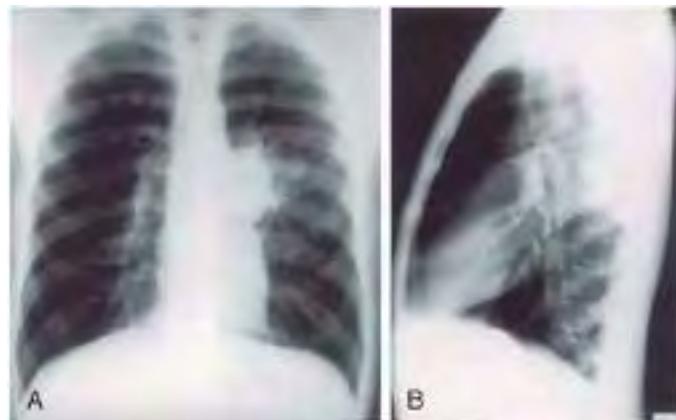
También se produce la transmisión a través del aire de *M. bovis* y *M. africanum*. *M. bovis* puede penetrar la mucosa gastrointestinal (GI) o invadir el tejido linfático de la orofaringe si se ingiere un gran número de microorganismos. La infección humana por *M. bovis* es rara en los países desarrollados, ya que la pasteurización de la leche y los programas de control de TB eficaces para el ganado vacuno la evitan. Aproximadamente, el 46% de los casos de TB infantil con demostración por cultivo de la región de San Diego, California, desde 1994 han sido causados por *M. bovis*, probablemente adquirido por los niños durante visitas a México u otro país, o por el consumo de productos lácteos de países con programas de control subóptimos de la TB veterinaria.

La transmisión zoonótica es una fuente poco común de *M. tuberculosis* que se ha comunicado en adultos expuestos a elefantes y potencialmente a ganado.

## PATOGENIA

El complejo primario (o complejo de Ghon) de la TB incluye infección local en la puerta de entrada y los ganglios linfáticos regionales que drenan el área. En más del 98% de los casos dicha puerta de entrada es el pulmón. Los bacilos tuberculosos se multiplican inicialmente dentro de los alveolos y los conductos alveolares. La mayoría de los bacilos mueren, pero algunos sobreviven dentro de macrófagos no activados, que los transportan a través de los vasos linfáticos hasta los ganglios linfáticos regionales. Cuando la infección primaria se asienta en el pulmón, suele afectar a los ganglios linfáticos hiliares, aunque un foco del lóbulo superior puede drenar en los ganglios paratraqueales. La reacción tisular en el parénquima pulmonar y los ganglios linfáticos se intensifica durante las 2-12 semanas siguientes a medida que aumenta el número de microorganismos y se produce la hipersensibilidad tisular. La porción parenquimatosa del complejo primario suele curarse por completo, mediante fibrosis o calcificación, después de experimentar necrosis caseosa y encapsulación (fig. 242.6). En ocasiones, esta porción continúa aumentando y produce neumonitis focal y pleuritis. Si la caseificación es intensa, el centro de la lesión se licúa y se vacía en el bronquio asociado, para dejar una cavidad residual.

Los focos de infección en los ganglios linfáticos regionales producen alguna fibrosis y encapsulación, pero la curación suele ser menos completa que en la lesión parenquimatosa. *M. tuberculosis* viable puede persistir durante décadas dentro de esos focos. En la mayoría de los casos de ITB inicial, los ganglios linfáticos conservan su tamaño normal. Sin embargo, los ganglios linfáticos hiliares y paratraqueales, que aumentan significativamente de tamaño como parte de la reacción inflamatoria del huésped, pueden comprimir un bronquio regional (figs. 242.7 y 242.8). La obstrucción parcial del bronquio causada por compresión externa puede originar hiperinsuflación del segmento pulmonar distal. La obstrucción completa provoca atelectasia. Los ganglios caseosos inflamados se pueden unir a la pared bronquial y erosionarla, para provocar TB endobronquial o un tracto fistuloso. El material caseoso causa obstrucción completa del bronquio. La lesión resultante es una combinación de neumonitis y atelectasia y se ha denominado **lesión de colapso-consolidación o lesión segmentaria** (fig. 242.9).



**Fig. 242.7** Niño de 14 años de edad con tuberculosis primaria demostrada. Proyecciones frontal (A) y lateral (B) del tórax que muestran hiperinflación, prominente linfoadenopatía hilar izquierda y consolidación alveolar que afecta al segmento posterior del lóbulo superior izquierdo, así como al segmento superior del lóbulo inferior izquierdo. (De Hilton SVW, Edwards DK, editors: Practical pediatric radiology, ed 3, Philadelphia, 2003, Saunders, p. 334.)



**Fig. 242.8** Niño de 8 años de edad con historia de tos. La radiografía anteroposterior de tórax muestra linfoadenopatías hilar y paratraqueales derechas acusadas, con patología alveolar que afecta a los campos pulmonares derechos medio e inferior. Este también era un caso de tuberculosis primaria. (De Hilton SVW, Edwards DK, editors: Practical pediatric radiology, ed 3, Philadelphia, 2003, Saunders, p. 335.)



**Fig. 242.9** Linfoadenopatía hilar derecha y lesiones de colapso-consolidación de tuberculosis primaria en un niño de 4 años de edad.

Durante el desarrollo del complejo primario, los bacilos tuberculosos son transportados a la mayoría de los tejidos del cuerpo. Aunque la siembra de los órganos del sistema reticuloendotelial es habitual, las bacterias suelen proliferar en órganos con condiciones favorables al crecimiento de los gérmenes, como los vértices pulmonares, el encéfalo, los riñones y los huesos. Se produce **tuberculosis diseminada** si el número de bacilos circulantes es grande y la respuesta inmunitaria celular del huésped resulta inadecuada. Con frecuencia, el número de bacilos es pequeño y la diseminación conduce a la aparición de focos metastásicos, clínicamente inaparentes, en muchos órganos. Estos focos remotos suelen encapsularse, pero pueden constituir el origen de la **tuberculosis extrapulmonar** y de la **tuberculosis por reactivación pulmonar**.

El intervalo de tiempo entre la infección inicial y la TB clínicamente aparente es variable. La TB diseminada y la meníngea son manifestaciones tempranas, que muchas veces se producen a los 2-6 meses de la adquisición. La TB ganglionar o endobronquial clínicamente significativa suele aparecer al cabo de 3-9 meses. Las lesiones de los huesos y las articulaciones tardan varios años en desarrollarse, mientras que las lesiones renales se pueden poner de manifiesto décadas después de la infección. Las manifestaciones extrapulmonares son más comunes en los niños que en los adultos; se producen en el 25-35% de los niños con TB y en aproximadamente el 10% de los adultos inmunocompetentes.

La TB pulmonar que se presenta pasado más de 1 año después de la infección primaria suele deberse a la proliferación endógena de bacilos persistentes en lesiones parcialmente encapsuladas. Esta TB por reactivación es rara en niños, mientras que resulta habitual en adolescentes y adultos jóvenes. La forma más frecuente es un infiltrado o una cavidad en el vértice de los lóbulos superiores, donde son máximos la tensión de oxígeno y el flujo sanguíneo.

En las personas infectadas por VIH, el riesgo de diseminación de *M. tuberculosis* es muy elevado. La reinfección puede ocurrir también en personas con enfermedad por VIH avanzada o SIDA. En las personas inmunocompetentes, la respuesta a la infección inicial por *M. tuberculosis* suele proporcionar protección contra la reinfección cuando ocurre una nueva exposición. Sin embargo, se ha descrito reinfección exógena en adultos y niños sin compromiso inmunitario en áreas muy endémicas.

### Inmunidad

Los trastornos que producen efectos adversos sobre la inmunidad celular predisponen a la progresión de ITB a enfermedad tuberculosa. Entre los defectos genéticos específicos asociados con inmunidad celular deficiente en respuesta a las micobacterias se encuentran la deficiencia de receptor B1 de la interleucina (IL) 12 y las deficiencias completa y parcial de la cadena 1 del receptor de interferón γ (IFN-γ). La ITB se asocia con una respuesta de anticuerpos humorales, que desempeña un papel poco conocido en la defensa del huésped. Poco después de la infección, los bacilos tuberculosos se multiplican en los espacios alveolares libres y en los macrófagos alveolares inactivados. Los sulfátidos de la pared celular micobacteriana inhiben

la fusión del fagosoma y los lisosomas del macrófago, y permiten que los microorganismos escapen a la destrucción por las enzimas intracelulares. La **inmunidad mediada por células** se desarrolla 2-12 semanas después de la infección, junto con la hipersensibilidad tisular (fig. 242.10). Una vez que los bacilos entran en los macrófagos, los linfocitos que reconocen a los antígenos micobacterianos proliferan y segregan linfocinas y otros mediadores, que atraen a otros linfocitos y macrófagos hacia el área. Ciertas linfocinas activan los macrófagos y hacen que sinteticen concentraciones elevadas de enzimas líticas, con la consiguiente potenciación de su capacidad micobactericida. Un subconjunto definido de linfocitos reguladores, facilitadores y supresores modula la respuesta inmunitaria. El desarrollo de la inmunidad celular específica evita la progresión de la infección inicial en la mayoría de las personas.

Al parecer, los signos anatomopatológicos en la ITB inicial dependen del equilibrio entre la carga de antígenos micobacterianos, la inmunidad mediada por células, que potencia el efecto bactericida intracelular, y la hipersensibilidad tisular, que favorece la muerte extracelular. Cuando la carga de antígenos es pequeña y el grado de hipersensibilidad tisular alto, se inicia la formación de granulomas, por organización de linfocitos, macrófagos y fibroblastos. Cuando tanto la carga de antígeno como la hipersensibilidad son elevadas, la formación del granuloma es menos organizada. La necrosis tisular resulta incompleta, lo que da lugar a la formación de material caseoso. Cuando el grado de sensibilidad tisular es bajo, como sucede con frecuencia en los lactantes y las personas inmunodeprimidas, la reacción es difusa y la infección no se contiene bien, lo que conduce a diseminación y destrucción tisular local. El factor de necrosis tumoral (TNF) y otras citocinas liberadas por linfocitos específicos favorecen la destrucción celular y el daño tisular en las personas susceptibles.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

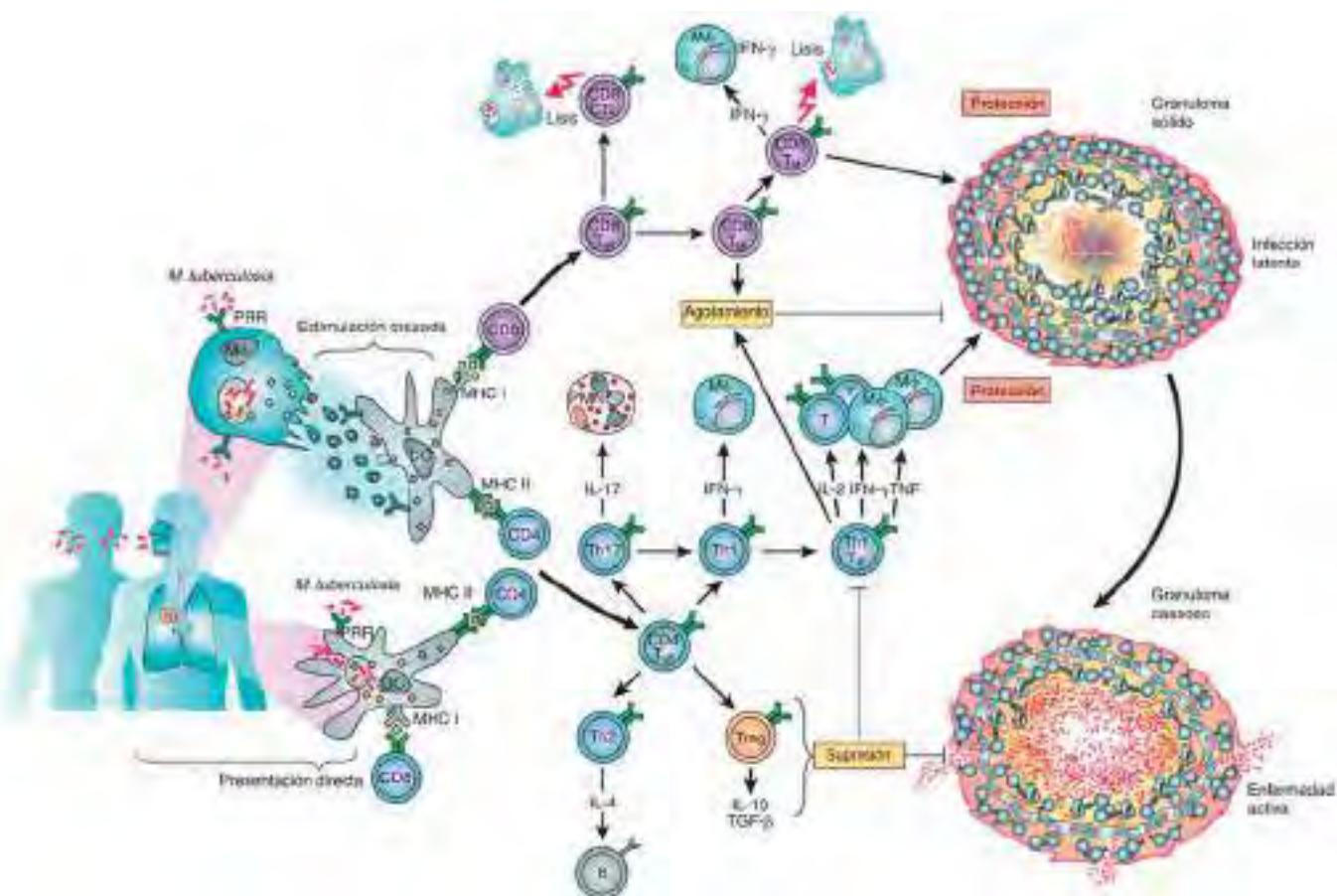
#### Enfermedad pulmonar primaria

El **complejo primario** comprende el foco parenquimatoso pulmonar y los ganglios linfáticos regionales. Alrededor del 70% de los focos pulmonares son subpleurales y es habitual la pleuresía localizada. La inflamación parenquimatosoa inicial no suele ser visible en la radiografía de tórax, pero se puede observar un infiltrado localizado inespecífico antes del desarrollo de hipersensibilidad tisular. Todos los segmentos lobares del pulmón experimentan igual riesgo de infección inicial. En el 25% de los casos existen dos o más focos primarios. El dato característico de la TB primaria en el pulmón es el tamaño relativamente grande de la linfoadenitis regional en comparación con el tamaño más o menos pequeño del foco pulmonar inicial (v. figs. 242.7 y 242.8). Conforme se desarrolla la hipersensibilidad retardada, los ganglios linfáticos hiliares continúan aumentando en algunos niños, sobre todo en lactantes, y comprimen el bronquio regional hasta obstruirlo. La secuencia usual es **linfoadenopatíailiar, hiperinsuflación focal** y después **atelectasia**. Las sombras radiográficas resultantes se han denominado **lesiones de colapso-consolidación o TB segmentaria** (v. fig. 242.9). En raras ocasiones, los nódulos caseosos inflamados se adhieren a la pared endobronquial, la erosionan y causan TB endobronquial o un tracto fistuloso. El material caseoso obstruye por completo el bronquio, lo que conduce a infiltrado extenso y colapso. El agrandamiento de los ganglios linfáticos subcarinales puede causar compresión del esófago y, en raras ocasiones, una fistula broncoesofágica.

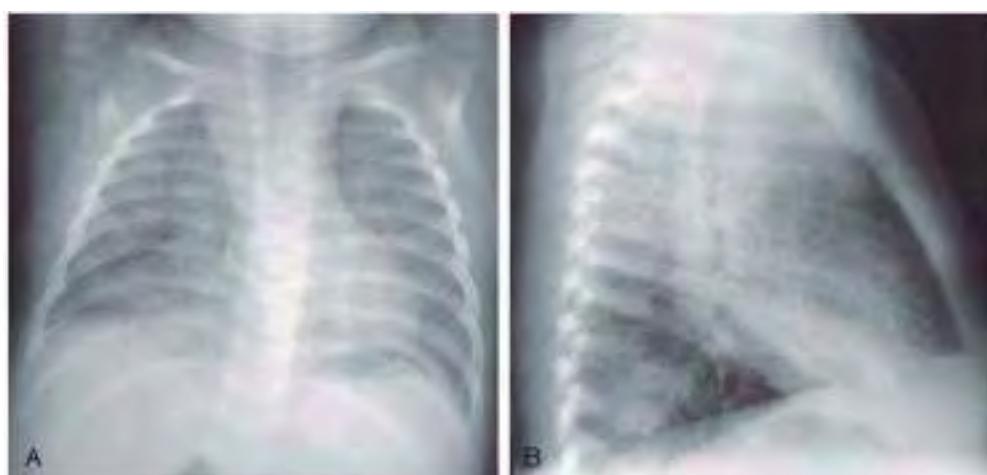
La mayoría de los casos de obstrucción bronquial tuberculosa en niños se resuelven por completo con el tratamiento adecuado. En ocasiones, existe calcificación residual del foco primario o de los ganglios linfáticos regionales, cuya aparición implica que la lesión ha estado presente durante al menos 6-12 meses. La curación del segmento se puede complicar con fibrosis o retracción asociada a bronquiectasia cilíndrica, aunque esta eventualidad es rara.

Los niños pueden presentar neumonía lobular sin un grado elevado de linfoadenopatíailiar. Si la infección primaria produce destrucción progresiva del tejido, la licuefacción del parénquima pulmonar puede conducir a la formación de una cavidad tuberculosa primaria de pared fina. En ocasiones, se producen bullas tuberculosas en los pulmones que, si se rompen, pueden dar lugar a un neumotórax. La erosión de un foco de TB del parénquima pulmonar dentro de un vaso linfático o sanguíneo puede derivar en la diseminación de los bacilos y en la radiografía de tórax se observará un patrón **miliar** con pequeños nódulos distribuidos uniformemente (fig. 242.11).

Los síntomas y los signos físicos de la TB pulmonar primaria en niños son sorprendentemente escasos si se considera la intensidad de los cambios radiográficos presentes. Cuando se lleva a cabo una detección de casos activos, hasta un 50% de los lactantes y los niños con TB pulmonar radiográficamente moderada o grave no presentan signos físicos. Es más



**Fig. 242.10** Visión de conjunto de la respuesta inmunitaria en la tuberculosis. El control de *Mycobacterium tuberculosis* es principalmente el resultado del eficaz trabajo en equipo entre las poblaciones de las células T y los macrófagos ( $M\phi$ ). *M. tuberculosis* sobrevive dentro de los macrófagos y las células dendríticas (DC) en el interior del compartimento fagosómico. Los productos génicos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II están cargados con péptidos micobacterianos que son presentados a las células T CD4. La estimulación de las células T CD8 requiere la carga de las moléculas del MHC I con péptidos micobacterianos en el citosol, ya sea por salida de los antígenos micobacterianos dentro del citosol o por estimulación cruzada, mediante la cual los macrófagos liberan cuerpos apoptóticos que son portadores de péptidos micobacterianos. Las DC captan estas vesículas y se presentan los péptidos. Las células CD4 T colaboradoras (Th) se polarizan en diferentes subpoblaciones. Las DC y los macrófagos expresan receptores de reconocimiento de patrones (PRR), los cuales reconocen los patrones moleculares en los patógenos. Las células Th1 producen interleucina (IL) 2 por activación de las células T, interferón γ (IFN-γ) o factor de necrosis tumoral (TNF) mediante activación de los macrófagos. Las células Th17, que activan a los granulocitos polimorfonucleares (PMN), contribuyen a la formación temprana de inmunidad protectora en el pulmón después de la vacunación. Las células Th2 y las células T reguladoras (Treg) contrarregulan la protección mediada por las células Th1 a través de la IL-4, el factor de crecimiento transformante β (TGF-β) o la IL-10. Las células T CD8 producen IFN-γ y TNF, que activan a los macrófagos. Estas células también actúan como linfocitos T citolíticos (CTL) mediante la secreción de perforina y granulisina, que lisán las células del huésped y atacan de forma directa a *M. tuberculosis*. Estas células T efectoras ( $T_{eff}$ ) son sucedidas por las células T memoria ( $T_M$ ). Las células  $T_M$  producen múltiples citocinas, sobre todo IL-2, IFN-γ y TNF. Durante la inclusión activa en el granuloma sólido, *M. tuberculosis* cae en un estado de latencia y se hace inmune al ataque. El agotamiento de las células T está mediado por las interacciones entre las células T y las DC a través de miembros del sistema 1 de muerte programada. Las células Treg secretan IL-10 y TGF-β, que suprimen a Th1. Este proceso permite la resolución de *M. tuberculosis*, lo que lleva a la caseificación del granuloma y a la enfermedad activa. B, célula B. (De Kaufman SHE, Hussey G, Lambert PH: New vaccines for tuberculosis. Lancet 375:2110-2118, 2010.)



**Fig. 242.11** Radiografías anteroposterior (A) y lateral (B) del tórax de un lactante con tuberculosis miliar. La madre del niño había incumplido dos veces el tratamiento de tuberculosis pulmonar en los 3 años siguientes al nacimiento de este niño.

probable que los signos y los síntomas aparezcan en los lactantes. Los síntomas más frecuentes son tos no productiva y disnea leve. Los síntomas sistémicos, como fiebre, sudores nocturnos, anorexia y disminución de la actividad son menos frecuentes. Algunos lactantes presentan dificultad para aumentar el peso o desarrollan un verdadero síndrome de retraso del crecimiento, que muchas veces no mejora de forma significativa hasta después de varios meses con tratamiento eficaz. Los signos pulmonares son todavía menos habituales. Algunos lactantes y niños pequeños con obstrucción bronquial presentan sibilancias localizadas o disminución de los sonidos respiratorios, que se pueden acompañar de taquipnea o, en raras ocasiones, dificultad respiratoria. Esos síntomas y signos pulmonares en ocasiones se alivian con antibióticos, lo que sugiere superinfección bacteriana.

### Enfermedad pulmonar primaria progresiva

Se produce una complicación de la TB infantil, rara, pero grave, cuando el foco primario aumenta de forma progresiva y forma un centro caseoso grande. La licuefacción puede originar la formación de una cavidad primaria asociada con un número elevado de bacilos tuberculosos. Dicho foco puede desprender restos necróticos en el bronquio adyacente, con la consiguiente diseminación intrapulmonar. En los niños con enfermedad localmente progresiva es frecuente la aparición de signos y síntomas significativos, como fiebre alta, tos intensa con producción de esputos, pérdida de peso y sudores nocturnos. Los signos físicos comprenden disminución de los sonidos respiratorios, estertores y matidez o egofonía sobre la cavidad. Con un tratamiento adecuado, el pronóstico de recuperación completa es excelente.

### Tuberculosis por reactivación

En adultos, la TB pulmonar se suele deber a la reactivación endógena de un foco infeccioso formado previamente en algún lugar del organismo. Esta forma de TB es rara en la infancia, pero puede producirse durante la adolescencia. Los niños con ITB curada adquirida cuando tenían menos de 2 años rara vez presentan enfermedad pulmonar crónica por reactivación, que es más habitual en aquellos que adquieren la infección inicial cuando tienen más de 7 años de edad. Las localizaciones pulmonares más frecuentes son el foco parenquimatoso original, los ganglios linfáticos o las diseminaciones apicales (**focos de Simon**) establecidas durante la fase hematogena de la infección precoz. Esta forma de enfermedad tuberculosa suele permanecer localizada en los pulmones, porque la respuesta inmunitaria ya establecida impide la mayor diseminación extrapulmonar. Las radiografías suelen mostrar infiltrados extensos o cavidades de paredes gruesas en los lóbulos superiores.

Los niños mayores y los adolescentes con TB por reactivación experimentan fiebre, anorexia, malestar general, sudoración nocturna, tos productiva, hemoptisis y dolor torácico con más frecuencia que aquellos con TB pulmonar primaria. Sin embargo, los hallazgos de la exploración física suelen ser menores o ausentes, incluso en presencia de cavidades o infiltrados grandes. La mayoría de los signos y los síntomas mejoran al cabo de varias semanas con tratamiento eficaz, aunque es posible que la tos persista durante meses. Esta forma de TB puede ser muy contagiosa si existen expectoración significativa y tos. El pronóstico de recuperación completa es excelente con un tratamiento adecuado.

### Derrame pleural

Los derrames pleurales tuberculosos, que pueden ser locales o generalizados, proceden de la descarga de bacilos en el espacio pleural desde un foco pulmonar subpleural o un ganglio linfático caseificado. El derrame pleural local asintomático es tan frecuente en la TB primaria que se considera parte del complejo primario. Los derrames mayores y clínicamente significativos se producen entre meses y años después de la infección primaria. El derrame pleural tuberculoso es infrecuente en niños menores de 6 años y raro en niños menores de 2 años. Los derrames suelen ser unilaterales, aunque a veces se presentan de forma bilateral. Casi nunca se asocian con una lesión pulmonar segmentaria y son poco habituales en la TB diseminada. Muchas veces, la anomalía radiográfica es más extensa de lo que sugieren los síntomas y los signos físicos (fig. 242.12).

El comienzo clínico de la pleuresia tuberculosa suele ser súbito y se caracteriza por fiebre baja o alta, disnea, dolor torácico con la inspiración profunda y disminución del murmullo vesicular. La fiebre y los demás síntomas pueden durar varias semanas después de comenzar el tratamiento antituberculoso. La PCT solo resulta positiva en el 70-80% de los casos. El pronóstico es excelente, pero la resolución radiográfica con frecuencia tarda meses. La escoliosis es una complicación rara de los derrames de evolución prolongada.



Fig. 242.12 Tuberculosis pleural en una chica de 16 años.

Es importante analizar el líquido pleural y la pleura para establecer el diagnóstico de **pleuresia** tuberculosa. El primero suele ser amarillento y solo rara vez está manchado de sangre. La densidad suele ser de 1,012-1,025, la concentración de proteínas es de 2-4 g/dl y la de glucosa puede ser baja, aunque por lo general permanece en los límites normales-inferiores (20-40 mg/dl). En los casos típicos existen entre varios cientos y varios miles de leucocitos por microlitro, con predominio inicial de leucocitos polimorfonucleares (PMN), seguido después por un porcentaje elevado de linfocitos. Las extensiones con tinción para bacilos ácido-alcohol resistentes del líquido pleural rara vez son positivas. Los cultivos del líquido son positivos en menos del 30% de los casos. La medición de los niveles de adenosina desaminasa (ADA) puede mejorar el diagnóstico de la TB pleural. Es probable que la biopsia de la membrana pleural dé lugar a una tinción o un cultivo positivo para bacilos ácido-alcohol resistentes, y se puede demostrar la formación de granulomas.

### Enfermedad pericárdica

La forma más frecuente de TB cardiaca es la **pericarditis**. Esta localización es rara y ocurre en el 0,5-4% de los casos de TB infantil. La pericarditis suele producirse por invasión directa o drenaje linfático desde los ganglios linfáticos subcarinales. Los síntomas de presentación son inespecíficos y pueden comprender febrícula, malestar general y pérdida de peso. En niños, el dolor torácico es inusual. Pueden existir roce de fricción pericárdico o tonos cardíacos apagados con pulso paradójico. El líquido pericárdico suele ser serofibrinoso o hemorrágico. La extensión con tinción para bacilos ácido-alcohol resistentes del líquido rara vez muestra el microorganismo, pero los cultivos son positivos en el 30-70% de los casos. Los niveles de ADA están elevados en la pericarditis por TB. El cultivo de muestras de biopsia pericárdica puede ser aún más fructífero y con frecuencia la presencia de granulomas sugiere el diagnóstico. En caso de pericarditis constrictiva puede ser necesario realizar una pericardiectomía parcial o completa.

### Enfermedad linfohematógena (diseminada)

Los bacilos tuberculosos se diseminan hasta lugares distantes (entre ellos, el hígado, el bazo, la piel y los vértices pulmonares) en todos los casos de ITB. La diseminación linfohematógena suele ser asintomática. En ocasiones, algunos pacientes experimentan TB hematogena prolongada a causa de la liberación intermitente de bacilos tuberculosos cuando un foco caseoso erosiona la pared de un vaso sanguíneo en el pulmón. El cuadro clínico posterior a la diseminación linfohematógena depende de la carga de los microorganismos liberados del foco primario a localizaciones distantes y de la idoneidad de la respuesta inmunitaria del huésped. Aunque el cuadro clínico puede ser agudo, con más frecuencia es indolente y prolongado, con picos de fiebre que acompañan a la liberación del microorganismo en

el torrente sanguíneo. Es habitual la afectación de varios órganos, lo que da lugar a hepatomegalia, esplenomegalia, linfoadenitis de los ganglios superficiales o profundos y aparición de tuberculides papulonecroticas en la piel. También se pueden ver afectados los huesos y las articulaciones o los riñones. La meningitis aparece en etapas tardías de la enfermedad. La afectación pulmonar precoz es sorprendentemente leve, pero se vuelve difusa en caso de infección prolongada.

La forma clínicamente más significativa de TB diseminada es la enfermedad miliar, que ocurre cuando un número masivo de bacilos se liberan hacia el torrente sanguíneo y afectan al menos a dos órganos. La **tuberculosis miliar** suele complicar la infección primaria y se produce 2-6 meses después de la infección inicial. Aunque esta forma de enfermedad es más frecuente en lactantes y niños pequeños, también se encuentra en adolescentes y adultos mayores, y se debe a la rotura de una lesión pulmonar primaria hasta entonces cicatrizada. Las manifestaciones clínicas de la TB miliar son proteicas y dependen del número de microorganismos diseminados y de los lugares donde se alojan. Las lesiones son con frecuencia más grandes y numerosas en los pulmones, el bazo, el hígado y la médula ósea que en otros órganos. Puesto que esta forma de TB es más habitual en lactantes y pacientes desnutridos o inmunodeprimidos, se considera probable que la falta de competencia del sistema inmunitario del huésped también desempeña un papel en la patogenia.

El comienzo de la TB miliar rara vez es explosivo y el paciente puede presentar un cuadro grave en pocos días. Sin embargo, la mayoría de las veces el comienzo es insidioso, con signos sistémicos precoces, como anorexia, pérdida de peso y fiebre baja. En este periodo no suele haber signos físicos anormales. En alrededor del 50% de los casos, al cabo de varias semanas se desarrollan linfoadenopatías generalizadas y hepatosplenomegalia, momento en el que puede aumentar la fiebre, aunque la radiografía de tórax suele ser normal y no hay síntomas respiratorios o estos son poco intensos. Al cabo de varias semanas más, los pulmones pueden aparecer llenos de tubérculos y el paciente muestra disnea, tos, estertores o sibilancias. Cuando se ven por primera vez en la radiografía de tórax (v. fig. 242.11), las lesiones de la TB miliar suelen ser menores de 2-3 mm de diámetro y confluyen para formar otras más grandes y, a veces, producen infiltración extensa. Cuando la enfermedad pulmonar progresiona, un síndrome de bloqueo alveolar puede originar dificultad respiratoria franca, hipoxia y neumotórax o neumomediastino. En el 20-40% de los pacientes con enfermedad avanzada se encuentran signos o síntomas de meningitis o peritonitis. La cefalea crónica o recurrente en un paciente con TB miliar suele indicar meningitis, mientras que el comienzo de dolor o hipersensibilidad en el abdomen es un signo de peritonitis tuberculosa. Las **lesiones cutáneas** comprenden tuberculides papulonecroticas, nódulos o púrpura. Los tubérculos coroideos ocurren en el 13-87% de los pacientes y son muy específicos del diagnóstico de TB miliar. Por desgracia, la PCT es negativa en hasta el 40% de los pacientes con TB diseminada.

El diagnóstico de TB diseminada puede ser difícil y requiere un índice elevado de sospecha por parte del clínico. Muchas veces, el paciente se presenta con fiebre de origen desconocido. La sensibilidad de los cultivos precoces de esputo o aspirado gástrico es baja. La biopsia del hígado o la médula ósea, con análisis bacteriológicos e histológicos adecuados, suele proporcionar un diagnóstico precoz. El indicio más importante suele ser la existencia de antecedentes de contacto reciente con un adulto con diagnóstico de TB contagiosa.

La resolución de la TB miliar es lenta, incluso con tratamiento adecuado. La fiebre suele disminuir tras 2-3 semanas con quimioterapia, aunque es probable que las anomalías radiográficas torácicas no desaparezcan hasta después de muchos meses. En ocasiones, con la administración de corticoides se acelera el alivio sintomático, sobre todo en los casos con bloqueo de vías respiratorias, peritonitis o meningitis. Con un diagnóstico precoz y la quimioterapia adecuada, el pronóstico es excelente.

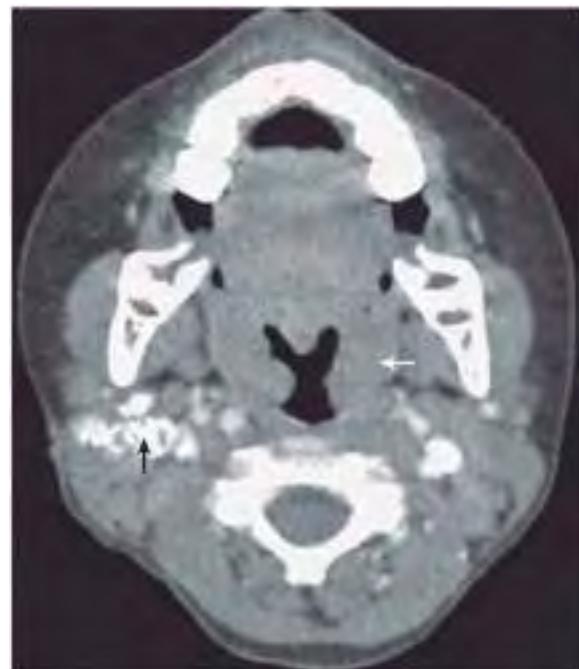
### Enfermedad del tracto respiratorio superior

La TB del tracto respiratorio superior es rara en los países desarrollados, aunque todavía persiste en los subdesarrollados. Los niños con TB laríngea presentan tos similar a la del crup, molestias faríngeas, ronquera y disfagia. La mayoría de ellos sufren enfermedad pulmonar extensa de los lóbulos superiores, aunque en ocasiones presentan el trastorno laríngeo primario con radiografía torácica normal. La TB del oído medio se debe a la aspiración de secreciones pulmonares infectadas al interior del mismo o a diseminación hematogena en niños mayores. Los signos y los síntomas más frecuentes consisten en otorrea unilateral indolora, acúfenos, hipoacusia, parálisis facial y perforación timpánica, y en ocasiones se puede producir aumento de tamaño de los ganglios linfáticos de las cadenas preauricular

o cervical anterior. El diagnóstico es difícil, puesto que las tinciones y los cultivos de líquido ótico suelen resultar negativos y la histología del tejido afectado suele mostrar inflamación aguda y crónica inespecífica sin formación de granulomas.

### Enfermedad ganglionar

La TB de los ganglios linfáticos superficiales, conocida frecuentemente como **escrófula**, es la forma más habitual de TB extrapulmonar en niños (figs. 242.13 a 242.15). Históricamente, la escrófula solía deberse a la ingesta de leche de vaca no pasteurizada cargada con *M. bovis*. En la actualidad, los casos se producen 6-9 meses después de la infección inicial por *M. tuberculosis*, aunque algunos casos aparecen años más tarde. Existe afectación de los ganglios amigdalinos, cervicales anteriores, submandibulares y supraclaviculares, secundaria a la extensión de una lesión primaria de los campos pulmonares superiores o del abdomen. La infección de los ganglios de las regiones inguinales, epitrocleares o axilares se debe a linfoadenitis regional asociada con TB de la piel o del sistema esquelético.



**Fig. 242.13** Escrófula. TC axial del cuello de un niño de 8 años de edad que muestra una linfoadenopatía cervical derecha calcificada (flecha negra) con inflamación amigdalina (flecha blanca). (De Lighter J, Rigaud M: Diagnosing childhood tuberculosis: traditional and innovative modalities, Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 39:55-88, 2009.)



**Fig. 242.14** Escrófula. **A**, lesión ulcerativa de 3,2 × 2,1 cm con bordes mal delimitados y base necrótica con induración circundante. **B**, bacilos ácido-alcohol resistentes. (De Sharawat IK: Scrofula, J Pediatr 189:236, 2017.)



**Fig. 242.15** Escrófula. Linfoadenitis tuberculosa con fistula en un niño de 4 años asociada a escrofuloderma (flechas). (De Pereira C, Cascais M, Felix M, Salgado M: Scrofula in a child, J Pediatr 189:235, 2017.)

El aumento de tamaño de los ganglios se suele producir de forma gradual en las etapas tempranas de la enfermedad ganglionar. Son firmes, pero no duros, pequeños e indoloros. Muchas veces se notan fijos al tejido subyacente o suprayacente. La enfermedad suele ser **unilateral**, pero cabe la posibilidad de afectación bilateral, debido a los patrones de drenaje cruzado de los vasos linfáticos en el tórax y la región inferior del cuello. Conforme progresa la infección, afecta a varios ganglios, lo que da lugar a una masa de ganglios adheridos. No suele haber signos y síntomas sistémicos, aparte de la febrícula. La PCT suele ser positiva, pero la radiografía de tórax resulta normal en el 70% de los casos. El comienzo de la enfermedad es en ocasiones más agudo, con un agrandamiento rápido, hipersensibilidad y fluctuación de los ganglios linfáticos y con fiebre elevada. La presentación inicial rara vez consiste en una masa fluctuante sobre una zona con celulitis o cambios de la coloración cutánea.

La TB ganglionar se puede resolver sin tratamiento, pero la mayoría de las veces progresará a caseificación y necrosis. La cápsula del nódulo se rompe y la infección se extiende a los ganglios adyacentes, lo que suele conducir a formación de tractos sinusales de drenaje, que pueden requerir eliminación quirúrgica. Por lo general, la **linfoadenitis tuberculosa** puede diagnosticarse mediante aspiración con aguja fina (AAF) del ganglio y responde bien al tratamiento antituberculoso, aunque los ganglios linfáticos no recuperan el tamaño normal hasta que transcurren meses o incluso años. La extirpación quirúrgica no siempre es necesaria y debe combinarse con la medicación antituberculosa, puesto que la enfermedad de los ganglios linfáticos solo representa una parte de la infección sistémica.

El diagnóstico definitivo de adenitis tuberculosa suele requerir confirmación histológica o bacteriológica, que se obtiene mejor mediante AAF para cultivo, tinción y estudio histológico. Si la AAF resulta infructuosa para establecer el diagnóstico, entonces está indicada la biopsia por escisión del ganglio afectado. El cultivo del tejido ganglionar solo revela microorganismos en alrededor del 50% de los casos. Otros muchos procesos pueden confundirse con adenitis tuberculosa, como infección por **micobacterias no tuberculosas (MBNT)**, enfermedad por arañazo de gato (*Bartonella henselae*), tularemia, brucelosis, toxoplasmosis, infección piógena o causas no infecciosas, como tumores, quistes de la hendidura branquial e hidroma quístico. El problema más frecuente radica en diferenciar entre infección por *M. tuberculosis* y linfoadenitis causada por MBNT en áreas geográficas donde las MBNT son frecuentes. Ambos trastornos se suelen asociar con radiografía de tórax normal y PCT positiva. Un indicio importante para el diagnóstico de adenitis tuberculosa es el enlace epidemiológico con un adulto con diagnóstico de TB contagiosa. En zonas geográficas donde ambas enfermedades son habituales, puede requerirse el cultivo del tejido afectado para establecer la causa exacta de la enfermedad.

### Enfermedad del sistema nervioso central

La TB del sistema nervioso central (SNC) es la complicación más seria en niños y provoca la muerte si no se administra un tratamiento rápido y adecuado. La **meningitis tuberculosa** se suele deber a la formación de una lesión caseosa metastásica en la corteza cerebral o en las meninges

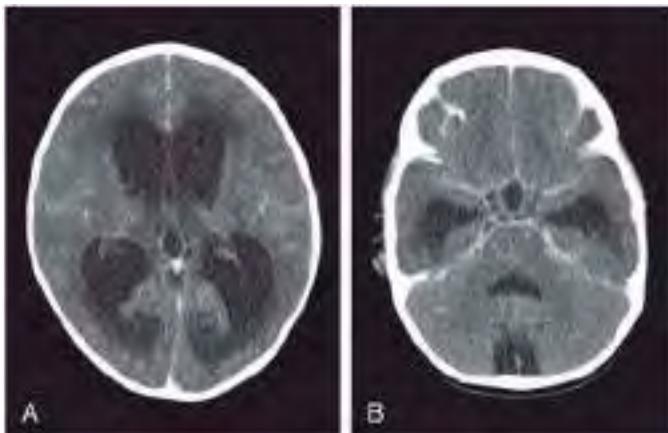
durante la fase de diseminación linfohematogena de la infección primaria. La lesión inicial aumenta de tamaño y descarga un pequeño número de bacilos tuberculosos en el espacio subaracnoidal. El exudado gelatinoso resultante infilitra los vasos sanguíneos corticomenígeos y produce inflamación, obstrucción y el consiguiente infarto de la corteza cerebral. El tronco del encéfalo suele ser el sitio de mayor afectación, lo que explica la frecuente disfunción asociada de los pares craneales III, VI y VII. El exudado también interfiere en el flujo normal del líquido cefalorraquídeo (LCR) hacia y desde el sistema ventricular a nivel de las cisternas basilares, lo que conduce a hidrocefalia comunicante. La combinación de vasculitis, infarto, edema cerebral e hidrocefalia origina lesiones graves, que pueden ocurrir de forma gradual o con rapidez. Las anomalías profundas que se producen en el metabolismo electrolítico por pérdida de sal o a causa del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) también contribuyen a la fisiopatología de la meningitis tuberculosa.

La meningitis tuberculosa complica alrededor del 0,3% de las ITB no tratadas en niños. Suele producirse entre los 6 meses y los 4 años, aunque en ocasiones ocurre muchos años después de la infección primaria al romperse uno o más tubérculos subependimarios y descargar bacilos tuberculosos en el espacio subaracnoidal. La progresión clínica de la meningitis tuberculosa puede ser rápida o gradual. El primer caso es más frecuente en lactantes y niños pequeños, que pueden experimentar síntomas durante solo varios días antes del comienzo de la hidrocefalia aguda, las convulsiones y el edema cerebral. Lo más habitual es que los signos y los síntomas progresen con lentitud durante semanas y se dividen en tres fases.

La **primera fase**, que en los casos típicos dura 1-2 semanas, se caracteriza por síntomas inespecíficos como fiebre, cefalea, irritabilidad, somnolencia y malestar general. No hay signos neurológicos focales, aunque los lactantes pueden experimentar estancamiento o retroceso de las marcas del desarrollo. La **segunda fase** suele comenzar de modo más brusco. Las manifestaciones más frecuentes comprenden letargo, rigidez de la nuca, convulsiones, positividad de los signos de Kernig y Brudzinski, hipertonía, vómitos, parálisis de pares craneales y otros signos neurológicos focales. La enfermedad clínica acelerada suele guardar relación con el desarrollo de hidrocefalia, hipertensión intracranal y vasculitis. Algunos niños no muestran signos de irritación meníngea, aunque sí de encefalitis, como desorientación, trastornos del movimiento o alteración del habla. La **tercera fase** está marcada por coma, hemiplejia o paraplejia, hipertensión, postura de descerebración, deterioro de los signos vitales y, en último término, muerte.

El pronóstico de la meningitis tuberculosa está estrechamente relacionado con la fase clínica de la enfermedad en el momento de iniciar el tratamiento. La mayoría de los pacientes en la primera fase tienen una evolución excelente, mientras que la mayor parte de los pacientes en la tercera fase que sobreviven sufren secuelas permanentes; entre ellas, ceguera, sordera, paraplejia, diabetes insípida o retraso mental. El pronóstico de los lactantes jóvenes es en general peor que el de los niños de mayor edad. *Es obligatorio el tratamiento antituberculoso en cualquier niño con meningitis basilar e hidrocefalia, parálisis de pares craneales o ictus sin otra etiología aparente.* Muchas veces, la clave para establecer el diagnóstico correcto es la identificación de un adulto que sufre TB contagiosa en contacto con el niño. Debido al corto periodo de incubación de la meningitis tuberculosa, aún no se ha diagnosticado en muchos casos la enfermedad en el adulto.

Al principio de su curso, el diagnóstico de esta enfermedad puede ser difícil y requiere un grado alto de sospecha por parte del clínico. La PCT es negativa en hasta el 50% de los casos y la radiografía de tórax es normal en el 20-50% de los niños afectados. La prueba de laboratorio más importante para diagnosticar meningitis tuberculosa es el análisis y el cultivo del líquido cefalorraquídeo obtenido mediante punción lumbar. El número de leucocitos en el LCR suele ser de 10-500 células/ $\mu\text{l}$ . Al principio se pueden encontrar leucocitos PMN, pero en la mayoría de los casos predominan los linfocitos. La concentración de glucosa en el LCR es típicamente inferior a 40 mg/dl y rara vez menor de 20 mg/dl. Hay un aumento de la concentración de proteínas, que puede ser extremadamente elevada (400-5.000 mg/dl), por hidrocefalia y bloqueo espinal. Aunque el LCR lumbar es macroscópicamente anómalo, el análisis del LCR ventricular puede revelar niveles químicos y recuento de células normales, debido a que ese líquido se obtiene desde un sitio proximal a la inflamación y la obstrucción. Al inicio de la primera fase, el LCR puede parecerse al de la meningitis aséptica viral y tarda varias semanas en alcanzar perfiles más graves. El éxito del examen microscópico del LCR con tinción para bacilos ácido-alcohol resistentes y del cultivo para micobacterias guarda relación directa con el volumen de la muestra de LCR. No es probable que el análisis o el cultivo de pequeñas cantidades de LCR demuestren la presencia de *M. tuberculosis*. Cuando se pueden obtener 5-10 ml de LCR lumbar, la tinción ácido-alcohol resistente del sedimento es positiva en hasta el 30%



**Fig. 242.16** Meningitis tuberculosa en un niño. A y B, TC poscontraste que muestra un realce intenso en la cisterna supraselar, la cisterna sylviana y la cisterna prepontina. Se observa dilatación del sistema ventricular, coherente con hidrocefalia asociada. (De Lerner A, Rajamohan A, Shiroishi MS, et al: *Cerebral infections and inflammation*. En Haaga JR, Boll DT, editors: CT and MRI of the whole body, ed 6, Philadelphia, 2017, Elsevier, Fig 10-20.)

de los casos y el cultivo lo es en el 50-70% de los casos. La prueba de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del LCR y los niveles de ADA pueden mejorar el diagnóstico. Los cultivos de otros líquidos orgánicos pueden contribuir a la confirmación del diagnóstico.

Los estudios radiográficos pueden ayudar en el diagnóstico de la meningitis tuberculosa. Durante las primeras fases de la enfermedad es posible que la TC y la RM del encéfalo de pacientes con meningitis tuberculosa sean normales. A medida que la enfermedad progresara, el refuerzo basal y la hidrocefalia comunicante con signos de edema cerebral o isquemia focal precoz son los hallazgos más frecuentes (fig. 242.16). Algunos niños pequeños con meningitis tuberculosa tienen uno o varios tuberculomas clínicamente silenciosos, que la mayoría de las veces se localizan en la corteza cerebral o en el tálamo.

Otra manifestación de la TB del SNC es el **tuberculoma**, una masa de tipo tumoral producida por agregación de los tubérculos caseosos que suele manifestarse clínicamente como un tumor encefálico. Los tuberculomas son responsables de hasta el 30% de los tumores encefálicos en algunas áreas del mundo, pero resultan raros en Norteamérica. En adultos suelen tener una localización supratentorial y en niños infratentorial, en la base del encéfalo, cerca del cerebelo (fig. 242.17). Las lesiones suelen ser únicas, aunque a veces se encuentran varias. Los síntomas más frecuentes consisten en cefalea, fiebre, hallazgos neurológicos focales y convulsiones. Por lo general, la PCT es positiva, pero la radiografía de tórax suele ser normal. A veces es necesario realizar la escisión quirúrgica para diferenciar entre tuberculoma y otras masas encefálicas. Sin embargo, la extirpación quirúrgica no es necesaria, ya que la mayoría de los tuberculomas se resuelven con tratamiento médico. Durante las primeras semanas o en el período postoperatorio inmediato se suelen administrar corticoides para disminuir el edema cerebral. En la TC o la RM del encéfalo, los tuberculomas suelen aparecer como lesiones bien delimitadas, rodeadas por una cantidad significativa de edema. El refuerzo por el medio de contraste es con frecuencia impresionante y puede dar a la lesión un aspecto con forma de anillo. Desde la introducción de la TC, se ha reconocido el desarrollo paradójico de tuberculomas en pacientes con meningitis tuberculosa en tratamiento con quimioterapia, en último término ineficaz. La causa y la naturaleza de estos tuberculomas se conocen mal, pero se sabe que no representan fracasos del tratamiento antimicrobiano. Esta posibilidad se debe considerar siempre que el estado de un niño con meningitis tuberculosa se deteriore o aparezcan signos neurológicos focales mientras está recibiendo tratamiento. Los corticoides contribuyen al alivio de los signos y los síntomas, en ocasiones intensos. Estas lesiones pueden persistir durante meses o años.

#### Enfermedad cutánea

La TB cutánea es rara en Estados Unidos, pero tiene una distribución mundial y representa el 1-2% de los casos de TB (v. cap. 685).

#### Enfermedad ósea y articular

La infección tuberculosa de los huesos y las articulaciones es más frecuente en las vértebras. La manifestación clínica de la **espondilitis tuberculosa** es



**Fig. 242.17** Resonancia magnética del cerebro de un niño de 3 años de edad que muestra múltiples tuberculomas protuberanciales.



**Fig. 242.18** Tuberculosis de la columna vertebral en un niño pequeño. (De Feder Jr HM, Rigos L, Teti K: *Pott's disease in a Connecticut toddler*, Lancet 388:504–505, 2016.)

la progresión hasta la **enfermedad de Pott**, en la que la destrucción de los cuerpos vertebrales conduce a cifosis con deformidad en forma de joroba (fig. 242.18) (v. cap. 699.4). La **tuberculosis esquelética** representa una complicación tardía de la enfermedad y se ha convertido en una entidad rara desde la introducción de fármacos antituberculosos eficaces, pero es más frecuente en niños que en adultos. Las lesiones óseas tuberculosas pueden recordar a las infecciones piogénicas y micóticas, o a los tumores óseos. Es posible la **afectación ósea multifocal**. La biopsia ósea resulta esencial para confirmar el diagnóstico. Por lo general, no se requiere una intervención quirúrgica para obtener la curación, y el pronóstico es excelente con un tratamiento médico adecuado. También se puede observar una artritis poliarticular estéril (de articulaciones grandes) en pacientes con TB activa en otro sitio.

#### Enfermedad abdominal y gastrointestinal

La TB de la cavidad oral o de la faringe es muy inusual. La lesión más frecuente es una úlcera indolora en la mucosa, el paladar o las amígdalas, con adenopatías regionales. Rara vez se ha descrito TB de la glándula parótida en países endémicos. La afectación esofágica es poco frecuente en niños, pero se puede asociar con una fistula traqueoesofágica en lactantes. Estas formas de TB suelen estar relacionadas con enfermedad pulmonar extensa y deglución de secreciones respiratorias infecciosas. Cuando no hay

enfermedad pulmonar, se producen por extensión desde ganglios linfáticos mediastínicos o peritoneales.

La **peritonitis tuberculosa**, más frecuente en hombres jóvenes, es poco habitual en adolescentes y aún más rara en niños. La forma generalizada se puede deber a diseminación hematogena subclínica o miliar y la localizada está causada por extensión directa desde un ganglio linfático abdominal, un foco intestinal o lesiones tuberculosas genitourinarias. Rara vez, los ganglios linfáticos, el epíplón y el peritoneo se apelmazan, y es posible palparlos como una masa indolora, irregular y pastosa. Las manifestaciones típicas comprenden dolor o hipersensibilidad abdominal, ascitis, anorexia y fiebre baja. La PCT suele ser positiva. El diagnóstico se puede confirmar mediante paracentesis, con tinciones y cultivos adecuados, pero este procedimiento se debe realizar con cuidado extremo, para evitar la punción de un asa intestinal adherida al epíplón.

La **enteritis tuberculosa** se debe a la diseminación hematogena o la deglución de bacilos tuberculosos procedentes de los pulmones del propio paciente. El yeyuno y el ileon, cerca de las placas de Peyer, y el apéndice son los puntos afectados con más frecuencia. Las lesiones típicas consisten en úlceras superficiales que causan dolor, diarrea o estreñimiento, pérdida de peso y febrícula. La adenitis mesentérica suele complicar el cuadro. Las adenopatías pueden causar obstrucción intestinal o erosionar el epíplón para provocar una peritonitis generalizada. La presentación clínica de la enteritis tuberculosa es inespecífica y similar a otras infecciones y trastornos causantes de diarrea. La enfermedad se debe sospechar en cualquier niño con molestias GI crónicas y PCT o IGRA positivos. Para confirmar el diagnóstico suelen ser necesarios la biopsia con tinción para bacilos ácido-alcohol resistentes y el cultivo de las lesiones.

### Enfermedad genitourinaria

La **tuberculosis renal** es rara en niños debido a que tiene un periodo de incubación mínimo de varios años. Los bacilos tuberculosos suelen alcanzar el riñón durante la diseminación linfohematógena. Con frecuencia se recuperan microorganismos en la orina de pacientes con TB miliar y, en algunos casos, con TB pulmonar, sin que exista enfermedad renal parenquimatosa. En la TB renal verdadera se desarrollan pequeños focos caseosos dentro del parénquima renal, que liberan *M. tuberculosis* hacia los túbulos. Se forma una gran masa cerca de la corteza renal, que descarga bacterias a través de una fistula dentro de la pelvis renal. La infección se extiende después localmente a los uréteres, la próstata o los epidídimos. La TB renal suele ser clínicamente silente en sus estadios tempranos, solo caracterizada por piuria estéril y hematuria microscópica. A medida que progresa la enfermedad aparecen disuria, dolor en los flancos o el abdomen y hematuria macroscópica. En muchos casos se produce superinfección por otras bacterias y puede retrasarse el reconocimiento de la TB subyacente. La enfermedad se puede complicar con hidronefrosis o estenosis ureteral. Los cultivos de orina para *M. tuberculosis* son positivos en un 80-90% de los casos, y la tinción ácido-alcohol resistente del sedimento de grandes volúmenes de orina es positiva en el 50-70% de los pacientes. La PCT resulta negativa en hasta el 20% de los pacientes. La urografía o una TC suelen revelar lesiones de masa, dilatación de los uréteres proximales, varios pequeños defectos de llenado e hidronefrosis, si existe estenosis ureteral. La mayoría de las veces la enfermedad es unilateral.

La **tuberculosis del tracto genital** es infrecuente en chicos y chicas pre-púberes. Esta localización se suele deber a diseminación linfohematógena, aunque en ocasiones se produce por extensión directa desde el tracto digestivo o el hueso. Las adolescentes pueden desarrollar TB del tracto genital durante la infección primaria. Los órganos afectados con más frecuencia son las trompas de Falopio (90-100% de los casos), el endometrio (50%), los ovarios (25%) y el cérvix (5%). Los síntomas más habituales consisten en dolor abdominal bajo y dismenorrea o amenorrea. No suele haber manifestaciones sistémicas y la radiografía de tórax es normal en la mayoría de los casos. Por lo general, la PCT es positiva. En los chicos adolescentes, la TB genital causa epididimitis u orquitis. La enfermedad se suele manifestar como una tumefacción nodular unilateral e indolora en el escroto. La afectación del glande es muy rara. La presencia de anomalías genitales y una PCT positiva son sugestivas de TB del tracto genital en los adolescentes, tanto hombres como mujeres.

### Embarazo y recién nacido

La TB pulmonar y particularmente la extrapulmonar distinta de la linfadenitis en una mujer embarazada se asocian con un mayor riesgo de prematuridad, retraso en el crecimiento fetal, bajo peso al nacer y mortalidad perinatal. La **tuberculosis congénita** es infrecuente por-

que el resultado más común de la TB del tracto genital femenino es la infertilidad. La infección primaria en la madre inmediatamente antes o durante el embarazo es más probable que cause infección congénita que la reactivación de una infección previa. La transmisión congénita suele producirse a partir de una lesión en la placenta a través de la vena umbilical, cuando los bacilos tuberculosos infectan el hígado fetal, donde puede producirse un foco primario con afectación ganglionar periportal. Los microorganismos pasan a través del hígado a la circulación principal fetal e infectan muchos órganos. Los bacilos en el pulmón suelen permanecer latentes hasta después del nacimiento, cuando aumentan de modo significativo la oxigenación y la circulación pulmonar. La TB congénita puede estar causada también por la aspiración o ingestión de líquido amniótico infectado. Sin embargo, la vía de infección más frecuente para el neonato es la transmisión aérea posnatal a partir de un adulto con TB pulmonar infecciosa.

### Enfermedad perinatal

Los síntomas de TB congénita se pueden presentar al nacer, aunque por lo general comienzan hacia la segunda o la tercera semana de vida. Entre los signos y los síntomas más habituales se encuentran dificultad respiratoria, fiebre, hepatomegalia o esplenomegalia, dificultad para alimentarse, letargo o irritabilidad, adenopatías, distensión abdominal, retraso del crecimiento, exudado ótico y lesiones cutáneas. Las manifestaciones clínicas varían en relación con la localización y el tamaño de las lesiones caseosas. En muchos lactantes, la radiografía de tórax es anormal, la mayoría de las veces con un patrón miliar. Algunos lactantes sin signos pulmonares al principio de la enfermedad desarrollan más tarde anomalías intensas, radiográficas y clínicas. Es frecuente la aparición de adenopatías hiliares y mediastínicas y de infiltrados pulmonares. El 30-50% de los pacientes presentan adenopatías generalizadas y meningitis.

En recién nacidos, la presentación clínica de la TB es similar al cuadro causado por la sepsis bacteriana y por otras infecciones congénitas, como sífilis, toxoplasmosis y citomegalovirus. El diagnóstico se debe sospechar en un lactante con signos y síntomas de infección bacteriana o congénita, cuya respuesta al tratamiento antibiótico y de soporte sea mala y en el que la evaluación para otras infecciones no revele datos significativos. El indicio más importante para el diagnóstico rápido de la TB congénita es la existencia de **antecedentes** maternos o familiares de TB. Muchas veces, la enfermedad de la madre solo se descubre después de sospechar el diagnóstico del recién nacido. En lactantes, al principio la PCT es negativa, pero se puede convertir en positiva al cabo de 1-3 meses. La tinción ácido-alcohol resistente positiva del aspirado gástrico recogido a primera hora de la mañana en un neonato suelde indicar TB. Puede ser útil realizar tinciones ácido-alcohol resistentes directas del exudado del oído medio, la médula ósea, el aspirado traqueal o el tejido obtenido por biopsia (en especial del hígado). El LCR debe analizarse, cultivarse y enviarse para análisis de PCR. La tasa de mortalidad de la TB congénita sigue siendo muy elevada por el retraso en el diagnóstico; si este es precoz y se administra la quimioterapia adecuada, la recuperación es completa en muchos niños.

### Enfermedad en niños infectados por VIH

La mayoría de los casos de TB en niños infectados por VIH se han observado en países subdesarrollados. Sin embargo, la tasa de enfermedad tuberculosa en niños infectados por VIH no tratados es 30 veces superior a la de los niños no infectados por VIH en Estados Unidos. El diagnóstico de TB en un niño infectado por VIH puede ser difícil, debido a que la prueba de reactividad cutánea puede resultar negativa (también con IGRA negativo), la confirmación por cultivo es difícil y las manifestaciones clínicas de la TB son similares a las de otras muchas infecciones y diversos trastornos relacionados con el VIH. La TB en los niños infectados por VIH es con frecuencia más grave y progresiva y suele afectar a órganos extrapulmonares. Los hallazgos radiográficos son similares a los de los niños con sistema inmunológico normal, pero resultan más habituales la enfermedad lobular y la cavitación pulmonar. Los síntomas respiratorios inespecíficos, la fiebre y la pérdida de peso representan las manifestaciones más frecuentes. Las tasas de TB resistente a fármacos tienden a ser más elevadas en los adultos con VIH y probablemente lo sean también en niños infectados por este virus. La enfermedad recurrente y la recidiva se dan más frecuentemente en niños infectados por VIH. El pronóstico es generalmente bueno si la enfermedad tuberculosa no está muy avanzada en el momento del diagnóstico y se dispone de fármacos antituberculosos adecuados.

La tasa de mortalidad de los niños con VIH y TB es elevada, en especial cuando el recuento de linfocitos CD4 disminuye. En los adultos, la respuesta inmunitaria frente a la ITB parece potenciar la replicación del VIH y acelerar

la supresión inmunológica causada por el virus. Este aumento de las tasas de mortalidad se atribuye a la infección progresiva por VIH más que a la TB. Por tanto, los niños con VIH y exposición potencial y/o infección reciente deben ser evaluados sin demora y tratados si se diagnostica la TB. Y a la inversa, se deben hacer pruebas para infección simultánea por VIH en todos los niños con enfermedad tuberculosa.

Los niños con infección por VIH que reciben tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) están en situación de alto riesgo de desarrollar el **síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria** (SIRI). Se debe sospechar SIRI en los pacientes que experimenten un empeoramiento de los síntomas de la TB mientras están siendo tratados con fármacos antituberculosos (*SIRI paradójico*) o que desarrollen síntomas de TB de nuevo comienzo y datos radiológicos después del comienzo del TARGA (*SIRI desenmascarado*). Los factores que sugieren SIRI son una asociación temporal (en los 3 meses siguientes al comienzo del TARGA), manifestaciones clínicas poco comunes, curso clínico inesperado, exclusión de explicaciones alternativas, evidencia de restablecimiento inmunitario precedente (aumento del recuento de linfocitos CD4) y disminución de la carga viral de VIH. Las manifestaciones clínicas más comunes del SIRI en los niños son fiebre, tos, nuevas lesiones cutáneas, hipertrofia ganglionar en el tórax o el cuello y aparición o aumento de tamaño de tuberculomas en el encéfalo, con o sin meningitis acompañante. El tratamiento del SIRI en los niños VIH positivo con TB debe llevarlo a cabo un clínico con experiencia específica en el tratamiento de la TB.

## HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS

### Prueba cutánea de la tuberculina

El desarrollo de hipersensibilidad retardada en la mayoría de las personas infectadas por organismos del complejo *M. tuberculosis* convierte la PCT en un instrumento diagnóstico útil. La **PCT de Mantoux** consiste en la inyección intradérmica de 0,1 ml de derivado proteínico purificado estabilizado con Tween 80. Las células T sensibilizadas por una infección previa se dirigen hacia la piel, donde liberan linfocinas que inducen induración a través de vasodilatación local, edema, depósito de fibrina y reclutamiento de otras células inflamatorias hacia el área. La cantidad de induración producida como respuesta a la prueba debe ser medida por una persona especialmente entrenada 48-72 h después de la administración. En algunos pacientes, la induración comienza pasadas 72 h después de la inyección; esto también se considera un resultado positivo. Las reacciones de hipersensibilidad inmediata a la tuberculina, o a otros constituyentes del preparado, duran poco (menos de 24 h) y no constituyen un resultado positivo. La sensibilidad a la tuberculina aparece entre 3 semanas y 3 meses (la mayoría de las veces en 4-8 semanas) después de la inhalación de los microorganismos.

Los factores relacionados con el huésped, como edad muy joven, malnutrición, inmunosupresión por enfermedad o fármacos, infecciones víricas (sarampión, parotiditis, varicela, gripe), inmunización con vacunas de virus vivos y TB sobreaguada, pueden deprimir la reacción a la prueba cutánea en un niño infectado por *M. tuberculosis*. La administración de corticoides puede disminuir la reacción a la tuberculina, pero el efecto es variable. Aproximadamente el 10% de los niños inmunocompetentes con enfermedad tuberculosa (hasta el 50% de aquellos con meningitis o enfermedad diseminada) no reaccionan inicialmente al derivado proteínico purificado; la mayoría de ellos lo hacen al cabo de varios meses con tratamiento antituberculoso. Los falsos positivos a la tuberculina pueden deberse a una sensibilización cruzada a antígenos de MBNT, que en general prevalecen más en las zonas del mundo más próximas al ecuador. Estas reacciones cruzadas suelen ser transitorias y suelen desaparecer en cuestión de meses o años y producen una induración menor de 10-12 mm, pero pueden producirse mayores áreas de induración. La vacunación previa con bacilos de Calmette-Guérin (BCG) también puede causar una reacción positiva a la PCT, especialmente si se han administrado dos o más vacunaciones con BCG. Alrededor del 50% de los lactantes que reciben la vacuna BCG no desarrollan nunca una reacción positiva a la PCT y en aquellos con prueba inicial positiva la reactividad se suelde desvanecer al cabo de 2-3 años. En niños mayores y adultos que reciben la vacuna BCG es más frecuente que se produzca una reacción positiva a la tuberculina, pero la mayoría de ellos pierden la reactividad en 5-10 años después de la vacunación. Sin embargo, algunos individuos mantienen la reactividad positiva ante la tuberculina por la vacuna BCG durante muchos años. En caso de positividad a la prueba cutánea, la induración suele ser menor de 10 mm, aunque en algunas personas se producen induraciones más grandes.

El tamaño adecuado de la induración indicativo de una PCT de Mantoux positiva varía de acuerdo con los factores de riesgo y epidemiológicos relacionados. En los niños sin factores de riesgo para TB, las reacciones a la

**Tabla 242.2**

Recomendaciones de la prueba cutánea de la tuberculina (PCT) o el análisis de liberación de interferón γ (IGRA)<sup>\*</sup> en lactantes, niños y adolescentes<sup>†</sup>

#### NIÑOS EN LOS QUE ESTÁ INDICADA LA INMEDIATA REALIZACIÓN DE LA PCT O DEL IGRA<sup>†</sup>

Contactos con personas con tuberculosis contagiosa confirmada o sospechada (investigación de contactos)

Niños con signos radiográficos o clínicos sugestivos de enfermedad tuberculosa

Niños inmigrantes de países con infección endémica (p. ej., Asia, Oriente Medio, África, América Latina, países de la antigua Unión Soviética), incluidos los niños de adopción internacional

Niños con antecedentes de viajes a países con infección endémica y contacto importante con individuos indígenas de esos países<sup>‡</sup>

Niños a los que se debe realizar una PCT o un IGRA anuales:

- Niños con infección por virus de la inmunodeficiencia humana

#### NIÑOS CON MAYOR RIESGO DE PROGRESIÓN DE INFECCIÓN TUBERCULOSA A ENFERMEDAD TUBERCULOSA

Los niños con otras afecciones médicas, como diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, malnutrición e inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, y los niños que reciben tratamiento con antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF) merecen una consideración especial. En ausencia de una exposición reciente, estos niños no tienen un riesgo mayor de adquirir la infección tuberculosa. En teoría, las deficiencias inmunitarias de base asociadas a estas enfermedades podrían aumentar la posibilidad de progresión a enfermedad grave. En todos estos pacientes deben incluirse los antecedentes iniciales de exposiciones potenciales a la tuberculosis. Si estos antecedentes o los factores epidemiológicos locales sugieren la posibilidad de exposición, debe considerarse la realización inmediata y periódica de la PCT o el IGRA. Deben realizarse una PCT o un IGRA iniciales antes del comienzo del tratamiento inmunosupresor, que incluye la administración prolongada de corticoides, trasplante de órgano, el empleo de los antagonistas o bloqueantes del TNF- $\alpha$ , o la terapia inmunosupresora en cualquier niño que requiera estos tratamientos

\*La inmunización con el bacilo de Calmette-Guérin no es una contraindicación para la PCT.

<sup>†</sup>Comenzar con tan solo 3 meses de edad.

<sup>‡</sup>Si el niño se encuentra bien, la PCT o el IGRA deben posponerse hasta 10 semanas después de su vuelta.

De American Academy of Pediatrics: Red book: 2018 report of the Committee on Infectious Diseases, ed 30, Elk Grove Village, IL, 2015, AAP, p 831.

prueba cutánea suelen representar resultados falsos positivos. La American Academy of Pediatrics (AAP) y los CDC desaconsejan realizar la prueba de forma sistemática en niños y recomiendan la prueba de tuberculina dirigida selectivamente a los niños en peligro, identificados a través de cuestionarios de cribado periódicos (tabla 242.2). La posible exposición a un adulto con (o con riesgo alto de) TB pulmonar contagiosa es el factor de riesgo más importante para los niños. Los límites del tamaño de la reacción para definir como positivo el resultado de la PCT varían con el riesgo de infección de la persona (tabla 242.3). Para los adultos y los niños con el riesgo más alto de que la infección progrese hasta la enfermedad, la sensibilidad de la PCT es muy importante, mientras que la especificidad es más importante en las personas con riesgo bajo de progresión.

### Análisis de liberación de interferón γ

Existen dos pruebas en sangre, T-SPOT.TB (Oxford Immunotec; Marlborough, MA) y Quantiferon-TB (QFT, Qiagen; Germantown, MD), que detectan la generación de IFN-γ por las células T del paciente en respuesta a antígenos específicos de *M. tuberculosis* (ESAT-6, CFP-10 y TB7.7). La prueba QFT mide las concentraciones en sangre total del IFN-γ y la prueba T-SPOT.TB mide el número de linfocitos productores de IFN-γ. Los antígenos de la prueba no están presentes en *M. bovis*-BCG ni en el complejo *M. avium*, los principales grupos de micobacterias medioambientales, por lo que sería de esperar mayor especificidad respecto a las PCT y menos resultados falsos positivos. Ambas pruebas tienen controles internos positivos y negativos. Los controles internos positivos permiten la detección de una respuesta alérgica, que es útil en niños pequeños e inmunocomprometidos. Las res-

**Tabla 242.3**

Definiciones de los resultados positivos de la prueba cutánea de la tuberculina (PCT) en lactantes, niños y adolescentes\*

**INDURACIÓN  $\geq 5$  MM**

Niños en contacto estrecho con personas contagiosas con enfermedad tuberculosa conocida o sospechada

Niños con sospecha de enfermedad tuberculosa:

- Signos en la radiografía de tórax indicativos de enfermedad tuberculosa activa o previa
- Evidencia clínica de enfermedad tuberculosa<sup>†</sup>

Niños en tratamiento inmunosupresor<sup>‡</sup> o con trastornos inmunosupresores, entre ellos la infección por VIH

**INDURACIÓN  $\geq 10$  MM**

Niños con mayor riesgo de padecer enfermedad tuberculosa diseminada:

- Niños  $<4$  años
- Niños con otros trastornos médicos, como enfermedad de Hodgkin, linfoma, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica o malnutrición (v. tabla 242.2)

Niños con gran exposición a la enfermedad tuberculosa:

- Niños nacidos en regiones del mundo con alta prevalencia
- Niños con exposición frecuente a adultos infectados por VIH, vagabundos, consumidores de drogas ilícitas, personas que viven en residencias, encarcelados o institucionalizados, o trabajadores inmigrantes en granjas
- Niños que viajan a regiones del mundo con alta prevalencia

**INDURACIÓN  $\geq 15$  MM**

Niños  $\geq 4$  años sin ningún factor de riesgo

\*Estas definiciones se aplican con independencia de la inmunización previa con BCG; la aparición de eritema en la zona de la PCT no indica un resultado positivo de la prueba. Las pruebas deben leerse a las 48-72 h de su realización.

<sup>†</sup>Demostración por los signos de la exploración clínica o los exámenes de laboratorio, que deben incluir la tuberculosis en el proceso del diagnóstico diferencial (p. ej., meningitis).

<sup>‡</sup>Se incluyen las dosis inmunosupresoras de corticoides o de antagonistas del factor de necrosis tumoral  $\alpha$ .

BCG, bacilo de Calmette-Guérin; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

De la American Academy of Pediatrics: Red book: 2015 report of the Committee on Infectious Diseases, ed 30, Elk Grove Village, IL, 2018, American Academy of Pediatrics, p 830.

puestas indeterminadas (QFT)/inválidas (T-SPOT.TB) se producen cuando la muestra de ensayo es negativa, pero el control positivo tiene una actividad insuficiente, o cuando el control negativo tiene una actividad de fondo elevada. Los resultados indeterminados o inválidos también son producidos por factores técnicos (p. ej., insuficiente agitación de los tubos QFT, tiempo de procesamiento retrasado). La mayoría de los estudios encuentran tasas indeterminadas o inválidas del 0-10% en niños, que están relacionadas con la edad y el estado inmunológico del niño. En niños de menos de 2 años, las tasas indeterminadas pueden llegar al 8,1%, frente al 2,7% en los niños mayores, aunque los estudios más recientes generalmente muestran tasas mucho más bajas. *Un resultado indeterminado o inválido del IGRA no es ni negativo ni positivo y no puede ser utilizado para guiar las decisiones de tratamiento.*

Al igual que la PCT, los IGRA no pueden diferenciar entre infección tuberculosa y enfermedad. Estas pruebas tienen dos claras ventajas: la necesidad de un único encuentro con el paciente y la ausencia de reacción cruzada con la vacunación con BCG y la mayoría de las otras micobacterias, aumentando así la especificidad de la prueba de PCT. Los estudios que comparan el rendimiento de IGRA y PCT en niños han mostrado una sensibilidad comparable (85% en niños confirmados por cultivo) entre las dos pruebas y una especificidad superior de IGRA (95% frente al 49%) en niños inmunizados con BCG y de bajo riesgo.

Ni la PCT ni el IGRA funcionan bien en lactantes y niños pequeños que están desnutridos, gravemente inmunocomprometidos o que presentan una enfermedad tuberculosa diseminada. Los estudios han evaluado el IGRA en niños pequeños y apoyan su uso en niños de 2 a 5 años. Entre los niños inmunocompetentes de 0 a 5 años con TB confirmada por cultivo, el 60% de los niños de menos de 2 años tuvieron un QFT positivo en comparación con el 100% de los niños de 2-5 años, tasas comparables a las de la PCT.

Estudios adicionales en niños sanos expuestos menores de 5 años han mostrado que la correspondencia del IGRA y la PCT alcanza el 89%, y se ha confirmado que el rendimiento del IGRA es adecuado en niños de

**Tabla 242.4**

Recomendaciones acerca del empleo de la prueba cutánea de la tuberculina (PCT) y el análisis de liberación de interferón  $\gamma$  (IGRA) en niños

PCT preferida, IGRA aceptable

- Niños  $<2$  años de edad\*

IGRA preferida, PCT aceptable

- Niños  $>2$  años de edad que han recibido la vacuna BCG
- Niños  $>2$  años de edad que tienen una alta probabilidad de volver para la lectura de la PCT

Se deben considerar la PCT y el IGRA cuando:

Los IGRA inicial y repetido son indeterminados o inválidos

La prueba inicial (PCT o IGRA) es negativa y:

- La sospecha clínica de enfermedad tuberculosa es de moderada a alta<sup>†</sup>
- El niño tiene factores de riesgo de TB y está en alto riesgo de progresión y de un mal desenlace (especialmente en tratamiento con agentes biológicos inmunomoduladores, p. ej., antagonistas del TNF- $\alpha$ )<sup>†</sup>

La PCT inicial es positiva y:

- $>2$  años de edad e historia de vacunación con BCG
- Se requieren más pruebas para aumentar la adherencia al tratamiento

\*Algunos expertos no utilizan IGRA en niños menores de 2 años debido a la relativa falta de datos para este grupo de edad y al alto riesgo de progresión a la enfermedad.

<sup>†</sup>Un resultado positivo en cualquiera de las pruebas se considera significativo en estos grupos.

BCG, bacilo de Calmette-Guérin; TB, tuberculosis; TNF, factor de necrosis tumoral.

Adaptada de Starke JR, AAP Committee of Infectious Diseases: Interferon- $\gamma$  release assays for diagnosis of tuberculosis infection and disease in children, *Pediatrics* 134(6):e1771, 2014.

2 a 5 años. Por tanto, la mayoría de los expertos apoyan el uso de IGRA para la evaluación de ITB en niños jóvenes con bajo riesgo de infección, especialmente en aquellos que hayan sido vacunados con BCG. También se prefieren los IGRA en los niños que probablemente no vuelvan para la lectura de la PCT. *El uso de PCT e IGRA debe considerarse en los niños en los que la PCT o el IGRA iniciales son negativos y es elevada la sospecha de enfermedad tuberculosa o de riesgo de progresión a enfermedad*, así como en los niños con un resultado inicial indeterminado y en una prueba repetida de IGRA; en los niños de 2 años o más que tienen una PCT positiva y han recibido la vacuna BCG; en los que la familia se muestra reacia a tratar la infección a tenor de un resultado de PCT solo, y en los que se sospeche enfermedad micobacteriana no tuberculosa (tabla 242.4). La mayoría de los estudios no han demostrado una diferencia significativa consistente entre los dos IGRA disponibles comercialmente, y los CDC no recomiendan ninguno preferentemente. Debido a las limitaciones del coste, la OMS no aprueba el uso del IGRA en los países de ingresos bajos y medios, ni siquiera en aquellos con una alta prevalencia de TB.

### MUESTREO, SENSIBILIDAD Y CULTIVO MICOBACTERIANOS

La confirmación más específica de TB pulmonar es el aislamiento de *M. tuberculosis* a partir de una muestra clínica. Las muestras de esputo para cultivo deben recogerse de adolescentes y de niños mayores con capacidad para expectorar. El esputo inducido con un nebulizador a chorro, solución salina inhalada y percusión torácica seguido de aspiración nasofaríngea es eficaz en niños de incluso solo 1 año. La inducción del esputo proporciona muestras tanto para cultivo como para tinción de bacilos ácido-alcohol resistentes. La muestra para cultivo tradicional en niños de corta edad es el ácido gástrico matinal obtenido antes de que el niño se haya incorporado y el peristaltismo haya vaciado el estómago de las secreciones respiratorias acumuladas que han sido tragadas durante la noche. Sin embargo, incluso en condiciones óptimas, tres aspirados gástricos matinales proporcionan microorganismos en menos del 50% de los casos. Es menor aún el rendimiento del cultivo obtenido por broncoscopía, pero este procedimiento puede revelar una enfermedad endobronquial o una fistula. *Los cultivos negativos nunca excluyen el diagnóstico de TB en un niño*. La presencia de una PCT o un IGRA positivos, una radiografía torácica anormal compatible con TB y el antecedente de exposición reciente a un adulto con TB infecciosa son altamente sugestivos del diagnóstico clínico de enfermedad tuberculosa. En el caso de haber identificado un probable caso origen adulto, se pueden

utilizar los resultados de la prueba de sensibilidad del aislado del adulto para determinar el mejor régimen terapéutico para el niño, excepto en áreas de incidencia muy elevada, donde el caso de la fuente aparente podría no ser el real. Los cultivos deben obtenerse siempre del niño cuando se desconozca el caso origen, haya múltiples casos origen posibles o el caso origen tenga TB resistente posible o confirmada.

El mejor modo de confirmar la TB extrapulmonar es con un cultivo positivo. Sin embargo, en muchas formas de TB, el rendimiento del cultivo es de solo un 25-50%, y un diagnóstico probable es por una combinación de signos y síntomas clínicos, análisis de líquidos orgánicos cuando sea posible, datos radiográficos o histopatológicos de TB y eliminación de otros posibles diagnósticos.

### Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos

La principal prueba de amplificación de ácidos nucleicos (PAAN) estudiada en niños con TB es la PCR, que utiliza secuencias de ADN específicas como marcadores de microorganismos. En comparación con un diagnóstico clínico de TB pulmonar en niños, la sensibilidad de la PCR es del 25-83% y la especificidad es del 80-100%. Un resultado negativo en la PCR nunca elimina el diagnóstico de TB, y el diagnóstico no se confirma por un resultado positivo en una PCR.

El **GeneXpert MTB/RIF** (Xpert; Cepheid, Sunnyvale, CA) es un ensayo de PCR en tiempo real para *M. tuberculosis* que simultáneamente detecta **resistencia a la rifampicina**, que con frecuencia se utiliza como indicador de TB multirresistente. Este ensayo utiliza un sistema de cartucho incorporado, que proporciona resultados a partir de muestras directas en 2 h y depende menos del operario que los métodos tradicionales de detección por PCR. La sensibilidad y la especificidad de Xpert fueron del 72-77% y el 99% en adultos con extensiones negativas para bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) en el esputo y del 98-99% y el 99-100% en adultos con extensiones positivas para BAAR en el esputo, respectivamente. Los estudios pediátricos ponen de manifiesto que, en comparación con los cultivos, la sensibilidad y la especificidad de Xpert es del 62 y el 98% en esputos inducidos o expectorados y del 66 y el 98% en aspiraciones gástricas, respectivamente. Comparado con la microscopía de extensiones, Xpert mejoró la sensibilidad en la detección de casos de TB pediátrica en un 36-44%. La sensibilidad y la especificidad de Xpert para detectar resistencia a rifampicina en muestras de esputo de adultos con TB es del 86% y el 98%, respectivamente. Aunque los cartuchos para el sistema Xpert son caros, ofrecen la ventaja de una rápida detección de TB multirresistente y son especialmente útiles en contextos que no poseen infraestructura de laboratorio. En entornos de bajos recursos, el Xpert puede reemplazar a la microscopía de extensiones. Sin embargo, el sistema no debe sustituir nunca a los cultivos micobacterianos ni a los estudios de sensibilidad a los fármacos.

### TRATAMIENTO

Los principios básicos del tratamiento de la TB en niños y adolescentes son los mismos que los del tratamiento en adultos. Se emplean varios fármacos para lograr una curación relativamente rápida y prevenir la aparición de resistencia farmacológica secundaria durante el tratamiento (**tablas 242.5 y 242.6**). La elección del régimen depende de la extensión de la enfermedad, las características del huésped y la probabilidad de aparición de resistencia a los fármacos (v. cap. 241 y **tabla 241.1**). Como recomiendan la OMS y la AAP, el **tratamiento estándar de la TB intratorácica (enfermedad pulmonar y/o linfoadenopatía hilar) en niños es un régimen de 6 meses con isoniazida y rifampicina, suplementado durante los 2 primeros meses de tratamiento con pirazinamida y etambutol**. En varios ensayos clínicos se ha demostrado que esta pauta proporciona una tasa de éxitos próxima al 100%, con una incidencia de reacciones adversas clínicamente significativas inferior al 2%. Un régimen con solo isoniazida y rifampicina durante 9 meses también es eficaz para tratar la TB sensible a los fármacos, pero la necesidad de un tratamiento más largo, los problemas de cumplimiento por parte de los pacientes y la falta relativa de protección contra la posible resistencia al fármaco inicial han hecho que se favorezca el tratamiento de regímenes con medicaciones adicionales durante un corto periodo de tiempo. La mayoría de los expertos recomiendan la observación directa de la administración de los fármacos, lo que significa que un profesional sanitario observe cuando el paciente toma los medicamentos. Bajo **observación directa del tratamiento (ODT)**, la administración intermitente (dos o tres veces a la semana) del fármaco después de un periodo inicial de solo 2 semanas de tratamiento diario es tan eficaz en niños con TB sensible al tratamiento como el tratamiento diario durante el ciclo completo.

La **tuberculosis extrapulmonar** suele estar causada por un pequeño número de micobacterias. En general, el tratamiento para la mayoría de las formas de TB extrapulmonar en niños, entre ellas la linfoadenopatía cervical, es el mismo que se emplea para la TB pulmonar. *Representan excepciones la TB ósea y articular, la diseminada y la del SNC, sobre las que no existen datos adecuados para recomendar 6 meses de tratamiento. Estas afecciones se tratarán entre 9 y 12 meses.* Con frecuencia, el desbridamiento quirúrgico en la enfermedad ósea y articular, así como la derivación ventriculoperitoneal del LCR en la enfermedad del SNC, pueden ser complementos necesarios del tratamiento médico.

No se ha establecido el tratamiento óptimo para la TB en niños con VIH. Los adultos seropositivos con TB pueden tratarse con pautas estándar, que incluyen isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol. La duración total del tratamiento debe ser de 6-9 meses, o hasta 6 meses después de la negativización de los cultivos de esputos (lo que sea más largo). Los datos sobre casos pediátricos se limitan a series relativamente pequeñas. *La mayoría de los expertos creen que los niños infectados por VIH con TB sensible a los fármacos deben recibir la pauta estándar con cuatro fármacos durante los 2 primeros meses,*

**Tabla 242.5** Fármacos utilizados con más frecuencia en el tratamiento de la tuberculosis en lactantes, niños y adolescentes

FÁRMACO	FORMAS DE DOSIFICACIÓN	DOSIS DIARIA (mg/kg)	DOSIS 2 VECES A LA SEMANA (mg/kg/dosis)	DOSIS MÁXIMA	REACCIONES ADVERSAS
Etambutol	Comprimidos: 100 mg 400 mg	20	50	2,5 g	Neuritis óptica (en general reversible), disminución de la discriminación de los colores rojo-verde, alteraciones del tubo digestivo, hipersensibilidad
Isoniazida*	Comprimidos ranurados: 100 mg 300 mg Jarabe: 10 mg/ml	10-15†	20-30	300 mg/día 900 mg, 2 veces a la semana	Elevación leve de las enzimas hepáticas, hepatitis <sup>†</sup> , neuritis periférica, hipersensibilidad
Pirazinamida*	Comprimidos ranurados: 500 mg	30-40	50	2 g	Efectos hepatotóxicos, hiperuricemia, artralgias, molestias gastrointestinales
Rifampicina*	Cápsulas: 150 mg 300 mg Jarabe formulado a partir de las cápsulas	15-20	15-20	600 mg	Coloración anaranjada de las secreciones o de la orina, tinción de las lentes de contacto, vómitos, hepatitis, reacción seudogripal, trombocitopenia, prurito Posible ineficacia de los anticonceptivos orales

\*El Rifamate es una cápsula que contiene 150 mg de isoniazida y 300 mg de rifampicina. Dos cápsulas proporcionan la dosis diaria habitual del adulto (>50 kg) de cada fármaco. El Rifater, en Estados Unidos, es una cápsula que contiene 50 mg de isoniazida, 120 mg de rifampicina y 300 mg de pirazinamida. También se dispone de isoniazida y rifampicina para administración parenteral. Muchos expertos recomiendan el uso de una dosis diaria de rifampicina de 20-30 mg/kg/día para lactantes y niños pequeños y para formas graves de tuberculosis como la meningitis y la enfermedad diseminada.

<sup>†</sup>Puede aumentarse la incidencia de efectos hepatotóxicos cuando se utiliza isoniazida en dosis superiores a 10 mg/kg/día en combinación con rifampicina.

De American Academy of Pediatrics: Red book: 2018 report of the Committee on Infectious Diseases, ed 30, Elk Grove Village, IL, 2015, AAP, p 842.

Tabla 242.6

Fármacos utilizados con menor frecuencia en el tratamiento de la tuberculosis resistente a fármacos en lactantes, niños y adolescentes\*

FÁRMACOS	DOSIFICACIÓN, PRESENTACIÓN	DOSIS DIARIA (mg/kg)	DOSIS MÁXIMA	REACCIONES ADVERSAS
Ácido paraaminosalicílico (PAS)	Sobres: 3 g	200-300 (2-4 veces al día)	10 g	Alteraciones del tubo digestivo, hipersensibilidad, efectos hepatotóxicos
Amikacina <sup>†</sup>	Viales: 500 mg, 1 g	15-30 (administración i.v. o i.m.)	1 g	Efectos tóxicos auditivos y vestibulares, efectos nefrotóxicos
Bedaquilina	Comprimidos: 100 mg	Adultos y niños ≥12 años, >33 kg: 400 mg durante 14 días, después 200 mg 3 veces a la semana durante 22 semanas		QTc prolongado, niveles reducidos con la coadministración de efavirenz
Capreomicina <sup>†</sup>	Viales: 1 g	15-30 (administración i.m.)	1 g	Toxicidad auditiva y vestibular y efectos nefrotóxicos
Cicloserina	Cápsulas: 250 mg	10-20, administrados en dos dosis divididas	1 g	Psicosis, cambios de personalidad, convulsiones, exantema
Clofazimina	Cápsulas blandas: 50 mg 100 mg	2-3 mg/kg/día	100 mg	QTc prolongado, pigmentación cutánea reversible
Delamanida	Comprimidos: 50 mg 100 mg	Adultos y niños ≥13 años, ≥35 kg: 100 mg 2 veces al día Niños 6-12 años, 20-34 kg: 50 mg 2 veces al día		QTc prolongado, efectos adversos con hipoalbuminemia, evitar si alergia a metronidazol
Estreptomicina <sup>†</sup>	Viales: 1 g 4 g	20-40 (administración i.m.)	1 g	Efectos tóxicos auditivos y vestibulares, efectos nefrotóxicos, exantema
Etionamida	Comprimidos: 250 mg	15-20, administrados en 2-3 dosis divididas	1 g	Alteraciones del tubo digestivo, efectos hepatotóxicos, reacciones de hipersensibilidad, hipotiroidismo
Kanamicina	Viales: 75 mg/2 ml 500 mg/2 ml 1 g/3 ml	15-30 (administración i.m. o i.v.)	1 g	Efectos tóxicos auditivos y vestibulares, efectos nefrotóxicos
Levofloxacino	Comprimidos: 250 mg 500 mg 750 mg Solución oral: 25/ml Viales: 25 mg/ml	Adultos: 750-1.000 mg (1 vez al día) Niños: 15-20 mg/kg/día	1 g	Efectos teóricos sobre el cartílago en crecimiento, dolor articular, alteraciones del tubo digestivo, exantema, cefalea, inquietud, confusión
Linezolid	Comprimidos: 400 mg 600 mg Jarabe: 20 mg/ml	Niños ≥12 años: 10 mg/kg/día Niños <12 años: 10 mg/kg 2 veces al día	600 mg	Supresión de la médula ósea, neuropatía periférica, acidosis láctica, toxicidad potencial solapada con inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa
Moxifloxacino	Comprimidos: 400 mg Solución i.v.: 400 mg/250 ml en solución salina al 0,8%	Adultos y adolescentes: 400 mg Niños: 7,5-10 mg/kg/día	400 mg	Artropatía, artritis
Ofloxacino	Comprimidos: 200 mg 300 mg 400 mg Viales: 20 mg/ml 40 mg/ml	Adultos y adolescentes: 800 mg Niños: 15-20 mg/kg/día	800 mg	Artropatía, artritis

i.m., intramuscular; i.v., intravenoso.

\*Estos fármacos deben utilizarse mediante consulta con un especialista en tuberculosis.

<sup>†</sup>Ajuste de la dosis en la insuficiencia renal.

De American Academy of Pediatrics: *Red book: 2018 report of the Committee on Infectious Diseases*, ed 30. Elk Grove Village, IL, 2015, AAP, p 843-844; y Harausz EP, Garcia-Prats AJ, Seddon JA, et al: New/repurposed drugs for pediatric multidrug-resistant tuberculosis: practice-based recommendations, *Am J Respir Crit Care Med* 195(10):1300-1310, 2017.

y después isoniazida y rifampicina hasta completar un total de al menos 9 meses. Sin embargo, todos los tratamientos deben ser diarios, no intermitentes. Al parecer, los niños con infección por VIH experimentan reacciones adversas a los fármacos antituberculosos con más frecuencia y necesitan vigilancia estrecha durante el tratamiento. La administración conjunta de rifampicina y algunos fármacos antirretrovirales conduce a concentraciones subterapéuticas en sangre de los inhibidores de la proteasa y de los inhibidores no nucleosídicos

de la transcriptasa inversa y a niveles tóxicos de rifampicina. No se recomienda la administración simultánea de esos fármacos. El tratamiento de los niños con VIH suele ser empírico y se basa en la información epidemiológica y radiográfica, puesto que el aspecto en las radiografías de otras complicaciones pulmonares de la infección por VIH en niños, como la neumonitis intersticial linfoides y la neumonía bacteriana, puede ser similar al de la TB. Si no es posible excluir la TB, se debe considerar el tratamiento.

### Tuberculosis resistente a fármacos

En muchas áreas del mundo, entre ellas Norteamérica, la incidencia de TB resistente a fármacos es cada vez mayor. Existen dos tipos principales de resistencia a los fármacos. La **resistencia primaria** ocurre cuando una persona se infecta con una cepa de *M. tuberculosis* resistente a un fármaco particular. La **resistencia secundaria** se produce cuando el microorganismo resistente emerge como población bacteriana dominante durante el tratamiento. Las principales causas de resistencia farmacológica secundaria son el cumplimiento deficiente del tratamiento por parte del paciente y la prescripción de un régimen inadecuado por parte del médico. Es más probable que el hecho de no tomar según lo prescrito un determinado fármaco conduzca a resistencia secundaria que la falta de cumplimiento en la toma de todos los fármacos. La resistencia secundaria es rara en niños debido al tamaño pequeño de la población de micobacterias. Por tanto, la mayoría de los casos de resistencia en niños son primarios y los patrones de resistencia entre ellos tienden a ser similares a los hallados entre los adultos de la misma población. Los factores predictores principales de TB resistente a fármacos entre adultos son la historia de tratamiento antituberculoso previo, la infección simultánea por VIH y la exposición a otro adulto con TB contagiosa resistente a fármacos.

*El tratamiento de la TB resistente a fármacos solo tiene éxito cuando se administran por lo menos dos fármacos bactericidas frente a los que sea sensible la cepa de M. tuberculosis causal.* Cuando un niño tiene una posible TB resistente a fármacos, por lo general se deben administrar inicialmente al menos cuatro o cinco fármacos hasta que se determine el patrón de sensibilidad y se pueda diseñar un régimen más específico. El plan terapéutico específico se debe individualizar para cada paciente de acuerdo con los resultados de los antibiogramas en los aislados del niño o del caso origen adulto. *Un tratamiento de 9 meses con rifampicina, pirazinamida y etambutol suele ser adecuado para la TB resistente a isoniazida en niños. Cuando existe resistencia a isoniazida y rifampicina, la duración total del tratamiento se debe extender a 12-24 meses, y no se debe emplear la pauta de administración intermitente.* En 2016, la OMS aprobó un régimen de tratamiento más corto, de 9 a 12 meses, para adultos y niños con TB multirresistente que no habían sido tratados previamente con medicamentos de segunda línea o en los que la resistencia a las fluoroquinolonas de segunda línea o a los agentes inyectables fuese poco probable. Esta recomendación se basó en los resultados de estudios observacionales en adultos y se extrapoló para su uso en niños sobre la base de la plausibilidad biológica.

En el tratamiento de segunda línea para la tuberculosis multirresistente en niños, hay un uso creciente de nuevos medicamentos antituberculosos (bedaquilina y delamanida) y medicamentos con nuevos propósitos (linezolid y clofazimina). La **delamanida** está aprobada para su uso en niños de 6 años y mayores y de 20 kg y más en los que no se puede utilizar un régimen de cuatro medicamentos más pirazinamida debido a la resistencia a los medicamentos, en aquellos que experimentan una intolerancia significativa a los medicamentos o en aquellos con alto riesgo de fracaso del tratamiento. Hay menos pruebas para apoyar el uso de la **bedaquilina** en niños. Se considera aceptable en niños de 12 años de edad y mayores y que pesan más de 33 kg, con las mismas indicaciones especificadas para la delamanida. Se recomienda un electrocardiograma de referencia y la monitorización del QTc en pacientes que reciben bedaquilina o delamanida. Tanto el **linezolid** como la **clofazimina** se consideran ahora agentes centrales de segunda línea en los regímenes de tratamiento para niños con TB multirresistente. Ambos fármacos requieren un control minucioso para detectar efectos adversos y toxicidad. El pronóstico de la TB resistente a uno o a varios fármacos en niños suele ser bueno si la resistencia se identifica pronto en el curso del tratamiento, se administran fármacos adecuados bajo ODT, las reacciones adversas a los mismos son menores y el niño y la familia cuentan con una red de apoyo. El tratamiento de la TB resistente a fármacos en niños siempre debe ser dirigido por un clínico con experiencia específica en la terapéutica de la TB.

### Corticoides

Los corticoides son útiles en el tratamiento de algunos niños con enfermedad tuberculosa. Resultan más beneficiosos cuando la reacción inflamatoria del huésped contribuye de modo significativo al daño tisular o al deterioro de la función de los órganos. Existen indicios convincentes de que los corticoides disminuyen la mortalidad y las secuelas neurológicas a largo plazo en algunos pacientes con **meningitis tuberculosa** al reducir la vasculitis, la inflamación y, en último término, la presión intracraneal. El descenso de la presión intracraneal limita el daño tisular y favorece la circulación de los fármacos antituberculosos a través del encéfalo y las meninges. Los ciclos cortos de corticoides pueden ser eficaces en niños con **tuberculosis endobronquial**,

que causa dificultad respiratoria, enfisema localizado o lesiones pulmonares segmentarias. En varios ensayos clínicos aleatorizados se ha demostrado que los corticoides pueden aliviar los síntomas y la constricción asociados con el **derrame pericárdico** tuberculoso agudo. Estos fármacos pueden producir una mejoría espectacular de los síntomas en algunos pacientes con derrame pleural tuberculoso y desviación del mediastino. Sin embargo, es probable que no se modifique el curso a largo plazo de la enfermedad. Algunos niños con **tuberculosis miliar** grave mejoran de forma drástica con los corticoides si la reacción inflamatoria es tan grave que causa bloqueo alveolocapilar. No existen pruebas convincentes que apoyen una preparación específica de corticoides. El fármaco utilizado con más frecuencia es la **prednisona**, 1-2 mg/kg/día v.o., en una o dos dosis fraccionadas durante 4-6 semanas y posterior supresión gradual.

### Cuidados de soporte

Los niños en tratamiento requieren vigilancia cuidadosa para favorecer el **cumplimiento** del mismo, vigilar la posible aparición de reacciones tóxicas y comprobar que los fármacos administrados son adecuados. Es importante una **nutrición** correcta. Los pacientes deben acudir a consultas mensuales, donde se les proporcionará justo la medicación necesaria hasta la siguiente visita. La **guía anticipada** sobre la administración de los medicamentos a niños es crucial. El médico debe prever las dificultades que pueda experimentar la familia para administrar varios medicamentos nuevos y elegir presentaciones adecuadas para un niño pequeño. El clínico debe comunicar todos los casos de sospecha de TB en un niño al departamento de sanidad local, para asegurar que el paciente y la familia reciban una atención y una evaluación adecuadas.

La **falta de cumplimiento** del tratamiento es el principal problema de la terapéutica de la TB. Se debe informar al paciente y a la familia sobre lo que se espera de ellos mediante instrucciones verbales y escritas suministradas en términos claramente comprensibles. Cerca del 30-50% de los pacientes en tratamiento a largo plazo incumplen de manera significativa la toma de los medicamentos autoadministrados y los clínicos no suelen ser capaces de determinar por adelantado qué pacientes no cumplirán el tratamiento. Es preferible la ODT por el departamento de sanidad local.

### Infección por *Mycobacterium tuberculosis*

En la formulación de las recomendaciones sobre la terapia de la ITB, a menudo denominada *infección tuberculosa latente*, en los niños se deben considerar los siguientes aspectos de la historia natural y del tratamiento: 1) los lactantes y los niños menores de 5 años de edad con ITB se han infectado recientemente; 2) el riesgo de progresión a enfermedad es elevado; 3) los lactantes con ITB sin tratamiento tienen una posibilidad de hasta el 40% de desarrollar la enfermedad tuberculosa; 4) el riesgo de progresión disminuye gradualmente a lo largo de la infancia hasta la adolescencia, cuando el riesgo aumenta; 5) los lactantes y los niños muy pequeños tienen más probabilidades de padecer formas graves de TB, como meningitis y enfermedad diseminada; y 6) los niños con ITB están sometidos al riesgo de desarrollar la enfermedad durante más años que los adultos. Debido a estos factores y al excelente perfil de seguridad de la isoniazida, la rifampicina y la rifapentina en los niños, existe una tendencia errónea al sobretratamiento en los lactantes, los niños pequeños y los adolescentes.

Los regímenes de tratamiento principales de la ITB utilizados en niños son: **isoniazida** durante 6-9 meses (diaria, o dos veces a la semana bajo ODT), **rifampicina** e isoniazida diarias durante 3 meses, rifampicina diaria durante 4-6 meses o **rifapentina** e isoniazida una vez a la semana, con un total de 12 dosis. El tratamiento con isoniazida para la ITB parece ser más eficaz en los niños que en los adultos y existen varios ensayos clínicos de gran tamaño que han demostrado una reducción del riesgo del 70-90%. El riesgo de hepatitis relacionada con la isoniazida, la rifampicina y la rifapentina es mínimo en los lactantes, los niños y los adolescentes, que toleran el fármaco mejor que los adultos.

El análisis de los datos procedentes de varios estudios demuestra que la eficacia disminuye de forma significativa si la isoniazida se toma durante menos de 9 meses. Sin embargo, el estándar internacional es 6 meses de tratamiento con isoniazida debido a consideraciones de los recursos. La isoniazida administrada dos veces por semana se ha utilizado ampliamente para tratar la ITB en los niños, en especial escolares y contactos próximos al paciente caso. Se debe considerar la ODT cuando haya escasa probabilidad de que el niño y la familia cumplan la autoadministración diaria o si el niño corre un riesgo especialmente elevado de desarrollo rápido de la enfermedad (recién nacidos y lactantes, contactos recientes, niños inmunodeprimidos). En los niños sanos que reciben isoniazida, pero que no toman ningún otro fármaco potencialmente hepatotóxico, no son necesarios ni la monitorización bioquímica de rutina ni el aporte com-

plementario de piridoxina. En Europa se ha utilizado un régimen diario de 3 meses con rifampicina e isoniazida y los datos programáticos sugieren que el tratamiento es eficaz, pero este régimen no se recomienda en Estados Unidos. Se utiliza frecuentemente rifampicina sola durante 4-6 meses para el tratamiento de la ITB en lactantes, niños y adolescentes. Este régimen se utiliza con mayor frecuencia cuando se prefiere un régimen de tratamiento más corto y autoadministrado, en los casos de intolerancia a la isoniazida o cuando el niño ha tenido contacto con un caso origin infectado con un microorganismo resistente a la isoniazida, pero sensible a la rifampicina. La rifapentina es una rifamicina con una semivida muy larga, lo que permite la administración semanal junto con isoniazida. Los estudios han demostrado que 12 dosis de isoniazida y rifapentina una vez a la semana son tan eficaces en el tratamiento de la ITB y tan seguras como 9 meses de isoniazida diaria en niños de tan solo 2 años. Este régimen está empezando a ser el preferido para el tratamiento de la ITB en niños con edad apropiada que están expuestos a un contacto con una presunta TB pansensible. Por el riesgo de selección de aislados resistentes al omitir dosis intermitentes de rifamicinas, este régimen de tratamiento se recomienda en la actualidad solamente bajo ODT por los departamentos de salud locales. Los estudios han revelado que los regímenes de tratamiento más cortos para la ITB en niños son tan eficaces como 9 meses de isoniazida y se asocian con tasas superiores de finalización del tratamiento.

En niños con infección tuberculosa multirresistente, el régimen dependerá del perfil de sensibilidad a los fármacos del microorganismo del caso; se debe consultar con un experto en TB.

Se han publicado unos pocos estudios controlados acerca de la eficacia de cualquier forma de tratamiento de la ITB en los niños infectados por VIH. Se recomienda una pauta de 9 meses de isoniazida diaria. La mayoría de los expertos recomiendan que cuando los niños infectados por VIH sean tratados con isoniazida se realice monitorización de rutina de las concentraciones séricas de las enzimas hepáticas y se les administre piridoxina. No se conoce la duración óptima del tratamiento con rifampicina en los niños infectados por VIH con ITB, pero muchos expertos recomiendan un ciclo de al menos 6 meses.

*Se debe administrar isoniazida a los niños menores de 5 años con resultado negativo en la PCT o en el IGRA, pero que han tenido exposición reciente a un adulto con enfermedad tuberculosa potencialmente contagiosa.* Esta práctica es frecuentemente conocida como **profilaxis ventana**. Para cuando la sensibilidad retardada se desarrolla (2-3 meses), un niño sin tratamiento ya puede haber desarrollado una TB grave. En estos niños se repiten la PCT o el IGRA 8-10 semanas después de que se haya interrumpido el contacto con el caso origen (entendiendo como *contacto interrumpido* la separación física o la administración de un tratamiento inicial adecuado del caso origen). Si el resultado de la segunda prueba es positivo, el niño debe completar un ciclo de tratamiento para la ITB (ya sean 9 meses de isoniazida o una de las opciones de tratamiento más cortas). Si se inicia un nuevo ciclo de tratamiento para la ITB (ya sean 4 meses de rifampicina o 12 dosis semanales de isoniazida y rifapentina), la fecha de inicio del tratamiento es el primer día del nuevo régimen. Si el resultado de la segunda prueba es negativo, se puede interrumpir el tratamiento de la ITB.

## PREVENCIÓN

La primera prioridad de cualquier programa de control de la TB debe ser la identificación y el tratamiento de los casos, lo que interrumpe la transmisión de la infección entre los contactos íntimos. Todos los niños y los adultos con síntomas sugestivos de enfermedad tuberculosa y los que estén en contacto íntimo con un adulto con sospecha de una TB pulmonar contagiosa requieren que se estudie una posible ITB (mediante PCT o IGRA) y que sean evaluados lo antes posible. Como media, el 30-50% de los contactos domésticos de casos contagiosos están infectados y el 1% de los contactos tienen ya enfermedad franca. Este esquema se basa en una respuesta eficaz y adecuada de la sanidad pública y en la disponibilidad de recursos. Los niños, en particular los lactantes de menor edad, deben recibir prioridad alta durante las investigaciones de contactos, puesto que su riesgo de infección es elevado y experimentan una probabilidad más alta de desarrollar con rapidez formas graves de TB.

La prueba masiva de grupos grandes de niños para detectar ITB es un proceso ineficiente. Cuando se prueban grupos grandes de niños con riesgo bajo de TB, la gran mayoría de las pruebas cutáneas positivas son en realidad falsos positivos, por la variabilidad biológica o sensibilización cruzada con MBNT. Sin embargo, es aconsejable realizar pruebas en grupos de alto riesgo de adultos o niños, ya que la mayoría de estas personas con positividad para la PCT o el IGRA tienen ITB. La prueba solo está justificada si se cuenta con mecanismos eficaces para asegurar la evaluación adecuada y el tratamiento de las personas con resultado positivo.

## Vacunación con bacilo de Calmette-Guérin

La única vacuna disponible contra la TB es la vacuna BCG. El microorganismo original era una cepa de *M. bovis* atenuada mediante subcultivo cada 3 semanas durante 13 años. Esta cepa se distribuyó a decenas de laboratorios, que continuaron el subcultivo del microorganismo en diferentes medios y bajo distintas condiciones. El resultado ha sido la producción de muchas vacunas BCG, con grandes diferencias en la morfología, las características de crecimiento, la potencia sensibilizadora y la virulencia en animales.

La vía de administración y la pauta de dosificación de las vacunas BCG son variables de eficacia importantes. La vía de administración preferida es la inyección intradérmica con jeringuilla y aguja, puesto que este es el único método que permite medir con exactitud la dosis individual.

Las vacunas BCG son muy seguras en huéspedes inmunocompetentes. En el 0,1-1% de los receptores de la vacuna se producen ulceración local y adenitis supurativa regional. Las lesiones locales no sugieren defectos inmunitarios subyacentes y no afectan al nivel de protección ofrecido por la vacuna. La mayoría de las reacciones son leves y se suelen resolver de modo espontáneo, pero en ocasiones es necesario administrar quimioterapia. Rara vez está indicada la escisión quirúrgica de un ganglio con drenaje supurativo, que se debe evitar en lo posible. La **osteítis** es una complicación infrecuente de la vacunación con BCG que al parecer está relacionada con ciertas cepas de la vacuna que ya no se usan mucho. Los signos sistémicos, como fiebre, convulsiones, pérdida de apetito e irritabilidad, son muy raros después de la vacunación con BCG. Los pacientes profundamente inmunodeprimidos pueden desarrollar infección por BCG diseminada después de la vacunación. Los niños con infección por VIH parecen experimentar tasas de reacciones adversas locales a las vacunas BCG comparables a las tasas observadas en niños inmunocompetentes. Sin embargo, en la actualidad se desconoce la incidencia en esos niños de infección diseminada entre meses y años después de la vacunación.

Las pautas de vacunación recomendadas varían mucho entre los distintos países. La recomendación oficial de la OMS es una sola dosis administrada durante la lactancia, en poblaciones donde el riesgo de TB es elevado. Sin embargo, *los lactantes con infección conocida o sospechada por VIH no deben recibir la vacunación con BCG*. En algunos países, la vacunación repetida es una práctica universal, aunque no hay ensayos clínicos que apoyen esta práctica. En otros, se basa en la PCT o en la ausencia de una cicatriz típica. Se desconocen la edad óptima para la administración y la mejor pauta de dosificación, puesto que todavía no se han realizado ensayos comparativos adecuados.

Aunque se han publicado docenas de ensayos sobre vacunas BCG en varias poblaciones humanas, la mayoría de los datos útiles proceden de varios ensayos controlados que han arrojado resultados dispares. En algunos se demostró que las vacunas BCG ofrecían una protección muy eficaz, mientras que en otros no se halló eficacia alguna. Un metaanálisis de los ensayos publicados sobre la vacuna BCG sugirió que esta proporciona una eficacia del 50% para prevenir la TB pulmonar en adultos y niños. El efecto protector de la TB diseminada y meníngea parece ser un poco más alto, con prevención en el 50-80% de los casos. Se ha propuesto una serie de explicaciones para la variedad de respuestas a las vacunas BCG, entre las que se encuentran variaciones metodológicas y estadísticas dentro de los ensayos, interacción con MBNT que aumentan o disminuyen la protección ofrecida por la BCG, diferencias de potencias entre las distintas vacunas BCG y factores genéticos con influencia sobre la respuesta de la BCG dentro de las poblaciones estudiadas. Estas vacunas administradas durante la lactancia tienen poco efecto sobre la incidencia última de TB en adultos, lo que sugiere una disminución de su efecto con el tiempo.

La vacuna BCG ha funcionado bien en algunas situaciones y de forma muy deficiente en otras. Con toda claridad, esta vacunación ha tenido poco efecto en el control último de la TB en todo el mundo, puesto que se han administrado más de 5.000 millones de dosis y la TB sigue siendo epidémica en la mayoría de las regiones. La vacunación con BCG no tiene influencia sustancial sobre la cadena de transmisión, ya que los casos de TB pulmonar contagiosa en adultos que podrían prevenirse con la vacunación representan una pequeña fracción de las fuentes de infección presentes en una población. La mayor utilidad de esta vacuna es prevenir las formas potencialmente mortales de TB en los lactantes y los niños pequeños.

La vacunación con BCG no se ha adoptado nunca como parte de la estrategia para el control de la TB en Estados Unidos. Su uso generalizado disminuiría la utilidad posterior de la PCT. Sin embargo, puede contribuir al control de la TB en grupos de población seleccionados. La BCG se recomienda en lactantes y niños con PCT negativa y VIH negativo, que presentan riesgo elevado de contacto íntimo y prolongado con adultos con TB pulmonar contagiosa, sin tratar o tratados defectuosamente, y que no pueden ser separados de la fuente de infección ni someterse a tratamiento preventivo prolongado. También se recomienda para los que están conti-

nuamente expuestos a personas con TB producida por bacilos resistentes a la isoniazida y a la rifampicina. Siempre se debe documentar la negatividad de la PCT antes de la vacunación con BCG. Después de la vacunación, el niño debe ser separado de la posible fuente de infección hasta que se pueda demostrar la respuesta a la vacuna, por positividad de la prueba cutánea, que suele aparecer al cabo de 1-3 meses.

La investigación activa para el desarrollo de nuevas vacunas contra la TB ha conducido a la preparación y a las pruebas preliminares de varias vacunas candidatas, basadas en cepas atenuadas de micobacterias, proteínas de subunidades o ADN. Se ha secuenciado el genoma de *M. tuberculosis*, lo que permite a los investigadores estudiar más y comprender mejor la patogenia y las respuestas inmunitarias del huésped a la TB.

### Prevención de la tuberculosis perinatal

El modo más eficaz para prevenir la infección y la enfermedad tuberculosa en el recién nacido o el lactante de menor edad consiste en la evaluación y el tratamiento adecuados de la madre y de otros miembros de la familia. En las embarazadas de alto riesgo se debe realizar una PCT o un IGRA y, en aquellas con resultado positivo, se debe realizar una radiografía de tórax con la protección abdominal adecuada. Si la radiografía de tórax es negativa y la mujer se encuentra clínicamente bien, no es necesario separar al lactante de su madre después del parto. Si el niño permanece asintomático, no necesita evaluación ni tratamiento especiales. Los demás componentes de la familia cercana también deben someterse a las pruebas de ITB y a más pruebas de evaluación si está indicado.

Si se sospecha que la madre tiene TB en el momento del parto, el recién nacido debe ser separado de ella hasta que se hagan radiografías de tórax. Si estas son anómalas, la separación se debe mantener hasta realizar una evaluación a fondo de la madre, incluido un examen del esputo. Si la radiografía de tórax de la madre es anómala, pero la historia, la exploración física, el examen del esputo y la evaluación radiográfica no muestran signos de TB activa actual, es razonable asumir que el lactante corre un riesgo bajo de infección. La madre debe recibir tratamiento adecuado y tanto a ella como al lactante se les debe realizar un seguimiento cuidadoso.

Si la radiografía de tórax o la extensión del esputo de la madre muestran datos de enfermedad tuberculosa actual, son necesarias medidas adicionales para proteger al lactante. El tratamiento con isoniazida en recién nacidos ha sido tan eficaz que ya no se considera imprescindible la separación de la madre y el lactante, que solo es necesaria si la madre se encuentra lo bastante enferma como para requerir hospitalización, se sospecha que no cumplirá el tratamiento o existe una sospecha fuerte de que padece TB resistente a fármacos. El tratamiento con isoniazida del lactante debe continuar hasta que el esputo de la madre sea negativo durante 3 meses o más. En ese momento se debe hacer una PCT de Mantoux al niño. Si la prueba es positiva, la isoniazida se mantiene hasta un total de 9-12 meses; si es negativa, puede suspenderse la administración del fármaco. Una vez que la madre y el niño están tomando el tratamiento adecuado, por lo general es seguro que la madre amamante al niño, ya que las medicaciones, aunque detectadas en la leche, están presentes en bajas concentraciones. Si se sospecha resistencia a la isoniazida o se duda del cumplimiento del tratamiento por parte de la madre, se debe considerar la separación continuada del lactante y la madre, que debe durar por lo menos el tiempo necesario hasta que la madre deje de ser contagiosa. Se debe consultar con un experto en TB si el lactante de menor edad está expuesto a la madre o a otro adulto con enfermedad tuberculosa causada por una cepa de *M. tuberculosis* resistente a la isoniazida.

Aunque se cree que la isoniazida no es teratogénica, el tratamiento de mujeres embarazadas que tienen ITB asintomática se suele retrasar hasta después del parto. Sin embargo, en las mujeres gestantes sintomáticas o en aquellas con signos radiográficos de enfermedad tuberculosa, se debe realizar una evaluación adecuada. Puesto que la TB pulmonar es perjudicial tanto para la madre como para el feto y representa un gran peligro para el lactante después del parto, las embarazadas con enfermedad tuberculosa siempre deben tratarse. El régimen más habitual para la TB sensible a los fármacos consiste en isoniazida, rifampicina y etambutol. Se deben evitar los aminoglucósidos y la etionamida debido a sus efectos teratogénicos. No se ha comprobado la seguridad de la pirazinamida en el embarazo.

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

## Capítulo 243

# Enfermedad de Hansen (*Mycobacterium leprae*)

Cristina García-Mauriño y Asunción Mejías

La **lepra** (enfermedad de Hansen) es una infección heterogénea curable producida por *Mycobacterium leprae* que afecta principalmente a las vías respiratorias superiores, la piel y los nervios periféricos. Las manifestaciones de la enfermedad vienen determinadas principalmente por la respuesta inmunológica del huésped a la infección, lo que da lugar a un amplio espectro clínico. La mayor parte de los individuos expuestos nunca desarrollan la enfermedad clínica. La enfermedad de Hansen (EH) es en la actualidad la designación aceptada de la lepra y, en contra de la creencia popular, la EH es una enfermedad no muy transmisible y es tratable. Además, la morbilidad y la discapacidad asociadas pueden prevenirse con un diagnóstico precoz y un tratamiento apropiado.

### MICROBIOLOGÍA

*Mycobacterium leprae* es un bacilo grampositivo ácido-alcohol resistente intracelular obligado de la familia Mycobacteriaceae que mide 1-8 µm de longitud. Su crecimiento óptimo se logra a 27-33 °C, pero no puede cultivarse *in vitro*. El bacilo se multiplica lentamente, con un tiempo de duplicación de 11-13 días. Es la única bacteria conocida que infecta las **células de Schwann** de los nervios periféricos. La identificación de bacilos ácido-alcohol resistentes en nervios periféricos es patognomónica de lepra.

### EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la lepra es variable, y la mayoría de los casos se identifican en áreas tropicales y subtropicales. El objetivo de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de eliminar la lepra como problema de salud pública, definiendo como una reducción en la prevalencia a menos de 1 caso por 10.000 habitantes, se logró a nivel global en el año 2000. A pesar de un descenso global en la prevalencia la EH continúa afectando a más de dos millones de personas en todo el mundo. Aproximadamente 213.899 nuevos casos se notificaron globalmente en 2014, y más del 94% de los casos se dieron en el sudeste asiático (mayormente en India), África y Sudamérica (mayormente en Brasil). Un total de 8,8% de estos casos se produjeron en niños. En 2016, la OMS publicó *Estrategia mundial para la lepra 2016-2020: avanzando hacia un mundo libre de lepra*.

Desde 1984, la EH es una *enfermedad de declaración obligatoria* en Estados Unidos, con 13.950 nuevos casos registrados de EH a finales de 2015. De los 178 nuevos casos en Estados Unidos informados en 2015, el 72% se produjeron en Texas, Luisiana, Hawái, California, Florida, Nueva York y Arkansas. En Estados Unidos, el 57% de los casos se dieron en inmigrantes, la mayor parte de Asia o de las islas del Pacífico Sur; sin embargo, alrededor de un tercio de los casos de Estados Unidos eran **autóctonos** y no habían tenido contacto con países extranjeros o con personas con lepra. Menos del 3% de los casos en Estados Unidos en 2015 se dieron en niños menores de 16 años. En áreas con alta endemidad predominan pacientes más jóvenes.

La probabilidad de desarrollar EH viene determinada por diversas variables: edad (con dos picos en la incidencia: 10-14 años y 30 años), sexo (cociente varón:mujer 2:1, sin diferencias observadas en niños), genética, estado inmunitario, tipo de lepra (con un riesgo más elevado en pacientes con enfermedad multibacilar) y, posiblemente, exposición a **armadillos**. La secuenciación completa del genoma ha permitido la identificación de genes y polimorfismos asociados con una mayor susceptibilidad a la lepra (aproximadamente el 5% de las personas son genéticamente susceptibles a la infección por *M. leprae*). Se ha descrito la EH en huéspedes inmunocomprometidos en receptores de trasplantes de órganos sólidos y de médula ósea y en pacientes que han recibido anticuerpos monoclonales bloqueadores del factor de necrosis tumoral (TNF). No parece que los pacientes con infección por VIH tengan un mayor riesgo de contraer la lepra, de tener una mayor gravedad en la enfermedad o de tener una mala respuesta al tratamiento. Sin embargo, los clínicos han de tener en cuenta que la infección concomitante del VIH y la lepra puede dar lugar a un empeoramiento de los síntomas de la lepra durante el tratamiento del VIH como consecuencia de un síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria.

No se comprende del todo el mecanismo exacto de la transmisión, pero se piensa que se produce principalmente por la vía respiratoria. La infección natural ocurre en humanos y armadillos, que son el único reservorio no humano reconocido. El riesgo de transmisión de armadillos a humanos parece bajo, y de nuevo el mecanismo no se comprende del todo. El periodo de incubación entre la infección natural y la enfermedad clínica manifiesta en humanos oscila entre 3 meses y 20 años, con una media de 4 años para la lepra **tuberculoide** y 10 años para la lepra **lepromatosa**. Hasta un total de  $10^7$  bacilos viables por día pueden ser arrojados por las secreciones respiratorias de pacientes con lepra **multibacilar**. El riesgo relativo de desarrollar la enfermedad en los contactos domiciliarios es de 8-10 veces en la enfermedad lepromatosa y de 2-4 veces en la forma tuberculoide. Se ha descrito la transmisión por leche materna y la entrada a través de piel no intacta. También pueden tener un papel en la transmisión de la enfermedad factores ambientales y los humanos infectados de forma subclínica. La infecciosidad de pacientes con EH es desdoblada una vez pasadas las 24 h de la primera administración de tratamiento efectivo.

### PATOGENIA

En la piel, *M. leprae* muestra afinidad por los queratinocitos, los macrófagos y los histiocitos, y en los nervios periféricos el organismo se encuentra en las células de Schwann. Se cree que el mecanismo de la diseminación micobacteriana a partir del tracto respiratorio a la piel y los nervios se produce por vía hematogena, pero no se ha aclarado completamente. *M. leprae* induce desmielinización y se une a la glucoproteína laminina 2 presente en la lámina basal de las células de Schwann de los nervios periféricos, donde se replica lentamente durante varios años. La infección estimula la desdiferenciación de las células de Schwann a células inmaduras a través de la activación de la vía Erk1/2. Esta reprogramación de las células de Schwann parece estar relacionada con la diseminación de la enfermedad. Además de la invasión directa del nervio, la respuesta inmunitaria a la infección también contribuye al daño nervioso. Las células de Schwann expresan moléculas del antígeno leucocitario humano (HLA) de clase II y presentan péptidos micobacterianos a las células T CD4 positivas restringidas por el HLA de clase II, que inician una respuesta inflamatoria. Esto explica el daño del nervio observado en la enfermedad paucibacilar y en las reacciones de inversión. La hinchazón en el interior del perineuro da lugar a isquemia, mayor lesión nerviosa y, en último término, fibrosis y muerte axonal.

### CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD

La clasificación de la enfermedad es importante para determinar los casos potencialmente infecciosos y el pronóstico. Basándose en la respuesta inmunitaria celular y en la diseminación de la enfermedad, se utilizan con frecuencia dos esquemas de clasificación para la lepra, la escala de Ridley-Jopling y la clasificación de la OMS:

A. La **escala de Ridley-Jopling** se utiliza comúnmente en Estados Unidos y describe los cinco tipos de lepra, de acuerdo con el espectro clínico de la enfermedad, la carga bacilar y los hallazgos en la histopatología.

1. **Forma tuberculoide:** los pacientes suelen tener una respuesta inmunitaria celular enérgica y específica a los antígenos de *M. leprae* y tienen un pequeño número de lesiones cutáneas, generalmente, de una a tres máculas bien delimitadas o placas con bordes sobrelevados (fig. 243.1) y una sensibilidad disminuida o inexistente. Las lesiones están infiltradas por células T colaboradoras 1 (Th1) que producen abundante interferón (IFN) γ y TNF-α, formando granulomas bien delimitados y con pocos, si es que se encuentran, bacilos dentro de las lesiones.

2. **Forma limítrofe tuberculoide.**

3. **Limítrofe.**

4. **Lepromatosa limítrofe.**

5. **Forma lepromatosa:** los pacientes no tienen inmunidad celular específica contra *M. leprae* (pero inmunidad intacta contra *Mycobacterium tuberculosis*) y presentan la forma más grave de la enfermedad. Presentan infiltración clínicamente aparente de nervios periféricos y lesiones de la piel (por lo general, muchas lesiones y no todas hipoestéticas o anestesiadas), con una alta carga de bacilos en ausencia de una respuesta inmune efectiva mediada por células. Las biopsias de piel revelan una infiltración extensa de la piel y los nervios, conteniendo ARN mensajero para citocinas Th2 como la interleucina (IL) 4 e IL-10, granulomas mal formados y proliferación incontrolada de bacilos dentro de macrófagos espumosos. Están presentes una gran cantidad de anticuerpos circulantes contra *M. leprae*, pero no confieren inmunidad protectora. Con el tiempo, los pacientes con la forma lepromatosa



**Fig. 243.1** Lepra tuberculoide en una paciente con una única lesión cutánea con borde elevado y centro aplastado.

desarrollan una enfermedad sistémica con afectación simétrica de los nervios periféricos y una dermopatía infiltrativa difusa que incluye el engrosamiento de la piel del rostro y la pérdida de pelo de las pestañas y las cejas (madarosis), lo que lleva a la presentación clásica de la *facies leonina*. También tienen compromiso de la mucosa nasal provocando congestión nasal y epistaxis.

La mayoría de los pacientes se presentan con una forma limítrofe. Desde la tuberculoide limítrofe hasta las formas lepromatosas limítrofes, hay una reducción progresiva de las respuestas inmunitarias celulares, un aumento de la carga bacilar, lesiones cutáneas hipopigmentadas más frecuentes y compromiso de los nervios, y títulos de anticuerpos más altos (fig. 243.2). Se considera que los pacientes con las formas extremas de la enfermedad (tuberculoide y lepromatosa) tienen una inmunidad estable mediada por células, debido a que las manifestaciones de su enfermedad no cambian mucho con el tiempo. En contraste, los pacientes con enfermedad limítrofe tienen una inmunidad instable mediada por células y presentan cambios en sus manifestaciones clínicas con el tiempo hacia las formas polares (bajo grado) o presentan reacciones de inversión súbita (alto grado). La *lepra indeterminada* es la forma más precoz de la enfermedad y se encuentra con mayor frecuencia en niños pequeños. Los pacientes suelen tener una sola mácula hipopigmentada con bordes mal definidos, sin eritema ni induración. La anestesia es mínima o inexistente, especialmente si la lesión está en la cara. El diagnóstico suele ser de exclusión en el marco de una evaluación de contactos. Las biopsias de tejido muestran evidencia diagnóstica de lepra, pero no cumplen los criterios suficientes para su clasificación. Hasta un 50-75% de estas lesiones se curan espontáneamente, y el resto progresa hacia otra forma de lepra.

B. La **clasificación de la OMS** puede utilizarse cuando la evaluación histológica y el diagnóstico confirmatorio no están disponibles, un escenario común en este campo. Este esquema simplificado está basado en el número de lesiones cutáneas:

1. Paucibacilar (entre una y cinco manchas).
2. Multibacilar (más de cinco manchas).



**Fig. 243.2** Paciente con lepra limítrofe que se manifiesta por numerosas lesiones hipopigmentadas de bordes mal definidos.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La respuesta inmune del huésped determina el espectro clínico de la lepra. Los estudios cutáneos y serológicos sugieren que hasta un 90% de las personas infectadas desarrollan inmunidad después de la exposición, sin manifestar enfermedad clínica. En los individuos genéticamente susceptibles, la respuesta inmunológica celular del huésped a la infección y el tropismo único por los nervios periféricos determina el amplio espectro de las manifestaciones clínicas e histológicas. Independientemente del subtipo de enfermedad, la EH afecta a la piel y a los nervios periféricos. Las lesiones leprosas no suelen picar ni doler.

### Afectación cutánea

Las lesiones cutáneas más comunes son **máculas** o **placas** con bordes mal delimitados, con o sin síntomas neurológicos. Son menos frecuentes las lesiones infiltrativas difusas y los nódulos subcutáneos. Las lesiones iniciales son unas máculas hipopigmentadas insidiosas, aunque pueden mostrar un aspecto eritematoso sobre una piel pálida. Las lesiones pueden afectar a cualquier área del cuerpo, son más pronunciadas en áreas más frías (p. ej., los lóbulos de la oreja y la nariz) y se dan con menor frecuencia en el cuero cabelludo, las axilas o el periné. Aproximadamente el 70% de las lesiones cutáneas tienen una menor sensibilidad; el grado de hipoestesia depende de la localización y del tamaño de la lesión y del grado de respuesta inmunitaria Th1. Lo ideal es que el examen de la piel se realice bajo la luz natural del sol y que se evalúen la hipoestesia al tacto ligero, pinchazo, temperatura y la anhidrosis. Estudios en áreas endémicas en niños menores de 15 años han mostrado un predominio de las formas **paucibacilares**, con predominio de lesiones únicas.

### Afectación de los nervios

Los nervios periféricos se ven afectados más comúnmente al principio de la enfermedad y deben palparse para comprobar su grosor e hipersensibilidad (**fig. 243.3**) y evaluarse para comprobar la función motora y sensitiva, sobre todo temperatura y tacto fino. El nervio tibial posterior (maléolo medial) es el nervio afectado con mayor frecuencia, seguido por los nervios cubital (codo), mediano (muñeca), popliteo lateral (cuello del peroné) y facial. Las lesiones cutáneas que cubren la distribución del tronco de un nervio predicen el compromiso de los nervios en la vecindad. Hay una forma



**Fig. 243.3** Nervio peroneo superficial engrosado en la lepra.

neurítica pura de lepra, que se da más frecuentemente en India y Nepal, en la que los pacientes muestran una neuropatía asimétrica, pero no tienen lesiones cutáneas.

### Otros órganos afectados

La afectación ocular que lleva a pérdida de visión es consecuencia tanto de la invasión bacilar directa del ojo como del daño del nervio óptico. Se produce **lagoftalmos** cuando hay destrucción del nervio facial (VII par craneal) y destrucción del nervio trigémino (V par craneal), que causa anestesia de la córnea y de la conjuntiva, lo que lleva a abrasiones. Las lesiones cutáneas faciales se asocian con un riesgo 10 veces mayor de daño del nervio facial. La afectación sistémica de otros órganos se observa principalmente en pacientes con lepra lepromatosa, donde una carga bacilar alta lleva a infiltración de la mucosa nasal, los huesos y los testículos. La afectación renal y la amiloidosis son hallazgos infrecuentes.

### Reacciones inmunológicas

Las **reacciones leprosas** hacen referencia a exacerbaciones clínicas agudas que reflejan trastornos del equilibrio inmunológico a la infección por *M. leprae* y se dan en el 30-50% de todos los pacientes con lepra. Estos cambios repentinos se dan en pacientes con lepra limítrofe y lepromatosa, frecuentemente durante los años iniciales después de la infección (en ocasiones como presentación inicial), pero pueden producirse antes, durante y después de haber completado el tratamiento. Hay dos tipos principales de reacciones leprosas, que requieren tratamiento inmediato para prevenir las complicaciones a largo plazo. En niños menores de 15 años, las reacciones leprosas oscilan entre el 1 y el 30% y son principalmente reacciones de tipo 1.

Las **reacciones de tipo 1** (conocidas también como **reacciones inversas**) se dan en una tercera parte de los pacientes con enfermedad limítrofe. Estas reacciones se caracterizan por edema agudo y aumento de eritema, calor e inflamación dolorosa de placas o nódulos cutáneos preexistentes con hinchazón aguda e hipersensibilidad de nervios periféricos que pueden progresar rápidamente hasta causar abscesos y necrosis de los nervios. Puede haber linfocitosis periférica y un aumento de la respuesta citocínica, pero son infrecuentes los síntomas sistémicos y parecen estar asociados con un aumento de la reactividad mediada por Th1 ante los抗原s micobacterianos. Se han encontrado concentraciones séricas elevadas de CXCL10 en reacciones de tipo 1. Es esencial una rápida y mantenida inversión del proceso inflamatorio con empleo de corticoides para prevenir un daño nervioso continuado.

Las **reacciones de tipo 2, o eritema nodoso leproso (ENL)**, se dan en las formas limítrofes y lepromatosas, ya que estos pacientes tienen los niveles más altos de antígenos y anticuerpos de *M. leprae*, sobre todo en los primeros 2 años después del comienzo del tratamiento. El ENL se diferencia de las reacciones inversas por el desarrollo de nuevos nódulos subcutáneos dolorosos y eritematosos con una respuesta inflamatoria sistémica acompañante. El ENL se acompaña de elevadas concentraciones circulantes de TNF- $\alpha$ . Los pacientes tienen fiebre alta y signos de toxicidad sistémica y, en los casos graves, el ENL puede poner en peligro la vida del paciente, manifestándose con características similares a las del **shock séptico**. La sedimentación de inmunocomplejos extravasulares da lugar a infiltración de neutrófilos y activación del complemento en la piel y otros órganos. Se producen en grupos pápulas o nódulos dérmicos eritematosos dolorosos (que se asemejan al eritema nodoso), típicamente sobre las superficies de extensión de las extremidades inferiores y en la cara. La sedimentación de inmunocomplejos

contribuye también a poliartralgias migratorias, adenopatías dolorosas y esplenitis, iridociclitis, vasculitis, orquitis y, rara vez, nefritis. Los pacientes manifiestan, o una forma de episodio agudo único, una forma recidivante compuesta de múltiples episodios agudos, o una forma crónica y continua. El manejo de las reacciones de tipo 2 es normalmente más complicado debido a las recurrencias y la afectación sistémica.

El **fénomeno de Lucio (eritema necrosante)** es una reacción infrecuente, pero potencialmente fatal, distinta de las reacciones de tipos 1 o 2 y se da en pacientes con lepra lepromatosa no tratada, en pacientes de ascendencia mexicana. Se trata de una vasculitis necrosante causada por *M. leprae* que invade directamente el endotelio. Clínicamente, los pacientes desarrollan placas violáceas o hemorrágicas, seguidas de úlceras en ausencia de síntomas sistémicos. Son comunes las infecciones bacterianas secundarias.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la EH requiere una elevada sospecha clínica y debe considerarse en cualquier paciente con una erupción cutánea hipoestésica o anestésica que no responde al tratamiento estándar, especialmente si ha residido o viajado a una región endémica o si tiene antecedentes de contacto con pacientes leprosos o con armadillos. No hay pruebas fiables para diagnosticar la lepra subclínica. La biopsia de piel de grosor completo y la PCR son las principales pruebas de laboratorio para ayudar en el diagnóstico. Se considera que los pacientes tienen EH si tienen uno o más de tres signos cardinales: pérdida de sensibilidad en una lesión cutánea localizada, engrosamiento de un nervio periférico con pérdida de sensibilidad o debilidad de los músculos inervados por dicho nervio, o presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) en la biopsia. El valor predictivo positivo para el diagnóstico de lepra en pacientes que cumplen los tres criterios es del 98%.

Para confirmar el diagnóstico y determinar el grado de afectación nerviosa y el tipo de infiltración, se debe obtener una biopsia de piel de grosor completo de la lesión cutánea más activa. El mejor modo de identificar *M. leprae* es utilizando la **tinción de Fite** en el tejido. Las lesiones de pacientes con la forma lepromatosa revelan numerosos BAAR en conglomerados (globis), mientras que en los pacientes con la forma tuberculoide rara vez se identifican micobacterias, pero el diagnóstico puede realizarse mediante la demostración de granulomas no caseificantes bien formados y afectación nerviosa. La presencia de **inflamación neural** diferencia la lepra de otros trastornos granulomatosos. Se debe llevar a cabo el cultivo micobacteriano de las lesiones para excluir *M. tuberculosis* y las infecciones cutáneas no tuberculosas. Si no hay recursos disponibles, las biopsias de hendidura cutánea (*slit-skin*) representan una alternativa. Las extensiones realizadas de la hendidura cutánea tienen una alta especificidad, pero su sensibilidad es baja, ya que solo el 30% de los adultos y 10-30% de los niños dan positivo en la extensión (por lo general, pacientes con la forma lepromatosa). El índice bacteriano puede variar entre 0 (ausencia de bacilos por 100 campos de inmersión), como se observa generalmente en la enfermedad paucibacilar, y 6 (más de 1.000 bacilos/campo), como puede observarse en la enfermedad multibacilar.

En Estados Unidos se puede obtener una consulta diagnóstica e histopatológica a través del **National Hansen's Disease Program (NHDP)**; <http://www.hrsa.gov/hansens> u 800-642-2477). Se pueden remitir muestras (incluidas en formalina o parafina) al NHDP para su análisis anatomopatológico sin

cargo. En la práctica clínica no se dispone de una prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en la investigación de *M. leprae*, pero puede llevarse a cabo en el NHDP. En áreas no endémicas, la PCR puede ser de utilidad diagnóstica cuando se distinguen BAAR en el tejido, pero no son típicas las características clínicas y anatomopatológicas. Es detectable el ADN de *M. leprae* por PCR en el 95% de los casos de enfermedad lepromatosa (sensibilidad mayor del 90%) y en el 55% de los casos de lepra tuberculoide (sensibilidad del 34-80%). La PCR ha permitido también la detección del microorganismo en las secreciones nasales de personas asintomáticas. En el NHDP se dispone también de pruebas moleculares para mutaciones causantes de resistencia farmacológica y se utilizan generalmente en el contexto de una recaída.

Los anticuerpos contra *M. leprae* están presentes en el 90% de los pacientes con enfermedad lepromatosa no tratada, en el 40-50% de los pacientes con enfermedad paucibacilar y en el 1-5% de los controles sanos. Sin embargo, las pruebas serológicas son insensibles y no se utilizan para el diagnóstico.

## TRATAMIENTO

El objetivo principal del tratamiento es instaurar una terapia antimicrobiana precoz para prevenir una neuropatía permanente. La lepra es curable. El tratamiento eficaz requiere un tratamiento multifarmacológico (TMF) con **dapsona, clofazimina y rifampicina**. Se emplea el tratamiento de combinación para prevenir la resistencia antimicrobiana. En Estados Unidos, los clínicos que consideran un diagnóstico y tratamiento de un paciente con EH deben obtener una consulta en el NHDP. Se puede obtener sin cargo la combinación de TMF recomendada en el NHDP ([tabla 243.1](#)) y en otros países a través de la OMS ([tabla 243.2](#)). En comparación con la OMS, el NHDP aboga por una mayor duración del tratamiento y por la administración diaria en lugar de mensual de rifampicina, ya que los regímenes antimicrobianos más cortos se han asociado con un mayor riesgo de recaída. La duración recomendada por la OMS para la enfermedad tuberculoide es de 6 meses y para la enfermedad lepromatosa de 12 meses.

Antes de comenzar una combinación de TMF, se debe analizar a los pacientes en busca de deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, se les debe realizar un hemograma completo y pruebas de función hepática y han de evaluarse para comprobar si presentan tuberculosis activa, en la que debe evitarse la monoterapia con rifampicina. La respuesta al tratamiento se observa clínicamente como un aplanamiento o desaparición de las lesiones cutáneas y una mejora en la función nerviosa, por lo general 1-2 meses después de haber comenzado el TMF. Una mejoría o resolución completa puede llevar 6-12 meses, dependiendo de la gravedad de la infección. La mayoría de las lesiones cutáneas se curan sin formación cicatricial.

Son fármacos alternativos para tratar EH la minociclina, la claritromicina y algunas fluoroquinolonas (levofloxacino, ofloxacino, moxifloxacino). Dada la escasez de datos, estos antimicrobianos alternativos se utilizan en casos seleccionados de intolerancia a la combinación rutinaria de TMF o por resistencia documentada. Es importante tener en cuenta que algunos pacientes que han recibido un tratamiento adecuado para la EH pueden mostrar posteriormente pruebas de reacciones crónicas de reincidencia y neuropatías tardías, pero estas son negativas para el bacilo y, por tanto, no se deben considerar recaídas. La neuritis debe ser tratada de forma precoz

**Tabla 243.1** Regímenes de tratamiento multifarmacológico recomendados por el NHDP en la enfermedad de Hansen en Estados Unidos

TIPO DE LEPROA	POBLACIÓN DE PACIENTES	TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO
Multibacilar (LL, LLMT, LMT)	Adulta	Dapsona, 100 mg/día, y Rifampicina, 600 mg/día, y Clofazimina, 50 mg/día	24 meses
	Pediátrica*	Dapsona, 1 mg/kg/día, y Rifampicina, 10-20 mg/kg/día, y Clofazimina, 1 mg/kg/día <sup>†</sup>	
Paucibacilar (TT, TLMT)	Adulta	Dapsona, 100 mg/día, y Rifampicina, 600 mg/día	12 meses
	Pediátrica*	Dapsona, 1 mg/kg/día, y Rifampicina, 10-20 mg/kg/día	

LL, lepromatosa; LLMT, lepromatosa límitrofe; LMT, límitrofe; NHDP, National Hansen's Disease Program; TLMT, tuberculoide límitrofe; TT, tuberculoide.

\*La dosis pediátrica diaria en mg/kg no debe exceder el máximo diario en el adulto.

<sup>†</sup>La clofazimina solo está disponible a través del programa Investigational New Drug (IND) del NHDP; la formulación mínima es de 50 mg y no se deben cortar las cápsulas. Una dosificación alternativa incluye: clofazimina, 2 mg/kg a días alternos, o claritromicina, 7,5 mg/kg/día.

El tratamiento multifarmacológico del NHDP es de administración diaria y de mayor duración que el régimen recomendado por la OMS. Todos los fármacos son para administración oral.

**Tabla 243.2** Regímenes de tratamiento multifarmacológico recomendados por la OMS en la enfermedad de Hansen

TIPO DE LEPROZA	POBLACIÓN DE PACIENTES	TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO
Multibacilar (LL, LLMT, LMT)	Adulta	Rifampicina, 600 mg una vez al mes, y Dapsone, 100 mg/día, y Clofazimina, 300 mg una vez al mes y 50 mg/día	12 meses
	Pediátrica*	Rifampicina, 450 mg una vez al mes, y Dapsone, 50 mg/día, y Clofazimina, 150 mg una vez al mes y 50 mg en días alternos	
Pacibacilar (TT, TLMT)	Adulta	Rifampicina, 600 mg una vez al mes, y Dapsone, 100 mg/día	6 meses
	Pediátrica*	Rifampicina, 450 mg una vez al mes, y Dapsone, 50 mg/día	

\*En los niños menores de 10 años de edad, las dosis del tratamiento multifarmacológico deben ser en mg/kg y no exceder la dosis máxima diaria en el adulto: rifampicina, 10 mg/kg una vez al mes; dapsona, 2 mg/kg/día, y clofazimina, 1 mg/kg a días alternos.

LL, lepromatosa; LLMT, lepromatosa límitrofe; LMT, límitrofe; OMS, Organización Mundial de la Salud; TLMT, tuberculoide límitrofe; TT, tuberculoide.

para minimizar la afectación y la discapacidad nerviosa. El tratamiento con corticoides parece mejorar la función nerviosa en dos tercios de los pacientes.

Se ha descrito supresión de la médula ósea y hepatotoxicidad y se debe monitorizar cada 3 meses durante el tratamiento. Cada año se debe realizar un análisis de orina de cribado. Otras reacciones, como metahemoglobinemias y reacciones de hipersensibilidad a dapsona, son infrecuentes. Debe ser realizada una evaluación oftalmológica de forma rutinaria en todos los pacientes con EH porque pueden producirse complicaciones oculares. Dada la propensión a la invasión testicular en la lepra multibacilar con la consecuente disfunción testicular e infertilidad, los varones deben ser evaluados para detectar de forma precoz el aumento de las concentraciones de hormonas estimulantes del folículo u hormonas luteinizantes y la disminución de los niveles de testosterona.

Después de haber completado el TMF, está justificado realizar un seguimiento anual durante 5 años o más en la paucibacilar y durante 10 años o más en la multibacilar. Es rara la recidiva de la enfermedad después de haber completado el TMF (0,01-4%), y debe distinguirse de las reacciones inmunológicas de la lepra, más comunes. Los pacientes que han tenido un índice bacilar de 4 o más pre-TMF o de 3 o más habiendo completado el tratamiento tienen el mayor riesgo de recidiva (aproximadamente, el 20%). Cuando se produce una recidiva, suele darse 5-10 años después de haber completado el TMF y ser resultado de una reactivación de micobacterias sensibles a los fármacos. Por ello, los pacientes que se espera que tengan una recaída son generalmente tratados con el mismo régimen TMF.

### Reacciones de la lepra

Las reacciones inmunológicas de la lepra pueden producirse antes, durante y años después del tratamiento y deben ser tratadas de forma agresiva para prevenir el daño nervioso periférico. Por lo general, los fármacos antimicrobacterianos deben continuarse. Puede haber fatiga, malestar o fiebre, y la inflamación asociada con estas reacciones puede causar lesiones nerviosas graves. Un tratamiento temprano con corticoides junto con otros antiinflamatorios o no, una analgesia adecuada y soporte físico en los pacientes con neuritis activa son esenciales para prevenir el daño nervioso. Si los corticoides están indicados durante un tiempo prolongado, la frecuencia de administración de rifampicina debe disminuir de la administración diaria a la administración mensual (para evitar la interacción con otros medicamentos).

En las **reacciones de tipo 1** se recomienda prednisona, 1 mg/kg/día v.o. (40-60 mg), con una lenta disminución gradual (disminución de 5 mg cada 2-4 semanas después de la demostración de mejoría durante 3-6 meses), además del TMF estándar. Si hay datos de deterioro de nervios periféricos, pueden requerirse dosis mayores y disminuciones graduales más largas. La función nerviosa mejora después del tratamiento con corticoides en el 30-80% de los pacientes que no tenían neuritis preexistente. En pacientes que no responden a los corticoides, la ciclosporina puede utilizarse como agente de segunda línea.

En las **reacciones de tipo 2**, se utiliza de forma rutinaria prednisona, 1 mg/kg/día durante 12 semanas. Sin embargo, dada la recurrencia y la cronicidad del ENL se deben considerar los agentes ahorreadores de corticoides para evitar complicaciones asociadas a su uso prolongado. La **talidomida** (100-400 mg/día durante 48-72 h, que disminuyen en 2 semanas a 100 mg/día) es efectiva en el tratamiento de este tipo de reacciones. Dada la teratogenicidad de la talidomida (contraindicada en niños menores de 12 años y mujeres en edad fértil), el fármaco está disponible solamente a través de un programa

restrictivo de distribución aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos. Las dosis bajas de **clofazimina** (50-100 mg tres veces a la semana) sola o en combinación con corticoides (300 mg/día con disminución gradual de la dosis a menos de 100 mg/día durante 12 meses) han sido también de utilidad en el tratamiento de pacientes con ENL crónico y se utilizan generalmente hasta que todos los signos de la reacción han disminuido. Se han utilizado otros fármacos inmunosupresores para tratar las reacciones de tipo 2 con resultados inconsistentes, incluyendo ciclosporina, micofenolato y metotrexato. El manejo del fenómeno de Lucio se lleva a cabo con corticoides y con el tratamiento de las infecciones de base.

### COMPLICACIONES A LARGO PLAZO

La lepra es una causa principal de discapacidad física permanente entre las enfermedades comunicables en todo el mundo. Las principales complicaciones crónicas y deformidades de la lepra están causadas por una **lesión nerviosa**. El deterioro nervioso puede ser puramente sensitivo, motor o autónomo, o puede ser una combinación de estas variedades. El pronóstico para detener la progresión del daño tisular y nervioso es bueno si se comienza pronto el tratamiento, pero la recuperación de la función sensitiva y motora es variable y frecuentemente incompleta. Puede producirse deterioro de la función del nervio antes del diagnóstico, durante el TMF o después del TMF y puede desarrollarse durante una reacción o sin signos manifiestos de inflamación cutánea o nerviosa (neuropatía silente). Los pacientes con mayor riesgo de deterioro nervioso son aquellos con lepra multibacilar y daño nervioso preexistente. Estos pacientes deben someterse a una vigilancia mensual regular durante el tratamiento y durante al menos 2 años desde el momento del diagnóstico. En los niños pueden producirse deformidades en el 3-10% de los casos, mayormente en los niños con hipertrofia del nervio. Otros factores que contribuyen al riesgo de deformidades son una mayor edad de los niños, retraso en el acceso a la atención médica, múltiples lesiones cutáneas, enfermedad multibacilar, positividad del frotis, afectación de múltiples nervios y reacción leprosa en el momento de la presentación.

### PREVENCIÓN

Además de tratar los casos de lepra activa, las medidas de control de la EH incluyen el seguimiento de los **contactos** del paciente índice. En los países endémicos, está justificada la vigilancia estrecha de los contactos en el hogar de los pacientes con EH, en particular de los pacientes con EH con enfermedad multibacilar, para garantizar un tratamiento precoz si se desarrollan pruebas de EH precoz. Estos contactos en el hogar deben ser examinados al principio y luego anualmente durante 5 años. En las zonas no endémicas, es poco frecuente que se presente la enfermedad en los contactos de los pacientes con EH. Una sola dosis de la vacuna bacilo de Calmette-Guérin (BCG) tiene una eficacia protectora variable contra la lepra, que oscila entre el 10 y el 80%; una dosis adicional logra una mayor protección. Cualquier caso sospechoso o recién diagnosticado de lepra en Estados Unidos debe ser informado a los departamentos de salud pública locales y estatales, a los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) y al NHD. No hay vacunas contra la lepra disponibles o recomendadas para su uso en Estados Unidos. En el ámbito hospitalario, se deben implementar las **precauciones estándar**. Se recomienda la higiene de manos para todas las personas que están en contacto con un paciente con lepra lepromatosa.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## Capítulo 244

# Micobacterias no tuberculosas

Ericka V. Hayes

Las micobacterias no tuberculosas (MBNT), conocidas también como **micobacterias atípicas** o **micobacterias distintas de las tuberculosas** (MBDT), forman parte del género *Mycobacterium* y entre ellas se encuentran especies distintas del complejo *Mycobacterium tuberculosis* y de *Mycobacterium leprae*. Las MBNT constituyen un grupo de bacterias muy diverso que difieren de las bacterias del complejo *M. tuberculosis* en su patogenicidad, transmisibilidad interhumana, necesidades nutricionales, capacidad para producir pigmentos, actividad enzimática y sensibilidad a los fármacos. A diferencia del complejo *M. tuberculosis*, las MBNT se adquieren a partir de fuentes ambientales y no por diseminación entre personas, aunque esto último está en la actualidad en debate, sobre todo en pacientes con fibrosis quística. Su omnipresencia en nuestro medioambiente implica que con frecuencia no esté clara la importancia clínica de su aislamiento a partir de muestras; un cultivo positivo puede reflejar una presencia ocasional o contaminación y no una verdadera enfermedad por MBNT. En pediatría, las MBNT se asocian con linfoadenitis, otomastoiditis, infecciones pulmonares graves y, aunque muy raramente, enfermedad diseminada. El tratamiento es prolongado y engorroso, y con frecuencia requiere intervención quirúrgica adyuvante. La American Thoracic Society (ATS) y la British Thoracic Society (BTS) proporcionan las extensas directrices para el diagnóstico y el tratamiento.

## ETIOLOGÍA

Las MBNT abundan en el medioambiente de todo el mundo, existen como saprofitas en el suelo y el agua (en los suministros de agua municipal, el agua del grifo, las bañeras de hidromasaje y las duchas), nichos medioambientales que se supone son fuentes de infecciones humanas. Con la introducción de métodos de identificación molecular como la secuenciación del ADN recombinante 16S, el número de especies de MBNT identificadas ha aumentado a más de 150; la importancia clínica (es decir, el porcentaje de aislados que son agentes causales de verdadera enfermedad por MBNT, y no presencia concomitante) difiere de forma significativa según las especies.

El complejo *Mycobacterium avium* (MAC, es decir, *M. avium*, *Mycobacterium intracellulare* y varias especies relacionadas, pero más raras) y *Mycobacterium kansasii* se aíslan muy a menudo de muestras clínicas, pero la frecuencia de aislamiento de estas especies difiere significativamente según las áreas geográficas. Se han aislado frecuentemente bacterias MAC de medios naturales y sintéticos y se han relacionado satisfactoriamente casos de enfermedad por MAC con exposición en el hogar al agua de la ducha y del grifo. A pesar de que la designación *M. avium* sugiere que la infección humana se adquiere de las aves (*avium* en latín), la tipificación molecular ha establecido que las cepas de *M. avium* que causan linfoadenitis pediátrica y enfermedad pulmonar del adulto representan el subgrupo *M. avium hominis*, que se encuentra fundamentalmente en los humanos y los cerdos, pero no en las aves.

Algunas MBNT tienen nichos ecológicos bien definidos que ayudan a explicar los patrones de infección. El reservorio natural de *Mycobacterium marinum* se encuentra en los peces y otros animales de sangre fría, y el **granuloma de acuario**, lesión cutánea localizada causada por *M. marinum*, sigue a la lesión cutánea en un medioambiente acuático. Las bacterias del complejo *Mycobacterium fortuitum* y *Mycobacterium chelonae* son ubicuas en el agua y han causado brotes de infecciones nosocomiales de heridas quirúrgicas y relacionadas con catéteres venosos. *Mycobacterium ulcerans* se asocia con infecciones cutáneas crónicas graves (**enfermedad de la úlcera de Buruli**) y es endémica principalmente en África occidental y en Australia, aunque existen otros focos. Su incidencia más alta se produce en niños menores de 15 años de edad. *M. ulcerans* se ha detectado mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en muestras medioambientales y solo recientemente se ha recuperado por cultivo a partir de gérridos (un insecto del género *Gerris*) de Benín.

## EPIDEMIOLOGÍA

Los seres humanos están expuestos a las MBNT diariamente. En los condados rurales de Estados Unidos, en los que *M. avium* se encuentra con frecuencia en los pantanos, la prevalencia de síntomas de infección por el complejo *M. avium*, determinada por la prueba de sensibilización cutánea, alcanza el 70% en la edad adulta. Sin embargo, siguen siendo en gran medida desconocidas la incidencia y la prevalencia de los diferentes tipos de enfermedad causada por las MBNT, en especial en la enfermedad pediátrica. En los niños australianos, la incidencia global de infección por MBNT es de 0,84 por 100.000, y la linfoadenitis representa dos terceras partes de los casos. En Holanda, la incidencia de enfermedad pediátrica por MBNT es de 0,77 infecciones por 100.000 niños por año, y la linfoadenitis representa el 92% de todas las infecciones.

En comparación, las estimaciones de la prevalencia de MBNT en las muestras respiratorias de los adultos son de 5-15/100.000 personas por año, con importantes diferencias entre países o regiones. Dado que la enfermedad pulmonar por MBNT progride lentamente, durante años más que meses, y suele tardar varios años en curar, la prevalencia de la enfermedad pulmonar por MBNT es mucho más elevada de lo que las tasas de incidencia pueden sugerir.

El paradigma de que la enfermedad por MBNT es una entidad rara limitada a los países desarrollados está cambiando. En estudios recientes llevados a cabo en países africanos con una elevada prevalencia de infección por VIH se ha encontrado que las MBNT pueden desempeñar un papel mucho mayor de lo que se creía como causa de una enfermedad parecida a la tuberculosis en niños y adultos, por lo que confunden el diagnóstico de tuberculosis.

Aunque se cree generalmente que las infecciones por MBNT se contraen de fuentes medioambientales, un reciente análisis de la secuencia genómica completa de cepas de *Mycobacterium abscessus* de pacientes ingresados en una clínica de fibrosis quística (FQ) en el Reino Unido ha suscitado la posibilidad de transmisión nosocomial entre pacientes con FQ.

## PATOGENIA

Los aspectos histológicos de las lesiones causadas por *M. tuberculosis* y MBNT son con frecuencia indistinguibles. La lesión anatopatológica clásica consiste en granulomas caseificados. En comparación con las infecciones por *M. tuberculosis*, las infecciones por MBNT tienden más a producir *granulomas no caseificados*, pobemente definidos (sin formación de empalizadas) e irregulares o serpiginosos o incluso ausentes, con solo cambios inflamatorios crónicos. La histología refleja probablemente el estado inmunitario del paciente.

En los pacientes con SIDA e infección diseminada por MBNT, la reacción inflamatoria suele ser escasa y los tejidos aparecen llenos con un elevado número de histiocitos repletos de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR). Estas infecciones diseminadas por MBNT se producen típicamente solo cuando el número de linfocitos T CD4 cae por debajo de 50/ $\mu$ l, lo que sugiere que para que haya inmunidad frente a la micobacteria se requieren productos o actividades específicos de las células T.

Los papeles fundamentales del interferón (IFN)  $\gamma$ , la interleucina (IL) 12 y el factor de necrosis tumoral (TNF)  $\alpha$  en la patogenia de la enfermedad se demuestran por la elevada incidencia de enfermedad (la mayor parte diseminada) por MBNT en los niños con deficiencias de las vías del IFN- $\gamma\gamma$  y de la IL-12 y en las personas tratadas con agentes que neutralizan el TNF- $\alpha$ .

Las diferencias observadas en la patogenicidad, la relevancia clínica y el espectro de la enfermedad clínica asociada con las diferentes especies de MBNT subrayan la importancia de los factores bacterianos en la patogenia de la enfermedad por MBNT, aunque siguen sin conocerse en gran medida los factores de virulencia exactos.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La **linfoadenitis** de los ganglios linfáticos cervicales anterosuperiores o submandibulares es la manifestación más común de la infección por MBNT en niños (tabla 244.1). En ocasiones afecta a los ganglios preauriculares, cervicales posteriores, axilares e inguinales. La linfoadenitis es más habitual en niños de 1-5 años de edad y se ha relacionado con exposición al suelo (p. ej., jugar en areneros) y dentición, aunque no se han encontrado unas condiciones predisponentes exactas. Dada la constante exposición medioambiental a las MBNT, la aparición de estas infecciones podría reflejar también una respuesta inmunitaria atípica de un subgrupo de niños infectados durante o después de su primer contacto con ellas. Sin embargo, en niños sanos con linfoadenitis por MBNT aislada, la inmunodeficiencia es muy rara.

Los niños afectados no suelen presentar síntomas constitucionales y muchas veces se presentan con agrandamiento unilateral, subagudo y de progresión lenta de uno o un grupo de ganglios próximos, de tamaño superior a 1,5 cm, firmes, indoloros, no adheridos y no eritematosos (fig. 244.1).

Tabla 244.1

Principales síndromes clínicos asociados a infección por micobacterias no tuberculosas

SÍNDROME	CAUSAS MÁS FRECUENTES	CAUSAS MENOS FRECUENTES*
Enfermedad nodular crónica (adultos con bronquiectasias; fibrosis quística)	MAC ( <i>M. intracellulare</i> , <i>M. avium</i> ), <i>M. kansasii</i> , <i>M. abscessus</i>	<i>M. xenopi</i> , <i>M. malmoense</i> , <i>M. szulgai</i> , <i>M. smegmatis</i> , <i>M. celatum</i> , <i>M. simiae</i> , <i>M. goodii</i> , <i>M. asiaticum</i> , <i>M. heckeshornense</i> , <i>M. branderi</i> , <i>M. lentiflavum</i> , <i>M. triplex</i> , <i>M. fortuitum</i> , <i>M. arupense</i> , <i>M. abscessus</i> subsp. <i>bolletii</i> , <i>M. phocaicum</i> , <i>M. aubagnense</i> , <i>M. florentinum</i> , <i>M. abscessus</i> subsp. <i>massiliense</i> , <i>M. nebraskense</i> , <i>M. saskatchewanense</i> , <i>M. seoulense</i> , <i>M. senuense</i> , <i>M. paraseoulense</i> , <i>M. europaeum</i> , <i>M. sherrisii</i> , <i>M. kyorinense</i> , <i>M. noviomagense</i> , <i>M. mantenii</i> , <i>M. shinjukuense</i> , <i>M. koreense</i> , <i>M. heraklionense</i> , <i>M. parascrofulaceum</i> , <i>M. arosiense</i>
Linfoadenitis cervical u otras (especialmente en niños)	MAC	<i>M. scrofulaceum</i> , <i>M. malmoense</i> (norte de Europa), <i>M. abscessus</i> , <i>M. fortuitum</i> , <i>M. lentiflavum</i> , <i>M. tusiae</i> , <i>M. palustre</i> , <i>M. interjectum</i> , <i>M. elephantis</i> , <i>M. heidelbergense</i> , <i>M. parvum</i> , <i>M. boemicum</i> , <i>M. haemophilum</i> , <i>M. europaeum</i> , <i>M. florentinum</i> , <i>M. triplex</i> , <i>M. asiaticum</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>M. heckeshornense</i>
Huésped VIH seropositivo	<i>M. avium</i> , <i>M. kansasii</i>	<i>M. marinum</i> , <i>M. simiae</i> , <i>M. intracellulare</i> , <i>M. scrofulaceum</i> , <i>M. fortuitum</i> , <i>M. conspicuum</i> , <i>M. celatum</i> , <i>M. lentiflavum</i> , <i>M. triplex</i> , <i>M. colombiense</i> , <i>M. sherrisii</i> , <i>M. heckeshornense</i>
Huésped VIH seronegativo	<i>M. abscessus</i> , <i>M. chelonae</i>	<i>M. marinum</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>M. haemophilum</i> , <i>M. chimaera</i> , <i>M. conspicuum</i> , <i>M. shottsii</i> (pescado), <i>M. pseudoshottsii</i> (pescado)
Enfermedad de la piel y de tejidos blandos	Grupo de <i>M. fortuitum</i> , <i>M. chelonae</i> , <i>M. abscessus</i> , <i>M. ulcerans</i> (solo en Australia y países tropicales)	<i>M. kansasii</i> , <i>M. haemophilum</i> , <i>M. porcinum</i> , <i>M. smegmatis</i> , <i>M. genavense</i> , <i>M. lacus</i> , <i>M. novocastrense</i> , <i>M. houstonense</i> , <i>M. goodii</i> , <i>M. immunogenum</i> , <i>M. mageritense</i> , <i>M. abscessus</i> subsp. <i>massiliense</i> , <i>M. arupense</i> , <i>M. monacense</i> , <i>M. boemicum</i> , <i>M. branderi</i> , <i>M. shigaense</i> , <i>M. szulgai</i> , <i>M. asiaticum</i> , <i>M. xenopi</i> , <i>M. kumamotoense</i> , <i>M. setense</i> , <i>M. montefiorensis</i> (anguilas), <i>M. pseudoshottsii</i> (pescado), <i>M. shottsii</i> (pescado)
Infección relacionada con el catéter	<i>M. fortuitum</i> , <i>M. abscessus</i> , <i>M. chelonae</i>	<i>M. mucogenicum</i> , <i>M. immunogenum</i> , <i>M. mageritense</i> , <i>M. septicum</i> , <i>M. porcinum</i> , <i>M. bacteremicum</i> , <i>M. brumae</i>
Infección esquelética (hueso, articulación, tendón)	<i>M. marinum</i> , MAC, <i>M. kansasii</i> , grupo <i>M. fortuitum</i> , <i>M. abscessus</i> , <i>M. chelonae</i>	<i>M. haemophilum</i> , <i>M. scrofulaceum</i> , <i>M. heckeshornense</i> , <i>M. smegmatis</i> , complejo <i>M. terrae/chromogenicum</i> , <i>M. wolinskyi</i> , <i>M. goodii</i> , <i>M. arupense</i> , <i>M. xenopi</i> , <i>M. triplex</i> , <i>M. lacus</i> , <i>M. arosiense</i>
Infección diseminada		<i>M. genavense</i> , <i>M. haemophilum</i> , <i>M. xenopi</i>
Neumonitis por hipersensibilidad	Metalúrgicos; bañera de hidromasaje	<i>M. immunogenum</i> , <i>M. avium</i>

\*La información disponible es escasa para patógenos seleccionados como *M. xenopi*, *M. malmoense*, *M. szulgai*, *M. celatum* y *M. asiaticum* y las especies recientemente descritas.

MAC, complejo *Mycobacterium avium*; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

De Brown-Elliott BA, Wallace Jr. RJ: Infections caused by nontuberculous mycobacteria other than *Mycobacterium avium* complex. En Bennett JF, Dolin R, Blaser MJ, editors: *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier (Table 254-1).



**Fig. 244.1** Adenopatía cervical con infección por el complejo *Mycobacterium avium*. El ganglio es firme, indoloro, no adherido y no eritematoso.

En ocasiones, los ganglios afectados se resuelven sin tratamiento, pero la mayoría de las veces supuran al cabo de varias semanas (fig. 244.2). El centro del ganglio se convierte en fluctuante y la piel de la superficie se adelgaza y aparece eritematoso, en ocasiones incluso violácea. Finalmente, se rompe y puede formar tractos sinusales cutáneos que pueden drenar de forma persistente, que recuerdan a la escrófula de la tuberculosis (fig. 244.3).

En Estados Unidos y en Europa occidental, el complejo *M. avium* es responsable de alrededor del 80% de las linfoadenitis por MBNT en niños. *M. kansasii* es responsable de la mayoría de los otros casos de linfoadenitis en EE.UU. Se han descrito también *Mycobacterium malmoense* y *Mycobacterium haemophilum* como causa de linfoadenitis. *M. malmoense* solo es frecuente en el noreste de Europa; en el caso de *M. haemophilum*, es probable que su importancia esté infravalorada, ya que la bacteria requiere condiciones de

cultivo específicas (medios enriquecidos con hemina, bajas temperaturas de incubación). En Holanda, según los análisis de la PCR de las muestras de ganglios linfáticos procedentes de casos de linfoadenitis, *M. haemophilum* es la segunda causa más frecuente de esta infección después del complejo *M. avium*. Un estudio sugiere que los niños con linfoadenitis por el complejo *M. avium* son significativamente más jóvenes que los infectados por *M. haemophilum*, lo que posiblemente se relaciona con exposiciones ambientales específicas de la edad. *Mycobacterium lentiflavum* es también una MBNT emergente asociada con la linfoadenitis.

La **enfermedad cutánea** causada por MBNT es rara en niños (v. tabla 244.1). La infección suele seguir a la inoculación percutánea de agua dulce o salada contaminada por *M. marinum*. Al cabo de 2-6 semanas desde la exposición se forma una pápula eritematosa en el sitio de abrasiones menores en los codos, las rodillas o los pies (**granuloma de piscina**) y en las manos y los dedos de los manipuladores de acuarios de peces, producidas principalmente durante la limpieza del tanque (**granuloma de acuario**). Estas lesiones no suelen ser dolorosas y aumentan de tamaño durante 3-5 semanas para formar placas violáceas. Pueden formarse nódulos o pústulas y, en ocasiones, estas lesiones pueden ulcerarse, lo que da lugar a una secreción serosanguinolenta. A veces, las lesiones recuerdan a las de la esporotricosis, con lesiones satélites próximas a la puerta de entrada que se extienden por la piel a lo largo de los linfáticos superficiales. No suele haber adenopatías. Aunque la mayoría de estas infecciones permanecen localizadas en la piel, las infecciones penetrantes por *M. marinum* pueden dar lugar a tenosinovitis, bursitis, osteomielitis o artritis.

La infección por *M. ulcerans* es la tercera infección micobacteriana más frecuente en pacientes inmunocompetentes, después de la infección por *M. tuberculosis* y *M. leprae*, y produce una enfermedad cutánea en niños que

viven en regiones tropicales de África, Sudamérica, Asia y partes de Australia. En algunas comunidades de África occidental, hasta el 16% de la población ha resultado infectada. Los niños menores de 15 años se ven particularmente afectados en las zonas tropicales rurales y representan el 48% de las personas infectadas en África. La infección sigue a la inoculación percutánea a partir de traumatismos menores, como pinchazos y cortes producidos por las plantas o picaduras de insectos. Después de un periodo de incubación de unos 3 meses, las lesiones se presentan como un nódulo eritematoso, normalmente en las piernas o los brazos. La lesión experimenta necrosis central y ulceración. La lesión, conocida frecuentemente como **úlcera de Buruli**, por la región de Uganda donde se describieron un gran número de casos, tiene un borde socavado característico, se expande durante varias semanas y puede dar lugar a destrucción extensa de los tejidos blandos profundos o a afectación ósea. Las lesiones suelen ser indoloras y los síntomas constitucionales son muy infrecuentes. Las lesiones pueden cicatrizar con lentitud durante 6-9 meses o continuar extendiéndose y producir deformidades, contracturas y discapacidad.

En niños rara vez se producen infecciones de la piel y los tejidos blandos causadas por **micobacterias de crecimiento rápido** como *M. fortuitum*, *M. cheloneae* o *M. abscessus* y suelen seguir a la inoculación percutánea a partir de heridas punzantes o quirúrgicas, a abrasiones menores o a tatuajes. Ha habido un gran brote de furunculosis por *M. fortuitum* relacionado con baños de pies en salones de uñas. La enfermedad clínica suele aparecer tras un periodo de incubación de 4-6 semanas y se manifiesta como celulitis localizada, nódulos dolorosos o un absceso con drenaje. *M. haemophilum* puede producir nódulos subcutáneos dolorosos, que muchas veces se ulceran y supuran en pacientes inmunodeprimidos, sobre todo después de un trasplante de riñón.

Las MBNT son causa poco frecuente de **infecciones relacionadas con catéteres**, aunque están adquiriendo cada vez más protagonismo en estos cuadros. Las infecciones causadas por *M. fortuitum*, *M. cheloneae* o *M. abscessus* pueden manifestarse como bacteriemia o como infecciones localizadas del túnel del catéter.

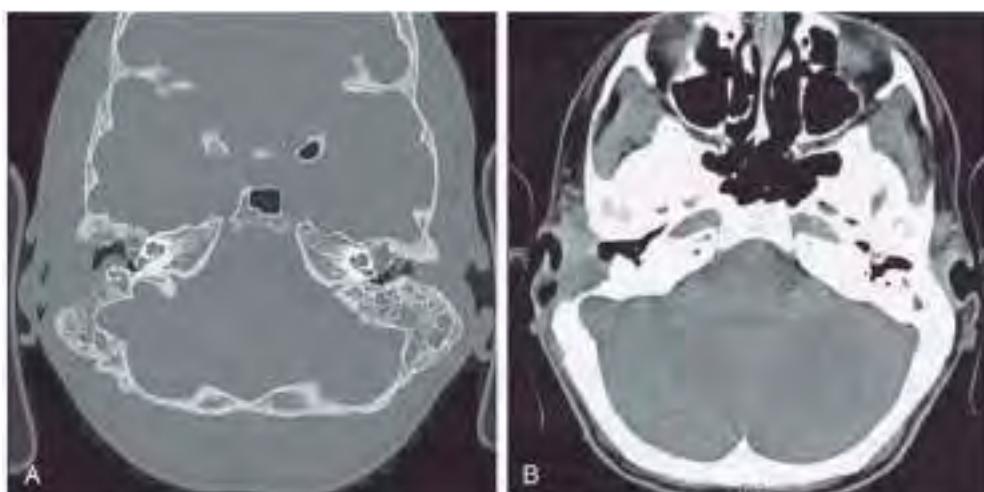
La **otomastoiditis**, u otitis media crónica, es una enfermedad extra-pulmonar por MBNT infrecuente que afecta de forma específica a niños con sondas de timpanostomía y antecedentes de empleo de antibioterapia tópica o con corticoides. El agente causal más común es *M. abscessus*, seguido por el complejo *M. avium* (v. tabla 244.1). Los pacientes presentan otorrea crónica indolora resistente al tratamiento antibiótico. La TC puede revelar destrucción del hueso mastoideo con inflamación de la mucosa (fig. 244.4).

Un tratamiento retardado o fallido puede llevar a la pérdida permanente de la audición. En circunstancias infrecuentes, las MBNT causan otras infecciones óseas y articulares que son indistinguibles de las producidas por *M. tuberculosis* u otros agentes bacterianos. Tales infecciones suelen producirse por incisiones operatorias o heridas punzantes accidentales. Las infecciones por *M. fortuitum* de heridas punzantes en el pie se asemejan a las infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*.

Las **infecciones pulmonares** son la forma más frecuente de enfermedad por MBNT en adultos, pero son raras en niños. Las bacterias del com-



**Fig. 244.3** Rotura de ganglio linfático cervical infectado por el complejo *Mycobacterium avium*, que se asemeja a la clásica escrófula tuberculosa.



**Fig. 244.4** TC del oído medio de un niño de 6 años infectado por *Mycobacterium abscessus* que muestran una extensa destrucción ósea en la mastoides derecha e inflamación asociada de la mucosa del lado derecho. **A**, Ajuste de ventana para tejido óseo. **B**, Ajuste de ventana para tejido blando.



**Fig. 244.5** Radiografía de tórax de un niño de 2 años infectado por el complejo *Mycobacterium avium* que muestra un infiltrado del lóbulo superior izquierdo y una linfoadenopatía hilar izquierda.

plejo *M. avium*, el microorganismo identificado con mayor frecuencia (v. tabla 244.1), son capaces de causar neumonitis aguda, tos crónica o sibilancias, asociadas con linfoadenitis paratraqueal o peribronquial y compresión de las vías respiratorias en niños por lo demás sanos. Síntomas constitucionales asociados como fiebre, anorexia y pérdida de peso se presentan en el 60% de estos niños. Los hallazgos radiográficos torácicos son muy similares a los de la tuberculosis primaria, con infiltrados unilaterales y linfoadenopatía hilar (fig. 244.5). El derrame pleural es infrecuente. Se han publicado casos raros de progresión hasta la formación de granulomas endobronquiales.

Las infecciones pulmonares suelen producirse en adultos con neumonía crónica subyacente. El comienzo es insidioso y se caracteriza por tos y cansancio, pérdida de peso progresiva, sudoración nocturna, febrícula y malestar generalizado en los casos graves. Son características las cavidades de paredes finas, con infiltrados mínimos del parénquima adyacente, pero los hallazgos radiográficos pueden recordar a los de la tuberculosis. En las mujeres posmenopáusicas se produce una manifestación particular caracterizada radiológicamente por bronquiectasias y lesiones nodulares, que con frecuencia afectan al lóbulo medio y a la lingula.

Las **infecciones pulmonares crónicas** afectan de forma específica a los niños con FQ y están en general causadas por *M. abscessus* y el complejo *M. avium*. *M. abscessus* afecta principalmente a los niños, mientras que el complejo *M. avium* es más frecuente en los adultos. El porcentaje de pacientes con FQ con al menos un cultivo de esputo positivo para MBNT es globalmente del 6-8,1% y aumenta con la edad; se ha comunicado una prevalencia del 3,9% en los pacientes con FQ menores de 12 años. Resulta destacable la frecuencia de *M. abscessus* en estos pacientes, ya que esta bacteria es un aislado poco habitual en otras categorías de pacientes. Existen indicaciones de que las infecciones por MBNT en pacientes con FQ aceleran además el empeoramiento en la función pulmonar; el tratamiento antimicobacteriano puede producir ganancia de peso y mejoría en la función pulmonar en los pacientes afectados.

La **enfermedad diseminada** suele estar asociada con la infección por el complejo *M. avium* y se produce en niños inmunodeficientes. La primera categoría de pacientes con enfermedad diseminada comprende personas con mutaciones en los genes que codifican el receptor del interferón γ (IFNGR) o el receptor de la IL-12, o en los que codifican la producción de IL-12. Los pacientes con **deficiencia completa de IFNGR** sufren enfermedad grave de difícil tratamiento. Aquellos en los que la deficiencia de IFNGR es parcial o presentan mutaciones en la vía de la IL-12 tienen una enfermedad más leve que puede responder a la administración de IFN-γ y al tratamiento antimicobacteriano. La **osteomielitis multifocal** es particularmente frecuente en las personas con la mutación IFNGR1 818del4. Está bien documentada la posibilidad de infecciones múltiples y recurrencia incluso años después

**Tabla 244.2**

Criterios diagnósticos para la enfermedad pulmonar por micobacterias no tuberculosas (MBNT) de la American Thoracic Society

La evaluación mínima de un paciente para la enfermedad pulmonar por MBNT debe incluir:

1. Radiografía de tórax o, cuando no hay cavitación presente, TCAR
  2. Al menos tres muestras de esputo o respiratorias para cultivo de BAAR
  3. Exclusión de otras enfermedades, como la tuberculosis
- El **diagnóstico clínico** de MBNT se basa en los síntomas pulmonares, la presencia de nódulos o cavidades, como se observa en una radiografía de tórax o en una TCAR, con bronquiectasia multifocal con múltiples nódulos pequeños, y la exclusión de otros diagnósticos

#### Diagnóstico microbiológico de la MBNT:

Al menos dos esputos expectorados (o al menos un lavado bronquial) con cultivos positivos para MBNT, o biopsia transbronquial u otra biopsia pulmonar que muestre la presencia de inflamación granulomatosa o BAAR, con uno o más lavados bronquiales o esputos que sean positivos para MBNT

BAAR, bacilos ácido-alcohol resistentes; TCAR, tomografía computarizada de alta resolución.

Datos de Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al: An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases, *Am J Respir Crit Care Med* 175:367-416, 2007.

De Brown-Elliott BA, Wallace Jr. RJ: Infections caused by nontuberculous mycobacteria other than *Mycobacterium avium* complex. En Bennett JF, Dolin R, Blaser MJ, editors: *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier (Táble 254-3).

de un ciclo de tratamiento. La segunda categoría de pacientes afectados por la enfermedad diseminada es la de los afectados por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (**SIDA**). En estos, la enfermedad diseminada por MBNT suele aparecer cuando los recuentos de células CD4 son menores de 50 células/μl; en los niños más pequeños (especialmente los menores de 2 años) estas infecciones se producen con recuentos más elevados de células CD4. La estimación más reciente de la incidencia de enfermedad diseminada por MBNT es de 0,14-0,2 episodios por 100 persona-años, una disminución de 10 veces en su incidencia en comparación con la existente antes del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).

Es probable que la colonización del tracto respiratorio o del tubo digestivo preceda a la enfermedad diseminada por el complejo *M. avium*, pero los estudios de detección selectiva en las muestras de secreciones respiratorias o de heces no son útiles para predecir la diseminación. La bacteriemia continua de alto grado es común y se infectan múltiples órganos, sobre todo los ganglios linfáticos, el hígado, el bazo, la médula ósea y el tubo digestivo. También pueden verse afectados el tiroides, el páncreas, la glándula suprarrenal, el riñón, el músculo y el encéfalo. Los signos y síntomas más frecuentes de infección diseminada por el complejo *M. avium* en los pacientes con SIDA son fiebre, sudoración nocturna, escalofríos, anorexia, pérdida marcada de peso, emaciación, debilidad, adenopatías generalizadas y hepatosplenomegalia. Es posible que se produzcan ictericia, aumento de las concentraciones de fosfatasa alcalina o lactato deshidrogenasa, anemia y neutropenia. Mediante estudios de diagnóstico por imagen se suele demostrar un agrandamiento masivo de los ganglios hilares, mediastínicos, mesentéricos o retroperitoneales. En los niños con SIDA, la supervivencia ha mejorado considerablemente con la disponibilidad del TARGA.

La enfermedad diseminada en niños sin ninguna inmunodeficiencia aparente es extremadamente rara.

#### DIAGNÓSTICO

En las infecciones de los ganglios linfáticos, la piel, el hueso y los tejidos blandos, el aislamiento de la bacteria MBNT causal por cultivo para micobacterias, preferiblemente con confirmación histológica de inflamación granulomatosa, normalmente es suficiente para el diagnóstico (tabla 244.2). El diagnóstico diferencial de la linfoadenitis por MBNT comprende linfoadenitis bacteriana aguda, tuberculosis, enfermedad por arañazo de gato (*Bartonella henselae*), mononucleosis, toxoplasmosis, brucellosis, tularemia y neoplasias malignas, en especial, linfomas. La diferenciación entre MBNT y *M. tuberculosis* puede ser difícil, pero los niños con linfoadenitis por MBNT suelen tener una reacción a la prueba cutánea de Mantoux con menos de 15 mm de induración, afectación unilateral del ganglio cervical anterior, radiografía de tórax normal y ausencia de historia de exposición a tuberculosis del adulto. El diagnóstico definitivo requiere escisión de los

ganglios afectados para cultivo y estudio histológico. La aspiración con aguja fina para la PCR y cultivo puede facilitar un diagnóstico más precoz, antes de la biopsia por escisión.

El diagnóstico de la infección pulmonar por MBNT es difícil en los niños, puesto que muchas especies de MBNT, entre ellas las del complejo *M. avium*, están omnipresentes en nuestro medioambiente y pueden contaminar las muestras clínicas o estar presentes, pero no ser causa de enfermedad. Como consecuencia, el aislamiento de estas bacterias a partir de muestras no estériles (tracto respiratorio y aparato digestivo) no refleja necesariamente una verdadera enfermedad. Para determinar la importancia clínica del aislamiento de las MBNT, constituyen una ayuda importante los criterios diagnósticos de la ATS y la BTS. Estos criterios tienen en cuenta las características clínicas y radiológicas y los hallazgos anatomo-patológicos y microbiológicos. Su característica fundamental para hacer un diagnóstico definitivo de enfermedad pulmonar por MBNT es la necesidad de múltiples cultivos positivos en los que se aísle la misma especie de MBNT. En los niños, el diagnóstico definitivo con frecuencia requiere procedimientos invasivos como la broncoscopia y la biopsia pulmonar o endobronquial; en los pacientes con FQ, es necesario un pretratamiento más agresivo de las muestras para prevenir el sobrecrecimiento por otras especies, en especial, *Pseudomonas* spp. La posibilidad de que el aislamiento de MBNT sea clínicamente importante difiere de forma significativa según la especie; algunas especies tienen más probabilidades de ser agentes causales de enfermedad pulmonar verdadera (*M. avium*, *M. kansasi*, *M. abscessus*, *M. malmoense*), mientras que otras es más probable que sean contaminantes (*Mycobacterium gordonae*, *M. fortuitum*, *M. cheloneae*).

Los hemocultivos tienen una sensibilidad del 90-95% en los pacientes con SIDA e infección diseminada. Con los sistemas de hemocultivo automatizados, en casi todos los pacientes se puede detectar el complejo *M. avium* dentro de los 7-10 días siguientes a la inoculación. En algunos estudios se ha demostrado que en los adultos los cultivos y las tinciones de las biopsias hepáticas son más sensibles que los hemocultivos o las biopsias de médula ósea. Las sondas de ADN disponibles en el mercado diferencian entre MBNT y *M. tuberculosis*. Si las sondas de ADN no pueden identificar las micobacterias causantes, la secuenciación del ADN de los genes bacterianos constitutivos siempre proporcionará un dato para la identidad de estas MBNT. La identificación de histiocitos que contienen numerosos BAAR en la médula ósea y en las biopsias de otros tejidos proporciona un diagnóstico provisional rápido de infección micobacteriana diseminada.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de las infecciones por MBNT es de larga duración y engorroso, por lo que se recomienda la consulta con un experto. El tratamiento conlleva intervención médica, intervención quirúrgica o ambas (v. cap. 241, tabla 241.3). Lo ideal es el aislamiento de la cepa causal, seguido de las pruebas de sensibilidad a los fármacos, ya que esto proporciona los valores iniciales de la sensibilidad a los fármacos. Existen discrepancias importantes entre la sensibilidad a fármacos *in vitro* y la respuesta *in vivo* al tratamiento, explicadas en parte por sinergias, principalmente entre los fármacos antituberculosos de primera línea. *In vitro*, las **micobacterias de crecimiento lento** (*M. kansasi*, *M. marinum*, *Mycobacterium xenopi*, *M. ulcerans* y *M. malmoense*) suelen ser sensibles a los fármacos antituberculosos de primera línea **rifampicina** y **etambutol**; las bacterias del complejo *M. avium* con frecuencia son resistentes a estos fármacos solos, pero sensibles a la combinación de ambos, y presentan sensibilidad variable a otros antibióticos, principalmente a los macrólidos. Las **micobacterias de crecimiento rápido** (*M. fortuitum*, *M. cheloneae*, *M. abscessus*) son altamente resistentes a los fármacos antituberculosos y con frecuencia tienen mecanismos de resistencia inducible a los macrólidos. Las sensibilidades a macrólidos, aminoglucósidos, carbapenemes, tetraciclinas y glicilciclinas son las más importantes para orientar el tratamiento. En todas las infecciones por MBNT, la politerapia es esencial para evitar el desarrollo de resistencias.

*El tratamiento de elección para la linfoadenitis por MBNT es la escisión quirúrgica completa.* Se ha demostrado en estudios clínicos que es más eficaz que el tratamiento antibiótico (v. tabla 241.3). Los ganglios deben extirparse mientras son todavía firmes y están encapsulados. La escisión resulta más difícil cuando se ha producido caseificación extensa, con extensión a los tejidos vecinos; en tales casos es más probable que se produzcan complicaciones en forma de daño del nervio facial o infección recurrente. No se aconseja la escisión quirúrgica incompleta, dada la posibilidad de que cause drenaje crónico. Si preocupa la posibilidad de infección por *M. tuberculosis*, se debe administrar tratamiento con isoniazida, rifampicina, etambutol y pirazinamida hasta que los cultivos confirmen que la causa es una MBNT (v. cap. 242). Si no es posible usar cirugía para tratar la linfoadenitis por MBNT por algún motivo o si la eliminación del tejido infectado es incompleta, si se produce una recidiva

o si el drenaje se convierte en crónico, está justificado un ciclo de quimioterapia durante 3 meses. Los regímenes terapéuticos empleados con más frecuencia combinan **claritromicina** o **azitromicina** con rifabutina o etambutol (v. tabla 241.3). La supuración puede darse aún con antibioterapia. En pacientes seleccionados se puede elegir la estrategia de esperar y ver, ya que la enfermedad se puede resolver espontáneamente, aunque la resolución puede llevar varios meses.

Las lesiones cutáneas postraumáticas por MBNT en pacientes inmuno-competentes suelen cicatrizar de forma espontánea después de la incisión y el drenaje, sin más tratamiento (v. tabla 241.3). *M. marinum* es sensible a rifampicina, amikacina, etambutol, sulfamidas, trimetoprima-sulfametoxazol y tetraciclina. El tratamiento con una combinación de estos fármacos, en particular claritromicina y etambutol, se puede administrar hasta 1 mes después de que haya desaparecido la lesión. No se deben usar corticoides inyectables. Las infecciones superficiales por *M. fortuitum* o *M. cheloneae* se suelen resolver después de la incisión quirúrgica y el drenaje abierto, pero las infecciones profundas o relacionadas con catéteres exigen eliminación de las líneas centrales infectadas y tratamiento con amikacina parenteral junto con cefoxitina, ciprofloxacino o claritromicina.

Algunas formas localizadas de enfermedad cutánea por *M. ulcerans* (úlcera de Buruli) pueden cicatrizar de forma espontánea; en la mayoría de las formas se recomienda la escisión quirúrgica con cierre primario o injerto de piel. Las directrices provisionales de la Organización Mundial de la Salud recomiendan el tratamiento con rifampicina y estreptomicina, con o sin cirugía. En la actualidad, se están comprobando en estudios clínicos regímenes exclusivamente orales de rifampicina y fluoroquinolonas o macrólidos. En la experiencia clínica, un tratamiento con fármacos de 8 semanas de duración conduce, en general, a grados de recaída bajos. La **fisioterapia** es esencial después de la cirugía para prevenir contracturas y discapacidades funcionales.

Las infecciones pulmonares se deben tratar inicialmente con isoniazida, rifampicina, etambutol y pirazinamida, a la espera de la identificación del cultivo y las pruebas de sensibilidad a los fármacos, especialmente si hay alta sospecha de tuberculosis. En las MBNT de crecimiento lento se recomienda una combinación de rifampicina o rifabutina, etambutol y claritromicina (o azitromicina); las excepciones son *M. kansasi*, para la que se aconseja un régimen de isoniazida, rifampicina y etambutol, y *Mycobacterium simiae*, para la que no se conoce un régimen eficaz y los regímenes se suelen estructurar a tenor de las sensibilidades *in vitro*. El tratamiento debe continuarse al menos 1 año después de la negativización del cultivo. En la enfermedad pulmonar causada por MBNT de crecimiento rápido, el tratamiento óptimo es una combinación de macrólidos, fluoroquinolonas, aminoglucósidos, cefoxitina y carbapenemes; los regímenes de tres o cuatro fármacos se seleccionan en función de los resultados de las pruebas de sensibilidad a los fármacos. En los pacientes con FQ, los antibióticos inhalados pueden ser beneficiosos.

Los pacientes con infección diseminada por el complejo *M. avium* y defectos en la vía de la IL-12 o deficiencia de IFNGR deben tratarse, durante al menos 12 meses, con claritromicina o azitromicina combinada con rifampicina o rifabutina y etambutol. Las pruebas de sensibilidad *in vitro* para claritromicina son importantes para guiar el tratamiento. Una vez resuelta la enfermedad clínica, se aconseja la profilaxis diaria durante toda la vida con azitromicina o claritromicina para prevenir la enfermedad recurrente. El uso del tratamiento complementario con interferón dependerá del defecto genético específico.

En los niños con SIDA, está indicada la profilaxis con azitromicina o claritromicina para prevenir la infección con el complejo *M. avium*. Aunque existen pocos estudios pediátricos, el U.S. Public Health Service recomienda, o bien **azitromicina** (20 mg/kg v.o. una vez a la semana, máximo 1.200 mg/dosis, o 5 mg/kg v.o. una vez al día, con un máximo de 250 mg/dosis en pacientes que no toleren dosis mayores), o bien **claritromicina** (7,5 mg/kg dosis v.o. dos veces al día, máximo 500 mg/dosis) en los niños infectados por VIH con insuficiencia inmunitaria significativa, definida por el recuento de CD4 (niños de 6 años o mayores, recuento de CD4 menor de 50 células/ $\mu$ l; 2-6 años, recuento de CD4 menor de 75 células/ $\mu$ l; 1-2 años, recuento de CD4 menor de 500 células/ $\mu$ l; menores de 1 año, recuento de CD4 inferior a 750 células/ $\mu$ l). La profilaxis primaria puede interrumpirse con seguridad en los niños mayores de 2 años de edad que reciben TARGA de modo estable durante más de 6 meses y experimentan una recuperación mantenida (superior a 3 meses) de las células CD4 muy por encima del objetivo específico por edad para el comienzo de la profilaxis: más de 100 células/ $\mu$ l en los niños de 6 años o mayores y más de 200 células/ $\mu$ l en los niños de 2-5 años de edad. No existen recomendaciones específicas para interrumpir la profilaxis frente a MAC en los niños menores de 2 años de edad.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Sección 8

# Infecciones por espiroquetas

## Capítulo 245

## Sífilis (*Treponema pallidum*)

Maria Jevitz Patterson y H. Dele Davies

La sífilis es una infección sistémica crónica de transmisión sexual o vertical (de madre a hijo) que puede ser fácilmente tratada si se detecta precozmente, pero que se manifiesta con síntomas clínicos proteicos y una morbilidad significativa si no se detecta.

### ETIOLOGÍA

La sífilis está causada por *Treponema pallidum*, una espiroqueta delicada, móvil, que gira en espiral, con extremos finamente afilados, perteneciente a la familia Spirochaetaceae. Los miembros patógenos de este género comprenden *T. pallidum* (sífilis venérea), *T. pallidum* subespecie *pertue* (pian o frambrasía), *T. pallidum* subespecie *endemicum* (sífilis endémica) y *T. pallidum* subespecie *carateum* (pinta). Puesto que estos microorganismos se tiñen mal y se encuentran por debajo de los límites de detección de la microscopía óptica convencional, su detección en muestras clínicas requiere microscopía en campo oscuro, microscopía de contraste de fases o técnicas de tinción con inmunofluorescencia directa o tinción de plata. *T. pallidum* no se puede cultivar *in vitro*. En los últimos años, laboratorios especializados han utilizado cada vez más la detección avanzada mediante análisis de amplificación de ácidos nucleicos por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

### EPIDEMIOLOGÍA

Además de en clínicas de enfermedades de transmisión sexual, los pacientes con sífilis son atendidos cada vez con mayor frecuencia por los médicos de atención primaria en clínicas privadas. En los niños y los adolescentes se producen dos formas de sífilis.

La **sífilis adquirida** se transmite casi exclusivamente por contacto sexual, incluida la exposición sexual vaginal, anal y oral. Las vías de transmisión menos frecuentes comprenden transfusión de sangre contaminada o el contacto directo con tejidos infectados. Después de un resurgimiento epidémico de la sífilis primaria y secundaria, que alcanzó un máximo en 1989 en Estados Unidos, la tasa anual disminuyó un 90%, siendo la tasa más baja hasta el año 2000. El número total de casos de sífilis primaria y secundaria aumentó de nuevo desde el año 2000, sobre todo en hombres homosexuales y en hombres y mujeres con VIH. A pesar de una disminución en las mujeres durante casi una década, las tasas han aumentado también cada año desde 2004-2008. Los casos de sífilis congénita disminuyeron de forma histórica en 2005, pero aumentaron posteriormente reflejando las tasas entre las mujeres. Desde 2012 las tasas de sífilis congénita han aumentado hasta alcanzar las tasas más elevadas desde 2001 (fig. 245.1). El aumento se produce en todas las regiones y en todas las razas y etnias.

La **sífilis congénita** se debe a la transmisión transplacentaria de espiroquetas u ocasionalmente intraparto al ponerse en contacto con lesiones contagiosas. Las mujeres con sífilis primaria y secundaria y espiroquetemia tienen mayor probabilidad de transmitir la infección al feto que las mujeres con infección latente. La transmisión se puede producir en cualquier fase del embarazo, dando lugar a abortos tempranos, lactantes pretérmino o de bajo peso, mortinatos, muertes neonatales o lactantes que nacen con enfermedad congénita. La incidencia de infección congénita en los descendientes de las mujeres infectadas no tratadas o tratadas de modo inapropiado sigue siendo más alta durante los primeros 4 años después de la adquisición de la infección primaria, la infección secundaria y la enfermedad latente precoz. Los factores maternos asociados con más frecuencia a sífilis congénita son el acceso limitado a los recursos asistenciales, una atención prenatal tardía o ausente, la drogadicción, contactos sexuales múltiples, el sexo sin protección, la encarcelación, la prostitución



**Fig. 245.1** Casos de sífilis por año de nacimiento y tasas y casos informados de sífilis primaria y secundaria en mujeres de 15-44 años, Estados Unidos, 2008-2017. SC, sífilis congénita; SPyS, sífilis primaria y secundaria. (De Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Sexually transmitted disease surveillance 2017, Atlanta, 2018. US Department of Health and Human Services. Fig. 49. Disponible en: [https://www.cdc.gov/std/stats17/2017-STD-Surveillance-Report\\_CDC-clearance-9.10.18.pdf](https://www.cdc.gov/std/stats17/2017-STD-Surveillance-Report_CDC-clearance-9.10.18.pdf).)

y un tratamiento incorrecto de la sífilis durante el embarazo. La sífilis congénita puede verse en el contexto de una enfermedad no tratada, tratada inadecuadamente o con tratamiento no documentado previo o durante el embarazo. Además, la madre puede haber sido tratada apropiadamente, pero no haber tenido una respuesta serológica adecuada al tratamiento y que el lactante haya sido evaluado inadecuadamente o tener sífilis congénita documentada. Los casos confirmados de sífilis congénita o adquirida deben ser comunicados a los departamentos de salud locales.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y PRUEBAS DE LABORATORIO

Muchas personas infectadas con sífilis se encuentran asintomáticas durante años o no reconocen los signos iniciales de la enfermedad ni solicitan tratamiento. Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomiendan evaluar a todas las mujeres embarazadas y que los adolescentes se sometan a pruebas en función de la aparición de lesiones o de la presencia de factores de riesgo (aqueños con otras enfermedades de transmisión sexual como el VIH, hombres homosexuales, individuos encarcelados o personas que intercambian sexo por drogas o dinero). Los períodos de enfermedad clínicamente activa se alternan con períodos de latencia. La **sífilis primaria** se caracteriza por chancre y linfoadenitis regional. Entre 2 y 6 semanas después de la inoculación con *T. pallidum* aparece una **pápula indolora** (que puede pasarse por alto) en el sitio de entrada (por lo general, los genitales). La pápula se transforma con rapidez en una úlcera limpia, indolora, pero muy contagiosa, y con bordes elevados, conocida como **chancre**. Este contiene *T. pallidum* en abundancia. También se pueden encontrar chancros extragenitales en otras localizaciones de entrada primaria que plantean retos diagnósticos. Las lesiones orales pueden ser tomadas erróneamente por úlceras aftosas o herpes. Las lesiones en los pezones pueden confundirse con celulitis o ecema. En general, los ganglios linfáticos adyacentes están agrandados y no son dolorosos a la palpación. El chancre cicatriza de forma espontánea al cabo de 4-6 semanas y deja una cicatriz fina.

Sin tratamiento, las manifestaciones de **sífilis secundaria** aparecen 2-10 semanas después de la cicatrización del chancre, relacionadas con la espiroquetemia, y comprenden exantema maculopapular no pruriginoso generalizado y afectan de forma notable a las palmas de las manos y las plantas de los pies (fig. 245.2). También pueden aparecer lesiones pustulosas. En áreas húmedas alrededor del ano, el escroto o la vagina pueden aparecer **condilomas planos**, que consisten en placas con aspecto verrucoso, de color entre blanco grisáceo y eritematoso, y en las mucosas se pueden encontrar placas blancas, llamadas **manchas mucosas**. Muchas veces existe un **cuadro general de tipo gripal** con febrícula, cefalea, malestar general, anorexia, pérdida de peso, faringitis, mialgias, artralgias y adenopatías generalizadas. Pueden existir manifestaciones renales, hepáticas y oculares, así como meningitis, que ocurre en el 30% de los pacientes con sífilis secundaria y se manifiesta con pleocitos del líquido cefalorraquídeo (LCR) y elevación de los niveles de proteínas. Los pacientes con meningitis pueden no mostrar síntomas neurológicos. Incluso sin tratamiento, la infección secundaria se convierte en **latente** 1-2 meses después del comienzo del exantema. Durante el primer año de latencia pueden aparecer recidivas con manifestaciones secundarias (**periodo latente precoz**). Sigue la **sífilis tardía** y puede ser asintomática (**latente tardía**) o sintomática (**terciaria**). La enfermedad

terciaria se sigue en el 30% de los casos no tratados por **lesiones neurológicas, cardiovasculares y gomatosas** (granulomas no supurativos de la piel y del sistema musculosquelético, producidas por la respuesta de linfocitos T citotóxicos del huésped). En la era preantibiótica, las manifestaciones neurológicas de la sífilis terciaria (**tabes dorsalis** y **paresia**) eran muy comunes. La evolución clínica y sus manifestaciones tisulares reflejan la inmunopatobiología de las respuestas humorales y de hipersensibilidad tardía del huésped. En los pacientes inmunocomprometidos con el VIH se produce una sólida progresión a través de las etapas solapadas.

### Infección congénita

La sífilis no tratada durante el embarazo tiene una tasa de transmisión vertical próxima al 100%, con profundos efectos sobre el desenlace del embarazo, presentando endoarteritis obliterante. El 40% de los lactantes afectados muere en las etapas fetal o perinatal. También puede producirse un parto prematuro. Los neonatos pueden infectarse también en el parto por contacto con una lesión genital activa. La mayoría de los lactantes infectados están asintomáticos al nacimiento, incluyendo más de un 40% con siemprevivas en LCR, y se identifican solo por un cribado prenatal de rutina. En ausencia de tratamiento se desarrollan síntomas en semanas o meses. Entre los lactantes sintomáticos al nacimiento o en los primeros meses de vida, las manifestaciones se han dividido tradicionalmente en dos fases, precoz y tardía. Todas las etapas de la sífilis congénita se caracterizan por una vasculitis, con progresión a necrosis y fibrosis. Los **signos precoces** aparecen gradualmente durante los 2 primeros años de vida, mientras que los **signos tardíos** lo hacen de forma gradual durante las 2 primeras décadas. Las manifestaciones tempranas varían y afectan a múltiples órganos y sistemas, como consecuencia de la espiroquetemia transplacentaria, y son análogas a las que se producen en la fase secundaria de la sífilis adquirida. Son frecuentes la hepatosplenomegalia, la ictericia y la elevación de los niveles de enzimas hepáticas. Desde el punto de vista histológico, la afectación del hígado comprende estasis biliar, fibrosis y hematopoyesis

extramedular. La linfoadenopatía tiende a ser difusa y a resolverse de forma espontánea, aunque pueden persistir algunos ganglios afectados.

La anemia hemolítica con prueba de Coombs negativa es característica. La trombocitopenia se asocia muchas veces con secuestro de plaquetas en un bazo agrandado. Otros signos habituales son **osteochondritis** y **periostitis** características (fig. 245.3), y un exantema mucocutáneo (fig. 245.4A y B) con lesiones eritematosas maculopapulares o vesiculobullosas seguidas por descamación, que afecta a las manos y los pies (fig. 245.4C). Las manchas mucosas, la rinitis persistente (**romadizo**) y los condilomas (fig. 245.5) son manifestaciones muy típicas de la afectación de las mucosas en la sífilis congénita y contienen abundantes espiroquetas. La sangre y las lesiones húmedas abiertas de los lactantes con sífilis adquirida primaria o secundaria son contagiosas en las primeras 24 h después de un tratamiento apropiado.

Es frecuente la afectación ósea. Las anomalías radiológicas son las **líneas de Wimberger** (desmineralización de la cara interna de la metáfisis tibial proximal), múltiples lesiones de osteochondritis en las muñecas, los codos, los tobillos y las rodillas, periostitis de los huesos largos y, rara vez, del cráneo. La osteochondritis es dolorosa y muchas veces provoca irritabilidad y negación a mover la extremidad afectada (**seudoparálisis de Parrot**).



**Fig. 245.2** Sífilis secundaria. Máculas palmares de color rosado en un adolescente con sífilis secundaria. (De Weston WL, Lane AT, Morelli JG: Color textbook of pediatric dermatology, ed 3, St. Louis, 2002, Mosby.)



**Fig. 245.3** Osteocondritis y periostitis en un neonato con sífilis congénita.



**Fig. 245.4** **A y B**, Placas papuloescasmosas en dos lactantes con sífilis. **C**, Descamación en la palma de la mano de un recién nacido. (A y B de Eichenfeld LF, Frieden IJ, Esterly NB, editors: Textbook of neonatal dermatology, Philadelphia, 2001, WB Saunders, p. 196; C, por cortesía de la Dra. Patricia Treadwell.)

La neurosífilis congénita suele ser asintomática en el periodo neonatal, aunque pueden aparecer anomalías del LCR, incluso en lactantes asintomáticos. También pueden observarse fallo de medro, coriorretinitis, nefritis y síndrome nefrótico. Entre las manifestaciones clínicas de la afectación renal se encuentran hipertensión, hematuria, proteinuria, hipoproteinemia, hipercolesterolemia e hipocomplementemia, probablemente en relación con el depósito glomerular de inmunocomplejos circulantes. Las manifestaciones clínicas menos frecuentes de la sífilis congénita precoz comprenden gastroenteritis, peritonitis, pancreatitis, neumonía, afectación ocular (glaucoma y coriorretinitis), hidropesía no inmunológica y masas testiculares.

Las manifestaciones tardías (niños mayores de 2 años de edad) rara vez se ven en los países desarrollados. Son consecuencia principalmente de inflamación granulomatosa crónica de los huesos, los dientes y el sistema nervioso central (SNC), y se resumen en la [tabla 245.1](#). Los cambios esqueléticos se deben a periostitis persistente o recurrente, y el consiguiente engrosamiento del hueso afectado. Las anomalías dentales son frecuentes, entre ellas, los **dientes de Hutchinson** ([fig. 245.6](#)). Los defectos en la formación del esmalte

conducen a caries repetidas y, en último término, a la destrucción del diente. La **nariz en silla de montar** ([fig. 245.7](#)) es una depresión de la raíz nasal y puede asociarse con un tabique nasal perforado.

Otras manifestaciones tardías de sífilis congénita pueden manifestarse en forma de fenómenos de hipersensibilidad. Entre ellas se encuentran queratitis intersticial unilateral o bilateral y la **articulación de Clutton** (v. [tabla 245.1](#)). Otras manifestaciones oculares frecuentes comprenden coroiditis, retinitis, oclusión vascular y atrofia óptica. Las gomas de partes blandas (idénticas a las de la enfermedad adquirida) y la hemoglobinuria paroxística por frío son fenómenos de hipersensibilidad raros.

## DIAGNÓSTICO

Las limitaciones más importantes de las pruebas disponibles actualmente para la sífilis son molestas, pero los resultados deben interpretarse siempre en el contexto de la anamnesis y la exploración física del paciente. Los médicos deberían ser conscientes de las tasas de prevalencia local y tratar la sífilis siempre que la sospechen en función de los datos clínicos y epidemiológicos. El diagnóstico de sífilis primaria se confirma cuando se demuestra



**Fig. 245.5** Condilomas planos perianales. (De Karthikeyan K, Thappa DM: Early congenital syphilis in the new millennium, Pediatr Dermatol 19:275–276, 2002.)



**Fig. 245.6** Dientes de Hutchinson como manifestación tardía de la sífilis congénita.

**Tabla 245.1** Manifestaciones tardías de la sífilis congénita

SÍNTOMA/SIGNO	DESCRIPCIÓN/COMENTARIOS
Frente olímpica	Prominencia ósea en la frente debido a periostitis persistente o recurrente
Signo clavicular o de Higouménaki	Engrosamiento unilateral o bilateral del tercio esternoclavicular de la clavícula
Tibias en sable	Curvatura anterior de la porción media de la tibia
Escápula escafoidea	Convexidad a lo largo del borde interno de la escápula
Dientes de Hutchinson	Incisivos centrales superiores en forma de clavijas; la dentición se produce durante el sexto año de vida con un esmalte anormal, que da lugar a una escotadura a lo largo de la superficie de mordida
Molares en mora	Primeros molares inferiores anormales (6 años) caracterizados por una pequeña superficie de mordida y un número excesivo de cúspides
Nariz en silla de montar*	Depresión de la raíz nasal, consecuencia de rinitis sifilitica que destruye el hueso y el cartílago adyacentes
Ragadías	Cicatrices lineales que se extienden en un patrón a modo de radios de una rueda a partir de las fisuras mucocutáneas previas de la boca, el ano y los genitales
Paresia juvenil	Infección meningovascular latente; es infrecuente y típicamente se da durante la adolescencia con cambios conductuales, convulsiones focales o pérdida de la función intelectual
Tabes juvenil	Afectación infrecuente de la médula espinal y afectación cardiovascular con aortitis
Tríada de Hutchinson	Dientes de Hutchinson, queratitis intersticial y sordera del VIII par craneal
Articulación de Clutton	Hinchazón articular indolora unilateral o bilateral (por lo general con afectación de las rodillas) debida a sinovitis con líquido articular estéril; suele producirse la remisión espontánea al cabo de varias semanas
Queratitis intersticial	Se manifiesta con intensa fotofobia y lagrimeo, seguido a las pocas semanas o meses de opacificación corneal y de ceguera completa
Sordera del VIII par craneal	Puede ser unilateral o bilateral, se manifiesta a cualquier edad inicialmente en forma de vértigo y de hipoacusia de tonos altos, y progresiva a sordera permanente

\*Un tabique nasal perforado puede ser una anomalía asociada.

la presencia de *T. pallidum* mediante microscopía en campo oscuro o por detección de anticuerpos por inmunofluorescencia directa en muestras de lesiones cutáneas, placenta o cordón umbilical. Las pruebas de laboratorio basadas en la amplificación de ácidos nucleicos, como la PCR, se utilizan también en algunos laboratorios especializados, pero no están todavía disponibles comercialmente. A pesar de la ausencia de un análisis serológico

de referencia verdadero, las pruebas serológicas siguen siendo el principal medio para el diagnóstico de la sífilis y típicamente implican el cribado con una prueba no treponémica seguida de una segunda prueba treponémica de confirmación (fig. 245.8).

Las pruebas Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) y reagina plasmática rápida (RPR) son pruebas no treponémicas sensibles que detectan anticuerpos frente a antígenos fosfolípidos de la superficie del treponema que reaccionan de modo cruzado con antígenos cardiolipina-lecitina-colesterol de las células del huésped dañadas. Los resultados cuantitativos de estas pruebas son útiles en el cribado y en la monitorización del tratamiento. Los títulos aumentan durante la enfermedad activa, incluidos el fracaso terapéutico o la reinfección, y disminuyen con tratamiento adecuado (fig. 245.9). Las pruebas no treponémicas suelen volverse arreactivas dentro del primer año de aplicación de un tratamiento adecuado para la sífilis primaria y dentro de los 2 primeros años con tratamiento adecuado para la enfermedad secundaria. El 15-20% de los pacientes se convierten en serofast (los títulos no treponémicos persisten a bajos niveles durante largos períodos de tiempo). En la infección congénita, estas pruebas se vuelven negativas a los pocos meses de tratamiento correcto. Ciertas enfermedades, como la mononucleosis infecciosa y otras infecciones, enfermedades autoinmunitarias y el embarazo pueden producir falsos positivos en la prueba VDRL. Los resultados falsos positivos son menos comunes si se emplea el antígeno cardiolipina-lecitina-colesterol purificado. Todas las mujeres deben someterse a un cribado precoz al comienzo del embarazo y en el parto. Todas las pruebas serológicas maternas positivas en relación con la sífilis, con independencia del título, necesitan una investigación concienzuda. Un exceso de anticuerpos puede dar lugar a una lectura falsa negativa a menos que se diluya el suero (efecto prozona). También puede haber resultados falsos negativos en el inicio de la sífilis primaria, en la latente de larga duración y en la congénita tardía.

Las pruebas treponémicas se utilizan tradicionalmente para confirmar el diagnóstico y miden los niveles de anticuerpos específicos frente a *T. pallidum* (inmunoglobulina [Ig] G, IgM e IgA), que aparecen antes que los anticuerpos no treponémicos. Comprenden la prueba de la hemaglutinación de *T. pallidum* (TPHA), la de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes (FTA-ABS) y la hemaglutinación de partículas contra *T. pallidum*



Fig. 245.7 Nariz en silla de montar en un neonato con sífilis congénita.

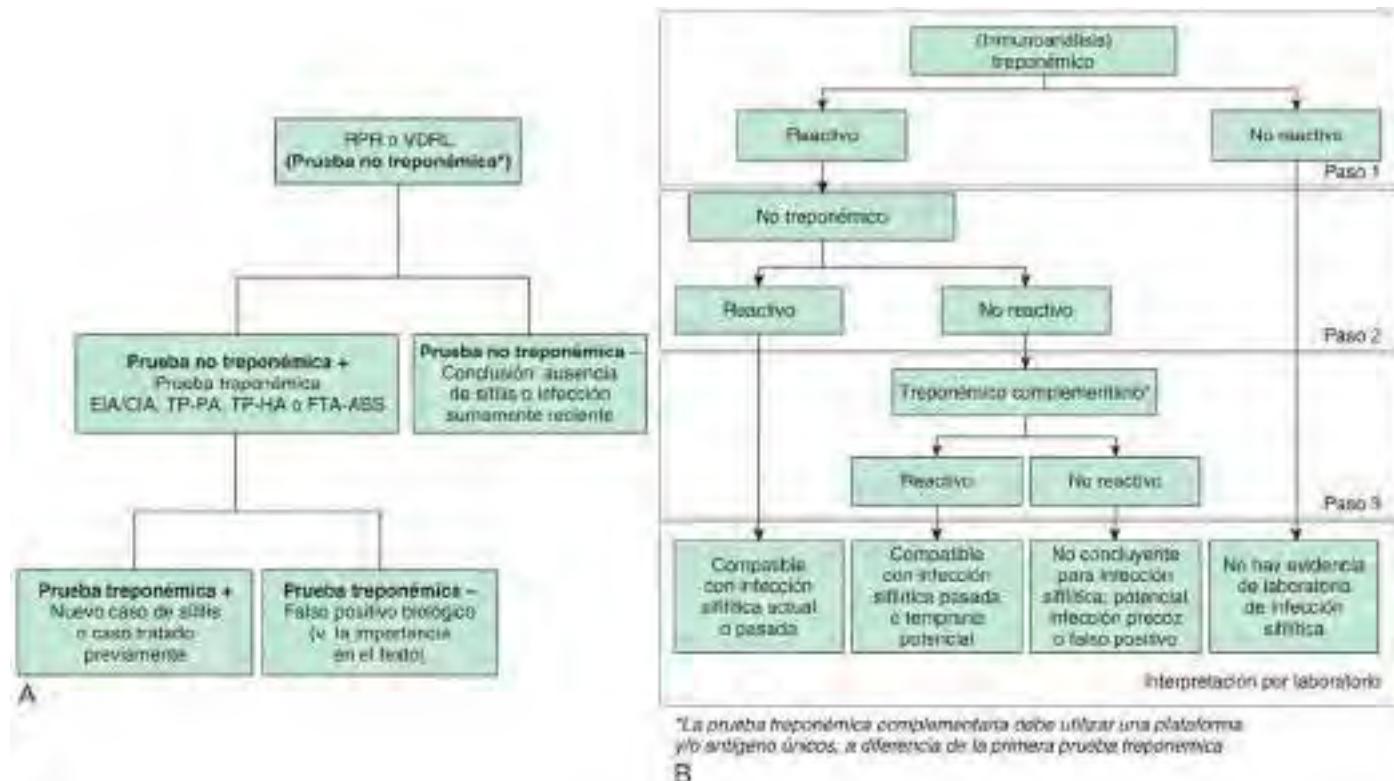
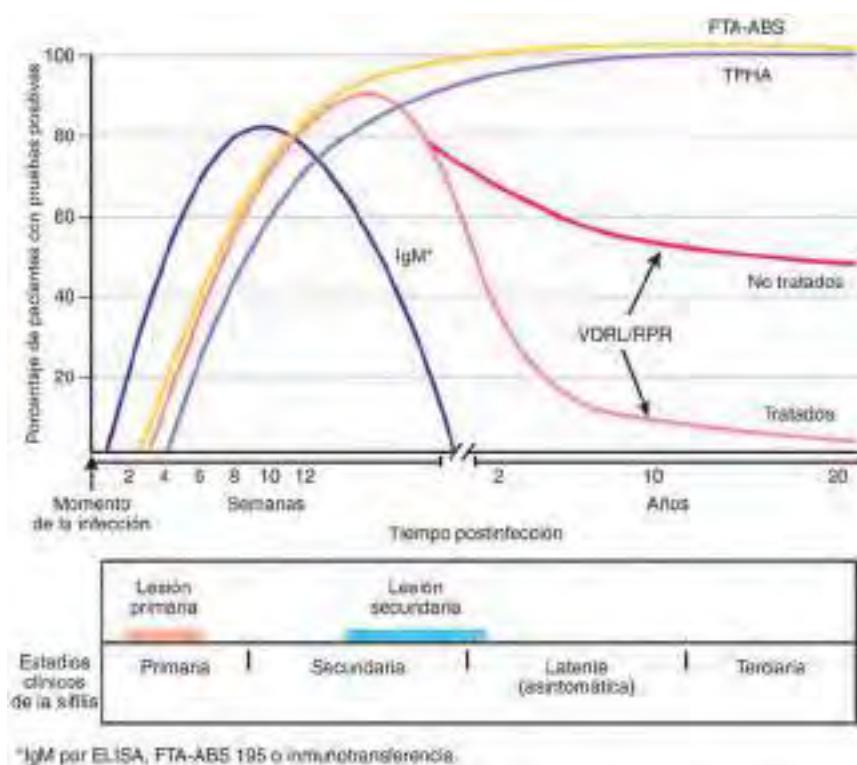


Fig. 245.8 A, Algoritmo de pruebas de laboratorio tradicionales para la sífilis. B, Algoritmo recomendado de pruebas alternantes. EIA/CIA, inmunoanálisis enzimático/inmunoanálisis de quimioluminiscencia; FTA-ABS, absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes; RPR, reagina plasmática rápida; TP-HA, hemaglutinación de *Treponema pallidum*; TP-PA, aglutinación de partículas de *Treponema pallidum*; VDRL, Venereal Disease Research Laboratory. \*Si la prueba no treponémica es positiva cualitativamente, se cuantifica el título. (A, basado en los datos de Workowski KA, Berman S; Centers for Disease Control and Prevention [CDC]: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. MMWR Recomm Rep 59[RR-12]:1-110, 26-29, 2010.)



**Fig. 245.9** Patrones típicos de la respuesta serológica en pacientes con sífilis. FTA-ABS, absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes; RPR, reagina plasmática rápida; TPHA, hemaglutinación de *Treponema pallidum*; VDRL, Venereal Disease Research Laboratory. IgM por inmunoanálisis. (De Peeling R, Ye H: Diagnostic tools for preventing and managing maternal and congenital syphilis: an overview. Bull World Health Organ 82(6):439-446, 2004.)

(TPPA). Los títulos de anticuerpos contra los treponemas se hacen positivos poco después de la infección inicial y se suelen mantener así durante toda la vida, incluso con tratamiento adecuado (v. fig. 245.9). Estos títulos de anticuerpos no se correlacionan con la actividad de la enfermedad. Son útiles tradicionalmente para el diagnóstico inicial de sífilis y para identificar los resultados falsos positivos de las pruebas no treponémicas, pero no identifican de modo exacto la duración del tiempo de la infección, la respuesta al tratamiento o la reinfección.

Existe una pequeña reactividad cruzada de las pruebas de anticuerpos antitreponémicos con otras espiroquetas, como los organismos causantes de la enfermedad de Lyme (*Borrelia burgdorferi*), frambesia o pian, sífilis endémica y pinta. En Estados Unidos solo se encuentran sífilis venérea y la enfermedad de Lyme. En esta última, las pruebas no treponémicas (VDRL, RPR) son uniformemente negativas.

Se han desarrollado varios inmunoanálisis enzimáticos, de quimioluminiscencia y de flujo múltiple para detectar IgG e IgM frente al treponema. Las pruebas rápidas en el lugar de asistencia están disponibles para permitir que en los entornos con recursos limitados se lleven a cabo programas de cribado de calidad donde de otra forma la OMS se basaría en el tratamiento sindrómico de las infecciones de transmisión sexual y donde los pacientes son tratados por todas las probables causas de su constelación de signos y síntomas. En Estados Unidos, el empleo de inmunoanálisis ha complicado el cribado, porque cambia el algoritmo tradicional: se efectúa la prueba treponémica específica antes de la no treponémica. Dado que la primera sigue siendo positiva de por vida, se requieren datos clínicos y epidemiológicos para proporcionar unas directrices claras con el fin de distinguir la enfermedad curada, la enfermedad latente, pero potencialmente activa, y las pruebas falsas positivas verdaderas. Entre los beneficios del cribado inverso está el aumento de la detección de sífilis precoz transmisible o de la sífilis latente tardía para poder monitorizar la sífilis terciaria. Aunque los CDC siguen recomendando el cribado tradicional (v. fig. 245.8A), han elaborado unas directrices para interpretar el algoritmo del cribado inverso (v. fig. 245.8B). La interpretación de las pruebas serológicas no treponémicas y treponémicas en el recién nacido puede verse confundida por los anticuerpos IgG maternos transferidos al feto. La adquisición pasiva de anticuerpos se puede sospechar cuando los títulos en el neonato son al menos cuatro veces menores (es decir, dos tubos de dilución) que el título materno. Puede comprobarse esta conclusión por el descenso gradual de los títulos en el lactante, hasta que dejan de detectarse a los 3-6 meses de edad.

La afectación neurológica puede producirse en cualquier etapa de la sífilis. El diagnóstico de neurosífilis sigue siendo difícil, pero se establece con frecuencia por la demostración de pleocitosis y de un aumento de

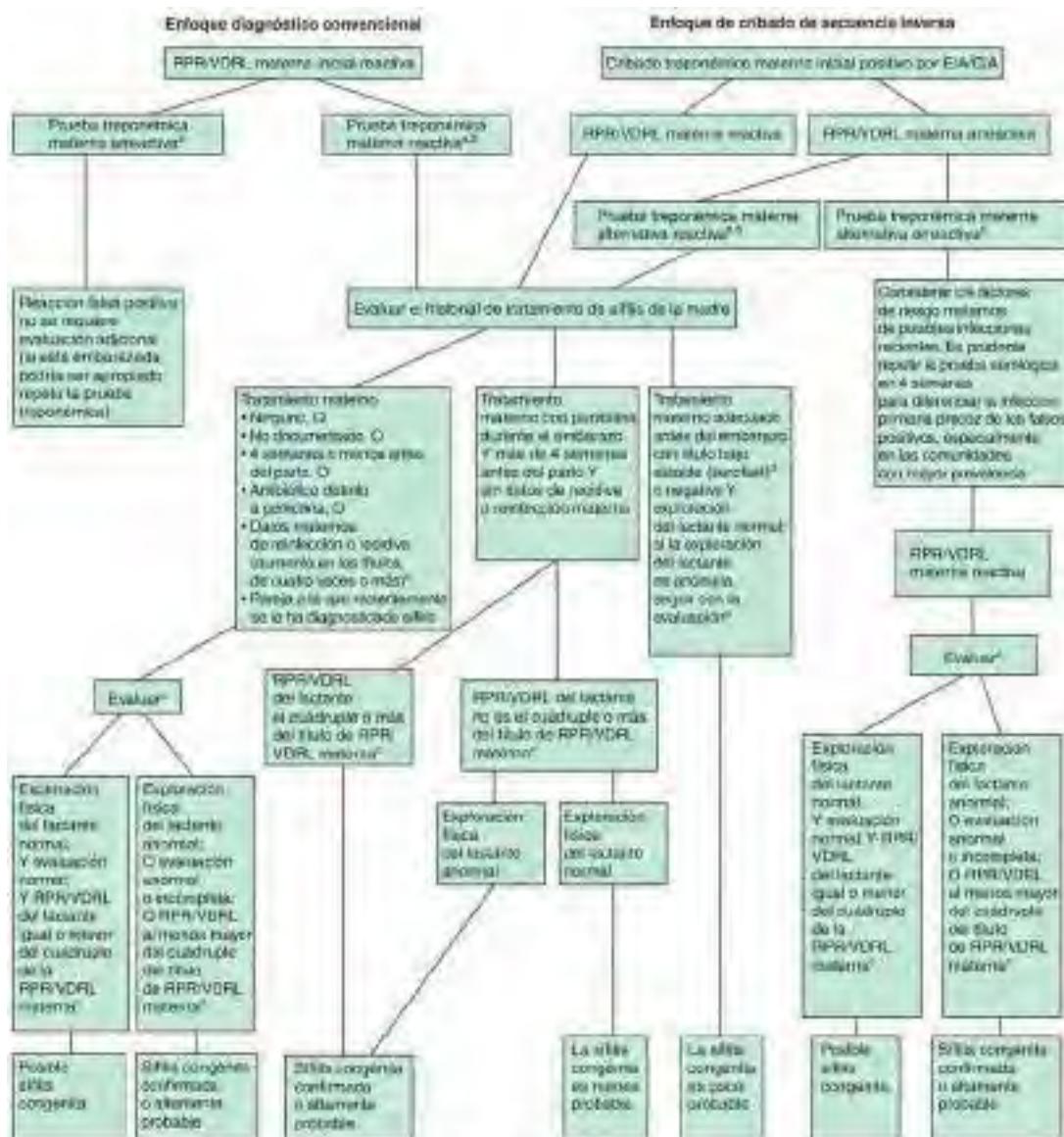
proteínas en LCR, y por la positividad del VDRL en LCR junto con síntomas neurológicos. La prueba VDRL en LCR es muy específica de neurosífilis, pero relativamente insensible (22-69%). Se hallan en investigación pruebas de PCR y de inmunotransferencia de IgM en el LCR para ayudar en el diagnóstico de la neurosífilis.

La microscopía por fluorescencia directa con anticuerpos o en campo oscuro de raspados de lesiones primarias o de lesiones congénitas o secundarias puede revelar la presencia de *T. pallidum*, con frecuencia cuando la serología todavía no es positiva; sin embargo, esta técnica no suele estar disponible en la práctica clínica. Desde 2015, muchos laboratorios han utilizado diferentes métodos de PCR, como PCR de rutina, PCR anidada, PCR con transcriptasa inversa y PCR cuantitativa dirigida a diferentes secuencias de genes de ADN, como métodos para detectar *T. pallidum* en la enfermedad primaria. No obstante, en la actualidad no existen kits de pruebas disponibles en el mercado, y cada prueba debe ser validada para su uso en cada laboratorio. Además, estas pruebas no son útiles para pacientes asintomáticos y su interpretación puede ser complicada por el hecho de que amplifican tanto a los organismos vivos como a los muertos. El examen de la placenta mediante técnicas macroscópicas y microscópicas puede ser útil para el diagnóstico de la sífilis congénita. Las placas desproporcionadamente grandes se caracterizan desde el punto de vista histológico por vilitis proliferativa focal, arteritis endovascular y perivasculares e inmadurez focal o difusa de las vellosidades placentarias.

### Sífilis congénita

El diagnóstico de la sífilis congénita requiere una revisión detallada de los antecedentes de tratamiento de sífilis de la madre antes de la concepción y de las pruebas maternas, del tratamiento y la dinámica de la respuesta durante la gestación actual. Independientemente del tratamiento de la madre y de la presencia o ausencia de síntomas en el lactante, es fundamental realizar una evaluación proactiva y tratar a los neonatos expuestos (fig. 245.10 y tabla 245.2). Los lactantes sintomáticos deben ser evaluados y tratados. En la figura 245.10 se muestran las directrices para evaluar y tratar a los lactantes asintomáticos con riesgo de sífilis congénita, debido a que sus madres presentan positividad a las pruebas serológicas no treponémicas y treponémicas. También debe realizarse un cribado en los niños adoptados procedentes de otros países, refugiados e inmigrantes independientemente del historial o informe de tratamiento.

El diagnóstico de neurosífilis en recién nacidos con infección sifilítica se ve confundido por la escasa sensibilidad del VDRL en LCR en este grupo de edad y por la ausencia de anomalías en el LCR. Un resultado positivo del VDRL en el LCR de recién nacidos justifica el tratamiento



<sup>a</sup> Ajustación de pruebas de *Treponema pallidum* (TP-PA) (que no es la prueba treponémica primaria), prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes (FTA-ABS) o prueba de microhemaglutinación de anticuerpos contra *T. pallidum* (MHA-TP).

<sup>b</sup> Prueba de detección de anticuerpos ante el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Los lactantes de madres infectadas por el VIH no requieren una evaluación o tratamiento adicionales para sífilis.

<sup>c</sup> Un cambio en el título cuadruplicado es lo mismo que un cambio de dos diluciones. Por ejemplo, un título de 1:64 se considera menor que un título de 1:16, y un título de 1:16 es cuatro veces mayor que un título de 1:16. Cuando se comparan títulos, es mejor utilizar el mismo tipo de prueba.

<sup>d</sup> Los títulos VDRL establecidos de 1:2 o menos y de 1:4 o menos durante más de 1 año después de un tratamiento exitoso se consideran de bajo sentido.

<sup>e</sup> Recuento completo de células sanguíneas y de plaquetas; evaluación en líquido cefalorraquídeo (LCR) del recuento celular, proteinas y VDRs cuantitativas; otras pruebas indicadas clínicamente (p. ej., radiografías tóraxicas, radiografías de huesos largos, exploración oftalmológica, pruebas de función hepática, exploración y respuesta auditiva del nervio vestibulocerebral, angiografía plasmática rápida; YDRL, Venereal Disease Research Laboratory).

**Fig. 245.10** Algoritmo para evaluar y tratar a los lactantes nacidos de madres con pruebas serológicas reactivas para la sífilis. (De American Academy of Pediatrics: Red book: 2018-2021 report of the committee on infectious diseases, ed 31, Elk Grove Village, IL, 2018, American Academy of Pediatrics, Fig. 3.10, p. 779.)

para neurosífilis, a pesar de que tal positividad podría reflejar la transferencia pasiva de anticuerpos desde el suero. En la actualidad se acepta que todos los lactantes con diagnóstico de presunción de sífilis congénita deben tratarse con regímenes eficaces para la neurosífilis, porque no puede excluirse de modo fiable una afectación del SNC. El diagnóstico de sífilis pasada la lactancia inicial debe llevar a la consideración de la posibilidad de abuso infantil.

A los lactantes con enfermedad comprobada o muy probable, o con hallazgos anómalos en la exploración, se les debe realizar una completa evaluación que incluya pruebas serológicas (RPR o VDRL), hemograma completo con fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas, pruebas de función hepática, radiografías de huesos largos, exploración oftalmológica, potenciales evocados auditivos y otras pruebas que pudieran estar indicadas.

En los lactantes con un resultado positivo del VDRL o del RPR, pero exploración normal, y cuyas madres hayan recibido un tratamiento inadecuado, no es necesaria una evaluación más amplia si se administra tratamiento parenteral durante 10 días.

## TRATAMIENTO

Los objetivos de la detección y el tratamiento tempranos son el tratamiento de la infección actual y la prevención tanto de la enfermedad en estado avanzado como de la transmisión sexual o vertical. *T. pallidum* sigue siendo muy sensible a la penicilina y no existen indicios de aparición de resistencia a ese antibiótico. Por tanto, la penicilina sigue siendo el fármaco de elección (tabla 245.3; v. <http://www.cdc.gov/std/treatment/>). La penicilina G parenteral es el único tratamiento eficaz documentado para la

**Tabla 245.2** Claves que sugieren el diagnóstico de sífilis congénita

CONTEXTO EPIDEMIOLÓGICO	SÍGNOS CLÍNICOS
Sífilis precoz no tratada en la madre	Osteocondritis, periostitis
Sífilis latente no tratada en la madre	Romadizo, rinitis hemorrágica
Madre no tratada que ha tenido contacto con un sifilitico conocido durante el embarazo	Condilomas planos
Madre tratada durante menos de 30 días antes del parto	Lesiones ampollosas, exantema palmar o plantar
Madre tratada de sífilis durante el embarazo con un fármaco distinto de la penicilina	Manchas mucosas
Madre tratada de sífilis durante el embarazo sin seguimiento para demostrar una disminución cuádruple en el título	Hepatomegalia, esplenomegalia
Madre coinfectada con VIH	Ictericia
	Anasarca fetal no inmunitario
	Linfoadenopatía generalizada
	Signos en el sistema nervioso central; recuento celular elevado o proteínas elevadas en el líquido cefalorraquídeo
	Anemia hemolítica, coagulación intravascular diseminada, trombocitopenia
	Neumonitis
	Síndrome nefrótico
	Villitis o vasculitis placentarias (aumento no explicado del tamaño de la placenta)
	Retraso del crecimiento intrauterino

En orden decreciente de confianza diagnóstica.

Modificada de Remington JS, Klein JO, Wilson CB, et al., editors: *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*, ed 6, Philadelphia, 2006, WB Saunders, p. 556.

**Tabla 245.3** Tratamiento recomendado de la sífilis para los mayores de 1 mes de edad

ESTADO	NIÑOS	ADULTOS
Sífilis congénita	Penicilina G cristalina acuosa, 200.000-300.000 U/kg/día i.v. administradas en forma de 50.000 U/kg cada 4-6 h durante 10 días*	
Sífilis primaria, secundaria y latente precoz†	Penicilina G benzatina‡, 50.000 U/kg i.m. hasta la dosis del adulto de 2,4 millones de unidades en dosis única	Penicilina G benzatina, 2,4 millones de unidades i.m. en dosis única ○ En caso de alergia a la penicilina y no gestante, doxiciclina 100 mg v.o. dos veces al día durante 14 días ○ Tetraciclina, 500 mg v.o. cuatro veces al día durante 14 días
Sífilis latente tardía§	Penicilina G benzatina, 50.000 U/kg i.m. hasta la dosis del adulto de 2,4 millones de unidades, administradas en forma de tres dosis únicas a intervalos de 1 semana (total, 150.000 U/kg hasta la dosis del adulto de 7,2 millones de unidades)	Penicilina G benzatina, 7,2 millones de unidades en total administradas en forma de tres dosis de 2,4 millones de unidades i.m. a intervalos de 1 semana ○ En caso de alergia a la penicilina y no gestante, doxiciclina 100 mg v.o. dos veces al día durante 4 semanas ○ Tetraciclina, 500 mg v.o. cuatro veces al día durante 4 semanas
Sífilis terciaria		Penicilina G benzatina, 7,2 millones de unidades en total administradas en forma de tres dosis de 2,4 millones de unidades i.m. a intervalos de 1 semana ○ En caso de alergia a la penicilina y no gestante, consulte con un experto en enfermedades infecciosas
Neurosífilis	Penicilina G cristalina acuosa, 200.000-300.000 U/kg/día i.v. cada 4-6 h durante 10-14 días en dosis que no superen las del adulto	Penicilina G cristalina acuosa, 18-24 millones de unidades/día administradas en forma de 3-4 millones de unidades i.v. cada 4 h durante 10-14 días¶ ○ Penicilina G procaína‡, 2,4 millones de unidades i.m. una vez al día, MÁS probenecid, 500 mg v.o. cuatro veces al día, ambos durante 10-14 días¶

\*Si el enfermo no presenta manifestaciones clínicas de la enfermedad, es normal el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) y es negativo el resultado de la prueba del Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) en el LCR, algunos expertos tratarían hasta con tres dosis por semana de penicilina G benzatina, 50.000 U/kg i.m. Algunos expertos sugieren también dar a estos pacientes una dosis única de penicilina G benzatina, 50.000 U/kg i.m., después de un ciclo de 10 días de penicilina acuosa intravenosa.

†La sífilis latente precoz se define como la adquirida en el año anterior.

‡La penicilina G benzatina y la penicilina G procaína están aprobadas únicamente para la administración intramuscular.

§La sífilis latente tardía se define como aquella de más de 1 año de duración.

||Los pacientes alérgicos a penicilina deben ser desensibilizados.

¶Algunos expertos administran penicilina G benzatina, 2,4 millones de unidades i.m. una vez a la semana durante 3 semanas después de haber completado estos regímenes de tratamiento de la neurosífilis.

i.v., intravenosa; i.m., intramuscular.

De American Academy of Pediatrics: *Red book: 2015 report of the committee on infectious diseases*, ed 30, Elk Grove Village, IL, 2015, American Academy of Pediatrics, Table 3.74.

sífilis congénita, la sífilis durante el embarazo y la neurosífilis. Se prefiere la penicilina G cristalina acuosa a la penicilina procaína porque consigue y mantiene mejor la concentración mínima de 0,018 µg/ml (0,03 U/ml) necesaria durante 7-10 días para alcanzar concentraciones treponemicidas prolongadas requeridas para el largo tiempo de división de *T. pallidum*. Aunque se dispone de regímenes con otros fármacos para los pacientes alérgicos a la penicilina, la desensibilización seguida por tratamiento

estándar con penicilina representa la estrategia más fiable. El éxito del tratamiento depende también de la integridad de la respuesta inmune del huésped. En el 15-20% de todos los pacientes con sífilis adquirida o congénita tratados con penicilina se produce una reacción febril sistémica aguda transitoria, la denominada **reacción de Jarisch-Herxheimer** (debida a la liberación masiva de antígenos parecidos a endotoxinas durante la lisis

bacteriana). No constituye una indicación para suspender la administración de penicilina.

### Sífilis adquirida

Las formas primaria, secundaria y latente precoz se tratan con una sola dosis de penicilina G benzatina (50.000 U/kg i.m.; máximo, 2,4 millones de unidades). Las personas con sífilis latente o terciaria necesitan tres dosis a intervalos de 1 semana. Los pacientes sin neurosífilis alérgicos a la penicilina (en el caso de mujeres, las no embarazadas) pueden tratarse con doxiciclina (100 mg v.o. dos veces al día durante 2 semanas) o tetraciclina (500 mg v.o. cuatro veces al día durante 2 semanas). Se ha documentado *resistencia a macrólidos azalídicos* en Estados Unidos (una mutación puntual en 23S ARNr en la posición 2058) y más recientemente en todo el mundo (una mutación puntual en 23S ARNr en la posición 2059), lo que compromete el empleo eficaz de esta clase de antibióticos. Siempre es necesario un seguimiento serológico cuidadoso. La documentación de la cura serológica es una parte esencial del tratamiento de la sífilis. Un descenso en el título menor del cuádruple refleja un fracaso del tratamiento.

Los CDC recomiendan que todas las personas con sífilis se sometan a pruebas para el VIH. Los pacientes coinfecados con el VIH tienen un mayor riesgo de complicaciones neurológicas y resultan más frecuentes los fracasos terapéuticos. Las guías de los CDC recomiendan el mismo tratamiento para la sífilis primaria y secundaria que en los individuos sin infección por VIH, pero algunos expertos recomiendan tres dosis semanales de penicilina G benzatina. En los pacientes con VIH y sífilis latente tardía o latente de duración desconocida, antes del tratamiento se debe evaluar el LCR en busca de signos de neurosífilis.

Las parejas sexuales de personas infectadas en cualquier fase de la enfermedad deben ser evaluadas y tratadas. Aquellas personas expuestas al contagio durante 90 días o menos antes del diagnóstico de una pareja sexual deben ser tratadas de modo presuntivo incluso si son seronegativas. Las personas expuestas durante más de 90 días antes del diagnóstico de una pareja sexual deben ser tratadas si son seropositivas o si no se dispone de pruebas serológicas. Se debe realizar un seguimiento serológico de los pacientes tratados con el fin de establecer la eficacia del tratamiento, también se deben realizar a todos los enfermos las pruebas pertinentes para detección de otras enfermedades de transmisión sexual, entre ellas infección por VIH.

### Sífilis durante el embarazo

El tratamiento está indicado cuando los hallazgos clínicos o serológicos sugieren infección activa o cuando no se puede excluir con certeza el diagnóstico de sífilis activa. Los objetivos del tratamiento en mujeres embarazadas son la erradicación de la enfermedad materna, la prevención de la transmisión de madre a hijo y el tratamiento de la infección fetal. Las pacientes deben tratarse inmediatamente con la pauta de penicilina adecuada para la fase de la sífilis. Las mujeres que han sido adecuadamente tratadas en el pasado no requieren tratamiento adicional, a menos que la serología cuantitativa sugiera evidencia de reinfección (**aumento al cuádruple del título**). Durante el embarazo *no se deben* administrar doxiciclina ni tetraciclina, y los macrólidos no previenen de modo eficaz la infección fetal. Las enfermas gestantes que sean alérgicas a la penicilina deben ser desensibilizadas y tratadas con penicilina.

### Sífilis congénita

El tratamiento adecuado de la madre al menos 30 días antes del parto es probable que prevenga la sífilis congénita. Ha de realizarse un seguimiento a todos los hijos de madres con sífilis hasta que la serología no treponémica sea negativa. Debe tratarse al lactante si existe cualquier tipo de incertidumbre sobre la adecuación del tratamiento materno. El objetivo del tratamiento infantil es prevenir el daño a los órganos, la deformidad esquelética y el retraso en el desarrollo. Cualquier lactante con riesgo de sífilis congénita debe someterse a pruebas para el VIH.

La sífilis congénita se trata con penicilina G acuosa (100.000-150.000 U/kg/24 h, divididas cada 12 h i.v. durante la primera semana de vida, y cada 8 h más adelante) o penicilina G procaína (50.000 U/kg i.m. una vez al día) administrada durante 10 días. Ambos regímenes de penicilinas están reconocidos como tratamiento adecuado para la sífilis congénita, pero se consiguen concentraciones más altas de penicilina en el LCR de lactantes tratados con penicilina G acuosa intravenosa que en los tratados con penicilina procaína intramuscular. Se deben hacer serologías de seguimiento cada 2-3 meses en los lactantes tratados para confirmar al menos una disminución de cuatro veces en los títulos de anticuerpos no treponémicos. Los lactantes tratados con neurosífilis congénita deben ser sometidos a evaluación clínica y del LCR a intervalos de 6 meses hasta que el LCR sea normal. A los 2 años estos lactantes deben ser sometidos a una evaluación completa del desarrollo. En un neonato asintomático con riesgo muy escaso y cuya madre fue tratada adecuadamente, sin evidencia de recaída

ni de reinfección, pero con un título bajo y estable del VDRL (serofast), no es necesaria más evaluación. Algunos especialistas consideran necesario tratar a esos lactantes con una única dosis de penicilina G benzatina 50.000 U/kg i.m.

### PREVENCIÓN

La sífilis, incluida la sífilis congénita, es una enfermedad de declaración obligatoria en todo el territorio de Estados Unidos. Está indicado realizar pruebas serológicas en cualquier momento en las personas con lesiones sospechosas, antecedentes de contacto sexual reciente con un individuo con sífilis o diagnóstico de otras enfermedades de transmisión sexual, entre ellas la infección por VIH. El resurgimiento de la sífilis obliga a los médicos a mantenerse al tanto de sus manifestaciones para evitar diagnósticos tardíos. El tratamiento en el momento oportuno reduce el riesgo de diseminación a la comunidad. A pesar de la secuenciación genómica de *T. pallidum* en 1998, sigue eludiéndonos la creación de una vacuna, dada la capacidad de los treponemas para evadir el sistema inmunitario.

### Sífilis congénita

La sífilis congénita es una enfermedad evitable, un evento centinela que indica múltiples oportunidades perdidas. La prevención primaria va ligada a la prevención de la sífilis en las mujeres en edad fértil, mientras que la prevención secundaria se basa en el diagnóstico precoz y en el tratamiento oportuno de las mujeres y sus parejas. El acceso a una atención prenatal integral es clave y en cada una de las visitas se debe realizar una historia de los cuidados llevados a cabo (incluyendo parejas sexuales esporádicas). La detección selectiva prenatal sistemática para sífilis sigue siendo el factor más importante para identificar a los lactantes con riesgo de presentar esta enfermedad. El cribado de todas las mujeres al comienzo de los cuidados prenatales constituye un estándar asistencial basado en pruebas y se exige legalmente en todos los estados de Estados Unidos. En las mujeres embarazadas sin atención prenatal óptima, la detección selectiva serológica para sífilis debe realizarse en el momento de conocer el embarazo. En cualquier mujer que tenga un parto de feto muerto con 20 semanas o menos de edad gestacional, se deben hacer pruebas para sífilis. En las comunidades y las poblaciones con prevalencia elevada de esta enfermedad y en las pacientes con riesgo alto (mujeres con antecedentes de encarcelación, consumo de drogas o múltiples o simultáneas parejas), se deben realizar pruebas por lo menos en otras dos ocasiones: al comienzo del tercer trimestre (28 semanas) y en el parto. En algunos estados es obligatorio repetir las pruebas en el parto en todas las mujeres, lo que subraya la importancia del cribado preventivo. Es posible que aquellas con riesgo alto deban evaluarse con una frecuencia todavía mayor, mensualmente o, si la atención prenatal es inconsistente, en cada visita médica, puesto que pueden experimentar infecciones repetidas durante la gestación o reinfección al final del embarazo. Las pruebas serológicas de seguimiento de todas las mujeres tratadas deben efectuarse después del tratamiento para documentar el descenso de los títulos, la recaída o la reinfección.

Ningún recién nacido debe salir del hospital sin que se haya determinado el estado de la sífilis materna por lo menos una vez durante el embarazo en el parto. En las regiones donde se realiza detección selectiva para sífilis en los recién nacidos se deben conocer los resultados serológicos, tanto de la madre como del hijo, antes del alta. Además, todos los lactantes nacidos de madres infectadas y no sometidos a pruebas deben someterse a pruebas de cribado. Un fuerte vínculo entre los especialistas y los profesionales de la atención primaria sigue siendo esencial para la prevención integral de la sífilis adquirida y congénita.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Capítulo 246

# Infecciones treponémicas no venéreas

Stephen K. Obaro y H. Dele Davies

Las treponematosis no venéreas —la framibia (o pian), el bejel (o sífilis endémica) y la pinta— están causadas por diferentes subespecies de *Treponema*.

*ma pallidum* y se dan en áreas tropicales y subtropicales. Los patógenos etiológicos de las treponematosis no venéreas —*T. pallidum pertenue*, *T. pallidum* subespecie *endemicum* y *Treponema carateum*— no pueden ser diferenciados de subespecies de *T. pallidum* por pruebas serológicas o morfológicas.

Estas enfermedades, al igual que en la sífilis venérea, se caracterizan por una evolución clínica recidivante y una destacada afectación cutánea, pero no se observan en centros urbanos, no se transmiten por vía sexual y no se adquieren por vía congénita. Se transmiten principalmente a través del contacto corporal, una higiene deficiente, condiciones de hacinamiento y un acceso deficiente a la asistencia sanitaria. Los niños actúan como los reservorios más importantes de estos microorganismos, diseminando la infección a través del contacto de piel a piel o de piel a mucosas, y posiblemente a través de fómites.

*La penicilina sigue siendo el tratamiento de elección para la sífilis y las infecciones treponémicas no venéreas.*

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## 246.1 Pian o frambesia (*Treponema pertenue*)

Stephen K. Obaro y H. Dele Davies

El pian o frambesia es la treponematosis no venérea más prevalente. El patógeno etiológico, *Treponema pertenue*, tiene una gran similitud genómica con *T. pallidum* subespecie *pallidum*. La similitud global de la secuencia entre los genomas de *T. pallidum pertenue* y *T. pallidum* subespecie *pallidum* es del 99,8%. El pian es una infección contagiosa recurrente crónica, que afecta a la piel y a las estructuras óseas, y está causada por la espiroqueta *T. pertenue*, que es idéntica a *T. pallidum* tanto por microscopía como por pruebas serológicas. Se da en las regiones tropicales con fuertes lluvias y temperaturas anuales de 27 °C o más. Casi todos los casos se producen en niños de países tropicales y subtropicales. Según las áreas geográficas, se conoce como «parangi», «bouba», «pian» o «framboesia». Un alto porcentaje de la población está infectado en las áreas endémicas.

*T. pertenue* se transmite por contacto directo con una lesión infectada por medio de una abrasión cutánea o una laceración. La transmisión se ve facilitada por las condiciones de hacinamiento y mala higiene personal en áreas de selva pluvial de todo el mundo. Afecta predominantemente a los niños, y casi el 75% de los casos se diagnostican en niños menores de 15 años. Esta población también constituye el reservorio para la transmisión de la enfermedad. La lesión papular inicial, la **buba madre**, que constituye la **frambesia primaria**, aparece 2-8 semanas después de la inoculación. La lesión aparece típicamente en las nalgas o las extremidades inferiores. La pápula se transforma en un papiloma elevado, similar a una frambuesa, acompañado a menudo por adenopatía regional. La anatomía patológica

cutánea es muy parecida a la de la sífilis venérea y consta de hiperplasia epidérmica y papilomatosis (fig. 246.1). La cicatrización de la buba madre deja una cicatriz hipopigmentada. Las lesiones en **estadio secundario** pueden surgir en cualquier zona del cuerpo, antes o después de la curación de la buba madre, y pueden ir acompañadas de linfoadenopatía, anorexia y malestar general. Aparecen múltiples lesiones cutáneas (bubas hijas, píonomas o frambesias), se diseminan, se ulceran y quedan cubiertas por exudados que contienen treponemas. Las lesiones secundarias curan sin dejar cicatrices. Durante los 5 años siguientes a la lesión primaria es frecuente la aparición de lesiones recidivantes.

Las lesiones se suelen asociar con dolor óseo secundario a periostitis u osteomielitis subyacente, especialmente en los dedos de la mano, la nariz y la tibia. El periodo inicial de actividad clínica va seguido por un periodo de latencia que dura 5-10 años. La aparición de lesiones en estadio terciario se desarrolla en aproximadamente el 10% de los pacientes infectados, con un comienzo que se produce típicamente en la pubertad, con lesiones solitarias y destructivas. Las lesiones se presentan como papilomas dolorosos en las manos y los pies, ulceraciones cutáneas gomatosas u osteítis. Es frecuente que haya destrucción y deformación de los huesos, así como nódulos yuxtararticulares, despigmentación e hiperqueratosis dolorosas (**bubas secas**) en las palmas de las manos y las plantas de los pies. Aproximadamente el 10% de los pacientes pueden evolucionar y desarrollar lesiones en estadio terciario al cabo de 5 años o más de la infección no tratada, aunque en la actualidad es infrecuente.

El diagnóstico se basa en las características manifestaciones clínicas de la enfermedad en una zona endémica. La confirmación del diagnóstico se realiza por detección de los treponemas mediante examen en campo oscuro de las lesiones cutáneas y por pruebas serológicas para sífilis, tanto treponémicas como no treponémicas, que son positivas por reactividad cruzada. Las pruebas de aglutinación no treponémicas, como la reagina plasmática rápida y las pruebas del Venereal Diseases Research Laboratory, son positivas en los casos no tratados y pueden usarse para comprobar la curación, ya que se vuelven negativas después del tratamiento. Sin embargo, las pruebas treponémicas (análisis de hemaglutinación para *T. pallidum*, análisis de aglutinación de partículas de *T. pallidum* y absorción fluorescente de anticuerpos treponémicos) son más específicas y siguen siendo positivas de por vida. Las nuevas tiras de prueba inmunocromatográficas que pueden aplicarse para comprobar la sangre total y el suero constituyen un método simple, barato y sencillo, y no necesitan refrigeración. Sin embargo, tienen menor sensibilidad en comparación con las pruebas de anticuerpos y parecen funcionar mejor en personas con enfermedad más activa.

El diagnóstico diferencial comprende otras afecciones con manifestaciones cutáneas similares como eczema, psoriasis, sarna crónica escoriada, tungiasis, leishmaniasis, micosis cutáneas ulceradas tropicales y verrugas. La afectación ósea puede imitar una dactilitis, que con frecuencia se asocia a drepanocitosis.

El tratamiento de la frambesia consiste en una sola dosis de penicilina G benzatina (1,2 millones de unidades i.m. para los adultos y 0,6 millones de unidades para los niños menores de 10 años) de acción larga, tanto



**Fig. 246.1** Lesiones de frambesia en un paciente con *T. p. pertenue* y fracaso del tratamiento por resistencia a macrólidos. **A**, Lesión primaria (roja, úlcera de 2,5 cm) en pierna izquierda de un paciente de 11 años con pian observado en la valoración de los 30 meses. La PCR del frotis de las lesiones fue positiva para *T. p. pertenue* con 23S ARNr salvaje. **B**, Papilomas de frambesia secundarios (múltiples nódulos con superficie granular de color amarillo) vistos en la valoración de los 36 meses. Estas lesiones fueron positivas en la PCR para *T. p. pertenue* con mutación A2059G en 23S ARNr. **C**, Microfotografía de una biopsia de piel de la lesión papilomatosa más grande del panel **B** con abundantes espiroquetas teñidas de rojo brillante por la tinción inmunohistoquímica de *Treponema pallidum* (aumento  $\times 400$ ). *T. p. pertenue*, *Treponema pallidum* subespecie *pertenue*. (De Mitja O, Godornes C, Houinei W, et al: Re-emergence of yaws after single mass azithromycin treatment followed by targeted treatment: a longitudinal study, Lancet 391:1599-1606, 2018. Fig. 2.)

para el caso índice como para los contactos. Los pacientes alérgicos a este fármaco pueden tratarse con eritromicina, doxiciclina o tetraciclina a las mismas dosis que se emplean para la sífilis venérea (v. cap. 245). Una dosis oral de azitromicina (30 mg/kg; máximo, 2 g) tiene la misma eficacia que la penicilina benzatina. Este tratamiento cura las lesiones de framboesia activa, las convierte en no contagiosas y previene las recidivas. Los miembros familiares, los contactos y los pacientes con infección latente deben recibir la misma dosis que las personas que padecen la enfermedad activa. La erradicación de esta enfermedad en las áreas endémicas se puede obtener mediante el tratamiento de toda la población (tratamiento masivo) con azitromicina, aunque se ha informado de un resurgimiento en aquellos que no recibieron tratamiento masivo.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 246.2 Bejel (sífilis endémica; *Treponema pallidum* subespecie *endemicum*)

Stephen K. Obaro y H. Dele Davies

El bejel, o sífilis endémica, afecta a los niños de comunidades rurales remotas que viven en malas condiciones de higiene. Al contrario que la framboesia, el bejel puede aparecer también en climas templados, así como en los secos y cálidos. La infección por *T. pallidum* subespecie *endemicum* sigue a la penetración de la espiroqueta a través de la piel que ha sufrido un traumatismo o de las mucosas. En las infecciones experimentales, tras un periodo de incubación de 3 semanas se forma una pápula primaria en el punto de inoculación. En las infecciones en seres humanos casi nunca se ve la lesión primaria; sin embargo, se han descrito úlceras primarias que rodean los pezones de las madres que dan el pecho a niños infectados.

Las manifestaciones clínicas de la fase secundaria se presentan típicamente 3-6 meses después de la inoculación y se limitan a la piel y las mucosas, y consisten en manchas mucosas muy contagiosas y lesiones similares a condilomas en las zonas húmedas del cuerpo, en especial en las axilas y el ano. Esas lesiones mucocutáneas se resuelven de forma espontánea a lo largo de varios meses, aunque son frecuentes las recidivas. La fase secundaria se sigue de un periodo de latencia variable, antes del bejel tardío o terciario. La fase terciaria puede presentarse pronto en 6 meses o tarde varios años después de la resolución de los síntomas iniciales. Las lesiones de la fase terciaria son idénticas a las de la framboesia y comprenden la formación de gomas en la piel, el tejido subcutáneo y el hueso, que conducen a ulceraciones destructivas dolorosas, tumefacción y deformidad.

El diagnóstico se basa en las características manifestaciones clínicas de la enfermedad en un área endémica y se confirma por detección de los treponemas mediante examen en campo oscuro de las lesiones cutáneas y por pruebas serológicas para sífilis, tanto treponémicas como no treponémicas, que son positivas por reactividad cruzada.

La diferenciación con la sífilis venérea es muy difícil en una zona endémica. El bejel se distingue por la ausencia de chancre primario y la falta de afectación del sistema nervioso central y del sistema cardiovascular durante la fase tardía.

El tratamiento de la infección consiste en una sola dosis de penicilina G benzatina (1,2 millones de unidades i.m. en adultos y 0,6 millones de unidades en niños menores de 10 años). La infección tardía se trata con tres inyecciones de la misma dosis, separadas por intervalos de 7 días. Los pacientes alérgicos a la penicilina pueden recibir eritromicina o tetraciclina.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 246.3 Pinta (*Treponema carateum*)

Stephen K. Obaro y H. Dele Davies

La pinta es una infección crónica no venérea causada por *Treponema pallidum* subespecie *carateum*, una espiroqueta morfológica y serológicamente indistinguible de otros treponemas humanos. Es tal vez la más leve de las treponematosis no venéreas. La enfermedad es endémica en México, América Central, Sudamérica y algunas islas de las Antillas, y afecta en gran medida a los niños menores de 15 años.

La infección sigue a la inoculación directa del treponema a través de la piel erosionada. Después de un periodo de incubación variable, de días, aparece la lesión primaria en el sitio de inoculación, como una pequeña pápula eritematosa asintomática, que recuerda a la psoriasis o el eczema localizado. Los ganglios linfáticos regionales a menudo están agrandados. Se pueden ver espiroquetas en el examen con campo oscuro de los raspados cutáneos o de biopsias de los ganglios linfáticos afectados. Después de un periodo de agrandamiento, la lesión primaria desaparece. A diferencia de la pinta primaria, la lesión no se ulcerá, pero puede expandirse con producción de resolución despigmentada central. Las lesiones secundarias, en 6-8 meses, consisten en pequeñas máculas y pápulas localizadas en la cara, el cuero cabelludo y otras regiones expuestas del cuerpo. Estas lesiones pigmentadas, muy contagiosas, son escamosas y no pruriginosas, y pueden confluir para formar grandes elevaciones similares a placas, que recuerdan a la psoriasis. En la fase tardía o terciaria se desarrollan lesiones atróficas y despigmentadas sobre las manos, las muñecas, los tobillos, los pies, la cara y el cuero cabelludo. La hiperqueratosis de las palmas de las manos y las plantas de los pies es infrecuente.

El diagnóstico se basa en las características manifestaciones clínicas de la enfermedad en un área endémica. Para confirmar el diagnóstico se emplean el examen en campo oscuro y pruebas serológicas para sífilis, tanto treponémicas como no treponémicas, que son positivas por reactividad cruzada.

El tratamiento consiste en una sola dosis de penicilina G benzatina (1,2 millones de unidades i.m. en adultos y 0,6 millones de unidades en niños menores de 10 años de edad). La tetraciclina y la eritromicina proporcionan alternativas para los pacientes alérgicos a la penicilina. Para reducir y eliminar la enfermedad son necesarias campañas de tratamiento y de mejora de las condiciones de vida.

## Capítulo 247

# Leptospira

H. Dele Davies y Kari A. Simonsen

La leptospirosis es una zoonosis frecuente y generalizada en el mundo causada por espiroquetas móviles y aerobias del género *Leptospira*.

## ETIOLOGÍA

Las *Leptospira* spp. forman parte del filo espiroquetas finas y en forma de hélice. Hay 22 especies identificadas dentro del género *Leptospira* y se dividen en más de 300 serovariedades. Hay al menos 10 especies patógenas de *Leptospira*, con serovariedades que presentan preferencia por un huésped específico.

## EPIDEMIOLOGÍA

La leptospirosis tiene una distribución mundial, pero la mayoría de los casos se producen en países tropicales y subtropicales, con una carga de morbilidad que afecta desproporcionadamente a las poblaciones con escasos recursos. Las leptospirosis sobreviven de días a semanas en condiciones ambientales cálidas y húmedas, como el agua y los terrenos húmedos. En Estados Unidos, los CDC estiman que se producen entre 100 y 200 casos anuales; aproximadamente el 50% de los casos se notifican en Hawái, y los estados ribereños del Pacífico y del sudeste son los que tienen la incidencia más elevada del país. Las leptospirosis infectan a muchas especies de animales; entre ellos, ratas, ratones, topos, ganado (vacas, cabras, ovejas, caballos y cerdos), animales salvajes como mapaches o zarigüeyas, y perros domésticos. Los animales infectados eliminan espiroquetas por la orina durante periodos de tiempo prolongados. La mayoría de los casos humanos son consecuencia de exposición al agua o tierra contaminadas con orina de la rata; sin embargo, el reservorio más importante en Estados Unidos es el perro. Los grupos con alto riesgo de leptospirosis son las personas expuestas por motivos laborales o de ocio a tierra o agua contaminadas, a animales infectados, como agricultores, veterinarios, trabajadores de mataderos, inspectores de carne, trabajadores en el control de roedores, trabajadores de laboratorio, trabajadores de alcantarillado y personal militar. La exposición a aguas de inundación contaminadas es también una fuente documentada de infección. Son muy pocos los casos de transmisión a través de mordeduras de animales o directamente de una persona a otra.

## ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

Las leptospirosis entran en el huésped humano a través de las mucosas (sobre todo, ojos, nariz y boca) o de forma transdérmica a través de abrasiones en la piel, o mediante el consumo de agua contaminada. Después de la penetración, circulan en el torrente sanguíneo, lesionando el revestimiento endotelial de los vasos sanguíneos pequeños, con el consiguiente daño isquémico secundario en los órganos diana.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro de síntomas de la leptospirosis humana oscila desde la infección asintomática hasta una enfermedad grave (5-10% de las infecciones) con disfunción multiorgánica y muerte. La forma de presentación es generalmente abrupta y la enfermedad puede presentar un curso monofásico o, clásicamente descrito, un curso bifásico (fig. 247.1). El periodo de incubación oscila entre 2 y 30 días, después comienza la **fase inicial o septicémica**, con 2-7 días de duración, y durante este tiempo se pueden aislar leptospirosis de la sangre, el líquido cefalorraquídeo (LCR) y otros tejidos. Esta fase puede dar paso a un periodo breve de bienestar antes del inicio de la segunda fase sintomática **inmunitaria o leptospírica**, que se caracteriza por la aparición de anticuerpos circulantes de tipo IgM, la desaparición de los microorganismos en la sangre y el LCR, y el desarrollo de síntomas y signos adicionales relacionados con la localización de las leptospirosis en los tejidos. A pesar de la presencia de anticuerpos circulantes, las leptospirosis pueden persistir en el riñón, la orina y el humor acuoso. La fase inmunitaria puede durar varias semanas. La infección sintomática puede ser icterica o anictérica.

### Leptospirosis anictérica

La **fase septicémica** de la leptospirosis anictérica tiene un comienzo abrupto con síntomas seudogripales de fiebre, escalofríos, letargo, cefalea intensa, malestar general, náuseas, vómitos y mialgias intensas debilitantes, más notorias en las extremidades inferiores, columna lumbosacra y abdomen. Puede haber bradicardia e hipotensión, pero el *shock* circulatorio es poco frecuente. También pueden existir sufusiones conjuntivales con fotofobia y dolor orbital (en ausencia de quemosis y exudado purulento), adenopatías generalizadas y hepatoesplenomegalia. En el 10% de los casos aparece un exantema eritematoso transitorio (menos de 24 h), maculopapular, urticarial, petequial, purpúrico o con descamación. Las manifestaciones menos frecuentes son faringitis, neumonitis, artritis, carditis, colecistitis y orquitis. La **segunda fase, o fase inmunitaria**, puede seguir a un breve interludio asintomático y se caracteriza por la reaparición de fiebre y meningitis aséptica. Aunque el 80% de los niños infectados tienen perfiles anormales en el LCR, solo el 50% tienen manifestaciones meníngeas. Las anomalías del LCR consisten en una elevación moderada de la presión, pleocitosis con leucocitosis polimorfonuclear inicial seguida de predominio mononuclear que rara vez excede las 500 células/mm<sup>3</sup>, valores normales o ligeramente elevados de las proteínas y valores de glucosa normales. La encefalitis, las neuropatías craneales y periféricas, el edema de papila y las parálisis son poco habituales. Durante esta fase es posible la aparición de uveítis, que puede ser unilateral o bilateral, en general tiene carácter autolimitado y rara vez conduce a trastorno visual permanente. Los síntomas atribuibles al sistema nervioso central se resuelven de forma espontánea al cabo de 1 semana, y la mortalidad es casi nula.

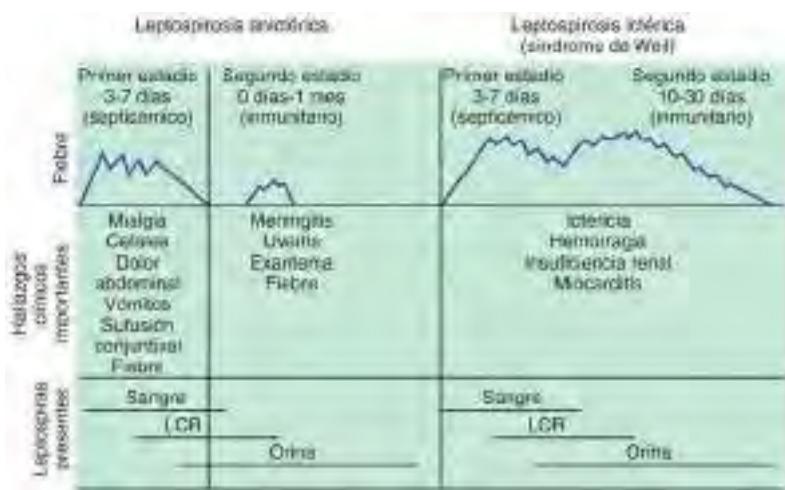
### Leptospirosis icterica (síndrome de Weil)

El síndrome de Weil es una forma grave de leptospirosis observada más comúnmente en adultos (mayores de 30 años) que en niños. Las manifestaciones iniciales son similares a las descritas para la leptospirosis anictérica. Sin embargo, la fase inmunitaria se caracteriza por ictericia, insuficiencia renal aguda, trombocitopenia y, en los casos fulminantes, hemorragia pulmonar y *shock* cardiovascular. La afectación hepática provoca dolor en el hipocondrio derecho, hepatomegalia, hiperbilirrubinemia directa e indirecta y elevación modesta de las concentraciones séricas de las enzimas hepáticas. La función hepática suele volver a la normalidad después de la recuperación. Los pacientes tienen hallazgos anormales en el análisis de orina (hematuria, proteinuria y cilindros) y es común la uremia, con frecuencia asociada a oliguria o anuria. Se produce insuficiencia renal aguda en el 16-40% de los casos. En el 90% de los pacientes existen anomalías electrocardiográficas, pero la insuficiencia cardiaca congestiva es infrecuente. En más del 50% de los casos se produce trombocitopenia transitoria. Rara vez se producen manifestaciones hemorrágicas, que incluyen epistaxis, hemoptisis y hemorragias pulmonar, digestiva y suprarrenal. Los pacientes con síndrome de hemorragia pulmonar pueden presentar tasas de mortalidad superiores al 50%, aunque la tasa de mortalidad en la enfermedad grave es más baja, del 5-15%.

## DIAGNÓSTICO

La leptospirosis se debe considerar en el diagnóstico diferencial de cualquier enfermedad febril seudogripal aguda con antecedentes de contacto directo con animales o con tierra o agua contaminadas con orina de animales. Puede resultar difícil distinguir clínicamente esta enfermedad del dengue o el paludismo en áreas endémicas.

La mayoría de las veces se diagnostica mediante pruebas serológicas y se confirma con menos frecuencia al aislar los microorganismos en muestras clínicas. La técnica diagnóstica de referencia es la prueba de aglutinación microscópica, un método específico de serogrupo que utiliza suspensiones de抗ígenos de serovarietades de leptospirosis vivas y la microscopía de campo oscuro para aglutinación. Un aumento de al menos cuatro veces en los títulos en sueros pareados confirma el diagnóstico. Las aglutininas suelen aparecer hacia el día 12 de enfermedad y alcanzan un nivel máximo en la tercera semana. Los títulos bajos pueden persistir durante años. En alrededor del 10% de las personas infectadas, las aglutininas no se pueden detectar, presumiblemente debido a que con los antisueros disponibles no se identifican todos los serotipos de *Leptospira*. También se han desarrollado métodos de análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA), aglutinación en látex e inmunocromatografía, y se han diseñado pruebas diagnósticas mediante PCR. La microscopía de contraste de fases y de campo oscuro es insensible para la detección de espiroquetas, pero los microorganismos pueden identificarse mediante la tinción argéntica de Warthin-Starry o mediante la tinción fluorescente de anticuerpos de líquidos y tejidos corporales. A diferencia de otras espiroquetas patógenas, las leptospirosis se cultivan con facilidad en la sangre o el LCR durante los 10 primeros días de enfermedad y en la orina después de la segunda semana por cultivo repetido de un pequeño inóculo (es decir, una gota de sangre o LCR en 5 ml de medio) en medios comercializados. Sin embargo, el inóculo en las muestras clínicas es pequeño, y el crecimiento puede requerir hasta 16 semanas.



**Fig. 247.1** Estadios de la leptospirosis anictérica e icterica. Correlación entre los hallazgos clínicos y la presencia de leptospirosis en líquidos orgánicos. LCR, líquido cefalorraquídeo. (Reproduced with authorization of Feigin RD, Anderson DC: Human leptospirosis, CRC Crit Rev Clin Lab Sci 5:413-467, 1975. Copyright CRC Press, Inc., Boca Raton, FL.)

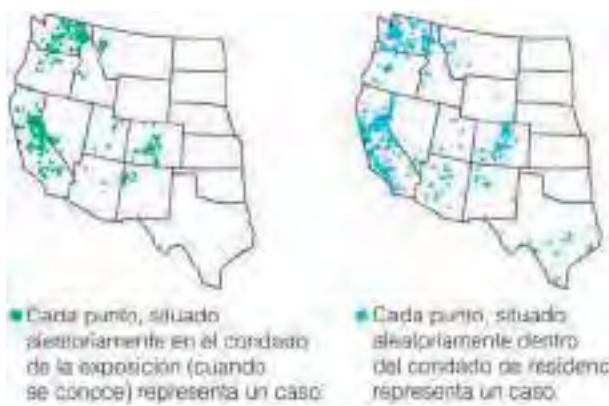
## TRATAMIENTO

*Leptospira* spp. presenta sensibilidad *in vitro* a la penicilina y la tetraciclina, pero *in vivo* la eficacia de esos antibióticos para tratar la leptospirosis humana sigue siendo controvertida debido a las tasas de recuperación espontánea naturalmente elevada. Algunos estudios sugieren que el inicio del tratamiento antes del séptimo día de enfermedad suele abreviar el curso clínico y disminuir la gravedad de la infección; por tanto, se debe instituir el tratamiento con penicilina G, cefotaxima, ceftriaxona o doxiciclina (en niños de 8 años o mayores) tan pronto como se sospeche el diagnóstico. Existen pruebas de que un ciclo corto (inferior a 2 semanas) de doxiciclina puede utilizarse de forma segura en niños de más de 2 años. Se recomienda administrar penicilina G parenteral (6-8 millones de unidades/m<sup>2</sup>/día, divididas en dosis cada 4 h i.v., durante 7 días), y la doxiciclina (2 mg/kg/día divididos en dosis con un máximo de 100 mg dos veces al día) se reserva como alternativa para los pacientes alérgicos a la penicilina. La ceftriaxona, la cefotaxima y la azitromicina se evaluaron en ensayos clínicos y han demostrado una eficacia similar a la doxiciclina. De modo que estos antibióticos pueden usarse como alternativa en los pacientes en los que está contraindicada la doxiciclina. En enfermedades leves, la doxiciclina oral, la amoxicilina y la ampicilina se han utilizado con éxito. En los casos graves están justificadas medidas sintomáticas, con especial atención al estado cardiopulmonar, la función renal, las coagulopatías y el equilibrio hidroelectrolítico.

## PREVENCIÓN

La prevención de la leptospirosis humana se ve facilitada por las medidas de control de roedores y evitando el contacto con agua y tierra contaminadas. Se recomienda la inmunización del ganado y los perros domésticos como medio para eliminar los reservorios animales. El desarrollo de la vacuna para su empleo en humanos ha sido problemático debido a la diversidad de serovariantes de *Leptospira* y sus distribuciones geográficas. Las personas con riesgo de exposición laboral deben utilizar vestimentas protectoras (es decir, botas, guantes y gafas). En el ámbito hospitalario, además de las precauciones estándar, se recomiendan las precauciones para el contacto en exposiciones potenciales a orina infectada. En soldados norteamericanos destinados en los trópicos se ha realizado prevención de la leptospirosis mediante la administración profiláctica de doxiciclina (200 mg v.o. una vez a la semana). Este planteamiento también puede ser eficaz para los viajeros que permanecen en una zona fuertemente endémica durante cortos períodos de tiempo; sin embargo, no hay datos pediátricos específicos como para respaldar cualquier régimen profiláctico.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.



**Fig. 248.1** Número de casos de fiebre recurrente transmitida por garrapatas entre 1990 y 2011. Durante el periodo 1990-2011 se publicaron 483 casos de fiebre recurrente transmitida por garrapatas en la zona occidental de Estados Unidos, y la mayoría de las infecciones se transmitieron en California, Washington y Colorado. (De Centers for Disease Control and Prevention [CDC]: Tick-borne relapsing fever: distribution. Disponible en: <http://www.cdc.gov/relapsing-fever/distribution/>.)

el líquido coxal o los excrementos mientras se alimenta, lo que permite la penetración de las espiroquetas a través de la piel y las mucosas.

## EPIDEMIOLOGÍA

La fiebre recurrente transmitida por piojos tiende a ocurrir en forma de epidemias, en asociación con el tifus. Las epidemias guardan relación con guerras, pobreza, hambre y deficiente higiene personal. Esta forma de fiebre recurrente ya no se observa en Estados Unidos, pero sí en las zonas endémicas de África oriental. Utilizando para su detección molecular la reacción en cadena de la polimerasa del 16S ARNr, hasta un 20,5% de todas las fiebres inexplicadas en el cuerno de África, incluida la zona noroccidental de Marruecos, donde la población vive en casas de adobe, se deben a fiebre recurrente transmitida por garrapatas, siendo la causa más frecuente de infecciones bacterianas.

Las garrapatas del género *Ornithodoros* que transmiten la fiebre recurrente endémica están distribuidas por todo el mundo, incluyendo el oeste de Estados Unidos, prefieren terrenos cálidos, húmedos y de gran altura, y se encuentran en madrigueras de roedores, cuevas y otros sitios de anidamiento (fig. 248.1). Los roedores (p. ej., ardillas, ardillas listadas) son los reservorios principales. Las garrapatas infectadas obtienen acceso a las moradas humanas sobre el huésped roedor. El contacto humano pasa desapercibido con frecuencia, puesto que estas garrapatas blandas tienen una picadura indolora y se desprenden inmediatamente después de una breve ingestión de sangre.

## ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

La fiebre recurrente es de naturaleza cíclica, que se explica por la capacidad de los microorganismos *Borrelia* para experimentar variación antigenica continua (fase). Múltiples variantes evolucionan de forma simultánea durante la primera recaída y uno de los tipos se convierte en predominante. Las espiroquetas aisladas durante el episodio febril primario son antigenicamente diferentes de las recuperadas en una recaída subsiguiente. Durante los episodios febriles, las espiroquetas entran en el torrente sanguíneo, inducen el desarrollo de anticuerpos específicos del tipo inmunoglobulina M e inmunoglobulina G y experimentan aglutinación, inmovilización, lisis y fagocitosis. Durante la remisión, las espiroquetas *Borrelia* pueden en ocasiones permanecer en el torrente sanguíneo, aunque la espiroquetemia es insuficiente para producir síntomas. El número de recaídas en los pacientes no tratados depende del número de variantes antigenicas de la cepa infecciosa.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La fiebre recurrente se caracteriza por episodios febriles de 2-9 días de duración, separados por intervalos afebriles de 2-7 días. La enfermedad transmitida por piojos tiene un periodo de incubación de 2-14 días y presenta intervalos de pirexia, recidiva febril y remisión más prolongados que los de la enfermedad transmitida por garrapatas. El periodo de incubación de esta última suele ser de 7 días, con un abanico de 2-9 días. Ambas formas de fiebre recurrente se caracterizan por un comienzo súbito de fiebre elevada, letargo, cefalea, fotofobia, náuseas, vómitos, mialgias y artralgias. Más adelante pueden aparecer otros síntomas, entre ellos dolor abdominal, tos

## Capítulo 248

# Fiebre recurrente (Borrelia)

H. Dele Davies y Stephen K. Obaro

La fiebre recurrente se caracteriza por episodios recurrentes de fiebre y síntomas seudogripales como cefalea, mialgia, artralgia y escalofríos.

## ETILOGÍA

La fiebre recurrente es una infección que se transmite a través de artrópodos (piojos o garrapatas) y está causada por espiroquetas del género *Borrelia*.

La fiebre recurrente (epidémica) transmitida por piojos se debe a *Borrelia recurrentis* y se transmite de persona a persona por *Pediculus humanus*, el piojo del cuerpo humano. La infección humana se produce cuando se aplasta al piojo al rascarse, lo que facilita la entrada de la hemolinfa infectada a través de la piel o las mucosas erosionadas o normales.

La fiebre recurrente (endémica) transmitida por garrapatas está causada por varias especies de *Borrelia* y se transmite a los seres humanos a través de garrapatas *Ornithodoros*. *Borrelia hermsii* y *Borrelia turicatae* son las especies habituales del oeste de Estados Unidos, mientras que *Borrelia duggesi* constituye la principal causa de enfermedad en México y América Central. La infección humana ocurre cuando la garrapata libera la saliva,

productiva, dificultad respiratoria leve y manifestaciones hemorrágicas como epistaxis, hemoptisis, hematuria y hematemesis. Durante la parte final del episodio febril primario puede aparecer un exantema difuso, eritematoso, macular o petequial sobre el tronco y los hombros, que persiste durante 1-2 días. También es posible que se produzcan linfoadenopatía, neumonía y esplenomegalia. La hipersensibilidad hepática asociada con hepatomegalia es un signo frecuente y la mitad de los niños afectados presentan ictericia. Las manifestaciones del sistema nervioso central son letargo, estupor, meningismo, convulsiones, neuritis periférica, deficiencias neurológicas focales y parálisis de pares craneales, y pueden ser la principal característica de las recidivas tardías en la enfermedad vehiculada por garrapatas. Los signos graves comprenden miocarditis, insuficiencia hepática y coagulopatía intravascular diseminada.

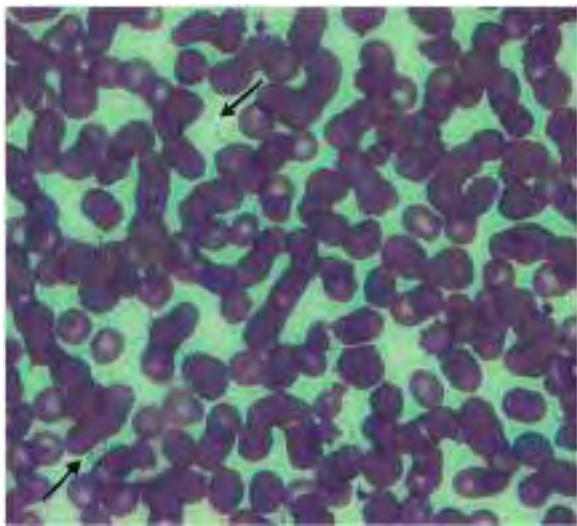
El periodo sintomático inicial suele terminar a los 2-9 días, con una crisis marcada por diaforesis brusca, hipotermia, hipotensión, bradicardia, debilidad muscular intensa y postración. En los pacientes no tratados, la primera recidiva ocurre al cabo de 1 semana, seguida habitualmente por 3 y, en algunos casos, hasta 10 recaídas; en cada recidiva subsiguiente, los síntomas son más leves y breves, y se prolonga el periodo de remisión afebril.

## DIAGNÓSTICO

Se diagnostica mediante demostración de la presencia de espiroquetas en muestras de sangre por microscopía de campo oscuro o en extensión fina o en gota gruesa, teñidas con tinción de Giemsa o de Wright, y por hemocultivo (fig. 248.2). Durante las remisiones afebriles no se encuentran espiroquetas en sangre. Las pruebas serológicas no están estandarizadas y no suelen estar disponibles. La enfermedad transmitida por garrapatas produce reacción cruzada serológica con otras espiroquetas, entre ellas *Borrelia burgdorferi*, causante de la enfermedad de Lyme. Los métodos moleculares, como la reacción en cadena de la polimerasa o los análisis de reacción en cadena de la polimerasa 16S ARNr, se han usado para detectar fiebres recurrentes transmitidas por garrapatas o piojos y se ha observado que mejoran la sensibilidad y la especificidad, en comparación con los frotis sanguíneos. Sin embargo, estos análisis ya no están disponibles de rutina para su uso comercial.

## TRATAMIENTO

La tetraciclina o la doxiciclina oral o parenteral son los fármacos de elección para tratar la fiebre recurrente transmitida tanto por piojos como por garrapatas. Para los niños mayores de 8 años de edad y los adultos jóvenes se aconseja administrar tetraciclina (500 mg v.o. cada 6 h) o doxiciclina (100 mg v.o. cada 12 h) durante 10 días. El tratamiento con dosis única de tetraciclina (500 mg v.o.) o eritromicina es eficaz en los adultos, pero se tiene experiencia limitada en niños. Para los enfermos menores de 8 años se recomienda la eritromicina (50 mg/kg/día v.o., divididos cada 6 h) durante un total de 10 días, aunque hay pruebas que demuestran que el tratamiento



**Fig. 248.2** Frotis en gota fina teñido de la sangre periférica de un recién nacido mostrando la presencia de numerosas espiroquetas (señaladas por flechas negras) con una amplificación  $\times 63$ ; Colorado, 2011. (De Centers for Disease Control and Prevention [CDC]: Tickborne relapsing fever in a mother and newborn child—Colorado, 2011. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 61:174-176, 2012.)

con doxiciclina durante menos de 2 semanas es seguro en niños mayores de 2 años. También es eficaz la administración de penicilina y cloranfenicol.

La resolución de cada episodio febril, por crisis natural o como consecuencia del tratamiento antimicrobiano, se suele acompañar de la reacción de Jarisch-Herxheimer, que se debe a la eliminación masiva de antígeno. Los corticoides o el tratamiento antipirético previo no previenen la reacción.

## PRONÓSTICO

Con tratamiento adecuado, la tasa de mortalidad de la fiebre recurrente es menor del 5%. La mayoría de los pacientes se recuperan de su enfermedad, con o sin tratamiento, después de la aparición de anticuerpos contra las borrelias, que aglutinan, matan u opsonizan las espiroquetas. Sin embargo, las mujeres embarazadas y sus recién nacidos tienen más riesgo de complicaciones asociadas a la fiebre recurrente transmitida por garrapatas, como síndrome de dificultad respiratoria del adulto, reacción de Jarisch-Herxheimer y parto precipitado o prematuro. La tasa de mortalidad en los recién nacidos puede llegar hasta el 33%.

## PREVENCIÓN

No se dispone de vacuna. El control de la enfermedad requiere evitar o eliminar los vectores artrópodos. En las epidemias de la enfermedad transmitida por piojos, una buena higiene personal y el despliegue de las personas, las viviendas y los vestidos con insecticidas comerciales pueden prevenir la diseminación. El riesgo de la enfermedad transmitida por garrapatas se puede minimizar en las áreas endémicas si se eliminan los roedores de las viviendas. La administración profiláctica de doxiciclina durante 4 días tras una mordedura de garrapata puede prevenir la aparición de fiebre recurrente por *Borrelia persica*.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## Capítulo 249

# Enfermedad de Lyme (*Borrelia burgdorferi*)

Stephen C. Eppes y Neal D. Goldstein

La enfermedad de Lyme es la infección transmitida por vector más frecuente en Estados Unidos y se ha convertido en un importante problema de salud pública.

## ETIOLOGÍA

La enfermedad de Lyme está producida por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*. En Norteamérica, *B. burgdorferi*, en sentido estricto, causa la práctica totalidad de los casos; una especie recientemente descubierta en la parte superior del medio oeste de Estados Unidos, *Borrelia mayonii* (perteneciente al grupo *B. burgdorferi sensu lato*), también produce la enfermedad de Lyme, pero la enfermedad es ligeramente diferente, con erupciones más difusas y síntomas gastrointestinales. En Europa las especies *Borrelia afzelii* y *Borrelia garinii* causan también enfermedad. Las tres proteínas principales de la superficie externa, denominadas OspA, OspB y OspC (que son proteínas básicas muy cargadas, con pesos moleculares de alrededor de 31, 34 y 23 kDa, respectivamente), así como la proteína flagelar de 41 kDa, son dianas importantes para la respuesta inmunitaria. Las diferencias en la estructura molecular de las diferentes especies se asocian con diferencias en las manifestaciones clínicas de la borreliosis en Europa y Estados Unidos, como la mayor frecuencia de radiculoneuritis en Europa.

## EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de Lyme se ha descrito en más de 50 países, distribuidos predominantemente en áreas forestales de Asia; Europa noroccidental, central y oriental, y en el noreste y medio oeste de Estados Unidos. En Europa la mayoría de los casos se producen en los países escandinavos y en Europa Central, especialmente Alemania, Austria y Suiza, mientras que en Estados Unidos el 95% de los casos se produjeron en 16 estados en 2017: Connecticut,



**Fig. 249.1** Distribución geográfica de los casos de enfermedad de Lyme en Estados Unidos (De Centers for Disease Control and Prevention [CDC]: Reported cases of Lyme disease—United States, 2017. Disponible en: <https://www.cdc.gov/lyme/datasurveillance/maps-recent.html>.)

Delaware, Maine, Maryland, Massachusetts, Minnesota, Nuevo Hampshire, Nueva Jersey, Nueva York, Carolina del Norte, Pensilvania, Rhode Island, Vermont, Virginia, Virginia Occidental y Wisconsin (fig. 249.1).

En Estados Unidos, se han comunicado anualmente más de 20.000 casos confirmados a los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) en la última década, y los casos comunicados tendieron al alza desde 1995, con un incremento aproximado de un 9% de casos comunicados en 2017 respecto de 2016. En 2017, el año más reciente del que se dispone de datos nacionales, se registraron más de 29.000 casos confirmados y más de 13.000 casos probables. La incidencia nacional promedio en 3 años se estima en 8,5 casos por cada 100.000 habitantes, y durante la última década la incidencia nacional ha oscilado entre un mínimo de 7 casos por cada 100.000 habitantes (2012) y un máximo de 9,8 casos por cada 100.000 habitantes (2009). En las áreas endémicas, la incidencia anual declarada va de 20 a 100 casos/100.000 habitantes, aunque esta cifra puede llegar a 600 casos/100.000 habitantes en las áreas hiperendémicas. La incidencia declarada de la enfermedad es bimodal. Hay un pico inicial en los niños de 5-14 años seguido de un segundo pico de actividad en los adultos de 55-69 años. En Estados Unidos se diagnostica la enfermedad de Lyme en los niños con una frecuencia ligeramente mayor que en las niñas, y el 94% de los pacientes son de origen europeo. La enfermedad de Lyme en su fase inicial suele producirse entre la primavera y comienzos del otoño, que corresponde con una mayor actividad de la garrapata del ciervo. La enfermedad tardía (principalmente artritis) se da todo el año. En los adultos, la profesión al aire libre y las actividades recreativas constituyen factores de riesgo; en cuanto a los niños, la localización de la residencia en un área endémica es el principal factor de riesgo de infección.

La enfermedad de Lyme está designada como una enfermedad de declaración nacional por los CDC y el Council for State and Territorial Epidemiologists. Los proveedores de atención médica, hospitales, laboratorios y otros están obligados por ley a notificar a los departamentos de salud locales cuando se produzca un caso confirmado o probable de la enfermedad de Lyme. Los departamentos de salud locales a su vez comunican los casos a los departamentos de salud estatales y territoriales; es voluntario, a su vez, que estas autoridades comuniquen los datos a los CDC y, por tanto, es probable que el número real de casos de la enfermedad de Lyme, así como su incidencia, esté infranotificado y subestimado. La enfermedad de Lyme fue la sexta enfermedad de declaración obligatoria más común reportada a los CDC en 2017.

## TRANSMISIÓN

La enfermedad de Lyme es una zoonosis causada por la transmisión de *B. burgdorferi* al ser humano a través de la picadura de una garrapata del género *Ixodes* infectada. En las regiones del este y el medio oeste de Estados Unidos, el vector es *Ixodes scapularis*, la garrapata de patas negras habitualmente conocida como **garrapata del ciervo**, responsable de la mayoría de los casos de enfermedad de Lyme en Estados Unidos. El vector en la costa del Pacífico es *Ixodes pacificus*, la garrapata de patas negras del oeste. Estos animales tienen un ciclo vital de 2 años que se divide en tres fases. Las

larvas nacen al principio del verano y, por lo general, no están infectadas por *B. burgdorferi*. Se pueden infectar durante cualquier fase de su ciclo vital mientras se alimentan en un huésped, normalmente un mamífero pequeño como el ratón de patas blancas (*Peromyscus leucopus*), que constituye un reservorio natural de *B. burgdorferi*. Las larvas hibernan para emergir la primavera siguiente en la fase de ninfa, durante la que es más probable la transmisión de la infección. Las ninfas mudan y se transforman en adultas durante el otoño y después estas pasan el segundo invierno pegadas al ciervo de cola blanca (*Odocoileus virginianus*). Las hembras depositan sus huevos la primavera siguiente, antes de morir, y el ciclo de 2 años comienza otra vez.

Son varios los factores asociados con aumento del riesgo de transmisión de *B. burgdorferi* desde las garrapatas hasta el ser humano. La proporción de garrapatas infectadas varía con el área geográfica y la fase del ciclo vital del artrópodo. En las áreas endémicas del noreste y el medio oeste de Estados Unidos, un 15-25% de las ninfas de garrapatas y un 35-50% de las garrapatas adultas están infectadas por *B. burgdorferi*. En contraste, *I. pacificus* con frecuencia se alimenta en lagartos, que no son un reservorio competente para *B. burgdorferi*, por lo que se reduce la probabilidad de que estas garrapatas se infecten. El riesgo de transmisión de *B. burgdorferi* desde garrapatas *Ixodes* infectadas guarda relación con la duración de la alimentación. En experimentos con animales se ha demostrado que las ninfas infectadas se deben alimentar durante 36-48 h y, en el caso de los adultos, durante 48-72 h, para que el riesgo de transmisión de *B. burgdorferi* llegue a ser sustancial. Si se reconoce la garrapata y se retira pronto, no se produce la transmisión de *B. burgdorferi*. La mayoría de los pacientes con enfermedad de Lyme no recuerdan la picadura de la garrapata que les transmitió la infección.

Las especies de garrapata que transportan *B. burgdorferi* pueden estar en expansión geográfica en Estados Unidos. *I. scapularis* transmite también otros microorganismos, *Anaplasma phagocytophilum* y *Babesia microti*, así como la especie recientemente descrita, *Borrelia miyamotoi*. La transmisión simultánea puede dar lugar a coinfecciones con estos organismos y *B. burgdorferi*.

## ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

De modo similar a lo que ocurre con otras infecciones por espiroquetas, la enfermedad de Lyme sin tratar se caracteriza por una infección asintomática que se produce en estadios y una propensión a manifestaciones cutáneas y neurológicas.

La piel es la localización inicial de la infección por *B. burgdorferi*. La inflamación inducida por el microbio conduce a la aparición del exantema característico, denominado **eritema migratorio**. La enfermedad de Lyme diseminada precoz se debe al paso de las espiroquetas, por el torrente sanguíneo, hacia todos los tejidos del cuerpo, donde se adhieren a la superficie de una amplia variedad de células, pero los principales órganos diana son la piel, el sistema nervioso central y periférico, las articulaciones, el corazón y los ojos. Puesto que los microorganismos pueden persistir en los tejidos durante períodos de tiempo prolongados, es posible que los síntomas aparezcan bastante tiempo después de la infección inicial.

Los síntomas de la enfermedad de Lyme diseminada, tanto precoz como tardía, se deben a la inflamación mediada por la interleucina 1 y otras linfocinas, que se produce en respuesta a la presencia del microorganismo. Es probable que sean pocos los gérmenes que en realidad invaden el huésped, pero las citocinas amplifican la respuesta inflamatoria que conduce a gran parte del daño tisular. La enfermedad de Lyme se caracteriza por lesiones inflamatorias que contienen linfocitos tanto T como B, macrófagos, células plasmáticas y mastocitos. Los síntomas refractarios de la enfermedad de Lyme tardía pueden tener una base inmunogenética. Es posible que los individuos con los alotipos HLA-DR estén genéticamente predispuestos al desarrollo de artritis de Lyme crónica. Una respuesta autoinflamatoria, aunque infrecuente, puede dar lugar a síntomas clínicos bastante después de que las bacterias hayan sido destruidas.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Lyme se dividen en las fases precoz y tardía (tabla 249.1). La precoz, a su vez, se clasifica como localizada o diseminada. Si no se trata, el paciente puede presentar progresivamente síntomas clínicos de cada fase o signos de enfermedad precoz diseminada o de enfermedad tardía, sin síntomas previos aparentes de los estadios más precoces.

### Enfermedad localizada precoz

La primera manifestación clínica de la enfermedad de Lyme en la mayoría de los pacientes es el eritema migratorio (fig. 249.2). Aunque suele aparecer 7-14 días después de la picadura, se han publicado casos en los que la aparición del exantema ha oscilado entre 3 y 30 días. La lesión inicial aparece en el sitio de la mordedura. Por lo general, el exantema es uniformemente eritematoso o tiene aspecto de una lesión en diana con aclaramiento central; rara vez hay áreas vesiculares o necróticas en el centro del exantema. En ocasiones, el exantema es pruriginoso o doloroso, aunque por lo general es asintomático. La lesión puede aparecer en cualquier lugar del cuerpo, aunque las localizaciones más habituales corresponden a las axilas, el área periumbilical, los muslos y las ingles. No es infrecuente que el exantema aparezca en el cuello o la cara, especialmente en los niños pequeños. Sin tratar, el exantema se expande de modo gradual (de aquí el nombre de migratorio) hasta alcanzar un diámetro medio de 15 cm y persiste por lo general 1-2 semanas. El eritema migratorio puede asociarse con rasgos sistémicos, como fiebre, migraña, cefalea o malestar general. La coinfección con *B. microti* o *A. phagocytophilum* durante la infección precoz con *B. burgdorferi* se asocia con síntomas sistémicos más intensos. Estas **coinfecciones** deben sospecharse cuando la enfermedad de Lyme presenta rasgos inusuales, una respuesta deficiente al tratamiento, y fiebre, anemia, leucopenia, enzimas hepáticas elevadas o trombocitopenia prolongadas.

### Enfermedad diseminada precoz

En Estados Unidos, aproximadamente el 20% de los pacientes con infección aguda por *B. burgdorferi* desarrollan lesiones de eritema migratorio secundario (múltiple), una manifestación frecuente de la enfermedad de Lyme diseminada precoz, causado por la diseminación hematogena de los microorganismos hasta varios focos de la piel (fig. 249.3). Las lesiones secundarias, que pueden aparecer varios días o incluso semanas después de la primera lesión, suelen ser más pequeñas que las primarias y muchas veces se acompañan de síntomas constitucionales más intensos. Las manifestaciones neurológicas tempranas más comunes son la **parálisis del nervio facial periférico** y la **meningitis**. La meningitis de Lyme suele tener un comienzo indoloro, los síntomas duran de días a semanas y entre ellos se encuentran cefalea, dolor y rigidez de cervical, y cansancio. La presencia de fiebre es variable.

Los hallazgos clínicos de papiledema, neuropatía craneal (especialmente, el VII par craneal) y eritema migratorio, que se hallan presentes de modo individual o en conjunto en el 90% de los casos, ayudan a diferenciar la meningitis de Lyme de la de origen vírico; en esta rara vez se encuentran presentes los hallazgos descritos. La meningitis aséptica producida por la enfermedad de Lyme puede acompañarse de elevaciones significativas de la presión intracranal, que en ocasiones dura semanas e incluso meses. Se ha descrito la afectación de todos los pares craneales, excepto el olfatorio, en la enfermedad de Lyme, pero los más comunes son el VI y sobre todo el VII. En áreas endémicas, la enfermedad de Lyme es la causa principal de parálisis del nervio facial periférico. Con frecuencia es la manifestación inicial o la única, y en ocasiones es bilateral. Los hallazgos de laboratorio del líquido cefalorraquídeo (LCR) que indican meningitis se hallan presentes en más de la mitad de los casos de parálisis del nervio facial periférico. La parálisis facial suele durar de 2 a 8 semanas y se resuelve completamente en la mayoría de los casos. Pueden producirse radiculoneuritis y otras neuropatías periféricas, pero son más frecuentes en Europa.

Tabla 249.1 Estadios clínicos de la enfermedad de Lyme		
ESTADIO DE LA ENFERMEDAD	CALENDARIO DESPUÉS DE LA PICADURA DE LA GARRAPATA	MANIFESTACIONES CLÍNICAS TÍPICAS
Localizada precoz	3-30 días	Eritema migratorio (único), síntomas constitucionales variables (cefalea, fiebre, mialgia, artralgia, cansancio)
Diseminada precoz	3-12 semanas	Eritema migratorio (único o múltiple), síntomas constitucionales más intensos, neuritis craneal, meningitis, carditis, oculopatía
Tardía	>2 meses	Artritis



**Fig. 249.2** Manifestaciones cutáneas de la borreliosis de Lyme. **A**, Eritema migratorio en la zona proximal de la pierna, que muestra un aclaramiento central. **B**, Eritema migratorio del brazo que muestra el aspecto en «ojos de toro» característico. (A, de Stanek G, Strile F: Lyme borreliosis. Lancet 362:1639-1647, 2003.)



**Fig. 249.3** Eritema migratorio múltiple en un niño con enfermedad de Lyme precoz diseminada.

La afectación cardiaca se produce en el 5-15% de los pacientes con enfermedad de Lyme diseminada precoz y, por lo general, adopta la forma de bloqueo cardíaco, que puede ser de primer, segundo o tercer grado, y el ritmo puede fluctuar rápidamente. Rara vez se produce disfunción miocárdica (miocarditis). Los pacientes con sospecha o demostración de enfermedad de Lyme precoz diseminada deben ser sometidos a exploración cardiológica cuidadosa y podrían requerir un electrocardiograma. La carditis de Lyme es una afección tratable y es la única manifestación de la enfermedad de Lyme que ha sido mortal.

De las afecciones oculares descritas en la enfermedad de Lyme, el edema papilar y la uveítis son las más comunes.

### Enfermedad tardía

La **artritis**, que comienza entre semanas y meses después de la infección inicial, es la manifestación usual de la enfermedad de Lyme tardía. Sigue afectar a las articulaciones grandes, en especial a la rodilla (90% de los casos); la afectación suele ser monoarticular u oligoarticular; ocasionalmente puede ser migratoria. El signo distintivo de la artritis de Lyme es una hinchazón articular, que se debe a derrame sinovial y en ocasiones a hipertrofia de la membrana sinovial. La articulación afectada puede ser solo ligeramente sintomática o dolorosa, aunque los enfermos no experimentan habitualmente el dolor intenso y la toxicidad sistémica que son comunes en la artritis piogénica. Si no se trata, la enfermedad puede durar varias semanas, resolverse y luego seguirse de ataques recurrentes en la misma articulación o en otras.

Las manifestaciones de la enfermedad de Lyme tardía con afectación del sistema nervioso central, conocidas a veces como *neuroborreliosis tardía*, rara vez se producen en niños. En adultos se han atribuido a la enfermedad de Lyme cuadros de encefalitis crónica y polineuritis. Se ha empleado el término *encefalopatía de Lyme* para describir una encefalitis crónica (demostrable por medidas objetivas), pero otra bibliografía ha utilizado este término en referencia a pérdida de memoria y otras secuelas cognitivas después de que se haya tratado esta enfermedad. En ocasiones se ha utilizado el término vago y erróneo *enfermedad de Lyme crónica* para describir sintomatología en individuos que podrían no haber padecido nunca infección bien documentada por *B. burgdorferi*, tienen datos serológicos de infección previa, pero unos síntomas actuales no compatibles con la enfermedad de Lyme o padecen síntomas persistentes después de haber recibido un tratamiento antibiótico apropiado. El tratamiento prolongado no trata los síntomas neuropsiquiátricos crónicos y a veces ha perjudicado al paciente.

### Enfermedad de Lyme congénita

En regiones endémicas puede producirse la infección durante el embarazo, aunque la infección congénita parece ser un fenómeno infrecuente. Se ha identificado *B. burgdorferi* en varios abortos y en algunos niños nacidos vivos con anomalías congénitas; sin embargo, los tejidos en los que se ha identificado la espiroqueta no han mostrado datos histológicos de inflamación. Se han descrito diversas manifestaciones cutáneas y cardíacas en unos pocos casos, pero no se ha identificado un patrón de daño fetal que sugiera un síndrome clínico de infección congénita. Además, en estudios realizados en áreas endémicas se ha indicado que no existe diferencia en la prevalencia de malformaciones congénitas entre los descendientes de mujeres con anticuerpos séricos frente a *B. burgdorferi* y los hijos de mujeres sin tales anticuerpos.

### PRUEBAS DE LABORATORIO

Rara vez son de utilidad las pruebas estándar de laboratorio para diagnosticar la enfermedad de Lyme, porque cualquier anomalía de laboratorio asociada suele ser inespecífica. El recuento de leucocitos en sangre periférica puede ser normal o elevado. La velocidad de sedimentación globular (VSG) puede estar ligeramente elevada. En ocasiones, las transaminasas hepáticas se hallan ligeramente elevadas. En la artritis de Lyme, el recuento leucocitario en el líquido articular puede variar de 25.000 a 100.000/ml, con frecuencia con predominio de células polimorfonucleares. Una VSG menor, una proteína C reactiva y un recuento de neutrófilos absoluto en sangre periférica menor de 10.000 pueden ayudar a distinguir la enfermedad de Lyme de la artritis séptica. Cuando hay meningitis, suele haber una pleocitosis de bajo grado con predominio linfocítico y monocítico. La concentración de proteínas en el LCR puede estar elevada, pero la concentración de glucosa suele ser normal. La tinción de Gram y los cultivos bacterianos de rutina son negativos. En ocasiones, las pruebas de imagen del LCR (p. ej., resonancia magnética y tomografía computarizada por emisión monofotónica) revelan anomalías, pero no hay un patrón definitivo en la enfermedad de Lyme. El principal papel de las técnicas de imagen es excluir otros diagnósticos.

### DIAGNÓSTICO

En el contexto epidemiológico apropiado (área endémica, estación), el eritema migratorio es patognomónico. Puede ser difícil el diagnóstico del eritema migratorio porque el exantema puede ser confundido inicialmente con eczema numular, tiña del cuerpo, granuloma anular, picadura de insectos, enfermedades exantemáticas asociadas a garrapatas del sudeste o celulitis. La expansión relativamente rápida del eritema migratorio facilita su diferenciación de esos otros trastornos cutáneos. Las otras manifestaciones clínicas de la enfermedad de Lyme son menos específicas y pueden confundirse con otras afecciones; la artritis monoarticular o pauciarticular se confunde en ocasiones con una articulación séptica u otras causas de artritis en niños, como la artritis idiopática juvenil o la fiebre reumática; la parálisis del nervio facial debida a enfermedad de Lyme es clínicamente indiferenciable de la parálisis de Bell idiopática, aunque es mucho más común la afectación bilateral en la enfermedad de Lyme; la meningitis de Lyme se produce generalmente en los meses más calurosos, el mismo periodo en que la enfermedad por enterovirus es prevalente. Por tanto, en relación con las manifestaciones de la enfermedad que no sean el eritema migratorio, se recomienda tener una confirmación de laboratorio de infección por *B. burgdorferi*.

Aunque se ha aislado *B. burgdorferi* de la sangre, la piel, el LCR, el miocardio y la membrana sinovial de pacientes con enfermedad de Lyme, es difícil aislar el organismo en cultivo (el cultivo queda en gran medida relegado a laboratorios de investigación). La infección suele identificarse por detección de anticuerpos en suero. Aunque algunos laboratorios ofrecen la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) como método diagnóstico para la enfermedad de Lyme, su sensibilidad puede ser muy baja por las escasas concentraciones de bacterias en muchos sitios, especialmente en el LCR. Otras pruebas basadas en antígenos, incluido un test para detección de antígenos de *B. burgdorferi* en orina, no han demostrado ser suficientemente fiables. Los clínicos deben ser conocedores de que algunos laboratorios emplean pruebas diagnósticas alternativas y/o criterios de interpretación alternativos que no se basan en pruebas, lo que lleva a un falso diagnóstico de enfermedad de Lyme. Los CDC y la Food and Drug Administration recomiendan no utilizar estas pruebas.

### Serología

Después de la transmisión de *B. burgdorferi* a partir de una picadura de garrapata, aparecen primero anticuerpos de inmunoglobulina (Ig) M específicos, por lo general en las 2 primeras semanas, alcanzan un máximo a las 6-8 semanas y posteriormente disminuyen. En ocasiones se produce una elevación prolongada o recurrente de IgM a pesar de un tratamiento antimicrobiano eficaz. Los niveles de IgM elevados pasadas 6-8 semanas son a menudo falsos positivos. Los anticuerpos IgG específicos suelen aparecer a las 2-6 semanas, alcanzan un máximo después de 4-6 meses y pueden permanecer elevados durante años, sobre todo en pacientes con artritis. La respuesta de anticuerpos a *B. burgdorferi* puede verse mitigada en pacientes con enfermedad de Lyme precoz que son tratados con prontitud con un antimicrobiano eficaz. *El diagnóstico serológico durante las 4 primeras semanas no es sensible y en ocasiones es preciso repetirlo.*

Con mucho, el método más común utilizado para detectar anticuerpos IgG e IgM es el análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA). *Este método es sensible, pero no tiene una especificidad óptima.* En ocasiones, el ELISA produce resultados falsos positivos porque los anticuerpos reaccionan de modo cruzado en otras enfermedades por espiroquetas (p. ej., *B. miyamotoi*, sífilis, leptospirosis o fiebre recurrente), en ciertas infecciones víricas (p. ej., virus de Epstein-Barr) o que ocurren en ciertas enfermedades autoinmunes (p. ej., lupus eritematoso sistémico). El valor pronóstico positivo del resultado por ELISA depende principalmente de la posibilidad de que el paciente tenga la enfermedad de Lyme a tenor de los antecedentes clínicos y epidemiológicos, y de los datos de la exploración física (**probabilidad previa a la prueba**). En relación con los pacientes que hayan estado en regiones endémicas con oportunidades de exposición a la garrapata *Ixodes* y que tengan las manifestaciones clínicas típicas de la enfermedad de Lyme, la probabilidad previa a la prueba es alta, y los resultados positivos por ELISA suelen ser verdaderos positivos. En cuanto a los pacientes que no hayan estado en regiones endémicas y/o que tengan una baja probabilidad de exposiciones a la garrapata *Ixodes* y/o tengan síntomas inespecíficos (baja probabilidad previa a la prueba), las tasas de resultados falsos positivos son altas. La infección por *B. miyamotoi* puede producir falsos positivos en los ELISA para la enfermedad de Lyme. Este síndrome de fiebre recurrente, dolor de cabeza, mialgia, pero sin erupción con neutropenia o trombocitopenia es poco común en la enfermedad de Lyme.

La **inmunotransferencia (Western blot)** está bien estandarizada y se dispone de criterios aceptados para su interpretación. Se considera un resultado positivo 5 de 10 bandas IgG y 2 de 3 bandas IgM. La inmunotransferencia no

es tan sensible como el ELISA, especialmente al comienzo de la infección, pero es muy específica. Cualquier ELISA positivo o equívoco debe confirmarse por inmunotransferencia. Los CDC recomiendan la confirmación por inmunotransferencia de IgM e IgG cuando los síntomas han estado presentes durante 30 días o menos y de IgG solo cuando los síntomas han estado presentes durante más de 30 días. En la mayoría de los casos de enfermedad de Lyme se recomienda esta prueba de dos plataformas como evaluación de laboratorio y se asocia con un alto grado de sensibilidad y especificidad cuando se utiliza de modo apropiado. Hay debate para eliminar el análisis por inmunotransferencia de dos plataformas y sustituirlo por un ELISA de dos plataformas que es más fácil de realizar y de interpretar.

Los clínicos han de saber que la enfermedad de Lyme podría no ser la causa de los síntomas del paciente a pesar de la presencia de anticuerpos frente a *B. burgdorferi*. El resultado de la prueba puede ser falsamente positivo (como se describe para el ELISA) o el paciente podría haber sido infectado previamente. Los anticuerpos frente a *B. burgdorferi* que se desarrollan con la infección pueden persistir durante años a pesar de un tratamiento apropiado y de la curación clínica de la enfermedad. Además, y, dado que algunos individuos que se infectan con *B. burgdorferi* son asintomáticos, la tasa de seropositividad de fondo entre los pacientes que nunca han tenido enfermedad de Lyme clínicamente manifiesta puede ser sustancial en las regiones endémicas. Por último, y puesto que los anticuerpos frente a *B. burgdorferi* persisten después de un tratamiento satisfactorio, no hay razón para obtener pruebas serológicas durante el seguimiento.

## TRATAMIENTO

En la tabla 249.2 se dan recomendaciones sobre el tratamiento. La mayoría de los pacientes pueden ser tratados con un régimen oral de tratamiento antibiótico. Por lo general se trata a los niños pequeños con amoxicilina. La doxiciclina tiene las ventajas de una buena penetración en el sistema nervioso central y es activa frente a *A. phagocytophilum*, que puede ser transmitida al mismo tiempo que *B. burgdorferi* en ciertas regiones geográficas. En general, no se debe tratar a los niños menores de 8 años de edad con doxiciclina por el riesgo de tinción permanente de los dientes (aunque por lo general, unos ciclos de 2 semanas o menos suelen ser seguros a este respecto). Los pacientes tratados con doxiciclina deben ser alertados sobre el riesgo de fotosensibilidad en las áreas corporales expuestas al sol mientras toman

el medicamento; en caso de exposición solar directa se recomienda llevar mangas largas, pantalones largos y sombrero. La única cefalosporina oral eficaz para el tratamiento de la enfermedad de Lyme es la cefuroxima axetilo, que es una alternativa para los individuos que no pueden tomar doxiciclina o que son alérgicos a la penicilina. La actividad de los macrólidos, incluida la azitromicina, ha sido limitada.

Normalmente se recomienda el tratamiento parenteral en los pacientes con mayores grados de bloqueo cardíaco o afectación del sistema nervioso central, está aceptado actualmente el tratamiento oral para la meningitis en pacientes ambulatorios. Los pacientes con artritis que no se resuelve después de un ciclo inicial de tratamiento oral pueden ser tratados otra vez con un régimen oral o recibir tratamiento antibiótico por vía intravenosa. Suele elegirse la ceftriaxona por su excelente actividad antiborreliósica, su tolerancia y su régimen en una sola dosis al día, lo que puede llevarse a cabo generalmente en régimen ambulatorio.

La parálisis periférica del nervio facial puede ser tratada con un antibiótico oral. Sin embargo, estos pacientes pueden tener una meningitis simultánea. Los pacientes con meningitis pueden necesitar recibir un antibiótico parenteral. La opinión de los expertos está dividida en cuanto a si todo paciente con parálisis facial asociada a enfermedad de Lyme debe someterse a análisis del LCR, pero los clínicos deben considerar la punción lumbar en los pacientes con cefalea significativa, dolor cervical o rigidez de nuca, o edema papilar.

Los pacientes con cardiopatía sintomática, bloqueo cardíaco de segundo o tercer grado, o un intervalo PR significativamente prolongado deben ser hospitalizados y monitorizados estrechamente. Estos pacientes deben recibir un antibiótico parenteral. Aquellos con bloqueo cardíaco de primer grado leve pueden ser tratados con un antibiótico oral.

En algunos pacientes se produce una reacción de Jarisch-Herxheimer poco después de iniciar el tratamiento; es consecuencia de la lisis de las borrelias y se manifiesta con febrícula y mialgias. Los síntomas se resuelven de modo espontáneo en cuestión de 24-48 h, aunque suele ser beneficiosa la administración de antiinflamatorios no esteroideos. Esos fármacos también pueden ser útiles para tratar los síntomas de la enfermedad de Lyme precoz y la artritis de Lyme. La coinfección con otros patógenos transmitidos por garrapatas *Ixodes* debe ser tratada según las recomendaciones estándar.

Los criterios para el síndrome postenfermedad de Lyme han sido propuestos por la Infectious Disease Society of America. No hay datos claros de que esta afección se relacione con la persistencia del organismo. En estudios llevados a cabo con adultos se ha demostrado un escaso beneficio asociado con el tratamiento prolongado o repetido con antibióticos orales o parenterales.

## PRONÓSTICO

Existe el concepto erróneo generalizado de que es difícil curar la enfermedad de Lyme y de que los síntomas crónicos y las recidivas clínicas son frecuentes. La razón más probable del fracaso aparente del tratamiento es un error diagnóstico de enfermedad de Lyme.

El pronóstico de los niños tratados por este trastorno es excelente. Los niños tratados por eritema migratorio rara vez progresan hasta la enfermedad de Lyme tardía. El pronóstico a largo plazo de los enfermos en tratamiento al comenzar la fase tardía también es excelente. Aunque la artritis crónica y recurrente puede darse, sobre todo entre los pacientes con ciertos alotipos HLA (un proceso autoinmunitario), en la mayoría de los niños tratados por artritis de Lyme la curación es permanente y no tienen secuelas. A pesar de la existencia de unos pocos informes de adultos que han desarrollado neuroborreliosis tardía, habitualmente en pacientes con enfermedad de Lyme cuyo tratamiento se retrasó meses o años, son infrecuentes los casos descritos en niños.

## PREVENCIÓN

El mejor modo de evitar la enfermedad de Lyme es evitar las áreas infestadas por garrapatas. Se debe explorar a los niños en busca de garrapatas del cuello después de una exposición conocida o potencial (aunque muchas personas no son capaces de identificar la especie ni la fase de la garrapata). Si se observa que hay una garrapata del cuello adherida, se debe sujetar la garrapata en las partes bucales con unas pinzas de sujeción; si no se dispone de ellas, se debe cubrir la garrapata con una gasa. El método recomendado para retirar la garrapata es tirar de ella directamente hacia fuera sin retorcer; la infección suele ser evitable si se elimina la garrapata antes de 36 h de haberse fijado al cuerpo; en este momento las garrapatas son planas y no están hinchadas. El riesgo global de contraer la enfermedad de Lyme después de la picadura de una garrapata es bajo (1-3%) en la mayoría de las áreas endémicas. Si la garrapata está hinchada y presente durante más de 72 h (picadura de garrapata de alto riesgo), el riesgo de infección puede aumentar al 25% en las áreas hiperendémicas. Se puede aconsejar a los pacientes y las familias que vigilén el área por si aparece eritema migratorio y que busquen atención médica si se produce la erupción o síntomas constitucionales. Si se produce

Tabla 249.2

Tratamiento recomendado de la enfermedad de Lyme

FÁRMACO	DOSIFICACIÓN PEDIÁTRICA
Amoxicilina	50 mg/kg/día en tres dosis divididas (máx., 1.500 mg/día)
Doxiciclina	4,4 mg/kg/día en dos dosis divididas (máx., 200 mg/día) (v. texto en relación con el empleo de la doxiciclina en niños)
Cefuroxima axetilo	30 mg/kg/día en dos dosis divididas (máx., 1.000 mg/día)
Ceftriaxona (i.v.)*,†	50-75 mg/kg/día una vez al día (máx., 2.000 mg/día)
Azitromicina‡	10 mg/kg/día una vez al día durante 7 días
<b>TRATAMIENTO RECOMENDADO EN FUNCIÓN DE LA MANIFESTACIÓN CLÍNICA</b>	
Eritema migratorio	Doxiciclina durante 10 días Amoxicilina durante 14 días
Meningitis	Doxiciclina durante 14 días Ceftriaxona durante 14 días (14-21 para pacientes hospitalizados)
Parálisis de pares craneales§	Doxiciclina durante 14 días
Cardiopatía	Régimen oral o ceftriaxona, 14-21 días (v. texto en relación con los aspectos específicos)
Artritis	Régimen oral durante 28 días
Artritis persistente tras el tratamiento inicial	Régimen oral durante 28 días o Ceftriaxona durante 14-28 días

\*La penicilina G es un fármaco parenteral alternativo, pero requiere dosificación más frecuente.

†Se pueden utilizar dosis de 100 mg/kg/día en la meningitis.

‡Para aquellos que no pueden tratarse con amoxicilina o doxiciclina.

§El tratamiento es para prevenir la enfermedad tardía no para tratar la parálisis craneal; se deben evitar los corticoides.

la infección, el tratamiento precoz de la infección es muy eficaz. La profilaxis tras picadura de garrapatas de alto riesgo con una sola dosis de doxiciclina en adultos (200 mg v.o.) o 4,4 mg/kg en niños es eficaz en la reducción del riesgo de desarrollar la enfermedad de Lyme. No se recomienda el examen sistemático de las garrapatas eliminadas de seres humanos en busca de *B. burgdorferi*, puesto que se desconoce el valor pronóstico de una prueba positiva para predecir la infección del huésped humano.

Entre las medidas de protección personal que pueden ser eficaces para evitar las picaduras por garrapatas figuran el uso de prendas protectoras adecuadas (pantalones largos remetidos en los calcetines, camisas de manga larga) cuando se entra en una zona infestada por garrapatas y buscar y eliminar las posibles garrapatas adheridas después de haber permanecido algún tiempo en esas zonas, y el empleo de repelentes de garrapatas, como *N,N*-diethyl-3-metilbenzamida (DEET). Puede utilizarse con seguridad esta sustancia química en los pantalones, los calcetines y los zapatos; hay que tener cuidado con la aplicación en grandes dosis o repetidas en la piel, sobre todo en los lactantes, por el riesgo de absorción sistémica y toxicidad. El tratamiento de la ropa con permeterina es también una estrategia de prevención eficaz.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Sección 9

# Infecciones por micoplasmas

## Capítulo 250

### *Mycoplasma pneumoniae*

Asuncion Mejias y Octavio Ramilo

Entre las siete especies de *Mycoplasma* aisladas en el sistema respiratorio humano, *Mycoplasma pneumoniae* sigue siendo la especie más frecuente y constituye una causa importante de infecciones respiratorias en niños en edad escolar y adultos jóvenes.

#### ETIOLOGÍA

Los micoplasmas son los procariotas autorreplicativos más pequeños que causan enfermedades en los seres humanos. Su tamaño de 150-250 nm está más en el orden de los virus que en el de las bacterias. *Mycoplasma pneumoniae* es una bacteria exigente con ADN bicatenario que se distingue por un genoma pequeño (~800.000 pares de bases) y un tiempo de duplicación largo, lo que condiciona que su cultivo sea un proceso lento (5-20 días) comparado con el de otras bacterias. Los aislamientos de *M. pneumoniae* pueden clasificarse en dos grupos genéticos principales (subtipos 1 y 2) basados en la proteína de adhesión P1. La distinción de estos dos subtipos es importante para fines epidemiológicos y clínicos. Al igual que otros micoplasmas, *M. pneumoniae* se distingue por la ausencia completa de pared celular, lo que condiciona: 1) su dependencia de células huésped para obtener nutrientes esenciales; 2) la resistencia intrínseca a β-lactámicos, y 3) su forma pleomórfica y la falta de visibilidad en la tinción de Gram.

#### EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones por *M. pneumoniae* se producen en todo el mundo y durante todo el año. Constituyen una causa frecuente de neumonía extrahospitalaria (NEH) en niños y en adultos, y son responsables de aproximadamente el 20% de todas las NEH en niños de educación primaria y secundaria y de más del 50% de NEH en estudiantes universitarios y militares. La proporción de casos aumenta junto con la edad, como mostró recientemente un estudio poblacional sobre la NEH realizado en Estados Unidos (5% en menores de 5 años; 16% a los 5-9 años y 23% a los 10-17 años).

En contraste con las epidemias agudas y de duración breve asociadas a algunos virus respiratorios, la infección por *M. pneumoniae* es endémica en todo el mundo. Las infecciones suelen producirse durante el verano o al inicio del otoño, aunque se han descrito infecciones por micoplasma a lo

largo de todo el año. Los brotes epidémicos de intensidad variable se producen cada pocos años y están probablemente relacionados con la circulación alternante de los dos subtipos de *M. pneumoniae*. La infección se transmite por vía respiratoria a través de gotitas grandes que se diseminan durante el contacto íntimo con una persona sintomática. Son posibles los brotes epidémicos en ambientes cerrados (campamentos militares, universidades, internados), y también se producen epidemias diseminadas a través de los contactos escolares. Las tasas de infecciones dentro de las familias son altas, con tasas de transmisión del 40 hasta el 80% de los contactos del hogar adultos o niños, respectivamente. A diferencia de otras infecciones respiratorias, el periodo de incubación es de 2-3 semanas; por tanto, la evolución de la infección en una población concreta (familia) puede durar varias semanas.

La ocurrencia de enfermedad por micoplasmas guarda relación, en parte, con la edad y la inmunidad previa a la exposición. La enfermedad franca es inusual antes de los 3 años de edad. Los niños menores de 5 años parecen tener una enfermedad leve asociada con afectación de las vías respiratorias altas, vómitos y diarrea. La inmunidad tras la infección no es muy duradera, como lo demuestra la frecuencia de las reinfecciones a lo largo del tiempo. Los dos subtipos de micoplasma son diferentes inmunológicamente, y la infección por un subtipo no parece proporcionar inmunidad ante el otro tipo. El *estado de portador* tras la infección puede durar hasta 4 meses a pesar del tratamiento antibiótico y puede contribuir a la aparición de brotes prolongados. Los niños son a menudo el reservorio desde el cual se propaga el micoplasma. En el ámbito clínico, todavía no hay herramientas disponibles para diferenciar el portador de la infección.

#### PATOGENIA

La patogenicidad de *M. pneumoniae* depende de su adhesión extracelular y del inicio de la respuesta inmunitaria de la célula huésped. Las células del epitelio respiratorio ciliado son el objetivo de la infección por *M. pneumoniae*. El microorganismo es una estructura alargada, similar a una serpiente, con una organela en un extremo que actúa de mediadora para su adhesión a los receptores de ácido siálico mediante un complejo de proteínas de adhesión (P1, P30, proteínas B y C, P116 y HMW1-3). *M. pneumoniae* rara vez invade más allá de la membrana basal del aparato respiratorio. Los microorganismos virulentos se unen a las superficies de las células epiteliales respiratorias ciliadas localizadas en los bronquios, los bronquiolos, los alveolos y posiblemente en las vías respiratorias altas, y se hunden entre las células, lo que produce ciliostasis y, en último término, desprendimiento de las células. *M. pneumoniae* causa también lesiones citolíticas de la célula huésped, en parte por la producción de peróxido de hidrógeno y posiblemente a través de una toxina de adenosina difosfato que produce ribosilación y vacuolización denominada SDREH (síndrome de dificultad respiratoria extrahospitalaria). Esta toxina se asocia a una enfermedad más grave, a veces mortal. Esta bacteria facilita la formación de biopelículas, con diferencias fenotípicas específicas de la cepa, que dificultan la penetración de los antibióticos y su reconocimiento por el sistema inmunológico.

Una vez que *M. pneumoniae* alcanza las vías respiratorias bajas, favorece la activación polyclonal de linfocitos B y linfocitos T CD4+, y amplifica la respuesta inmunitaria con la producción de varias citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias y quimiocinas como el factor de necrosis tumoral α, interleucina (IL) 8, IL-1β, IL-6 e IL-10.

Aunque se ha documentado abundantemente que tanto la inmunidad celular específica como los títulos de anticuerpos frente a *M. pneumoniae* aumentan a lo largo de la vida (probablemente como consecuencia de infecciones repetidas), no se han aclarado todavía los mecanismos inmunitarios que protegen frente a la infección o la resuelven. En humanos los anticuerpos inmunoglobulina (Ig) A nasales se correlacionan con la protección tras la exposición experimental. Un aspecto distintivo de *M. pneumoniae* es su capacidad para inducir la producción de aglutininas frías (anticuerpos IgM) dirigidas contra el antígeno I expresado en la superficie de los eritrocitos. Aunque las respuestas de los anticuerpos no confieren una protección completa contra las reinfecciones, la importancia de una respuesta humoral robusta es evidente, puesto que los pacientes con deficiencias de anticuerpos congénitas, así como aquellos con hipogammaglobulinemia, pueden desarrollar una enfermedad grave y prolongada y tener mayor riesgo de manifestaciones extrapulmonares. En niños con drepanocitosis, o con hemoglobinopatías asociadas a la drepanocitosis, *M. pneumoniae* es un desencadenante infeccioso frecuente de síndrome torácico agudo. Estos niños y también los niños con síndrome de Down pueden desarrollar formas más graves de neumonía por micoplasma. Por otra parte, *M. pneumoniae* no parece ser un patógeno oportunista frecuente en los pacientes con SIDA.

*M. pneumoniae* se ha detectado mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en numerosos focos extrapulmonares, incluyendo la sangre,

el líquido pleural, el líquido cefalorraquídeo (LCR) y el líquido sinovial. Los mecanismos de la enfermedad extrapulmonar asociados a este patógeno no están claros y parecen ser diferentes en función de la duración de los síntomas en el momento de presentación: diseminación directa frente a un mecanismo inmunitario.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las infecciones por *M. pneumoniae* son sintomáticas y la mayoría se producen en niños y en adolescentes.

### Enfermedades del sistema respiratorio

La traqueobronquitis y la bronconeumonía atípica son los síndromes clínicos más frecuentemente reconocidos y que suelen asociarse con *M. pneumoniae*. Este patógeno es responsable de hasta el 20% de todos los casos de NEH. Aunque el comienzo de la enfermedad puede ser brusco, de modo habitual se caracteriza por el desarrollo gradual de cefaleas, malestar general, fiebre y faringitis, seguidos por progresión de síntomas respiratorios de las vías bajas, entre ellos ronquera y tos no productiva. La aparición gradual en niños con neumonía atípica contrasta con la aparición repentina de la neumonía lobular. El coriza y las molestias digestivas son inusuales y, por lo general, sugieren una etiología vírica. Aunque la evolución clínica en los pacientes no tratados es variable, la tos, el sello distintivo de la infección por *M. pneumoniae*, suele empeorar durante la primera semana de enfermedad y todos los síntomas suelen estar resueltos al cabo de 2 semanas. La tos puede durar hasta 4 semanas y puede acompañarse de sibilancias. Los pacientes suelen recuperarse sin secuelas, aunque algunos individuos pueden desarrollar sibilancias persistentes.

Los signos radiográficos pueden ser inespecíficos, incluso en pacientes con tos intensa. Puede que no haya datos característicos a la auscultación o la percusión, o que solamente haya una cantidad mínima de crepitantes secos. Los hallazgos clínicos suelen ser menos graves que los sugeridos por la radiografía de tórax, lo que explicaría el término «neumonía caminante» que se usa a menudo para describir la NEH causada por *M. pneumoniae*. Los datos radiológicos son variables e inespecíficos, lo cual impide la distinción con patógenos virales o bacterianos. La neumonía se suelo describir como intersticial o bronconeumónica y por lo general afecta a los lóbulos inferiores. Hasta en el 30% de los pacientes se aprecian infiltrados difusos bilaterales, neumonía lobar y adenopatías hiliares. No es habitual que se produzcan cantidades significativas de líquido pleural, pero se ha descrito la asociación de infiltrados lobares y neumonía necrosante en pacientes con drepanocitosis, inmunodeficiencias, síndrome de Down y enfermedades cardiopulmonares crónicas. La bronquiolitis obliterante también se ha descrito como una complicación de *M. pneumoniae* en niños por lo demás sanos. El recuento de leucocitos y la fórmula suelen ser normales, mientras que la velocidad de sedimentación global y la proteína C reactiva están elevadas con frecuencia. El tratamiento antibiótico apropiado acorta la duración de la enfermedad, pero no erradica de manera fiable las bacterias de las vías respiratorias.

Entre los demás trastornos respiratorios causados de modo ocasional por *M. pneumoniae* se encuentran infecciones indiferenciadas de vías respiratorias altas, tos de difícil manejo, no productiva, faringitis (habitualmente sin adenopatías marcadas), sinusitis, laringotraqueítis y bronquiolitis. *M. pneumoniae* puede ser un desencadenante frecuente de sibilancias en niños asmáticos o producir colonización crónica y disfunción pulmonar secundaria en adolescentes y adultos con asma. Se han descrito otitis media y miringitis bullosa, asociadas a menudo con otras infecciones virales o bacterianas, pero son raras y su ausencia no debe descartar el diagnóstico de *M. pneumoniae*.

### Enfermedad extrapulmonar

A pesar de que son pocos los casos publicados de aislamiento de *M. pneumoniae* en focos extrapulmonares, la mejoría de la sensibilidad de la PCR para la detección de ADN de esta bacteria ha dado lugar a un incremento de la identificación de este patógeno en focos extrapulmonares, y en particular en el sistema nervioso central (SNC). Los pacientes, con o sin síntomas respiratorios, pueden tener afectación de la piel, el SNC, la sangre, el corazón, el aparato digestivo y las articulaciones. Entre las manifestaciones extrapulmonares de *M. pneumoniae* están:

1. **Afectación del SNC:** se produce en el 0,1% de los pacientes con infección por *M. pneumoniae* y en el 7-16% de aquellos que requieren hospitalización. Las manifestaciones son la encefalitis, la encefalomielitis aguda diseminada (EAD), la mielitis transversa, la ataxia cerebelosa, la meningitis aséptica, el síndrome de Guillain-Barré, la parálisis de Bell y la neuropatía periférica. Las manifestaciones de la afectación del SNC ocurren en 3-23 días (media: 10 días) desde el inicio de la enfermedad respiratoria, pero puede que no vayan precedidas de signos de infección respiratoria hasta en el 20% de los casos. Los estudios

en niños sugieren que existen dos mecanismos patogénicos para la enfermedad neurológica asociada a *M. pneumoniae*: el primer patrón se caracteriza por la casi ausencia o la ausencia completa de síntomas respiratorios prodromicos (menos de 7 días) y respuestas no reactivas de IgM. Por otro lado, el segundo patrón se caracteriza por la presencia de síntomas respiratorios (más comúnmente, tos) durante 7 días o más y de IgM reactiva en suero agudo. En el primer grupo *M. pneumoniae* suele identificarse en el LCR por PCR, pero no en el tracto respiratorio, mientras que en los niños que se presentan con 7 días o más de síntomas respiratorios ocurre lo contrario. Estos estudios sugieren que la encefalitis que aparece después de transcurridos 7 días desde el inicio de los síntomas prodromicos es más probable que se deba a una respuesta autoinmunitaria frente a *M. pneumoniae*, mientras que su aparición temprana en el curso de la enfermedad puede estar asociada con una invasión bacteriana directa del SNC. La afectación del tronco encefálico puede condicionar una distonía grave y trastornos del movimiento. El LCR puede ser normal o mostrar una pleocitosis mononuclear leve o un aumento de la concentración proteica. El diagnóstico se confirma mediante una PCR positiva del LCR, una PCR positiva de un frotis de garganta o por seroconversión. Los hallazgos en la resonancia magnética consisten en cambios isquémicos focales, ventriculomegalia, edema difuso o lesiones inflamatorias multifocales de la sustancia blanca compatibles con encefalomielitis desmielinizante postinfecciosa (EMDP). Las secuelas a largo plazo se han encontrado en el 23-64% de los casos.

2. **Afectación dermatológica:** se han asociado a *M. pneumoniae* una amplia gama de exantemas, y en particular urticaria exantemática maculopapular, y el síndrome de exantema y mucositis asociado con micoplasma anteriormente conocido como eritema multiforme o síndrome de Ste-



**Fig. 250.1** Lesiones labiales observadas en mucositis relacionada con infección por *Mycoplasma pneumoniae*.



**Fig. 250.2** Lesiones cutáneas clásicas observadas en exantema relacionado con infección por *Mycoplasma pneumoniae*.

vens-Johnson (SSJ). El síndrome de Gianotti-Crosti y el eritema nodoso también se asocian a infecciones por *M. pneumoniae*. Aproximadamente el 10% de los niños con NEH por *M. pneumoniae* manifestarán exantema maculopapular. El exantema y la mucositis asociados a micoplasma suelen desarrollarse 3-21 días después de los síntomas respiratorios iniciales, duran menos de 14 días y rara vez se asocian a complicaciones graves (figs. 250.1 y 250.2). *M. pneumoniae* puede también producir una mucositis oral aislada con ausencia de exantema.

3. **Anomalías hematológicas:** incluyen grados leves de hemólisis con prueba de Coombs positiva y reticulocitosis menor 2-3 semanas después del comienzo de la enfermedad. La hemólisis grave, que se asocia con títulos altos de crioaglutininas ( $\geq 1:512$ ), es rara. Ocasionalmente se producen trombocitopenia, anemia aplásica y defectos de coagulación.
4. **Musculoesqueléticas:** la artritis parece ser menos frecuente en niños que en adultos, pero también se han descrito casos de monoartritis, poliartritis y artritis migratoria. La rabdomílisis también ha sido documentada, a menudo asociada con otras manifestaciones del sistema de órganos.
5. **Otros procesos**, como hepatitis leve, pancreatitis, glomerulonefritis aguda, iritis o uveítis y complicaciones cardíacas (miocarditis, pericarditis y un síndrome similar a la fiebre reumática, sobre todo en adultos), también se han descrito. La infección mortal por *M. pneumoniae* es poco frecuente.

## DIAGNÓSTICO

No existen parámetros clínicos, epidemiológicos o analíticos específicos que permitan un diagnóstico definitivo de la infección por micoplasma. Sin embargo, la neumonía en niños en edad escolar y adultos jóvenes con inicio gradual, sobre todo si la tos es un signo sobresaliente, siempre sugiere enfermedad por *M. pneumoniae*. El mejor método diagnóstico es una combinación de PCR de muestras respiratorias y serología (aguda y convaleciente).

Los **cultivos** en medios especiales (agar SP4) de muestras de secreciones faríngeas o de esputos pueden demostrar la presencia de las colonias clásicas de *M. pneumoniae* en forma de «mora», pero para que crezcan se necesitan normalmente 2-3 semanas, y pocos laboratorios tienen la capacidad para cultivarla. Los requisitos nutricionales exigentes de *Mycoplasma* hacen que los cultivos sean lentos y poco prácticos.

Las **pruebas serológicas** (pruebas de inmunofluorescencia o inmunanálisis enzimático [IAE], o fijación del complemento) para detectar anticuerpos de IgM e IgG contra *M. pneumoniae* están disponibles en el mercado. Los anticuerpos IgM tienen una tasa elevada de resultados falsos positivos y falsos negativos. En la mayoría de los casos, los anticuerpos IgM no se detectan en la primera semana de los síntomas ni en niños con infecciones recurrentes y pueden ser positivos hasta 6-12 meses tras la infección. Un aumento de cuatro veces en el título de IgG frente a *M. pneumoniae*, entre las muestras de suero obtenidas en la fase aguda y durante la convalecencia, entre 2 y 4 semanas después del comienzo de la enfermedad, establece el diagnóstico.

Las **crioaglutininas** (anticuerpos que reaccionan al frío [IgM] contra glóbulos rojos) pueden detectarse en aproximadamente el 50% de los pacientes con neumonía por *M. pneumoniae*. Estos anticuerpos son inespecíficos, sobre todo en títulos inferiores a 1:64, ya que pueden observarse incrementos modestos de crioaglutininas en otras infecciones virales. Las crioaglutininas no deben usarse para el diagnóstico de infecciones por *M. pneumoniae* si se dispone de otros métodos.

Las pruebas basadas en PCR para *M. pneumoniae* han reemplazado a otras pruebas diagnósticas. La PCR en muestras nasofaringeas o faríngeas (la combinación de ambas puede aumentar la sensibilidad) para detectar ADN de *M. pneumoniae* tiene una sensibilidad y una especificidad del 80% a más del 97%. En los adultos, es más probable que las muestras de esputo produzcan resultados positivos que los hisopos nasofaringeos o de garganta. Se han usado diferentes cebadores para identificar secuencias genéticas de la proteína citoadhesina P1 o del ARN ribosómico (ARNr) 16S. La PCR permite un diagnóstico más rápido en los pacientes en estado crítico y puede volverse positiva antes en el transcurso de la infección que otras pruebas serológicas. La PCR de micoplasma de muestras respiratorias puede ser positiva en sujetos asintomáticos. Sin embargo, la identificación de *M. pneumoniae* mediante PCR (o cultivo) de un paciente con manifestaciones clínicas compatibles sugiere la causa.

**Otros métodos de diagnóstico:** la espectrometría de masas con desorción/ionización láser del tiempo de vuelo asistida por matriz (MALDI-TOF EM) podría representar una herramienta precisa para la identificación y subtipificación de *M. pneumoniae*. Sin embargo, la necesidad de un cultivo para poder realizar posteriormente la MALDI-TOF EM limita su aplicabilidad en el ámbito clínico. La espectroscopia de Raman mejorada en superficie por

nanopartículas con plata (NA-SERS) es un sistema de investigación que no requiere el crecimiento de la bacteria. Parece una herramienta prometedora y sensible para la detección de micoplasmas y la caracterización de cepas.

El diagnóstico de enfermedad extrapulmonar asociada a *M. pneumoniae* es un reto. Aunque se ha identificado *M. pneumoniae* mediante PCR en el LCR de niños con encefalitis, actualmente no se dispone de ninguna prueba fiable para el diagnóstico de focos extrapulmonares o en el SNC asociados a *M. pneumoniae*. Dado que las manifestaciones extrapulmonares de *M. pneumoniae* pueden tener una base inmunológica, es aconsejable medir los niveles de anticuerpos IgM e IgG en fase aguda y convaleciente.

## TRATAMIENTO

En general, la enfermedad por *M. pneumoniae* es leve y la mayoría de los casos de neumonía pueden tratarse sin hospitalización. Como los micoplasmas carecen de pared celular, muestran una resistencia inherente a antibióticos  $\beta$ -lactámicos que actúan inhibiendo la síntesis de la pared celular. Además, otras clases de fármacos, como la trimetoprima, la rifampicina o el linezolid, son inactivos contra *M. pneumoniae*. Los estudios sobre la efectividad del tratamiento antimicrobiano para las infecciones por *M. pneumoniae* en niños son contradictorios. Sin embargo, el tratamiento empírico se inicia a menudo sobre la base de la sospecha clínica debido a la dificultad de un diagnóstico definitivo.

### Tratamiento antimicrobiano

*M. pneumoniae* es típicamente sensible a los macrólidos (eritromicina, claritromicina, azitromicina) y a las tetraciclinas, y a las quinolonas *in vitro*. El tratamiento de micoplasma no asegura su erradicación. Los datos de estudios de observación demostraban que el tratamiento con macrólidos de los niños con NEH por *M. pneumoniae* acortaba de forma notable la evolución de la enfermedad. El tratamiento es más eficaz si se instaura en los 3-4 primeros días del inicio de la enfermedad. Aunque los macrólidos carecen de actividad bactericida, son los preferidos en niños menores de 8 años. En dos estudios multicéntricos sobre neumonía pediátrica extrahospitalaria se demostró que tanto la eritromicina como la claritromicina y la azitromicina tenían la misma eficacia clínica y bacteriológica. Sin embargo, los nuevos macrólidos se toleraban mejor. El tratamiento recomendado es la claritromicina (15 mg/kg/día divididos en dos dosis v.o. durante 10 días) o la azitromicina (10 mg/kg una vez al día v.o. el día 1 y 5 mg/kg/día una vez al día v.o. los días 2-5). Además de su efecto antibacteriano, los macrólidos podrían poseer propiedades inmunomoduladoras, si bien se desconoce la relevancia de las propiedades antiinflamatorias de los macrólidos para el tratamiento de la NEH por *M. pneumoniae*. Las tetraciclinas (doxiciclina, 100 mg dos veces al día durante 7-14 días) también son eficaces y pueden usarse en niños mayores de 8 años. Las fluoroquinolonas, como el levofloxacino (750 mg una vez al día durante 7-14 días), son eficaces y bactericidas, pero tienen concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) menores que los macrólidos, y por el momento no se recomiendan como tratamiento de primera línea en los niños.

Las cepas **resistentes a macrólidos**, asociadas sobre todo a mutaciones en el 23S ARNr, se han publicado en Asia de forma creciente (más del 90% en Japón y en China), y también están presentes en Europa con una gran variabilidad de país a país (0% en Holanda frente a un 26% en Italia). En Estados Unidos y Canadá las tasas oscilan entre el 3,5 y el 13% de los casos. La identificación de las cepas resistentes macrólidos, aunque no se realiza de rutina en los laboratorios clínicos, puede llevarse a cabo mediante secuenciación e identificación de mutaciones específicas en el gen 23S ARNr. La significancia clínica de las infecciones resistentes a macrólidos no ha sido completamente dilucidada; sin embargo, los estudios en niños indicaron que la eficacia clínica de las infecciones por *M. pneumoniae* sensibles a los macrólidos es más de cuatro veces mayor en comparación con las infecciones causadas por cepas resistentes (91 frente al 22% respectivamente). Por ello, en los pacientes con infección grave que no responden a los macrólidos en las primeras 48 h de tratamiento, debe considerarse la posibilidad de cepas resistentes, y lo más prudente sería cambiar a un régimen antimicrobiano no macrólido. La doxiciclina (2-4 mg/kg en una o dos dosis divididas durante 10 días; máximo, 200 mg o 100 mg cada 12 h) para niños mayores de 8 años, o levofloxacino (10 mg/kg por dosis cada 12 h en niños menores de 5 años o una vez al día en niños mayores) después de la evaluación del riesgo y los beneficios de usar quinolonas en niños, son alternativas potenciales para las infecciones por *M. pneumoniae* resistentes a los macrólidos. Otras quinolonas como tosufloxacina o garenoxacina se usan en Japón. Hay nuevos cetólidos en desarrollo que parecen prometedores.

### Tratamiento complementario

No hay pruebas de que el tratamiento de la enfermedad de las vías respiratorias altas y de otros focos con antimicrobianos modifique la evolución de la enfermedad. Sin embargo, los pacientes con manifestaciones graves de focos extrapulmonares pueden beneficiarse del tratamiento antimicrobiano, ya que no puede excluirse la implicación directa de la bacteria. A menudo se administran antibióticos en combinación con terapia immunomoduladora. A este respecto, los corticoides, con o sin inmunoglobulinas intravenosas, son los fármacos usados con más frecuencia para el tratamiento de las manifestaciones extrapulmonares graves por *M. pneumoniae*, sobre todo en el caso de pacientes con afectación del SNC o exantema y mucositis. Aunque no hay datos definitivos, los estudios de casos sugieren el beneficio que aportan los corticoides en el tratamiento de la enfermedad pulmonar grave, el SSJ y la anemia hemolítica.

### PREVENCIÓN

Se han llevado a cabo ensayos con vacunas inactivadas y vivas atenuadas para *M. pneumoniae* con resultados desalentadores. En los pacientes hospitalizados se recomienda adoptar las precauciones estándar y de transmisión de gotas mientras duren los síntomas. Es importante recalcar que la infección por *Mycoplasma* sigue siendo contagiosa mientras persista la tos y a pesar de un tratamiento antibiótico satisfactorio. La profilaxis con tetraciclina o azitromicina reduce sustancialmente la tasa de crisis secundarias en los brotes institucionales y en los contactos familiares. La profilaxis antimicrobiana no se recomienda de forma sistemática, pero podría considerarse en pacientes de alto riesgo en casos de enfermedad grave, como los niños con drepanocitosis.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## Capítulo 251

# Micoplasmas genitales (*Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium* y *Ureaplasma urealyticum*)

Rosa Rodríguez-Fernández  
y Asuncion Mejias

### ETIOLOGÍA

Las especies de *Mycoplasma* son bacterias pleomórficas pequeñas que carecen típicamente de pared celular y están unidas por una membrana celular. Muchas de las propiedades biológicas de los micoplasmas se deben de hecho a la ausencia de una pared celular rígida, incluyendo la resistencia a los antibióticos β-lactámicos. Estos microorganismos ubicuos son difíciles de cultivar y pertenecen a la familia Mycoplasmataceae de la clase Mollicutes, y representan los microorganismos autorreplicantes más pequeños conocidos hasta la fecha. El genoma completo de muchas de las especies de *Mycoplasma* se encuentra entre los genomas procarióticos más pequeños. La familia Mycoplasmataceae consta de dos géneros responsables de infección en seres humanos: *Mycoplasma* y *Ureaplasma*. De ellos, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium* y especies de *Ureaplasma*, como *Ureaplasma urealyticum* (biovariante 2) y *Ureaplasma parvum* (biovariante 1), son patógenos urogenitales humanos que revisaremos en este capítulo.

Los micoplasmas genitales suelen asociarse a infecciones de transmisión sexual, como cervicitis y uretritis no gonocócica (UNG), o a infecciones puerperales como la endometritis. *M. hominis* y especies de *Ureaplasma* colonizan con frecuencia el aparato genital femenino y pueden causar

corioamnionitis, colonización de los recién nacidos e infecciones perinatales. Otras dos especies de *Mycoplasma* genitales, *Mycoplasma fermentans* y *Mycoplasma penetrans*, se observan en secreciones respiratorias o genitourinarias, más a menudo entre los pacientes infectados por VIH.

### EPIDEMIOLOGÍA

*M. hominis* y especies de *Ureaplasma* son microorganismos comensales de las vías urogenitales bajas de mujeres y hombres más allá de la pubertad. La prevalencia de colonización por esta bacteria tiene una relación directa con un estatus socioeconómico bajo, cambios hormonales y la etnia y aumenta proporcionalmente con la actividad sexual, siendo más elevada entre individuos con varias parejas sexuales. La colonización femenina es máxima en la vagina y menor en el endocervix, la uretra y el endometrio, con tasas entre el 40 y el 80% para las especies de *Ureaplasma* y del 21-50% para *M. hominis* en mujeres asintomáticas sexualmente activas. El *Ureaplasma* se aísla con menos frecuencia de la orina que del cuello uterino, pero *M. hominis* está presente en la orina y en el cuello uterino con aproximadamente la misma frecuencia. La colonización masculina es menos frecuente y se produce principalmente en la uretra. Entre los niños prepúberes y los adultos sexualmente inactivos, las tasas de colonización son inferiores al 10%. *M. genitalium* está implicado en cerca del 15-20% de los casos de UNG en los hombres y también desempeña cierto papel en la cervicitis y en la enfermedad inflamatoria pélvica en las mujeres. Estudios con reacción en cadena de la polimerasa (PCR) demuestran que la colonización del aparato urogenital femenino inferior con *M. genitalium* es menos frecuente que con *M. hominis* o con especies de *Ureaplasma*.

### TRANSMISIÓN

Los micoplasmas genitales se transmiten por contacto sexual o por transmisión vertical desde la madre a sus hijos. Al igual que con otras infecciones perinatales, la transmisión vertical puede producirse a través de una infección intrauterina ascendente, por diseminación hematogena desde una infección placentaria, o a través de un canal del parto colonizado en el momento del parto. Las tasas de transmisión entre los neonatos nacidos de mujeres colonizadas con *Ureaplasma* son del 18-88%. Las tasas de colonización son más elevadas en los lactantes con peso inferior a 1.000 g, en nacidos en presencia de corioamnionitis y en los recién nacidos hijos de madres pertenecientes al nivel socioeconómico más bajo. La colonización neonatal es transitoria y disminuye proporcionalmente con la edad. Los microorganismos se recuperan en muestras de faringe, vagina, recto y, en ocasiones, de los ojos de los recién nacidos hasta 3 meses después del parto.

### PATOGENIA

Los micoplasmas genitales pueden producir inflamación crónica del aparato genitourinario y las membranas del líquido amniótico. Estas bacterias generalmente viven en un estado de adherencia al tracto respiratorio o urogenital, pero se pueden diseminar a otros órganos cuando hay una alteración de la mucosa o un sistema inmunológico debilitado o inmaduro, como en los bebés prematuros. *Ureaplasma* puede infectar el saco amniótico en fases tempranas de la gestación, sin rotura de las membranas amnióticas, lo que origina corioamnionitis crónica, clínicamente silente, que se caracteriza por una respuesta inflamatoria intensa. La adherencia al epitelio traqueal humano fetal puede producir desorganización ciliar, apiñamiento y pérdida de células epiteliales. En estudios *in vitro* se ha demostrado que *Ureaplasma* estimula un aumento de la producción de interleucina (IL) 6 y factor de necrosis tumoral α por los macrófagos. Además, se han detectado concentraciones altas de citocinas proinflamatorias, asociadas posiblemente con el desarrollo de displasia broncopulmonar (DBP) de la prematuridad, como proteína-1 quimioatrayente de los monocitos e IL-8, en secreciones traqueales de lactantes de muy bajo peso colonizados por *Ureaplasma*. La inmunidad parece requerir anticuerpos específicos de serotipo. Así pues, la falta de anticuerpos maternos podría aumentar el riesgo de enfermedad entre los recién nacidos prematuros.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los principales síndromes asociados con *Ureaplasma* spp., *M. genitalium* y *M. hominis* se muestran en la tabla 251.1.

#### Infecciones intrauterinas y neonatales

#### Corioamnionitis e infecciones de inicio precoz

Los micoplasmas genitales se asocian a una amplia gama de infecciones fetales y neonatales. Las especies de *Ureaplasma* pueden ocasionar

Tabla 251.1

Síndromes clínicos y tratamiento antibiótico para la infección por ureaplasmas y micoplasmas

	<b>UREAPLASMA spp.</b>	<b>M. HOMINIS</b>	<b>M. GENITALIUM</b>
<b>INFECCIONES INTRAUTERINAS Y NEONATALES</b>			
Corioamnionitis	++	++	-
Parto prematuro	++	++	++
Fiebre posparto	++	+++	Desconocido
DBP	+++	+	Desconocido
Infecciones del SNC	+	+	Desconocido
ECN	+	Desconocido	Desconocido
<b>INFECCIONES GENITOURINARIAS</b>			
UNG (aguda/crónica)	++*	-	+++
Cervicitis	-	-	+++
EIP	+	++	+++
<b>INFECCIONES NO NEONATALES/NO GENITOURINARIAS</b>			
Enfermedad del SNC <sup>†</sup>	+	++	-
Bacteriemia	+	++	-
Infecciones de herida quirúrgica	++	++	-
Artritis	+	++	-
<b>TRATAMIENTO</b>			
Macrólidos	++	-	++
Quinolonas <sup>‡</sup>	+	++	+
Clindamicina	-	++	+
Tetraciclinas (doxiciclina)	++	+	+

\*Solo *Ureaplasma urealyticum* (no *parvum*).

<sup>†</sup>La enfermedad del SNC comprende: meningitis, absceso cerebral, empiema subdural y derivaciones no funcionantes del SNC.

<sup>‡</sup>Las quinolonas más comúnmente utilizadas son ciprofloxacino y moxifloxacino.

DBP, displasia broncopulmonar; ECN, enterocolitis necrotizante; EIP, enfermedad inflamatoria pélvica; SNC, sistema nervioso central; UNG, uretritis no gonocócica.

corioamnionitis clínicamente inaparente que provoca aborto espontáneo, aumenta la tasa de mortalidad fetal o de parto prematuro. El papel de *Ureaplasma* en la corioamnionitis clínica es aún desconocido. La asociación entre el nacimiento prematuro y los ureaplasmas sigue siendo incierta. Los estudios han demostrado que las mujeres con *Ureaplasma* spp. detectadas por PCR en líquido amniótico entre las 12 y las 20 semanas de gestación tienen un mayor riesgo de parto prematuro. También pueden recuperarse especies de *Ureaplasma* de muestras traqueales, de sangre, de líquido cefalorraquídeo (LCR) o de biopsia pulmonar hasta en el 50% de los lactantes enfermos de menos de 34 semanas de gestación. En un estudio de 351 madres/lactantes se documentó el aislamiento de *U. urealyticum* o de *M. hominis* de la sangre del cordón en el 23% de los lactantes nacidos entre las 23 y las 32 semanas de gestación, y se correlacionó con el desarrollo de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

### Displasia broncopulmonar

Sigue existiendo controversia sobre el papel de estos microorganismos como causas de insuficiencia respiratoria grave, necesidad de ventilación asistida, desarrollo de DBP o muerte. Sin embargo, dos metaanálisis de estudios publicados han mostrado que la colonización respiratoria con *Ureaplasma* spp. es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de DBP. No obstante, en estudios de tratamiento con eritromicina en lactantes pretérmino de alto riesgo con colonización traqueobronquial por *U. urealyticum* no se demostró diferencia entre los sujetos tratados y los no tratados en lo que respecta al desarrollo de enfermedad pulmonar crónica. Hasta la fecha, no existen pruebas suficientes para apoyar el uso del tratamiento antibiótico en los recién nacidos prematuros en riesgo o con infección confirmada por *Ureaplasma* spp. para prevenir el desarrollo de la DBP.

### Infecciones del sistema nervioso central

*M. hominis* y *Ureaplasma* spp. se han aislado en el LCR de lactantes prematuros y, con escasa frecuencia, de lactantes nacidos a término. Sin

embargo, la relevancia clínica de la recuperación de estas bacterias del LCR es incierta, el aislamiento simultáneo de otros patógenos es inusual y la mayoría de los lactantes no presentan signos fracos de infección del SNC. Estas bacterias pueden representar verdaderos patógenos y pueden estar asociadas con la enfermedad del SNC en función de la susceptibilidad del huésped, la edad gestacional y la patogenicidad de las bacterias. La pleocitosis del LCR no es una observación consistente y se ha documentado aclaramiento espontáneo de los micoplasmas sin tratamiento específico. La meningitis por *Ureaplasma* spp. se ha relacionado con hemorragia intraventricular e hidrocefalia. Datos limitados sugieren que la meningitis causada por *M. hominis* puede asociarse a una morbilidad significativa. En una revisión de 29 casos descritos, 8 recién nacidos (28%) fallecieron y 8 (28%) quedaron con secuelas neurológicas. Su comienzo varía desde 1 a 196 días de vida; sin tratamiento, los microorganismos pueden persistir en el LCR durante días o semanas. La paquimeningitis puede evidenciarse en la resonancia magnética.

**Otros:** *M. hominis* y *Ureaplasma* spp. se han descrito también como causas de conjuntivitis neonatal, linfoadenitis, faringitis, neumonitis, osteomielitis, abscesos cerebrales, pericarditis, meningoencefalitis y abscesos del cuero cabelludo.

### Infecciones genitourinarias

En los adultos y los adolescentes sexualmente activos, los micoplasmas genitales se asocian a enfermedades de transmisión sexual y rara vez a infecciones focales extragenitales. *U. urealyticum* (no *parvum*) y *M. genitalium* son patógenos etiológicos conocidos de UNG, principalmente en hombres. Alrededor del 20% de las UNG en hombres pueden deberse a esos microorganismos, solos o con *Chlamydia trachomatis*. Algunas raras complicaciones de la UNG son epididimitis y prostatitis. Se han descrito en mujeres salpingitis, cervicitis, enfermedad inflamatoria pélvica y endometritis asociadas con *M. genitalium* y, en menor medida, con *M. hominis*.

### Infecciones no genitales

Las infecciones por *Ureaplasma* spp. y *M. hominis* son infrecuentes fuera del período neonatal. Estas infecciones se han descrito tanto en niños inmunocompetentes como en niños inmunocomprometidos, incluyendo pacientes con hipogammaglobulinemia, linfoma o trasplante de órgano sólido reciente, que parecen presentar un mayor riesgo de infección.

Se han descrito casos de neumonía, artritis, meningitis, mediastinitis, bacteriemia, infección de injertos aórticos e infecciones de las incisiones de la cesárea por *Ureaplasma* spp. Datos recientes sugieren que *Ureaplasma* spp. están asociadas con el síndrome de hiperamonemia posterior al trasplante, una complicación poco frecuente, pero potencialmente mortal.

*M. hominis* se notifica con mayor frecuencia en infecciones sistémicas y se ha asociado con enfermedad del SNC (incluyendo meningitis, abscesos cerebrales, empiema subdural y derivaciones no funcionantes), infección de las heridas quirúrgicas, artritis (asociada hasta en un 50% de los casos con manipulación previa del tracto genitourinario), endocarditis de válvula protésica y nativa, osteomielitis y neumonía. En pacientes sometidos a trasplantes de órganos se han comunicado casos de mediastinitis potencialmente letal, infecciones de incisión esternal, pleuritis, peritonitis y pericarditis, con tasas de mortalidad alta. Estas infecciones deben sospecharse en infecciones sistémicas o locales con cultivo negativo, cuando las muestras se hayan recogido adecuadamente y antes de iniciar la terapia antibiótica.

### DIAGNÓSTICO

Todas las especies pertenecientes a la clase Mollicutes carecen de pared celular y, por tanto, no son visibles con tinción de Gram. *M. hominis* y *Ureaplasma* spp. pueden crecer en medios acelulares y necesitan esteroles para crecer, produciendo colonias características en agar. Las colonias de *M. hominis* tienen un diámetro de 200-300 µm, con un aspecto en «huevo frito», mientras que las colonias de *Ureaplasma* spp. son más pequeñas (16-60 µm de diámetro). *M. genitalium* es un microorganismo exigente que puede aislarse con dificultad en cultivos celulares. La mayoría de los laboratorios de microbiología de diagnóstico de los hospitales no están preparados para cultivar estos patógenos, y las pruebas basadas en ácidos nucleicos son el método más utilizado para el diagnóstico. Los análisis basados en PCR tienen mayor sensibilidad y proporcionan un método de detección más práctico. Los análisis serológicos tienen un valor limitado en el ámbito clínico y no están comercialmente disponibles para fines de diagnóstico.

### Infección del aparato genital

La confirmación de una infección del tracto genital resulta difícil por las elevadas tasas de colonización en la vagina y la uretra. La UNG se define típicamente por un exudado uretral nuevo o disuria y en la tinción de Gram del exudado uretral hay cinco leucocitos polimorfonucleares o más por campo de inmersión en aceite y ausencia de diplococos gramnegativos (es decir, *Neisseria gonorrhoeae*). La falta de pared celular dificulta la identificación de esta bacteria mediante la tinción de Gram rutinaria. La detección de *Ureaplasma* spp. o *M. hominis* mediante PCR está disponible para una amplia gama de muestras, como orina, líquido amniótico, tejido placentario, muestras respiratorias, líquido sinovial y frotis de cuello uterino, uretra y vagina. *M. genitalium* suele identificarse por pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (PAAN) de muestras de la primera orina de la mañana en hombres y de frotis vaginales en mujeres.

### Neonatos

Se han aislado *Ureaplasma* spp. y *M. hominis* en orina, sangre, LCR, aspirado traqueal, líquido pleural, material de abscesos y tejido pulmonar. Los recién nacidos prematuros clínicamente enfermos con neumonitis, abscesos focales o enfermedad del SNC (en particular hidrocefalia progresiva, con o sin pleocitosis) y cultivos bacterianos negativos o que no responden al tratamiento antibiótico estándar justifican la práctica de más pruebas para descartar la presencia de micoplasmas genitales. El aislamiento requiere medios especiales con urea para los ureaplasmas y arginina para *M. hominis*, y las muestras clínicas se deben cultivar de inmediato o congelarse a -70 °C para evitar la pérdida de microorganismos. Cuando la muestra se inocula en caldo que contiene arginina (para *M. hominis*) o urea (para *Ureaplasma* spp.), el crecimiento viene indicado por alcalinización del pH. La identificación de *Ureaplasma* spp. sobre agar requiere 1-2 días de crecimiento y visualización con el microscopio de disección, mientras que *M. hominis* se observa a simple vista, pero puede requerir 2-7 días para crecer. Los análisis mediante PCR están disponibles y arrojarán luz sobre la causalidad de estos patógenos cuando se analicen los lugares estériles (LCR, líquido articular, etc.).

### TRATAMIENTO

Estos microorganismos carecen de pared celular y, por tanto, los β-lactámicos no son eficaces. También son resistentes a las sulfamidas y a la trimetoprima, ya que no producen ácido fólico. Las rifampicinas carecen de actividad contra la clase Mollicutes (v. tabla 251.1).

A diferencia de otros micoplasmas y ureaplasmas, *M. hominis* es resistente a macrólidos, pero por lo general es sensible a clindamicina y quinolonas. La mayoría de las especies de *Ureaplasma* son sensibles a macrólidos y a quinolonas de generaciones avanzadas, como moxifloxacino, pero a menudo muestran resistencia a ciprofloxacino y clindamicina. La sensibilidad a las tetraciclinas es variable para ambos microorganismos, y cada vez son más numerosos los casos de resistencias. *M. genitalium* es típicamente sensible a macrólidos y moxifloxacino, con resistencias variables a tetraciclinas y clindamicina.

### Adolescentes y adultos

El tratamiento recomendado de la UNG debe incluir antibióticos con actividad contra *C. trachomatis*, además de doxiciclina (100 mg v.o. cada 12 h durante 7 días) o azitromicina (1 g v.o. en dosis única). La UNG recurrente después de haber completado el tratamiento sugiere la presencia de *M. genitalium* resistente a azitromicina o doxiciclina. Si el tratamiento empírico inicial no incluía macrólidos, se puede indicar un nuevo tratamiento con azitromicina. La azitromicina también se prefiere en niños menores de 8 años y en aquellos con alergia a las tetraciclinas. Por otro lado, si los pacientes recibieron azitromicina inicialmente, el retratamiento con moxifloxacino puede ser muy eficaz. Antes de la introducción de la azitromicina, hasta el 60% de los pacientes con UNG por *M. genitalium* desarrollaron uretritis recurrente o crónica a pesar de 1-2 semanas de tratamiento con doxiciclina.

Las parejas sexuales deben ser también tratadas para evitar la recurrencia del caso índice. Las infecciones por micoplasmas no genitales pueden requerir drenaje quirúrgico y antibioticoterapia prolongada.

### Neonatos

El tratamiento de estas infecciones neonatales es un desafío. La doxiciclina y las quinolonas generalmente se evitan a esta edad debido a la toxicidad asociada. Además, la atribución de causalidad puede ser difícil. En general, el tratamiento de las infecciones neonatales por micoplasmas genitales está indicado cuando se asocian con cultivo puro del microorganismo o si el microorganismo se detecta mediante PCR a partir de un foco normalmen-

te estéril, junto con manifestaciones de la enfermedad compatibles para asegurar el tratamiento de un proceso infeccioso en lugar de una mera colonización.

El tratamiento se basa en la sensibilidad predecible a los antimicrobianos, puesto que las pruebas de susceptibilidad para aislamientos individuales no se encuentran disponibles con facilidad (v. tabla 251.1). En lactantes con infecciones sintomáticas del SNC se han descrito curaciones con cloranfenicol, doxiciclina y moxifloxacino. Se desconocen las consecuencias a largo plazo de la infección asintomática del SNC por micoplasmas genitales, sobre todo en ausencia de pleocitosis. Puesto que los micoplasmas pueden desaparecer espontáneamente del LCR, el tratamiento debe conllevar riesgos mínimos.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Sección 10

# Infecciones por clamidia

## Capítulo 252

### *Chlamydia pneumoniae*

Stephan A. Kohlhoff  
y Margaret R. Hammerschlag

*Chlamydia pneumoniae* es una causa frecuente de enfermedades de las vías respiratorias bajas, entre ellas neumonía infantil y bronquitis y neumonía en adultos.

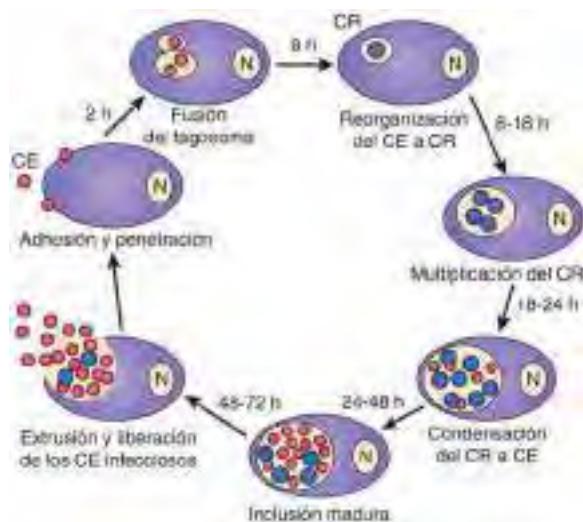
### ETIOLOGÍA

Las clamidias son patógenos intracelulares estrictos que han establecido un nicho particular dentro de la célula huésped. Estos microorganismos causan una variedad de enfermedades en especies animales a casi todos los niveles filogénicos. Los patógenos humanos más significativos son *C. pneumoniae* y *Chlamydia trachomatis* (v. cap. 253). *Chlamydia psittaci* es el patógeno de la psitacosis, una zoonosis importante (v. cap. 254). En la actualidad existen nueve especies reconocidas de clamidia.

Las clamidias tienen una envoltura gramnegativa sin peptidoglucanos detectables, aunque en análisis genómicos recientes se ha revelado que tanto *C. pneumoniae* como *C. trachomatis* codifican proteínas que forman una vía casi completa para la síntesis de peptidoglucanos, incluidas proteínas de unión a la penicilina. Las clamidias también comparten un antígeno lipopolisacárido específico de grupo y el uso de adenosina trifosfato (ATP) del huésped para sintetizar proteínas microbianas. Aunque las clamidias son autótrofas para tres de cuatro trifosfatos de nucleósidos, codifican enzimas funcionales del catabolismo de la glucosa que pueden usarse para generar ATP. Como en la síntesis de peptidoglucanos, esos genes se desactivan por alguna razón. Todas las clamidias codifican también una proteína abundante expuesta en la superficie denominada *proteína mayor de la membrana externa*. La proteína mayor de la membrana externa es el determinante principal de la clasificación serológica de las cepas de *C. trachomatis* y *C. psittaci*.

### EPIDEMIOLOGÍA

*C. pneumoniae* es fundamentalmente un patógeno respiratorio humano. El microorganismo también se ha aislado en especies no humanas, entre ellas caballos, koalas, reptiles y anfibios, en los que también produce infección respiratoria, aunque se desconoce el papel que puedan desempeñar esas infecciones en la transmisión al ser humano. *C. pneumoniae* parece afectar a individuos de todas las edades. La proporción de neumonías extrahospitalarias asociadas a infección por *C. pneumoniae* es del 2-19% y varía con la localidad geográfica, el grupo de edad examinado y los métodos diagnósticos usados. En varios estudios sobre el papel de *C. pneumoniae* en la infección de vías respiratorias bajas dentro de poblaciones pediátricas se han encontrado signos de infección entre el 0 y el 18% de los pacientes a tenor de la serología o cultivo para el diagnóstico. En un estudio, casi



**Fig. 252.1** Ciclo vital de las clamidias en las células epiteliales. CE, cuerpo elemental; CR, cuerpo reticulado. (De Hammerschlag MR: Infections due to *Chlamydia trachomatis* and *Chlamydia pneumoniae* in children and adolescents. Pediatr Rev 25:43-50, 2004.)

el 20% de los niños con infección por *C. pneumoniae* también estaban infectados por *Mycoplasma pneumoniae*. *C. pneumoniae* también puede causar el 10-20% de los episodios de síndrome torácico agudo en niños con enfermedad drepacocítica, hasta un 10% de las exacerbaciones de asma, un 10% de los episodios de bronquitis y un 5-10% de los episodios de faringitis en niños. Parece que la infección asintomática es común a tenor de los estudios epidemiológicos.

Es probable que la transmisión ocurra de persona a persona, a través de gotitas respiratorias. Parece que la diseminación de la infección se ve facilitada por una estrecha proximidad, como se pone de manifiesto en los brotes localizados en comunidades cerradas, por ejemplo, reclutas militares y centros para la tercera edad.

## PATOGENIA

Las clamidias se caracterizan por un ciclo de desarrollo singular (fig. 252.1) con dos formas, reproductiva e infecciosa, bien diferenciadas: el cuerpo elemental (CE) y el cuerpo reticulado (CR). Despues del contagio, los CE infecciosos, que miden 200-400 µm de diámetro, se adhieren a la célula huésped a través de un proceso de unión electrostática y la célula los capta mediante endocitosis, que no depende del sistema de microtúbulos. En el interior celular, el CE permanece dentro de un fagosoma revestido por membrana, que no se funde con el lisosoma de la célula. La membrana de la inclusión carece de marcadores celulares del huésped, pero los marcadores lipídicos viajan a la inclusión, lo que sugiere la existencia de una interacción funcional con el aparato de Golgi. A continuación, los CE se diferencian en CR, que experimentan fisión binaria y al cabo de alrededor de 36 h se diferencian otra vez en CE. Aproximadamente a las 48 h se puede producir liberación por citólisis, o mediante un proceso de exocitosis o extrusión de la inclusión completa, que deja intacta la célula huésped. Las clamidias también pueden entrar en estado persistente después del tratamiento con ciertas citocinas, como el interferón γ, con antibióticos o tras la restricción de determinados nutrientes. Mientras las clamidias se encuentran en estado persistente se reduce su actividad metabólica. La capacidad para causar infección prolongada, con frecuencia subclínica, es una de las principales características de las clamidias.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las infecciones causadas por *C. pneumoniae* no se pueden diferenciar con facilidad de las producidas por otros patógenos respiratorios, especialmente *M. pneumoniae*. La neumonía se suele manifestar con el cuadro clásico de la

neumonía atípica (no bacteriana), que se caracteriza por síntomas generales leves o moderados entre los que se encuentran fiebre, malestar, cefalea, tos y a menudo faringitis. Se ha descrito neumonía grave con derrame pleural y empiema, al igual que infecciones respiratorias más leves que se manifiestan de forma parecida a la tos ferina.

*C. pneumoniae* puede actuar como un desencadenante infeccioso del asma y causar exacerbaciones pulmonares en pacientes con fibrosis quística y producir el síndrome torácico agudo en pacientes con enfermedad drepacocítica. Este microorganismo se ha aislado en aspirados del oído medio de niños con otitis media aguda, la mayoría de las veces como coinfección con otras bacterias. Se ha documentado infección respiratoria asintomática en el 2-5% de los adultos y los niños, y muchos de esos cuadros persisten durante al menos 1 año.

## DIAGNÓSTICO

No es posible diferenciar entre *C. pneumoniae* y otras causas de neumonía atípica con los datos clínicos. La auscultación revela estertores y, con frecuencia, sibilancias. El aspecto de la radiografía de tórax suele descubrir afectación más intensa de lo sugerido por la situación clínica del paciente y, en ocasiones, demuestra la presencia de alteración difusa o infiltrados lobares con pequeños derrames pleurales. El recuento de leucocitos puede estar aumentado, con desviación izquierda, pero en general de modo poco notable.

El diagnóstico específico de infección por *C. pneumoniae* se ha basado en el aislamiento del microorganismo en el cultivo tisular. Este microorganismo crece mejor en células HL y HEp-2 tratadas con cicloheximida. La muestra óptima para el cultivo es la de nasofaringe posterior, que se recoge con torundas montadas en soportes de alambre, del mismo tipo que los empleados para *C. trachomatis*. El microorganismo puede aislarse en esputo, exudado faríngeo, líquido de lavado broncoalveolar y líquido pleural, pero pocos laboratorios realizan esos cultivos por las dificultades técnicas que conllevan. Un análisis de amplificación de ácidos nucleicos multiplex (Film Array, Biofire Diagnostics, Salt Lake City, UT) recibió la aprobación de la Food and Drug Administration estadounidense en 2012 para la detección de 17 virus y algunos patógenos típicos de neumonía, como *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae* y *Bordetella pertussis*. El sistema Film Array combina la extracción de ácidos nucleicos, la reacción en cadena de la polimerasa encajada, detección y análisis de datos.

El diagnóstico serológico se puede obtener mediante pruebas de microinmunofluorescencia (MIF) o de fijación del complemento (FC). Esta última técnica es específica de género y se usa también para el diagnóstico del linfogranuloma venéreo (v. cap. 253.4) y la psitacosis (v. cap. 254). Su sensibilidad es variable en pacientes hospitalizados con infección por *C. pneumoniae* y en niños. Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) han propuesto modificaciones en los criterios serológicos para el diagnóstico. Aunque la MIF se ha considerado la única prueba serológica aceptable en la actualidad, se han propuesto criterios significativamente más estrictos. La infección aguda, con la prueba MIF, se ha definido como un aumento de cuatro veces en el título de inmunoglobulina (Ig) G o como un título de IgM de al menos 16; se ha desaconsejado el empleo de un solo título elevado de IgG. Se consideró que un título de IgG de 16 o mayor indicaba exposición pasada, pero ni los títulos aumentados de IgA ni ninguno de los demás marcadores serológicos se consideraron indicadores válidos de infección persistente o crónica. Como este diagnóstico serológico exige sueros pareados, es siempre un diagnóstico retrospectivo. Los CDC no recomendaron el uso de inmunoanálisis enzimáticos para detectar anticuerpos contra *C. pneumoniae*, debido a la correlación inconsistente entre sus resultados y los de los cultivos. En estudios sobre la infección por *C. pneumoniae* en niños con neumonía y asma se demuestra que más del 50% de los pacientes pediátricos con infección documentada mediante cultivo no tienen anticuerpos detectables con MIF.

## TRATAMIENTO

Siguen siendo inciertas la dosis y la duración óptimas del tratamiento antimicrobiano para la infección por *C. pneumoniae*. En la mayoría de los estudios sobre tratamiento se ha utilizado solo la serología para el diagnóstico, por lo que no se puede evaluar la eficacia microbiológica. En algunos pacientes se requiere un tratamiento prolongado durante al menos 2 semanas, puesto que se han descrito recrudescencias de los síntomas y positividad persistente

de los cultivos después de 2 semanas con eritromicina y de 30 días con tetraciclina o doxiciclina.

Las tetraciclinas, los macrólidos (eritromicina, azitromicina y claritromicina) y las quinolonas muestran actividad *in vitro*. Al igual que *C. psittaci*, *C. pneumoniae* es resistente a las sulfamidas. Los resultados de estudios sobre el tratamiento han demostrado que la eritromicina (40 mg/kg/día divididos en dos tomas v.o. durante 10 días), la claritromicina (15 mg/kg/día divididos en dos tomas v.o. durante 10 días) y la azitromicina (10 mg/kg v.o. el día 1, seguidos por 5 mg/kg/día v.o. los días 2-5) son eficaces para la erradicación de *C. pneumoniae* en la nasofaringe de los niños con neumonía en alrededor del 80% de los casos.

### PRONÓSTICO

La respuesta clínica al tratamiento antibiótico varía. Es frecuente que la tos persista durante varias semanas después de este.

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

## Capítulo 253

# Chlamydia trachomatis

Margaret R. Hammerschlag

*Chlamydia trachomatis* se subdivide en dos biovariedades: linfogranuloma venéreo (LGV) y tracoma, que es el patógeno etiológico de enfermedades oculogenitales humanas distintas del LGV. Aunque las cepas de ambas biovariedades tienen una homología del ADN casi completa, difieren en las características de crecimiento y la virulencia para el cultivo tisular y para los animales. En los países desarrollados, *C. trachomatis* es la enfermedad de transmisión sexual más prevalente; causa uretritis en los hombres, cervicitis y salpingitis en las mujeres, y conjuntivitis y neumonía en los lactantes.

### 253.1 Tracoma

Margaret R. Hammerschlag

El tracoma es la causa prevenible de ceguera más importante en el mundo. Principalmente es producido por los serotipos A, B, Ba y C de *C. trachomatis*. La enfermedad tiene carácter endémico en Oriente Medio y el sudeste de Asia, y entre los indios navajos del sudoeste de Estados Unidos. En las áreas con tracoma endémico, como Egipto, la infección genital por clamidias está causada por los serotipos responsables de enfermedad oculogenital: D, E, F, G, H, I, J y K. La enfermedad se contagia de un ojo a otro. Las moscas son vectores comunes.

El tracoma comienza como una **conjuntivitis folicular** de aparición típica en la niñez temprana. Los folículos curan y conducen a cicatrización conjuntival, que puede causar entropión, con giro hacia dentro del párpado, de modo que las pestañas producen abrasiones en la córnea. La ulceración corneal secundaria al traumatismo constante provoca cicatrices y ceguera. La sobreinfección bacteriana puede contribuir también a las cicatrices. La ceguera se produce tras años de enfermedad activa.

El tracoma se puede diagnosticar por la clínica. La Organización Mundial de la Salud (OMS) sugiere basar el diagnóstico de tracoma en al menos dos de cuatro criterios: folículos linfoides en las conjuntivas tarsales superiores, cicatrización conjuntival típica, *pannus* vascular y folículos en el limbo corneal. El diagnóstico se confirma mediante técnicas de cultivo o de tinción para *C. trachomatis* realizadas durante la fase activa de la enfermedad. Las pruebas serológicas carecen de utilidad clínica debido a la duración larga de la enfermedad y la elevada seroprevalencia en las poblaciones endémicas.

La pobreza y la falta de saneamiento son factores importantes para la difusión del tracoma. Al mejorar las condiciones socioeconómicas, disminuye en gran medida la incidencia de la enfermedad. El tracoma endémico se maneja mediante la administración masiva de fármacos (AMF) con azitromicina en las comunidades afectadas. Las comunidades endémicas deben recibir AMF hasta que los signos clínicos de la enfermedad activa en niños de 1 a 9 años caigan por debajo del 5%. La AMF con una dosis única de azitromicina a todos los residentes de un poblado redujo drásticamente la prevalencia y la intensidad de la infección. Este efecto continuó durante 2 años tras el tratamiento, probablemente por interrupción de la transmisión ocular de *C. trachomatis*.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

### 253.2 Infecciones del aparato genital

Margaret R. Hammerschlag

#### EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que en Estados Unidos se producen cada año tres millones de casos nuevos de infección por clamidias transmitida sexualmente. *C. trachomatis* es una causa importante de epididimitis y produce un 23-55% de todos los cuadros de uretritis no gonocócica, aunque esta proporción ha

disminuido de forma gradual. Hasta el 50% de los hombres con gonorrea pueden sufrir coinfección por *C. trachomatis*. La prevalencia de cervicitis por clamidias en las mujeres sexualmente activas oscila entre el 2 y el 35%. Las tasas de infección entre las niñas entre 15 y 19 años de edad superan el 20% en muchas poblaciones urbanas y también pueden llegar al 15% en las suburbanas.

Los niños que han sufrido abusos sexuales pueden adquirir infección anogenital por *C. trachomatis*, por lo general asintomática. Sin embargo, puesto que las infecciones rectales y vaginales por *C. trachomatis* adquiridas durante el periodo perinatal pueden persistir hasta 3 años o más, la detección de *C. trachomatis* en la vagina o el recto de un niño pequeño no constituye prueba absoluta de abusos sexuales.

#### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La biovariante tracoma de *C. trachomatis* causa un espectro de enfermedad en adolescentes y adultos sexualmente activos. Hasta el 75% de las mujeres con *C. trachomatis* no presentan síntomas de infección. Este microorganismo puede causar uretritis (síndrome uretral agudo), epididimitis, cervicitis, salpingitis, proctitis y enfermedad inflamatoria pélvica. Los síntomas de las infecciones del aparato genital por clamidias son menos agudos que los de la gonorrea, con exudado por lo general mucoide en vez de purulento. La infección uretral asintomática es común en los hombres sexualmente activos. La autoinoculación desde el tracto genital hasta los ojos puede conducir a conjuntivitis de inclusión simultánea.

#### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de infección genital por clamidias se obtiene actualmente mediante la prueba de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT). Estas pruebas tienen una sensibilidad alta, quizás un 10-20% mayor que la del cultivo, y al mismo tiempo ofrecen especificidad elevada. Existen en el mercado seis NAAT aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense para la detección de *C. trachomatis*, incluyendo: reacción en cadena de la polimerasa (PCR; Amplicor Chlamydia test, Roche Molecular Diagnostics, Nutley, NJ); amplificación con desplazamiento de cadena (ProbeTec, BD Diagnostic Systems, Sparks, MD); amplificación mediada por transcripción (TMA; Amp CT, Histologic, San Diego, CA) y análisis GeneXpert CT/NG (Cepheid, Sunnyvale, CA). Las dos primeras son pruebas de amplificación del ADN y utilizan cebadores cuyas dianas son secuencias de genes en el plásmido criptogénico de *C. trachomatis*, presentes en cantidad aproximada de 10 copias en cada célula infectada. La TMA es una prueba de amplificación del ARN ribosomal. GeneXpert es una PCR cualitativa a demanda en tiempo real. Todas estas pruebas se encuentran también disponibles como métodos de amplificación conjunta para detección simultánea de *C. trachomatis* y de *Neisseria gonorrhoeae*.

Las NAAT comercializadas han sido aprobadas por la FDA para muestras obtenidas con torundas de cuello uterino y vaginales de niñas adolescentes y mujeres, torundas uretrales de hombres adolescentes y adultos, y orina de pacientes adolescentes y adultos de ambos性. El empleo de orina evita la necesidad de realizar una exploración ginecológica clínica y puede facilitar mucho la detección selectiva en ciertas poblaciones, en especial en adolescentes, aunque varios estudios han demostrado en la actualidad que las muestras endocervicais y las torundas vaginales son superiores a la orina en relación con las NAAT. Parece que las muestras vaginales recogidas por la propia paciente son tan fiables como las obtenidas por el personal sanitario.

Los datos sobre el uso de NAAT en muestras vaginales o de orina de niños son muy limitados e insuficientes para establecer recomendaciones. De acuerdo con los CDC, las NAAT se pueden usar como una alternativa al cultivo solo si se dispone de confirmación. Las pruebas confirmatorias deben consistir en una segunda NAAT aprobada por la FDA y dirigida a una secuencia génica distinta de la usada en la prueba inicial.

Se desconoce la etiología de la mayoría de los casos de uretritis no gonocócica no clamidiana, aunque *Ureaplasma urealyticum* y posiblemente *Mycoplasma genitalium* están implicados en hasta un tercio de los casos (v. cap. 251). Los individuos con infección rectal por una cepa LGV pueden llegar a desarrollar proctocolitis (v. cap. 253.4).

#### TRATAMIENTO

Los fármacos de primera línea recomendados por los CDC para tratar la infección genital no complicada por *C. trachomatis* en hombres y mujeres no embarazadas incluyen azitromicina (dosis única de 1 g v.o.) y doxiciclina (100 mg v.o. cada 12 h durante 7 días). Los regímenes alternativos comprenden eritromicina base (500 mg v.o. cada 6 h durante 7 días), etilsuccinato de eritromicina (800 mg v.o. cada 6 h durante 7 días), oflo-

xacino (300 mg v.o. cada 12 h durante 7 días) y levofloxacino (500 mg v.o. una vez al día durante 7 días). Podrían no tolerarse bien las dosis altas de eritromicina. La doxiciclina y las quinolonas están contraindicadas en mujeres embarazadas, y las quinolonas lo están en los individuos menores de 18 años de edad. Para las mujeres embarazadas se recomienda administrar azitromicina (1 g v.o. en dosis única) o amoxicilina (500 mg v.o. cada 8 h durante 7 días). Los regímenes alternativos en las mujeres embarazadas utilizan eritromicina base (250 mg v.o. cada 6 h durante 14 días) y etilsuccinato de eritromicina (800 mg v.o. cada 6 h durante 7 días o 400 mg v.o. cada 6 h durante 14 días).

El **tratamiento empírico** sin diagnóstico microbiológico solo se recomienda para pacientes con riesgo elevado de infección que probablemente no acudan a las visitas de seguimiento, lo que comprende a los adolescentes con varias parejas sexuales. Estos pacientes deben tratarse empíricamente contra *C. trachomatis* y la gonorrea.

Asimismo, se deben tratar las **parejas sexuales** de pacientes con uretritis no gonocócica si han tenido contacto sexual con el paciente durante los 60 días previos al comienzo de los síntomas. También debe recibir tratamiento la pareja sexual más reciente, aunque el último contacto sexual se haya producido más de 60 días antes de la aparición de los síntomas.

## COMPLICACIONES

Las complicaciones de las infecciones por clamidias genitales en mujeres son perihepatitis (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis) y salpingitis. Entre las mujeres con infección por clamidias sin tratar que presentan enfermedad inflamatoria pélvica, hasta el 40% sufren secuelas significativas, alrededor del 17% experimentan dolor pélvico crónico, el 17% pierden la fertilidad y el 9% tendrán un embarazo ectópico (tubárico). El riesgo de complicaciones, sobre todo de salpingitis, puede ser mayor en las chicas adolescentes que en las mujeres de más edad. Además, la salpingitis de las adolescentes conduce con más frecuencia a fibrosis tubárica, obstrucción subsiguiente, infertilidad secundaria y riesgo aumentado de embarazo ectópico. Alrededor del 50% de los recién nacidos hijos de embarazadas con infección no tratada por clamidias se contagian (v. cap. 253.3). El riesgo de adquirir una infección por VIH aumenta de tres a cinco veces en las mujeres con infección por *C. trachomatis*.

## PREVENCIÓN

Es esencial tratar a tiempo a los compañeros sexuales para disminuir el riesgo de infección repetida. Estos deben evaluarse y tratarse si han tenido relaciones sexuales durante los 60 días previos al comienzo de los síntomas en el paciente, y el compañero sexual más reciente debe recibir tratamiento, aunque el último contacto sexual se haya producido hace más de 60 días. Los pacientes y sus parejas sexuales se deben abstener de tener relaciones sexuales hasta 7 días después del tratamiento con una sola dosis de medicación o con un ciclo de 7 días.

Se recomienda someter a una exploración anual sistemática para detectar *C. trachomatis* a todas las adolescentes sexualmente activas, a todas las mujeres de 20-25 años de edad y a todas las mujeres mayores con factores de riesgo, como compañeros sexuales nuevos o diversos, o uso inconsistente de anticonceptivos de barrera. La evaluación del riesgo sexual podría aconsejar realizar exploraciones más frecuentes en algunas mujeres.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## 253.3 Conjuntivitis y neumonía en recién nacidos

Margaret R. Hammerschlag

### EPIDEMIOLOGÍA

El 5-30% de las embarazadas presentan infección genital por clamidias y el riesgo de transmisión al recién nacido durante el parto oscila alrededor del 50%. El lactante puede desarrollar infección en uno o más lugares, entre ellos conjuntivas, nasofaringe, recto y vagina. La transmisión es rara en caso de cesárea con membranas intactas. La introducción del cribado prenatal sistemático para detección y tratamiento de las mujeres embarazadas con infección por *C. trachomatis* ha tenido como consecuencia una importante reducción de la incidencia de infección neonatal por clamidias en Estados Unidos. Sin embargo, en aquellos países en los que no se realiza cribado prenatal, como en Holanda, *C. trachomatis* sigue siendo una causa impor-

tante de infección neonatal, responsable de más del 60% de las conjuntivitis neonatales.

### Conjuntivitis con cuerpos de inclusión

Aproximadamente el 30-50% de los lactantes hijos de madres con infección activa no tratada por clamidias desarrollan conjuntivitis clínica. Los síntomas suelen aparecer 5-14 días después del parto, o antes en caso de niños nacidos después de una rotura prolongada de las membranas. La presentación es muy variable y oscila desde inyección conjuntival leve, con exudado mucoso escaso, hasta conjuntivitis grave con exudado purulento copioso, quemosis y formación de seudomembranas. La conjuntiva puede ser muy friable y podría sangrar al tocarla con una torunda. La conjuntivitis por clamidias se debe diferenciar de la oftalmia gonocócica, que pone en peligro la visión. Por lo menos el 50% de los lactantes con conjuntivitis por clamidias presentan también infección nasofaringea.

### Neumonía

La neumonía por *C. trachomatis* afecta al 10-20% de los lactantes hijos de mujeres con infección por clamidias activa no tratada. Solo desarrollan neumonía alrededor del 25% de los lactantes con infección nasofaringea por clamidias. La neumonía por *C. trachomatis* tiene una presentación muy característica en la lactancia. Suele comenzar a los 1-3 meses de edad, muchas veces de forma insidiosa, con tos persistente y taquipnea, y sin fiebre. La auscultación revela estertores; las sibilancias son infrecuentes. La ausencia de fiebre y sibilancias ayuda a distinguir entre neumonía por *C. trachomatis* y por virus respiratorio sincitial. Un hallazgo de laboratorio distintivo es la presencia de eosinofilia periférica (más de 400 células/ $\mu\text{l}$ ). El signo más constante en la radiografía de tórax es la hiperinsuflación, acompañada de mínimos infiltrados intersticiales o alveolares.

### Infecciones en otras localizaciones

Los lactantes hijos de madres con infección por *C. trachomatis* pueden presentar infección del recto o la vagina. Aunque la infección de esos lugares parece ser totalmente asintomática, puede causar confusión cuando se identifica en una fecha posterior. Las infecciones rectales, vaginales y nasofaringeas adquiridas durante el periodo perinatal pueden persistir durante 3 años o más.

### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo se consigue mediante aislamiento de *C. trachomatis* en los cultivos de muestras obtenidas de la conjuntiva o de la nasofaringe. Se dispone de datos limitados sobre el uso de NAAT para el diagnóstico de infección por *C. trachomatis* en niños. Los resultados limitados sugieren que la PCR es equivalente al cultivo para la detección de *C. trachomatis* en la conjuntiva de los lactantes con conjuntivitis. Sin embargo, los NAAT no están actualmente aprobados por la FDA para su uso con muestras conjuntivales o nasofaringeas de lactantes. Los laboratorios pueden realizar la validación interna delineada en las guías de laboratorio de los CDC 2014 para *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae*.

### TRATAMIENTO

Los regímenes terapéuticos recomendados para tratar la conjuntivitis y la neumonía por *C. trachomatis* en lactantes son la eritromicina (base o etilsuccinato, 50 mg/kg/día v.o. divididos cada 6 h durante 14 días) y la azitromicina en suspensión (20 mg/kg/día una vez al día v.o. durante 3 días). El fundamento para usar el tratamiento oral contra la conjuntivitis es que el 50% o más de esos lactantes tienen infección nasofaringea simultánea o enfermedad de otros lugares, y se ha demostrado que el tratamiento tópico con gotas de sulfamida o pomada de eritromicina no es eficaz. La tasa de fracaso con eritromicina oral sigue siendo del 10-20%, y algunos lactantes requieren un segundo ciclo terapéutico. Las madres (y sus contactos sexuales) de lactantes con infección por *C. trachomatis* deben recibir tratamiento empírico para la infección genital. Se ha comunicado una asociación entre la administración de eritromicina oral y azitromicina y la aparición de estenosis pilórica hipertrófica infantil en lactantes menores de 6 semanas.

### PREVENCIÓN

La profilaxis antigenocócica neonatal con pomada tópica de eritromicina no parece prevenir la oftalmia por clamidias ni la colonización nasofaringea por *C. trachomatis* o la neumonía por clamidias. *El método más eficaz para controlar la infección perinatal por clamidias parece ser la detección selectiva y el tratamiento de las mujeres embarazadas.* En 2015, la Sociedad Canadiense de Pediatría recomendó que se dejase de hacer la profilaxis ocular neonatal

en Canadá y que se mejorara la detección prenatal de la clamidiosis. El programa fue implementado en 2016. En Estados Unidos, la implementación de la evaluación prenatal y el tratamiento de las mujeres embarazadas ha producido una gran disminución de las infecciones perinatales por clamidiosis. Los CDC recomiendan en la actualidad administrar azitromicina (1 g v.o. en dosis única) o amoxicilina (500 mg v.o. tres veces al día durante 7 días) como fármacos de primera línea para tratar la infección por *C. trachomatis* en mujeres embarazadas. La eritromicina base (250 mg v.o. cada 6 h durante 14 días) y el etilsuccinato de eritromicina (800 mg v.o. cada 6 h durante 7 días, o 400 mg v.o. cada 6 h durante 14 días) se recogen como regímenes alternativos. Entre las razones para que el tratamiento materno no consiga prevenir en ocasiones la infección infantil por clamidiosis se encuentran cumplimiento deficiente y reinfección procedente de un compañero sexual no tratado.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 253.4 Linfogranuloma venéreo

Margaret R. Hammerschlag

El LGV es una enfermedad sistémica transmitida sexualmente y causada por los serotipos L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> y L<sub>3</sub> de la biovariante LGV de *C. trachomatis*. A diferencia de las cepas de la biovariante tracoma, estas tienen predilección por el tejido linfoide. En Estados Unidos se han comunicado menos de 1.000 casos/año en adultos. Se ha observado un resurgimiento de LGV entre hombres homosexuales en Europa y en Estados Unidos. Muchos de estos hombres estaban también infectados por VIH y eran consumidores de drogas ilícitas, específicamente metanfetaminas. El único caso pediátrico que se ha publicado desde la aparición de grupos de casos nuevos asociados al VIH en 2003 ha sido el caso de un chico de 16 años que acudió con proctocolitis después de haber mantenido relaciones sexuales anales sin protección con un varón de 30 años al que había conocido por Internet. Esta historia se obtuvo después de que se comprobó que el chico era positivo para el VIH. El diagnóstico del LGV, sobre todo cuando se manifiesta con proctocolitis, se basa en un índice de sospecha alto que condicionaría una profundización sobre ciertos aspectos de la historia para solicitar las pruebas pertinentes. Puede que muchos pediatras y gastroenterólogos no estén familiarizados con esta entidad y es posible que no consideren esta posibilidad diagnóstica en la población pediátrica. El diagnóstico puede venir sugerido además por pruebas para *C. trachomatis*: frecuentemente mediante NAAT o mediante el cultivo del microorganismo si es posible. Las NAAT disponibles en la actualidad no distingúan el LGV de otras biovariantes de *C. trachomatis*. Las NAAT para *C. trachomatis* no están aprobadas por la FDA para la comprobación de muestras rectales, pero los laboratorios pueden realizar una validación interna como se recomienda en las guías de laboratorio de 2014 de los CDC de *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae*. Las NAAT han mostrado en muchos estudios clínicos un buen funcionamiento en las muestras rectales. La tipificación de la muestra de *C. trachomatis* se puede hacer por secuenciación a partir de la muestra de NAAT en muchos laboratorios estatales. El intento de asegurar la biovariante de *C. trachomatis* para confirmar el LGV tiene implicaciones terapéuticas, ya que LGV requiere ser tratado con un ciclo de doxiciclina durante 3 semanas; una dosis única de azitromicina no erradicará la infección.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La **primera fase** del LGV se caracteriza por aparición de la lesión primaria, una papulopústula indolora y, por lo general, transitoria, en los genitales. La **segunda fase** se caracteriza por linfadenitis femoral o inguinal, en general unilateral, con bubones dolorosos de tamaño progresivo. Los ganglios se pueden abrir y drenar, sobre todo en los hombres. En las mujeres, la linfa de la vulva drena hacia los ganglios retroperitoneales. Es frecuente que aparezcan fiebre, mialgias y cefaleas. La **tercera fase** es un síndrome genitoanorrectal, con fistulas rectovaginales, estenosis rectales y destrucción uretral. En hombres homosexuales, la localización rectal de la infección por LGV puede producir proctocolitis aguda grave que puede confundirse con enfermedad inflamatoria intestinal o tumor maligno.

### DIAGNÓSTICO

El LGV puede ser diagnosticado mediante pruebas serológicas, cultivo de *C. trachomatis* o pruebas moleculares para este patógeno a partir de una muestra aspirada de una baba. La mayor parte de los pacientes con LGV

tienen títulos de anticuerpos fijadores del complemento superiores a 1:16. El chancre blando y el virus herpes simple se pueden diferenciar clínicamente del LGV por la presencia simultánea de úlceras genitales dolorosas. La sifilis se distingue por las pruebas serológicas. Sin embargo, también es posible la coinfección.

### TRATAMIENTO

Se recomienda administrar doxiciclina (100 mg v.o. cada 12 h durante 21 días). Como alternativa se emplea eritromicina base (500 mg v.o. cada 6 h durante 21 días). También puede ser eficaz la azitromicina (1 g v.o. una vez a la semana durante 3 semanas), pero no se dispone de datos clínicos. Las parejas sexuales de los pacientes con LGV deben tratarse si han tenido contacto sexual con el paciente durante los 30 días previos al comienzo de los síntomas.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Capítulo 254

# Psitacosis (*Chlamydia psittaci*)

Stephan A. Kohlhoff  
y Margaret R. Hammerschlag

*Chlamydia psittaci*, el patógeno de la psitacosis (conocida también como **fiebre de los loros y ornitosis**), es principalmente un patógeno animal y solo rara vez causa enfermedad humana. En las aves, la infección por *C. psittaci* se conoce como *clamidirosis aviar*.

### ETIOLOGÍA

*C. psittaci* afecta tanto a aves psitacinas (p. ej., loros, periquitos, guacamayos, etc.) como a otras no psitacinas (patos, pavos); el rango de huéspedes conocidos abarca 130 especies de aves. El ciclo vital de *C. psittaci* es igual que el de *C. pneumoniae* (v. cap. 252). Las cepas de *C. psittaci* se han analizado de acuerdo con los patrones de patogenicidad, la morfología de las inclusiones en cultivo de tejido, el análisis de endonucleasa de restricción del ADN y los anticuerpos monoclonales, y los resultados indican la existencia de siete serovariiedades de aves. El organismo también se ha encontrado en animales domésticos no aviarios, incluyendo ganado vacuno, ovino, porcino, caprino y felino. *C. psittaci* no aviar rara vez ha causado enfermedad en humanos. Dos de estas, la de las psitacinas y la de los pavos, tienen una importancia fundamental en la población aviar de Estados Unidos. Cada una se asocia con determinadas preferencias de huésped y características de la enfermedad.

### EPIDEMIOLOGÍA

Entre 2005 y 2009 se comunicaron 66 casos de psitacosis en Estados Unidos. De ellos, el 85% estaban relacionados con exposición a aves, incluido un 70% por contacto con aves de jaula, usualmente psitacinas, como cacatúas, periquitos, loros y guacamayos. Entre las aves de jaula no psitacinas, la clamidirosis es más frecuente en pichones, palomas y estorninos. El grupo de individuos con mayor riesgo de contagio de psitacosis comprende criadores y propietarios de aves (43% de los casos), y empleados de pajerías (10%). Los casos descritos muy probablemente infravaloran el número de infecciones reales debido a una falta de conocimiento.

La inhalación de aerosoles con heces, polvo fecal y secreciones de animales infectados por *C. psittaci* representa la principal ruta de infección. *Las aves fuente permanecen asintomáticas o presentan anorexia, plumaje revuelto, letargo y deposiciones verdes acuosas*. Este trastorno es infrecuente en niños, debido en parte a que no suelen entrar en contacto con aves infectadas. Una actividad de alto riesgo es la limpieza de la jaula. Se han producido varias epidemias importantes de psitacosis en instalaciones de procesamiento de pavos; los trabajadores expuestos a las vísceras de esta ave experimentan el riesgo más alto de infección.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección humana por *C. psittaci* oscila desde clínicamente inaparente hasta grave, que provoca neumonía y afectación multiorgánica. El periodo de incubación medio es de 15 días, con un intervalo de 5-21 días después de la exposición. El comienzo de la enfermedad suele ser brusco, con fiebre, tos, cefalea y malestar general. La fiebre es elevada y muchas veces se asocia con escalofríos y sudoración. La cefalea puede ser tan intensa como para sugerir meningitis. La tos suele ser seca. En ocasiones se describen síntomas gastrointestinales. La auscultación puede revelar crepitantes. La radiografía de tórax suele ser anormal y se caracteriza por la presencia de infiltrados variables, acompañados en ocasiones de derrames pleurales. El recuento de leucocitos suele ser normal, pero en ocasiones puede haber un ligero aumento. Es frecuente que aumenten los niveles de aspartato aminotransferasa, fosfatasa alcalina y bilirrubina. Las complicaciones no pulmonares incluyen pericarditis, endocarditis y miocarditis. La mortalidad se produce en el 5% de los casos.

## DIAGNÓSTICO

La psitacosis puede ser difícil de diagnosticar por la presentación clínica variable. El antecedente de contacto con aves o con un caso activo puede ser un indicio importante, pero hasta el 20% de los pacientes con psitacosis no recuerda ninguno. Se ha sugerido, pero no demostrado, el contagio de persona a persona. Entre las demás infecciones que pueden causar neumonía con fiebre alta, cefalea inusualmente intensa y mialgia se encuentran las infecciones respiratorias bacterianas y víricas de rutina, así como las debidas a infección por *Coxiella burnetti* (fiebre Q), infección por *Mycoplasma pneumoniae* y *C. pneumoniae*, tularemia, tuberculosis, infecciones micóticas y legionelosis.

Se considera que un paciente padece un caso confirmado de psitacosis si la enfermedad clínica es compatible con psitacosis y el caso se confirma en el laboratorio mediante aislamiento de *C. psittaci* de secreciones respiratorias (p. ej., esputo, líquido pleural o tejidos) o de la sangre, o un aumento de al menos cuatro veces en el título de anticuerpos (inmunglobulina [Ig] G) frente a *C. psittaci* mediante fijación del complemento o microinmunofluorescencia (MIF) en una pareja de muestras de suero (de fase aguda y convaleciente) recogidas con un intervalo de por lo menos 2-4 semanas. Se considera un caso probable si la enfermedad clínica es compatible con psitacosis y existe uno de los dos resultados de laboratorio siguientes: serología compatible (p. ej., título de anticuerpos [IgM] mayor o igual a 32 en al menos una muestra de suero obtenida después del comienzo de los síntomas) o detección de ADN de *C. psittaci* en una muestra respiratoria (p. ej., esputo, líquido pleural, tejido) mediante amplificación de una diana específica mediante análisis de reacción en cadena de la polimerasa.

Aunque la microinmunofluorescencia tiene mayor especificidad para *C. psittaci* que la fijación del complemento, pueden producirse reacciones cruzadas con otras clamidias. Por tanto, deben analizarse al mismo tiempo muestras de suero de la fase aguda y de convalecencia en el mismo laboratorio. En los pacientes con enfermedad aguda los resultados de la microinmunofluorescencia pueden ser falsamente negativos. El tratamiento precoz de la psitacosis puede abolir la respuesta de anticuerpos.

Si bien *C. psittaci* crecerá en los mismos medios de cultivo usados para el aislamiento de *Chlamydia trachomatis*, muy pocos laboratorios hacen cultivos para *C. psittaci*, principalmente debido al riesgo biológico potencial. Se han diseñado análisis de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real para detectar a *C. psittaci* en muestras respiratorias. Estos análisis pueden distinguir a este patógeno de otras clamidias e identificar los diferentes genotipos de *C. psittaci*. Sin embargo, las pruebas basadas en reacción en cadena de la polimerasa no cuentan con la aprobación de la Food and Drug Administration estadounidense.

## TRATAMIENTO

Los fármacos recomendados para tratar la psitacosis son la doxiciclina (100 mg v.o. cada 12 h) o la tetraciclina (500 mg v.o. cada 6 h) durante al menos 10-14 días después de ceder la fiebre. El tratamiento inicial para los pacientes con enfermedad grave es el hidrato de doxiciclina (4,4 mg/kg/día divididos en dosis cada 12 h i.v.; máximo, 100 mg/dosis). La eritromicina (500 mg v.o. cuatro veces al día) y la azitromicina (10 mg/kg v.o. en el primer día, sin exceder 500 mg, seguidos de 5 mg/kg v.o. en los días 2-5, sin superar 250 mg) son fármacos alternativos si están contraindicadas las tetraciclinas (p. ej., niños menores de 8 años de edad y mujeres embarazadas), pero pueden ser menos eficaces. La remisión suele apreciarse antes de 48-72 h. La infección inicial no parece inducir inmunidad a largo plazo. La reinfección y la enfermedad clínica pueden aparecer dentro de los 2 primeros meses después del tratamiento.

## PRONÓSTICO

La tasa de mortalidad de la psitacosis es del 15-20% sin tratamiento, pero disminuye a menos del 1% con el tratamiento adecuado. En mujeres embarazadas se ha comunicado enfermedad grave, que conduce a fracaso respiratorio y muerte fetal.

## PREVENCIÓN

Se recomiendan varias medidas de control para prevenir la transmisión de *C. psittaci* desde las aves. Los aficionados a la cría de estas deben conocer el riesgo potencial. *C. psittaci* es sensible al calor y a la mayoría de los desinfectantes y detergentes, mientras que se muestra resistente a los ácidos y los álcalis. Los registros exactos de todas las transacciones relacionadas con aves facilitan la identificación de las fuentes de aves infectadas y las personas potencialmente expuestas. Las aves de adquisición reciente, incluidas las enviadas a concursos, exhibiciones y otros acontecimientos, deben permanecer aisladas durante 30-45 días y sometidas a pruebas o tratadas profilácticamente antes de agregarlas a un grupo de aves. Se debe tener cuidado para prevenir la transferencia de materia fecal, plumas, alimentos u otros materiales entre jaulas. Las aves con signos de clamidiosis (p. ej., exudado ocular o nasal, deposiciones verdes acuosas o pérdida de peso corporal) deben aislarse y no deben ser vendidas ni compradas. Sus manipuladores deben usar prendas protectoras y un gorro quirúrgico desecharable, así como un respirador con calificación de eficiencia N95 o superior (no una mascarilla quirúrgica), mientras manipulan las aves sospechosas o limpian sus jaulas. Las aves infectadas deben permanecer aisladas hasta recibir tratamiento completo, en general durante 45 días.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Sección 11

# Infecciones por rickettsias

## Capítulo 255

# Rickettsiosis del grupo de la fiebre manchada

J. Stephen Dumler y Megan E. Reller

Las especies de *Rickettsia* han sido divididas clásicamente en los grupos de la fiebre manchada y del tifus atendiendo a las reacciones serológicas y a la presencia o ausencia del gen de la proteína de la membrana externa (*ompA*). La secuenciación de al menos 45 genomas completos ha refinado estas diferencias. Sin embargo, sigue habiendo controversias acerca de la filogenia y ciertos datos sugieren que la diversidad y la patogenicidad son resultado de pérdidas génicas y de transferencias de genes laterales procedentes de otros procariotas o incluso de eucariotas, lo que oscurece aún más una clasificación taxonómica precisa. Una propuesta consiste en dividir las especies en los grupos de fiebre manchada y en el grupo *transicional* basándose en la relevancia genética; ambas incluyen especies patogénicas y otras que no se sabe si producen enfermedades en el ser humano (tabla 255.1). Cada vez se conoce más acerca de las bases moleculares por las que estas bacterias afectan al hombre, pero aún no se ha definido un sistema de clasificación alternativo basado en mecanismos patogénicos. La lista de patógenos y de patógenos potenciales en el grupo de la fiebre manchada se ha ampliado extraordinariamente en los últimos años. Entre ellos están los patógenos transmitidos por garrapatas como *Rickettsia rickettsii*, productor de la fiebre manchada de las Montañas Rocosas (FMMR); *R. conorii*, que produce la fiebre botonosa o fiebre exantemática mediterránea (FEM); *R. sibirica*, patógeno del tifus por garrapatas del norte de Asia; *R. japonica*, de la fiebre exantemática oriental; *R. honei*, patógeno de la fiebre exantemática de la isla de Flinders o tifus por

Tabla 255.1 Resumen de enfermedades por rickettsias en seres humanos, incluidos los géneros *Rickettsia*, *Orientia*, *Ehrlichia*, *Anaplasma*, *Neorickettsia* y *Coxiella*

GRUPO O PATÓGENO DE ENFERMEDAD	ARTRÓPODO VECTOR/ TRANSMISIÓN	HUÉSPEDES	DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA	CARACTERÍSTICAS DE PRESENTACIÓN*	ANOMALÍAS ANALÍTICAS FRECUENTES	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	TRATAMIENTO†
<b>GRUPO DE LA FIEBRE EXANTEMÁTICA</b>							
Fiebre manchada de las Montañas Rocosas	<i>Rickettsia rickettsii</i>	Picadura de garrapata: Perros Roedores	Hemisferio occidental	Fiebre, cefalea, exantema*, vómitos, diarrea, mialgias	AST, ALT ↓Na (ligeras) ↓Plaquetas ±Leucopenia Desviación izquierda	Inicialmente: IH, DFA, PCR Tras 1.ª semana: IFA	Doxiciclina Tetraciclina Cloranfenicol
Fiebre exantématica mediterránea (fiebre botonosa)	<i>R. sanguineus</i> (garrapata marrón del perro)	Picadura de garrapata: Perros Roedores	África, Mediterráneo, India, Oriente Medio	Escara indolora (mancha negra), con linfoadenopatía regional, fiebre, cerálea, exantema*, mialgias	AST, ALT ↓Na (ligeras) ↓Plaquetas ±Leucopenia Desviación izquierda	Inicialmente: IH, DFA, PCR Tras 1.ª semana: IFA	Doxiciclina Tetraciclina Cloranfenicol Azitromicina Clártromicina Fluoroquinolonas
Fiebre africana por picadura de garrapata	<i>Rickettsia africae</i>	Picadura de garrapata: ?	Ganado vacuno ¿Cabras?	África subsahariana, Caribe	Fiebre, escaras únicas o múltiples, linfoadenopatía regional, exantema* (puede ser vesicular) Escara (cuero cabelludo), linfoadenopatía dolorosa	PCR	Doxiciclina
Linfoadenopatía por picadura de garrapata (TIBOLA)	<i>Rickettsia slovaca</i> , <i>Rickettsia raoultii</i> , <i>Rickettsia sibirica mongolotimoniae</i>	Picadura de garrapata: Dermacentor	Europa	Europa	Escara, fiebre, cefalea, linfoadenopatía, malestar general	PCR	Doxiciclina
Necrosis y linfoadenopatía transmitida por Dermacentor (DEBONEL) <i>Rickettsia</i> sp., genotipo 364D	« <i>Rickettsia philippii</i> »	Dermacentor occidentalis (garrapata de la costa del Pacífico)	California	Escara, fiebre, cefalea, linfoadenopatía, malestar general	Sin importancia	PCR	Doxiciclina
Fiebre manchada transmitida por pulgas	<i>Rickettsia felis</i>	Picadura de pulga	Zarigüeyas Gatos Perros	Hemisferio Occidental, Europa	Fiebre, exantema*, cefalea	?	Inicialmente: PCR Tras 1.ª semana: IFA
<b>GRUPO TRANSICIONAL</b>							
Rickettsiosis pustulosa	<i>Rickettsia akari</i>	Picadura de garrapata	Ratones	Norteamérica, Rusia, Ucrania, Adriático, Corea, Sudáfrica Australia, Tasmania	Escara indolora, úlcera o pápula, linfoadenopatía regional dolorosa, fiebre, cefalea, exantema* (puede ser vesicular)	↓Leucocitos	Inicialmente: IH, DFA Tras 1.ª semana: IFA
Tifus de Queensland transmitido por garrapatas	<i>Rickettsia australis</i>	<i>Ixodes holocyclus</i> , <i>I. tasmani</i>	Bandicuts y roedores		Fiebre, escaras, cefalea, mialgias, linfoadenopatías	↓Leucocitos, ↓plaquetas	Inicialmente: PCR de la escara o torunda de la escara Tras 1.ª semana: IFA
<b>GRUPO DEL TIFUS</b>							
Tifus murino	<i>Rickettsia typhi</i>	Heces de pulga	Ratas Zarigüeyas	Todo el mundo	Fiebre, cefalea, exantema*, mialgias, vómitos, linfoadenopatía, hepatoesplenomegalia	AST, ALT ↓Na (ligeras) ↓Leucocitos ↓Plaquetas	Inicialmente: DFA Tras 1.ª semana: IFA
							Doxiciclina Cloranfenicol

Tifus epidémicos (por piojos) (forma rerudescente: enfermedad de Brill-Zinsser)	Rickettsia prowazekii	Heces de piojo	Humanos	Sudamérica, América Central, México, África, Asia, Europa	Fiebre, cefalea, dolor abdominal, exantema*, afectación del SNC	AST, ALT ↓Plaquetas	Inicialmente: ninguna Tras 1.ª semana: IgG/IgM, IFA	Doxiciclina Tetraciclina Cloranfenicol
Tifus de la ardilla voladora (silvestre)	Rickettsia prowazekii	¿Heces de piojo? ¿Heces o picadura de pulga?	Ardillas voladoras	Parte oriental de Estados Unidos	Igual que en el caso anterior (generalmente más leve)	AST, ALT ↓Plaquetas	Inicialmente: ninguna Tras 1.ª semana: IFA	Doxiciclina Tetraciclina Cloranfenicol
<b>TIFUS DE LOS MATORRALES</b> Tifus de los matarrales	Orientia tsutsugamushi	Picadura de niguá: Leptotrombiculidium	¿Roedores?	Sur de Asia, Japón, Indonesia, Corea, China, Rusia, Australia	Fiebre, exantema*, cefalea, escara indolora, hepatoesplenomegalia, síntomas gastrointestinales	↓Plaquetas AST, ALT	Inicialmente: ninguna Tras 1.ª semana: IFA	Doxiciclina Tetraciclina Cloranfenicol  En caso de resistencia a doxiciclina: rifampicina Azitromicina
<b>EHRLICHIOSIS Y ANAPLASMOSES</b>	Ehrlichia chaffeensis	Picadura de garrapata: Amblyomma americanum (garrapata «estrella» solitaria)	Ciervos Perros	Estados Unidos ¿Europa? ¿África? ¿Asia?	Fiebre, cefalea, malestar, migajas, exantema*, hepatoesplenomegalia*, hinchazón de manos/pies*	AST, ALT ↓Leucocitos ↓Plaquetas ↓NA (lígera)	Inicialmente: PCR Tras 1.ª semana: IFA	Doxiciclina Tetraciclina
Anaplasmosis granulocítica humana	Anaplasma phagocytophilum	Picadura de garrapata: espécies Ixodes Haemaphysalis longicornis	Roedores Ciervos Ruminantes	Estados Unidos, Europa, Asia	Fiebre, cefalea, malestar, migajas	AST, ALT ↓Leucocitos ↓RAN ↓Plaquetas	Inicialmente: PCR, frots de sangre Tras 1.ª semana: IFA	Doxiciclina Tetraciclina Rifampicina
Ehrlichiosis «ewingii»	Ehrlichia ewingii	Picadura de garrapata: Amblyomma americanum (garrapata «estrella» solitaria)	Perros Ciervos	Estados Unidos (centro-sur y sudeste)	Fiebre, cefalea, malestar, migajas	AST, ALT ↓Leucocitos ↓Plaquetas	Inicialmente: PCR Serología no disponible	Doxiciclina Tetraciclina
Infección por Ehrlichia muris euclairensis	Ehrlichia muris euclairensis	Ixodes scapularis?		Minnesota, Wisconsin	Fiebre, cefalea, malestar, migajas	AST, ALT ↓Leucocitos ↓Plaquetas	Inicialmente: PCR Serología específica no disponible	Doxiciclina
Neorickettsiosis «sennetsu»	Neorickettsia sennetsu	¿Ingestión de helmintos de peces? Ingestión de pescado fermentado	Pescado, trematodos	Japón Malasia, Laos	Fiebre, síntomas de «mononucleosis», linfadenopatía retroauricular cervical posterior	Linfocitosis atípica	Inicialmente: ninguna Tras 1.ª semana: IFA	Doxiciclina Tetraciclina
<b>FIEBRE Q</b>	Coxiella burnetii	Inhalación de aerosoles infectados: contacto con animales de paro, mataderos, queso y leche contaminados, ¿garrapatas?	Ganado vacuno Ovejas Cabras Gatos Conejos	Todo el mundo	Fiebre, cefalea, artralgias, migajas, síntomas gastrointestinales, tos, neumonía, exantema (niños)	AST, ALT Leucocitos ↓Plaquetas Infiltrado intersticial	Inicialmente: PCR Tras 1.ª semana: IFA	Doxiciclina Tetraciclina Fluoroquinolonas Trimetoprima-sulfametoazol

\*El exantema rara vez se halla en la presentación inicial, pero aparece durante la primera semana de la enfermedad.

†En negrita figura el tratamiento preferido.

‡Con frecuencia presente en niños, pero no en adultos.

ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; DFA, inmunofluorescencia directa; IFA, inmunofluorescencia indirecta; IgG, inmunoglobulina G; IgM, inmunoglobulina M; IH, inmunohistoquímica; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; RAN, recuento absoluto de neutrófilos; SNC, sistema nervioso central.

garrapatas de Tailandia; *R. africae*, que origina la fiebre africana por picadura de garrapata; *R. akari*, causante de la rickettsiosis pustulosa, transmitida por ácaros; *R. felis*, causa del tifus transmitido por la pulga del gato, y *R. australis*, del tifus de Queensland transmitido por garrapatas. Una propuesta ha creado la subespecie de *R. conorii*, que incluye la subespecie *conorii* (FEM clásica), la subespecie *indica* (tifus de la garrapata de India), la subespecie *caspia* (fiebre de Astrakhan) y la subespecie *israelensis* (fiebre exantemática israelí). El reconocimiento de *R. parkeri* y de «*R. philippii*» (*Rickettsia* 364D), causantes de la fiebre manchada leve en Norteamérica, y la asociación de una seroprevalencia alta del grupo de infecciones por *Rickettsia* de la fiebre exantemática en seres humanos donde las garrapatas *Amblyomma* contienen con frecuencia *R. amblyommatis*, sugieren que el amplio abanico de estos patógenos que pueden causar fiebre manchada está aún por discernir.

Las infecciones provocadas por otros miembros de este grupo de fiebres exantémicas y grupos transicionales son clínicamente similares a las de la FEM, con fiebre, erupción maculopapular y escara en el sitio de la picadura de la garrapata. La fiebre exantemática israelí generalmente tiene una evolución más grave, que incluye la muerte en niños. La fiebre africana por picadura de garrapatas es relativamente leve, puede incluir una erupción vesicular y generalmente se manifiesta con múltiples escaras. Se han identificado especies de rickettsias potencialmente patógenas, que incluyen *R. slovaca*, causante de la linfoadenopatía por picadura de garrapata o necrosis y linfoadenopatía transmitida por *Dermacentor*. *R. aeschlimannii*, *R. heilongjiangensis*, *R. helvetica*, *R. massiliae* y *R. raoultii* causan enfermedades de leves a moderadas en seres humanos, aunque se han descrito pocos casos. Afortunadamente, la inmensa mayoría de las infecciones responden bien al tratamiento con doxiciclina si se instaura pronto en el curso de la enfermedad; sin embargo, esto supone todo un reto.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## 255.1 Fiebre manchada de las Montañas Rocosas (*Rickettsia rickettsii*)

Megan E. Reller y J. Stephen Dumler

La fiebre manchada de las Montañas Rocosas (FMMR) es la rickettsiosis identificada con mayor frecuencia y la más grave en Estados Unidos. Es también la enfermedad vehiculada por vectores más común en este país, después de la enfermedad de Lyme. Aunque considerada infrecuente, la FMMR está infradiagnosticada e infranotificada. La FMMR debe tenerse en cuenta durante el diagnóstico diferencial de fiebre, cefalea y exantema en

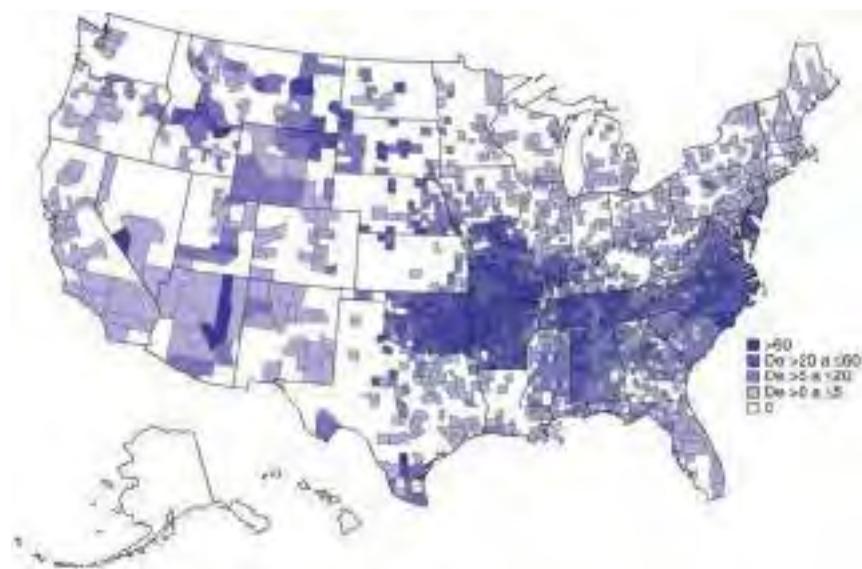
los meses de verano, especialmente tras picaduras de garrapatas. Dado que los retrasos en el tratamiento se acompañan de un curso fulminante de la enfermedad y la muerte, los pacientes en los que se sospeche clínicamente la enfermedad deben ser tratados con prontitud.

### ETIOLOGÍA

La FMMR está causada por la infección sistémica de las células endoteliales por parte de la bacteria parásita intracelular obligada *R. rickettsii*.

### EPIDEMIOLOGÍA

El término **fiebre manchada de las Montañas Rocosas** es histórico, porque el agente fue descubierto en la Bitterroot Range de las Montañas Rocosas de Montana. Son pocos los casos notificados en la actualidad en esta región. Se han notificado algunos en Estados Unidos continentales (excepto Vermont y Maine), región suroccidental de Canadá, México, América Central y América del Sur, pero no fuera del hemisferio occidental. En 2010, los criterios para la declaración de fiebre manchada de las Montañas Rocosas de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) cambiaron a **rickettsiosis del grupo de la fiebre exantemática**, ya que la serología a menudo no distingue a *R. rickettsii* de la infección por otra *Rickettsia* del grupo de las fiebres exantémicas. Además, algunos casos se definen como probables mediante inmunoanálisis enzimático. De este modo, en 2012 se declararon 2.802 casos confirmados y probables de rickettsiosis de fiebre exantemática en el Morbidity and Mortality Weekly Reports Summary of Notifiable Diseases. A diferencia de los años previos, la mayoría de los casos se notificaron en estados de la zona suroeste y central, y sobre todo en Misuri, Oklahoma y Arkansas; también se notificó un gran número de casos en Carolina del Norte, Tennessee, Virginia, Nueva Jersey, Georgia, Alabama y Arizona (fig. 255.1). La incidencia de la FMMR ha sido cíclica a intervalos de 25-35 años, pero ha aumentado generalmente en las últimas décadas; la cifra media de casos notificados cada año a los CDC ha aumentado de forma mantenida (515 durante 1993-1998, 946 durante 1999-2004, 2.068 durante 2005-2010 y 3.692 durante 2011-2016), de los cuales aproximadamente el 14% se producen en menores de 19 años. Los hábitats favorables para las garrapatas, como las zonas boscosas, los pastizales costeros y las marismas, son los que más se relacionan con la aparición de la enfermedad y, en el sudeste de Estados Unidos y México, las áreas umbrosas donde se congregan perros y adquieren garrapatas infectadas son los lugares donde los niños presentan un mayor riesgo de infección. Está bien documentada la existencia de focos de riesgo de infección intensa en zonas rurales y urbanas, más recientemente en México. El agrupamiento de casos en familias refleja probablemente unas exposiciones ambientales compartidas. En Estados Unidos, el 90% de los casos se producen entre abril y septiembre, los meses de mayor actividad de humanos en el exterior. La mayor incidencia por



**Fig. 255.1** Tasa de incidencia notificada\* de rickettsiosis por fiebre manchada†, por condado, en Estados Unidos, 2000-2013. \*Según se informa a través de la vigilancia nacional, por cada 1.000.000 de personas al año. Los casos se comunican por condado de residencia, que no siempre es el lugar donde se contrajo la infección. †Incluye la fiebre manchada de las Montañas Rocosas (FMMR) y otras rickettsiosis del grupo de la fiebre manchada. En 2010, el nombre de la categoría de notificación cambió de FMMR a rickettsiosis por fiebre manchada. (De Biggs HM, Behravesh CB, Bradley KK, et al: Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever and other spotted fever group rickettsioses, ehrlichioses, and anaplasmosis—United States, MMWR Recomm Rep 65:1-44, 2016, Fig. 1.)

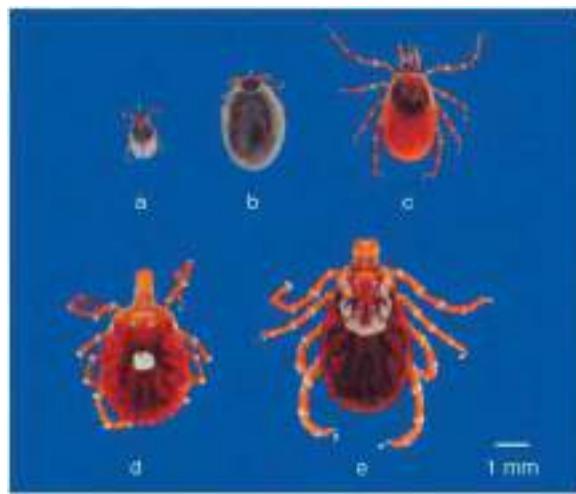
edades la ostentan los niños mayores de 10 años, y los niños sobrepasan en número a las niñas. Sin embargo, la tasa más alta de mortalidad por FMMR se observa en los menores de 10 años.

## TRANSMISIÓN

Las garrapatas son los huéspedes, los reservorios y los vectores naturales de *R. rickettsii*. Se infectan de forma natural mediante transmisión transovárica (paso del microorganismo desde la garrapata infectada a su progenie). Las garrapatas portadoras de rickettsias son sustancialmente menos fecundas que las garrapatas no infectadas; por tanto, la transmisión horizontal, por adquisición de las rickettsias al alimentarse de sangre de animales con rickettsemia, como pequeños mamíferos o perros, contribuye sustancialmente al mantenimiento de infecciones rickettsiósicas en las garrapatas. Las garrapatas no infectadas que se alimentan con garrapatas infectadas se infectan con facilidad, incluso si se alimentan en un huésped inmune, y también es probable que contribuyan a la transmisión y al mantenimiento natural. Las garrapatas transmiten el patógeno a los mamíferos (incluidos los humanos) por la saliva infectada mientras se alimentan. El patógeno *R. rickettsii* en las garrapatas se vuelve virulento después de la exposición a la sangre o con un aumento de temperatura; por ello, cuanto más tiempo se encuentra adherida la garrapata al huésped, más aumenta el riesgo de transmisión. Las principales garrapatas huéspedes de *R. rickettsii* son *Dermacentor variabilis* (garrapata americana del perro), en la región oriental de Estados Unidos y Canadá; *Dermacentor andersoni* (garrapata del bosque), en la región occidental de Estados Unidos y Canadá; *Rhipicephalus sanguineus* (garrapata marrón común del perro), en México y en el sudeste de Estados Unidos, y *Amblyomma cajennense* y *Amblyomma aureolatum* en América Central y América del Sur (fig. 255.2).

Los perros también pueden ser reservorio de *R. rickettsii*, e incluso pueden desarrollar ellos mismos FMMR, y poner en contacto las garrapatas infectadas con los seres humanos. Los estudios serológicos sugieren que muchos pacientes con FMMR probablemente contrajeron la infección a partir de las garrapatas de su propio perro.

Los seres humanos pueden infectarse al intentar retirar una garrapata adherida, porque los líquidos o las heces de la garrapata (con *R. rickettsii*) pueden penetrar en la herida abierta en el sitio de la picadura o a través de las conjuntivas al tocar los ojos con los dedos contaminados. La inhalación de rickettsias aerosolizadas ha producido infecciones graves y muertes en personal de laboratorio, lo que pone de manifiesto otro mecanismo de infección.



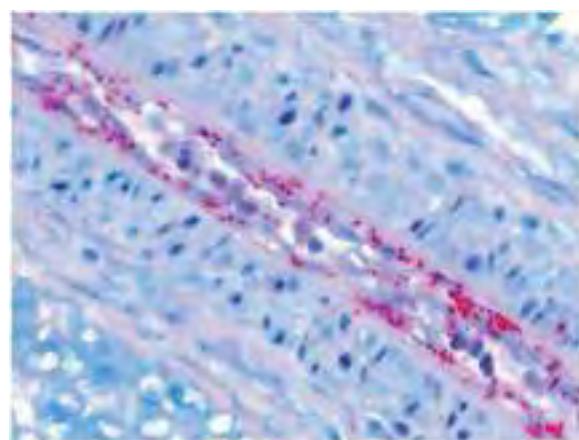
**Fig. 255.2** Garrapatas vectores de los patógenos productores de rickettsiosis humanas. Ninfa no adherida (A), ninfa ingurgitada de sangre (B) y hembra adulta (C) de *Ixodes scapularis* (la garrapata del ciervo), vector de *Anaplasma phagocytophilum*, y del patógeno parecido a *Ehrlichia muris* (EMLA), patógenos causales de la anaplasmosis granulocítica humana y la ehrlichiosis EMLA, respectivamente. Hembra adulta (D) de *Amblyomma americanum* (garrapata de la «estrella solitaria»), vector de *Ehrlichia chaffeensis* y *Ehrlichia ewingii*, productores de la ehrlichiosis monocítica humana y de la ehrlichiosis «ewingii», respectivamente. Hembra adulta (E) de *Dermacentor variabilis* (garrapata americana del perro), vector de *Rickettsia rickettsii*, patógeno causal de la fiebre manchada de las Montañas Rocosas.

## ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

La infección sistémica es más evidente en la piel (exantema), pero casi todos los órganos y tejidos están afectados. Tras la inoculación en la dermis por la saliva de la garrapata, las proteínas de la superficie externa de la *Rickettsia* se unen a las proteínas de la superficie celular del endotelio vascular dando comienzo a un proceso de cambios citoesqueléticos y endocitosis. A continuación, la disolución de las membranas endosomales mediada por la fosfolipasa de la rickettsia permite que escape al citoplasma. Los miembros del grupo de las fiebres exantemáticas provocan la polimerización activa de la actina nuclear en un polo para poder desplazarse e invadir con facilidad a las células vecinas, a pesar de un daño inicial mínimo en las células del huésped. Las rickettsias proliferan y lesionan las células del huésped mediante alteraciones peroxidativas de la membrana, la activación de proteasas o la actividad mantenida de las fosfolipasas. Es probable que algunos aspectos de la infección intracelular estén mediados por efectores proteicos de la rickettsia vertidos en el interior de la célula huésped por un sistema de secreción bacteriano.

El correlato histológico del exantema macular o maculopapular inicial es la presencia de infiltrados perivasculares de células linfoides e histiocíticas con edema, pero sin daño endotelial significativo. La proliferación de las rickettsias en el interior del citoplasma de la célula endotelial provoca una vasculitis linfohistiocítica o leucocitoclástica de pequeñas vérulas y capilares, lo que permite la extravasación de eritrocitos intravasculares a la dermis que se manifiesta en forma de erupción petequial (fig. 255.3). Este proceso conduce a la larga a derrames microvasculares, hipoperfusión tisular y posiblemente lesión orgánica final por isquemia. De modo infrecuente, la inflamación lleva a la formación de trombos no oclusivos; muy raramente los vasos pequeños y grandes se obstruyen por completo por trombos, lo que lleva a infarto tisular o a necrosis hemorrágica. La neumonitis intersticial y el derrame vascular pulmonar pueden provocar edema pulmonar no cardiogénico, y la meningoencefalitis puede llegar a producir un edema cerebral notable y herniación.

La presencia del patógeno infeccioso inicia una cascada inflamatoria, incluyendo la liberación de citocinas y quimiocinas, como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), la interleucina 1 $\beta$ , el interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) y linfocitos T normales expresados y secretados, activados de forma regulada (RANTES). La infección de las células endoteliales por *R. rickettsii* induce la expresión superficial de la E-selectina y una actividad procoagulante, seguida de reclutamiento por quimiocinas de linfocitos, macrófagos y, ocasionalmente, neutrófilos. Se sospecha que la inflamación local y la respuesta inmunitaria contribuyen a la lesión vascular característica de la rickettsiosis; sin embargo, los beneficios de la inflamación y la inmunidad son mayores. El bloqueo de la acción del TNF- $\alpha$  y el IFN- $\gamma$  en modelos animales disminuye la supervivencia e incrementa la morbilidad, probablemente por intermediarios de oxígeno reactivos, por la expresión de óxido nítrico y por el secuestro de triptófano de las rickettsias, condicionando su muerte en el interior celular. El contacto directo de las células endoteliales infectadas con linfocitos T CD8 y células citolíticas naturales productoras de IFN- $\gamma$ , acompañado de anticuerpos contra rickettsia, ayuda a controlar la infección. La cronología



**Fig. 255.3** Tinción inmunohistoquímica que muestra *Rickettsia* (rojo) en una infección de células endoteliales de un vaso sanguíneo. (De Biggs HM, Behravesh CB, Bradley KK, et al: Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever and other spotted fever group rickettsioses, ehrlichioses, and anaplasmosis—United States, MMWR Recomm Rep 65:1–44, 2016, Fig. 20.)

y el equilibrio entre los aumentos de la permeabilidad vascular mediada por las rickettsias y los beneficios de la inducción de la inmunidad innata y adaptativa probablemente sean determinantes fundamentales de la gravedad y de las consecuencias.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El periodo de incubación de la FMMR en niños varía entre 2 y 14 días, con una mediana de 7 días. En el 49% de los casos, los pacientes o los padres señalan el antecedente de extracción de una garrapata adherida, aunque el lugar de mordedura de la garrapata es por lo general inapreciable. Otros importantes datos epidemiológicos son la estancia en un área endémica o haber realizado una visita a una de ellas, los juegos y excursiones en áreas boscosas (especialmente durante la estación típica del año), enfermedad similar en otras personas de su entorno más cercano y un estrecho contacto con un perro. En los pacientes que acuden en busca de cuidados médicos, el cuadro es al principio inespecífico, y la mayoría de los pacientes no se diagnostican durante su primera visita al médico de atención primaria. Las manifestaciones suelen consistir (más del 50%) en fiebre, exantema (afectando frecuentemente a palmas y a plantas), náuseas y vómitos, y cefalea, y con menos frecuencia (menos del 50%) en mialgias, dolor abdominal, diarrea, quemosis, alteración del estado mental, adenopatías y edema periférico. El dolor espontáneo y a la palpación en los músculos de la pantorrilla es particularmente frecuente en los niños.

La típica **tríada clínica de fiebre, cefalea y exantema** se observa en el 58% de los pacientes, y el exantema que afecta a palmas y a plantas que aparece después del tercer día está asociado con un riesgo significativamente más elevado de muerte en niños mexicanos. La fiebre y la cefalea persisten si no se trata el cuadro. La fiebre puede sobrepasar los 40 °C y mantenerse permanentemente elevada o con bruscas fluctuaciones. La cefalea es muy intensa, sin remisiones y con escasa respuesta a los analgésicos.

El exantema suele aparecer solo después de 1-2 días de enfermedad, y aproximadamente el 3-5% de los niños nunca desarrollan una erupción que es reconocida. Inicialmente se observan discretas máculas o maculopápulas (pálidas, rosadas o rojizas, que palidecen a la presión) en extremidades, de forma característica, incluyendo tobillos, muñecas y piernas (fig. 255.4). En el 65% de los pacientes el exantema se extiende entonces rápidamente por todo el cuerpo, incluyendo plantas y palmas. Tras varios días, la erupción se hace más petequial o hemorrágica, a veces con púrpura palpable.

En la enfermedad grave, las petequias pueden evolucionar a equimosis y llegar a necrosarse (fig. 255.5). Es infrecuente la obstrucción vascular grave secundaria a la vasculitis rickettsial y la trombosis, pero puede condicionar la aparición de gangrena de los dedos, los lóbulos auriculares, el escroto, la nariz o una extremidad entera.

La infección del **sistema nervioso central** suele manifestarse como cambios del estado mental (33%) o en forma de fotofobia (18%), crisis comiciales (17%) o meningismo (16%). Además, los pacientes pueden manifestar ataxia, coma o hipoacusia. Los parámetros del líquido cefalorraquídeo (LCR) son habitualmente normales, pero un tercio de los

pacientes pueden mostrar pleocitosis (menos de 10-300 células/μl) mononuclear o, con menos frecuencia, con dominio neutrófilico. Algunos (20%) pueden tener proteínas elevadas (menos de 200 mg/dl) en el LCR; la hipoglucorraquia es poco frecuente. Los estudios de neuroimagen revelan a menudo solo sutiles anomalías. Sin embargo, en pacientes con enfermedad avanzada y signos neurológicos puede observarse una apariencia única, aunque no específica, en «cielo estrellado» en la resonancia magnética cerebral que refleja la misma vasculitis sistémica observada con las lesiones cutáneas.

## Otras

La enfermedad pulmonar aparece con más frecuencia en los adultos que en los niños. Sin embargo, en el 33% de los niños examinados se diagnostica un infiltrado o una neumonía en la radiografía de tórax. En estos casos, el cuadro se manifiesta clínicamente con estertores pulmonares, infiltrados y edema pulmonar no cardiogénico. También se pueden observar otros signos como fusión conjuntival, edema periorbitario, edema del dorso de pies y manos y hepatoesplenomegalia. En casos graves pueden aparecer miocarditis, insuficiencia renal aguda e insuficiencia vascular.

Las personas con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) tienen mayor riesgo de FMMR fulminante, definida como infección por *R. rickettsii* que lleva a la muerte en 5 días. La evolución clínica de la FMMR fulminante se caracteriza por coagulopatía intensa y trombosis extensa, que lleva a insuficiencia renal, hepática o respiratoria. Los signos clínicos asociados a un aumento del riesgo de muerte son alteración del estado mental, ingreso en una unidad de cuidados intensivos, necesidad de apoyo inotrópico, coma y necesidad de fluidoterapia de reposición rápida.

Ocasionalmente, la infección de los vasos con rickettsias parece ser un proceso local, como apendicitis o colecistitis. Una evaluación a fondo del paciente revela habitualmente signos de un proceso sistémico y se pueden evitar intervenciones quirúrgicas innecesarias.

## PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Los resultados anómalos de las pruebas de laboratorio son frecuentes, pero inespecíficos. La trombocitopenia aparece en el 60% y el recuento de leucocitos es en su mayoría normal, con leucocitosis en el 24% y leucopenia en el 9%. Otras anomalías son una fórmula leucocitaria con desviación izquierda, anemia (33%), hiponatremia (menos de 135 mEq/ml en el 52%) y cifras elevadas de transaminasas séricas (50%).

## DIAGNÓSTICO

El retraso en el diagnóstico y tratamiento de la infección por rickettsias se asocia con cuadros graves y mortales. Como no se dispone de una prueba diagnóstica fiable para la confirmación de FMMR en su fase aguda, la decisión inicial para comenzar el tratamiento debe basarse en la sospecha clínica de enfermedad con características epidemiológicas y de laboratorio compatibles. El diagnóstico de FMMR debe tenerse en cuenta en pacientes que acuden de primavera a otoño con un proceso febril agudo acompañado de cefalea y mialgia, especialmente tras la exposición a garrapatas, estancia



**Fig. 255.4** Exantema maculopapular con petequias centrales asociado a fiebre manchada de las Montañas Rocosas. (De Biggs HM, Behravesh CB, Bradley KK, et al: *Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever and other spotted fever group rickettsioses, ehrlichioses, and anaplasmosis—United States*, MMWR Recomm Rep 65:1-44, 2016, Fig. 21.)



**Fig. 255.5** Etapa tardía de un exantema purpúrico petequial que afecta a la planta del pie en un paciente con fiebre manchada de las Montañas Rocosas. (De Biggs HM, Behravesh CB, Bradley KK, et al: *Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever and other spotted fever group rickettsioses, ehrlichioses, and anaplasmosis—United States*, MMWR Recomm Rep 65:1-44, 2016, Fig. 22.)

en bosques o áreas rurales infestadas por garrapatas, o contacto con perros. Los antecedentes de exposición a garrapatas y la aparición de exantema, especialmente en palmas o plantas, junto con hallazgos de laboratorio como un recuento leucocitario normal o bajo con una acusada desviación izquierda, recuento plaquetario relativamente bajo o decreciente y una baja concentración sérica de sodio, son pistas valiosas que apoyan el diagnóstico de FMMR. En pacientes sin exantema o de piel oscura, en los que es difícil apreciarlo, el diagnóstico puede ser especialmente difícil o retrasarse. La mitad de las muertes en la infancia tiene lugar durante los primeros 9 días tras el inicio de la sintomatología. Por tanto, ante un paciente con sospecha clínica de la enfermedad, el tratamiento no debe retrasarse a la espera de los resultados definitivos de laboratorio. Además, una pronta respuesta al tratamiento precoz sirve de ayuda para el diagnóstico.

Si existe exantema, puede diagnosticarse una rickettsiosis angiotrópica, incluso en el primer o segundo día del cuadro infeccioso, con biopsia de una lesión petequial y la demostración inmunohistológica o inmunofluorescente del antígeno específico de la rickettsia en el endotelio. Aunque muy específica, la sensibilidad de este método es probablemente del 70% como mucho. Además, puede verse influido de modo adverso por tratamientos antimicrobianos previos, selección subóptima de lesiones cutáneas para biopsia o porque la cantidad de tejido sea insuficiente debido a que la lesión está muy localizada. También se pueden evaluar muestras de sangre o de tejidos para detectar ácidos nucleicos de *R. rickettsii* mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en los CDC y en laboratorios de referencia o de la sanidad pública seleccionados; sin embargo, la PCR en sangre es menos sensible que en muestras tisulares y presenta una sensibilidad similar a las pruebas inmunohistológicas, probablemente porque la rickettsemia es generalmente muy baja (menos de 6 rickettsias/ml). Debido a que las escaras son raras en FMMR, el raspado de las escaras o los hisopos de piel no son especímenes útiles para la detección de rickettsemia por PCR.

El diagnóstico definitivo suele obtenerse por serología, que es retrospectiva, porque no se observa un aumento en el título hasta después de la primera semana de la enfermedad. El patrón de referencia para el diagnóstico de la FMMR es un aumento de cuatro veces en el título de anticuerpos inmunoglobulina (Ig) G por inmunofluorescencia indirecta, en sueros pareados recogidos durante la fase aguda y la fase de convalecencia (después de 2-4 semanas), o demostración de seroconversión con un título de convalecencia mínimo superior al valor de corte positivo (p. ej., 128). Un título único no es sensible (los pacientes pueden morir antes de la seroconversión) ni específico (un título alto puede representar una infección previa). A pesar del papel histórico de las pruebas de IgM, su papel en el diagnóstico precoz ha sido recientemente motivo de debate y no puede aconsejarse. Con los métodos serológicos actuales, no puede distinguirse fiablemente la FMMR de otras infecciones por rickettsias del grupo de la fiebre manchada. También se producen reacciones cruzadas con las del grupo del tifus, pero los títulos pueden ser menores en este grupo. No se observan reacciones cruzadas en las infecciones por *Ehrlichia* o *Anaplasma*. Actualmente, los métodos serológicos ELISA solo pueden proporcionar pruebas «probables» en lugar de pruebas confirmadas de infección. No debe emplearse la reacción de Weil-Felix debido a su sensibilidad y su especificidad bajas. La FMMR y el grupo de las fiebres exantemáticas son de declaración obligatoria en Estados Unidos.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Otras infecciones por rickettsias se confunden fácilmente con la FMMR, especialmente todas las formas de ehrlichiosis humana y el tifus murino, así como el novedoso grupo de las fiebres exantemáticas secundarias a infecciones por *R. parkeri* o «*R. philippi* str. 364D». La FMMR puede imitar también una variedad de enfermedades por otros patógenos, como meningococcemia y exantema por enterovirus. Los hemocultivos negativos pueden excluir la meningococcemia. La PCR puede diferenciar los enterovirus de *R. rickettsii* en pacientes con meningitis aséptica y provocar pleocitosis en el LCR. Otras enfermedades incluidas en ocasiones en el diagnóstico diferencial son la fiebre tifoidea, la sífilis secundaria, la enfermedad de Lyme, la leptospirosis, la fiebre por mordedura de rata, la escarlatina, el síndrome de shock tóxico, la fiebre reumática, la rubeola, la infección por parvovirus, la enfermedad de Kawasaki, la púrpura trombocitopenica idiopática, la púrpura trombocitopenica trombótica, la púrpura de Henoch-Schönlein, el síndrome hemolítico-urémico, la meningitis aséptica, los trastornos gastrointestinales agudos, el abdomen agudo, la hepatitis, la mononucleosis infecciosa, los síndromes hemofagocíticos y de activación macrofágica, el dengue y las reacciones a fármacos.

## TRATAMIENTO

Los tratamientos que han probado su eficacia frente a la FMMR son las tetraciclinas y el cloranfenicol. El tratamiento de elección ante sospecha

de FMMR en un enfermo de cualquier edad, incluidos niños pequeños de menos de 8 años, es la doxiciclina (4 mg/kg/día divididos cada 12 h v.o. o i.v.; máximo, 200 mg/día). La tetraciclina (25-50 mg/kg/día v.o. divididos cada 6 h; máximo, 2 g/día) es una alternativa. El cloranfenicol (50-100 mg/kg/día i.v. divididos cada 6 h; máximo, 4 g/día) debe reservarse para los enfermos alérgicos a la doxiciclina y para las mujeres gestantes, porque se ha demostrado que el cloranfenicol es un factor de riesgo independiente de aumento de mortalidad en comparación con la tetraciclina. Si se utiliza, debe monitorizarse el cloranfenicol para mantener unas concentraciones séricas de 10-30 µg/ml. El cloranfenicol es preferible para las mujeres embarazadas por los potenciales efectos adversos de la doxiciclina sobre los dientes y los huesos en desarrollo del feto y por su mayor riesgo de producción de toxicidad hepática materna. La FMMR es una enfermedad potencialmente mortal en la que es obligatorio instaurar un tratamiento con prontitud, y múltiples estudios recientes demuestran que el riesgo de discromía dental es insignificante en niños menores de 8 años tratados con doxiciclina. El cloranfenicol rara vez se ha asociado con anemia aplásica y ya no está disponible como preparación oral en Estados Unidos. Un beneficio adicional de la doxiciclina sobre el cloranfenicol es su eficacia frente a la infección potencial concomitante por *Ehrlichia* o *Anaplasma*. No se deben emplear sulfamidas porque se asocian con una mayor morbilidad y mortalidad con la FMMR. Otros antibióticos, incluidas las penicilinas, las cefalosporinas y los aminoglucósidos, no son eficaces. No se ha evaluado el empleo de antimicrobianos alternativos, como las fluoroquinolonas y los macrólidos (azitromicina y claritromicina).

El tratamiento debe mantenerse durante un mínimo de 5-7 días, hasta 3 días después de que haya desaparecido la fiebre. Los pacientes tratados suelen tener una defervescencia en 48 h, de modo que el periodo de tratamiento dura habitualmente menos de 10 días.

## TRATAMIENTO DE SOPORTE

La mayoría de las infecciones remiten rápidamente con un tratamiento antimicrobiano apropiado y no requieren hospitalización u otro tratamiento de soporte. De los pacientes hospitalizados, el 36% precisan cuidados intensivos. Es necesaria una especial atención al estado hemodinámico de los niños con enfermedad grave, debido a que los edemas pulmonar o cerebral iatrogénicos se pueden facilitar por las lesiones microvasculares difusas preexistentes en los pulmones, las meninges y el cerebro. Algunos autores aconsejan el empleo juicioso de corticoides en la meningoencefalitis, aunque aún no se han realizado ensayos clínicos controlados.

## COMPLICACIONES

Las complicaciones de la FMMR son el edema pulmonar no cardiogénico por derrames microvasculares pulmonares, el edema cerebral por meningocefalitis y el daño multiorgánico (hepatitis, pancreatitis, colecistitis, necrosis epidérmica y gangrena) mediado en parte por la vasculitis rickettsial y/o por los efectos acumulados de la hipoperfusión y la isquemia (insuficiencia renal aguda). Las secuelas neurológicas a largo plazo son más frecuentes en pacientes que han permanecido hospitalizados durante 2 semanas o más, y comprenden trastornos del habla y de la deglución, encefalopatía global, disfunciones cerebelosa, vestibular y motora, hipoacusia y ceguera cortical. Las secuelas neurológicas más frecuentes en los niños que sobreviven a cuadros graves de la enfermedad son discapacidades del aprendizaje y problemas de comportamiento.

## PRONÓSTICO

El retraso en el diagnóstico y el tratamiento son factores que se asocian significativamente a la enfermedad grave o a la muerte. Antes de la llegada de tratamientos antimicrobianos eficaces frente a la FMMR, la tasa de mortalidad era del 10% en niños y del 30% en adultos. La tasa de mortalidad global disminuyó hasta un mínimo histórico (0,3-0,4%) durante el periodo 2003-2012. Sin embargo, varios expertos atribuyen esta disminución a la detección y notificación de otras formas emergentes menos virulentas de rickettsiosis del grupo de las fiebres manchadas que no pueden diferenciarse fácilmente de la FMMR utilizando las pruebas serológicas actuales. La tasa global de mortalidad en niños de 5-9 años fue del 2,4%, y en Texas se documentó una tasa de mortalidad del 8,5% entre 1986 y 1996, y del 11,8% en Arizona entre 1999 y 2007, y actualmente se han documentado tasas elevadas del 30-40% en brotes en México. El diagnóstico serológico por sí solo subestima la verdadera letalidad de la FMMR, porque los enfermos pueden morir antes de 14 días (antes desarrollar una respuesta serológica). A pesar de la disponibilidad de fármacos eficaces, se siguen produciendo muertes, lo que sugiere la necesidad de una vigilancia clínica que permita sospechar el diagnóstico y establecer un umbral suficientemente bajo como para instaurar un tratamiento precoz de tipo empírico. Incluso con la administración de antimicrobianos apropiados,

el retraso en el tratamiento puede dar lugar a lesiones vasculares y orgánicas irreversibles, secuelas a largo plazo o causar la muerte. El tratamiento precoz en casos no complicados conduce generalmente a una rápida remisión de la fiebre en 1-3 días y la recuperación en 7-10 días. Puede observarse una respuesta más lenta si se retrasa la instauración del tratamiento. En los enfermos que sobreviven a pesar de no ser tratados, la fiebre remite en 2-3 semanas.

## PREVENCIÓN

No existen vacunas. Como mejor se previene la FMMR es evitando o tratando la infestación por garrapatas en los perros, evitando áreas donde estas residen, usando repelentes de insectos que contengan DEET (diethyltoluamida) o nuevas alternativas (<https://www.epa.gov/insect-repellents/find-repellent-right-you>), llevando ropa protectora y examinando a conciencia a los niños que hayan estado jugando en el bosque o en el prado en busca de garrapatas. La recuperación de esta enfermedad deja una sólida inmunidad de por vida.

La rápida y completa extracción de las garrapatas adheridas ayuda a reducir el riesgo de transmisión, ya que las rickettsias de las garrapatas necesitan ser activadas antes de volverse virulentas, lo que requiere, al menos, de horas a días de exposición al calor corporal o a la sangre. En contra de la creencia popular, la aplicación de vaselina, isopropil alcohol al 70%, esmalte de uñas o una cerilla encendida no es eficaz para extraer las garrapatas de personas o animales. Estas pueden extraerse con seguridad agarrando sus piezas bucales con unas pinzas y tirando de ellas de forma lenta, pero mantenida, sin giros, para poder extraer la garrapata entera, incluida la boca. Acto seguido, debe desinfectarse el sitio de la picadura. No se debe estrujar a la garrapata ni aplastarla, ya que sus fluidos pueden ser infecciosos. La garrapata extraída debe ser empapada en alcohol o arrojarse al inodoro y, a continuación, hay que proceder a lavarse las manos para evitar la inoculación accidental en las conjuntivas, membranas mucosas o brechas en la piel. No deben administrarse tratamientos antimicrobianos profilácticos debido a que las tetraciclinas y el cloranfenicol solo son bacteriostáticos para las rickettsias; sin embargo, las pruebas para respaldar esta posición son exigüas.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## 255.2 Fiebre exantemática mediterránea o fiebre botonosa (*Rickettsia conorii*)

Megan E. Reller y J. Stephen Dumler

La FEM o fiebre botonosa está causada por *R. conorii* y sus subespecies relacionadas. Se denomina también, tifus de Kenia por garrapatas, tifus de la India por garrapatas, fiebre exantemática israelí y fiebre de Astrakhan. Se trata de una rickettsiosis angiotrópica de moderada gravedad en los adultos, pero comparativamente más leve en los niños, con linfoadenopatías más frecuentes. A menudo, la FEM está asociada a la presencia inicial de escara en el sitio de la picadura de la garrapata. Pequeñas diferencias en la presentación clínica podrían ser secundarias a la diversidad genética de distintas subespecies de rickettsias.

## ETIOLOGÍA

La FEM está causada por la infección sistémica de las células endoteliales por parte de la bacteria intracelular obligada *R. conorii*. Existen especies similares de distribución mundial, como *R. sibirica*, *R. heilongjiangensis* y *R. mongolotimonae* en Rusia, China, Mongolia y Pakistán; *R. australis* y *R. honei* en Australia; *R. japonica* en Japón; *R. africae* en Sudáfrica, y *R. parkeri* y «*R. philippii* str. 364D» en América (v. tabla 255.1). El análisis de antígenos y las secuencias de ADN relacionadas muestran que todas se relacionan estrechamente con un amplio clado genético que incluye especies de *Rickettsia* del grupo de las fiebres manchadas o exantemáticas como *R. rickettsii*, la causa de la FMMR.

## EPIDEMIOLOGÍA

*R. conorii* se distribuye a lo largo de una extensa región que comprende India, Pakistán, Rusia, Ucrania, Georgia, Israel, Marruecos, sur de Europa, Etiopía, Kenia y Sudáfrica. Los casos notificados de FEM en el sur de Europa han aumentado de forma mantenida desde 1980, y la seroprevalencia es del 11-26% en algunas áreas. El pico en los casos notificados se da en julio y agosto en la cuenca mediterránea; en otras regiones tiene lugar durante los meses cálidos, cuando las garrapatas están activas.

## TRANSMISIÓN

La transmisión tiene lugar tras la picadura de la garrapata marrón del perro, *R. sanguineus*, o por otros géneros de *Rickettsia* spp., como *Dermacentor*, *Haemaphysalis*, *Amblyomma*, *Hyalomma* e *Ixodes*. El agrupamiento de casos humanos de fiebre botonosa, garrapatas infectadas y perros infectados implica al perro como vehículo potencial de la transmisión.

## ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

La patología subyacente en la FEM es prácticamente idéntica a la de la FMMR, exceptuando que a menudo se identifican escaras en el sitio primario de la picadura de la garrapata, en donde se produce la inoculación de las rickettsias. La histopatología de la lesión resultante por picadura de garrapata incluye necrosis de los tejidos dérmico y epidérmico, que se acompaña de una costra superficial; una dermis densamente infiltrada por linfocitos, histiocitos y neutrófilos, dispersos entre capilares y vénulas dañados. Las tinciones immunohistoquímicas confirman que las lesiones contienen células endoteliales infectadas por rickettsias y potencialmente otras células como macrófagos. La necrosis es resultado de la vasculitis mediada directamente por las rickettsias y de la extensa inflamación local resultante. Las rickettsias liberadas en este sitio se encuentran con un acceso fácil al sistema linfático y a la sangre venosa, lo que provoca una diseminación que causa enfermedad sistémica.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Los hallazgos típicos son fiebre (37-100%), un exantema maculopapular que aparece a los 3-5 días del inicio de la fiebre (94-100%), hepatosplenomegalia (20-83%), mialgias y artralgias (10-42%),cefalea (8-63%), náuseas, vómitos o diarrea (5-28%) y linfoadenopatía (52-54%). El 60-90% de los pacientes presentan una **escara indolora**, la **mancha negra** (*tache noire*), en el sitio inicial de la picadura de la garrapata, a menudo en el cuero cabelludo y con linfoadenopatía regional (50-60%) (fig. 255.6). La infección puede ser grave, con signos similares a los de la FMMR, aunque la morbilidad y la mortalidad en niños son menos frecuentes que en adultos. Los hallazgos pueden ser crisis convulsivas, lesiones cutáneas purpúricas, meningitis y déficit neurológico, dificultad respiratoria y/o insuficiencia renal aguda y trombocitopenia grave. Aunque la tasa de mortalidad puede llegar al 10% en los adultos y las infecciones graves aparecen en cerca del 9% de los niños, los fallecimientos pediátricos son infrecuentes. Igual que en la FMMR, existe una forma especialmente grave en pacientes con déficit de G6PD y en pacientes con otras enfermedades subyacentes, como hepatopatía alcohólica o diabetes mellitus.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de laboratorio de la FEM y de las rickettsiosis relacionadas con el grupo de la fiebre manchada se hace de igual forma que el de la FMMR. Los casos pueden confirmarse por la detección inmunohistológica o inmunofluorescente, o la demostración o la amplificación de ácidos nucleicos de rickettsias en biopsias cutáneas, el cultivo tisular en *shell vial* con centrifugación o la demostración de seroconversión o de un aumento de cuatro veces en el título de anticuerpos séricos frente a las rickettsias del grupo de la fiebre manchada entre los sueros agudo y de convalecencia. Los anticuerpos frente a los antígenos del grupo de la fiebre manchada reaccionan de modo cruzado, de modo que la FMMR o las rickettsiosis relacionadas con el grupo de la fiebre manchada en Estados Unidos o la FEM en Europa, África y Asia no pueden distinguirse por estos métodos. Cuando las escaras están presentes, la biopsia de la escara con

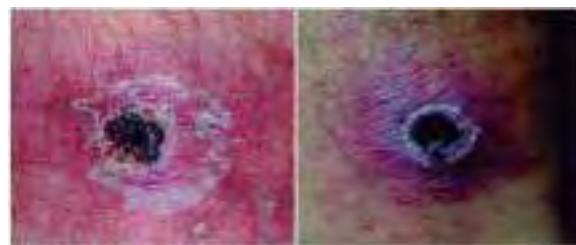


Fig. 255.6 Varias escaras asociadas con la rickettsiosis por *Rickettsia parkeri*. (De Biggs HM, Behravesh CB, Bradley KK, et al: Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever and other spotted fever group rickettsioses, ehrlichioses, and anaplasmosis—United States, MMWR Recomm Rep 65:1-44, 2016, Fig. 24.)

la presentación del tejido o un hisopo de la base para la PCR proporciona una sensibilidad considerablemente mayor que la PCR en la sangre y se recomienda, si está disponible. No se debe suspender el tratamiento mientras se esperan los resultados de las pruebas de diagnóstico.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial incluye afecciones asociadas también con escaras solitarias como el carbunclo, el ectima bacteriano, la picadura de araña reclusa parda, la fiebre por mordedura de rata (producida por *Spirillum minus*) y otras rickettsiosis, como la rickettsiosis pustulosa, la fiebre africana por picadura de garrapata, rickettsiosis por *R. parkeri* o *R. philippi* str. 364D, o el tifus de los matorrales. *R. africae*, del grupo de la fiebre manchada, causa el tifus por garrapata africana, enfermedad más leve que la FEM que con frecuencia se asocia con escaras múltiples y, en ocasiones, con un exantema vesiculoso. El tifus por garrapata africana puede contraerse en el norte de África, en donde también existe FEM, y es una infección adquirida con frecuencia por personas que viajan al África subsahariana para realizar safaris en zonas boscosas o de sabana con hierba alta. La rickettsiosis por *R. parkeri* y *R. philippi* str. 364D son infecciones emergentes en América del Norte y del Sur y en los estados occidentales de Estados Unidos, respectivamente. Ambas se presentan a menudo con una escara y otras manifestaciones clínicas más leves similares a las observadas en la fiebre por mordedura de garrapata africana.

### TRATAMIENTO Y CUIDADOS DE SOPORTE

La FEM se trata eficazmente con tetraciclina, doxiciclina, cloranfenicol, ciprofloxacino, ofloxacino, levofloxacino, azitromicina o claritromicina en los adultos. En los niños, el tratamiento de elección es la doxiciclina (4 mg/kg/día divididos cada 12 h v.o. o i.v.; máximo, 200 mg/día). La tetraciclina y el cloranfenicol son alternativas, como para la FMMR. También se utilizan la azitromicina (10 mg/kg/día v.o. una vez al día durante 3 días), la azitromicina (10 mg/kg/día una vez al día) y la claritromicina (15 mg/kg/día v.o. divididos en dos dosis durante 7 días). Aún no se han establecido regímenes de quinolonas específicos para niños, aunque en artículos recientes se sugiere que la utilización de quinolonas se asocia a una mayor gravedad de la enfermedad en comparación con la doxiciclina. Puede precisarse la aplicación de cuidados intensivos.

### COMPLICACIONES

Las complicaciones de la FEM son similares a las de la FMMR. La letalidad global es menor del 2%, pero la mortalidad es rara en niños. Se han observado infecciones especialmente graves en pacientes con enfermedades subyacentes, como el déficit de G6PD y la diabetes mellitus.

### PREVENCIÓN

La FEM se transmite a través de picaduras de garrapatas, por lo que su prevención es idéntica a la de la FMMR. Actualmente no existen vacunas.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 255.3 Rickettsiosis pustulosa (*Rickettsia akari*) y fiebre manchada transmitida por pulgas

Megan E. Reller y J. Stephen Dumler

La rickettsiosis pustulosa está causada por *R. akari*, especie de *Rickettsia* del grupo transicional que se transmite por el ácaro del ratón *Allodermanyssus sanguineus*. El ratón huésped de este ácaro está distribuido mundialmente, en poblaciones de Estados Unidos, Europa y Asia. Los estudios seroepidemiológicos sugieren una alta prevalencia de esta infección en ambientes urbanos. La enfermedad es generalmente leve y se diagnostica con escasa frecuencia. A diferencia de la mayoría de las rickettsiosis del grupo de las fiebres exantemáticas, el macrófago es una célula diana importante para *R. akari*.

La rickettsiosis pustulosa es bien conocida por producir una erupción variceliforme. De hecho, este exantema se manifiesta al principio como una erupción típica, macular o maculopapular, similar a las observadas en otras rickettsiosis angiotrópicas, y en ocasiones se observa con otras rickettsiosis como la fiebre por mordedura de garrapata africana. Los casos pediátricos son infrecuentes. El paciente acude generalmente con fiebre, cefalea y escalofríos. Hasta en un 90% de los casos existe una lesión papular o ulcerosa

indolora en el sitio inicial de la inoculación, que puede estar asociada a linfoadenopatía regional dolorosa a la palpación. En algunos pacientes, el exantema maculopapular, distribuido a lo largo del tronco, la cabeza y las extremidades, puede llegar a ser vesicular. Por lo general, la infección remite espontáneamente y no requiere tratamiento. No obstante, un ciclo corto de doxiciclina acelera la resolución y, en ocasiones, se utiliza en pacientes de más de 8 años de edad y en niños pequeños con enfermedad relativamente grave. Son raras las complicaciones o la muerte; sin embargo, se han descrito ejemplos claros de enfermedad grave en niños como los observados en la FMMR.

La fiebre manchada transmitida por pulgas, producida por *Rickettsia felis*, a menudo se considera dentro del grupo de tifus debido a la transmisión por pulgas. Sin embargo, los estudios filogenéticos la sitúan cerca de la fiebre manchada del género *Rickettsia* o dentro del grupo «transitorio». De manera similar, un agente relacionado con la pulga del gato, *R. asembonensis*, fue aislado de las pulgas del gato y ha sido identificado en muestras ambientales en amplias regiones geográficas. Desde el descubrimiento de *R. felis* en un paciente febril de Texas mediante el uso de métodos de amplificación molecular y su posterior aislamiento de las pulgas de los gatos infectados, las pruebas serológicas moleculares y de reacción cruzada han pretendido identificar infecciones humanas a nivel mundial, algunas de ellas con altas tasas de prevalencia. Todavía no se han realizado aislamientos clínicos en humanos infectados, y muchos pacientes identificados por métodos moleculares carecen de respuestas serológicas o incluso de signos clínicos. Su identificación entre los mosquitos y en relación con la malaria confunde aún más su papel como patógeno humano. Hasta que se resuelvan muchos de los discrepantes hallazgos observados con *R. felis*, su papel como agente infeccioso importante en los seres humanos sigue sin conocerse.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Capítulo 256

# Tifus de los matorrales (*Orientia tsutsugamushi*)

Megan E. Reller y J. Stephen Dumler

El tifus de los matorrales es una causa importante de enfermedad febril aguda en la parte meridional y oriental de Asia y en el Pacífico y podría estar emergiendo en el Medio Oriente y América del Sur. El patógeno causal es diferente de las especies de *Rickettsia*, aunque está relacionado con ellas. La infección es transmitida por las picaduras de garrapatas (fase larvaria) e implica muchas cepas con diversidad antigenica de *Orientia tsutsugamushi*, lo que dificulta el desarrollo de una vacuna.

### ETIOLOGÍA

El patógeno causal del tifus de los matorrales, o fiebre tsutsugamushi, es *O. tsutsugamushi*, diferente a otras rickettsias del grupo de las fiebres exantemáticas (v. tabla 255.1 en cap. 255). *O. tsutsugamushi* carece tanto de lipopolisacáridos como de peptidoglicanos en su pared celular. Al igual que otras rickettsias angiotrópicas, *O. tsutsugamushi* infecta las células endoteliales y provoca vasculitis, la característica clinicopatológica más sobresaliente de la enfermedad. Sin embargo, este organismo infecta también a los miocitos cardíacos y a los macrófagos. Una nueva especie, *Orientia chuto*, se aisló de un paciente en Oriente Medio, y pruebas definitivas de infección basadas en la serología o la amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de los genes de *O. tsutsugamushi* a partir de sangre en fase aguda sugieren un abanico más amplio de tifus de los matorrales y de infecciones relacionadas.

### EPIDEMIOLOGÍA

Cada año se producen más de un millón de infecciones, y se estima que más de mil millones de personas se encuentran en situación de riesgo. El tifus de los matorrales tiene lugar predominantemente en Asia, incluyendo las regiones comprendidas en el triángulo que delimitan Corea, Pakistán y el norte de Australia. Fuera de estas regiones tropicales y subtropicales, la enfermedad se extiende a Japón, la región rusa de Prymorsky (en el extremo oriental de este país), Tayikistán, Nepal y la región no tropical de China,

incluyendo el Tíbet. Se han comunicado casos importados en Estados Unidos y otras partes del mundo. El tifus de los matorrales endémico ha estado confinado históricamente a Asia, Oceanía y al triángulo de tsutsugamushi; sin embargo, *Orientia* puede estar distribuida de forma más extendida, con casos confirmados en Sudamérica y casos posibles en África. La mayoría de las infecciones infantiles se adquieren en áreas rurales. En Tailandia, el tifus de los matorrales origina el 1-8% de los procesos febriles agudos de origen desconocido. La infección se produce con más frecuencia durante los meses lluviosos, habitualmente de junio a noviembre. Son más los casos notificados en niños que en niñas.

## TRANSMISIÓN

*O. tsutsugamushi* se transmite a través de la picadura de la larva de un ácaro trombiculido (*Leptotrombidium*), que actúa como vector y reservorio. La transmisión transovárica vertical (paso del organismo desde las garrapatas infectadas a su progenie) es el mecanismo más importante para su mantenimiento en la naturaleza. Como solo los estadios larvarios se alimentan de sangre, no se ha probado el papel que podría desempeñar la posible transmisión horizontal desde roedores huéspedes infectados a ácaros no infectados, aunque existe la posibilidad de transmisión entre larvas que estén alimentándose simultáneamente. Se reconocen múltiples serotipos de *O. tsutsugamushi* y algunos comparten reactividad antigenica cruzada; sin embargo, no estimulan ningún tipo de inmunidad cruzada protectora.

## ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

La patogenia del tifus de los matorrales es poco clara. El proceso podría estar estimulado por la infección diseminada de las células del endotelio vascular, que se corresponde con la distribución de la vasculitis y la inflamación perivascular observadas en los exámenes histopatológicos. En las series de autopsia, el resultado principal de las lesiones vasculares es la hemorragia. Sin embargo, es muy probable que la lesión vascular iniciada por la infección rickettsial sea sostenida por una inflamación de mediación inmunitaria que en conjunto produce una fuga vascular significativa. El resultado neto es un compromiso vascular crítico, con el consiguiente daño orgánico final, a menudo evidente en cerebro y pulmones, como sucede en otras rickettsiosis angiotrópicas.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En los niños, el tifus de los matorrales puede ser leve o grave y puede afectar prácticamente a cada sistema de órganos. Antes de acudir al médico, la mayoría de los enfermos han tenido fiebre durante 9-11 días (rango: 1-30 días). En el 23-93% de los enfermos con tifus de los matorrales se observa linfoadenopatía regional o generalizada, hepatomegalia en cerca de dos tercios y esplenomegalia en alrededor de un tercio de los niños. Al comienzo de la enfermedad se producen síntomas gastrointestinales, como dolor abdominal, vómitos y diarrea, en hasta un 40% de los niños. En el 7-68% de los casos se observa una **escara indolora aislada** con un ribete eritematoso en el punto de mordedura de la nigua y en menos de la mitad se presenta exantema maculopapular; ambos pueden estar ausentes. Se ha descrito linfohistiocitosis hemofagocítica. La mayoría de las veces, las cifras de leucocitos y plaquetas se encuentran dentro de los rangos normales, aunque en entre un cuarto y un tercio de los niños se observa trombopenia, y cerca del 40% muestran leucocitosis. Las manifestaciones clínicas a menudo responden drásticamente al tratamiento apropiado. Se han descrito resultados adversos en fetos y recién nacidos de madres infectadas, como resultado de la transmisión vertical.

## DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A causa de la posibilidad de complicaciones graves, el diagnóstico y la decisión de iniciar el tratamiento deben basarse en la sospecha clínica, confirmada por pruebas serológicas frente a *O. tsutsugamushi* como la inmunofluorescencia indirecta (IFA). La IFA tiene una sensibilidad de más del 90% en pacientes que presentan fiebre durante 11 días o más, pero su interpretación varía con la prevalencia de la infección en las regiones endémicas. Aunque las rickettsias pueden aislarse en cultivos tisulares, la PCR no parece ser muy sensible, y no todos los laboratorios disponen de estos métodos diagnósticos. El diagnóstico diferencial incluye diversos procesos febriles de origen desconocido, fiebre entérica, fiebre tifoidea, dengue hemorrágico, otras rickettsiosis, tularemia, carbunclo, dengue, leptospirosis, paludismo y mononucleosis infecciosa.

## TRATAMIENTO Y CUIDADOS DE SOPORTE

El régimen terapéutico recomendado frente al tifus de los matorrales es la doxiciclina (4 mg/kg/dosis dos veces al día v.o. o i.v.; máximo, 200 mg/día).

Otros regímenes alternativos son la tetraciclina (25-50 mg/kg/día v.o. divididos en dosis cada 6 h; máximo, 2 g/día) o el cloranfenicol (50-100 mg/kg/día i.v. cada 6 h; máximo, 4 g/24 h). Si se utiliza el cloranfenicol, debe ser monitorizado para mantener concentraciones séricas de 10-30 µg/ml. Las alternativas, ahora apoyadas por datos de ensayos aleatorizados, son la azitromicina (10 mg/kg v.o. el primer día, luego 5 mg/kg v.o.; máximo, 500 mg/día) o la claritromicina (15-30 mg/kg/día v.o. divididos cada 12 h; máximo, 1 g/día). El tratamiento debe mantenerse durante un mínimo de 5 días y hasta que el paciente se encuentre afebril durante al menos 3 días para evitar recaídas. Sin embargo, en un informe que abarcaba un gran número de niños con tifus de los matorrales en Tailandia se ha descrito que una sola dosis de doxiciclina oral fue eficaz en todo un grupo de 38 niños tratados con este régimen. La mayoría de los niños responden rápidamente, en 1-2 días (rango: 1-5 días), a la doxiciclina o al cloranfenicol. En algunas regiones de Tailandia se ha observado la aparición de cepas de *O. tsutsugamushi* con concentraciones mínimas inhibitorias a la doxiciclina moderadamente mayores. Algunos ensayos clínicos han demostrado que, en esos casos, la azitromicina puede ser eficaz y que la rifampicina es mejor que la doxiciclina, pudiendo desempeñar cierto papel como tratamiento alternativo, sobre todo en las mujeres. El uso de ciprofloxacino en mujeres gestantes produjo un resultado adverso en las cinco mujeres gestantes de la India a las que se administró este fármaco. Los pacientes graves pueden requerir cuidados intensivos en función de su estado hemodinámico.

## COMPLICACIONES

Las complicaciones más graves son neumonitis, que aparece en el 20-35%, y meningoencefalitis, en aproximadamente el 10-25% de niños. Con mucha menor frecuencia se producen insuficiencia renal aguda, miocarditis o síndrome parecido al shock séptico. El examen del líquido cefalorraquídeo muestra una moderada pleocitosis mononuclear con cifras normales de glucosa. En la mayoría de los niños examinados, la radiografía de tórax revela infiltrados intersticiales perihiliares o peribronquiales transitorios. Entre los 883 pacientes menores de 20 años en 18 estudios publicados, el índice de mortalidad fue del 11%; la mediana de los estudios fue del 1,6-1,8% y alcanzó el 33%.

## PREVENCIÓN

La prevención se basa en evitar la exposición a los ácaros que transmiten *O. tsutsugamushi*. La ropa de protección es la segunda mejor manera de prevenir la enfermedad. La infección proporciona inmunidad frente a las reinfecciones por cepas homólogas, pero no heterólogas; sin embargo, como las cepas son muy heterogéneas en la naturaleza, la infección no siempre proporciona una protección completa frente a las reinfecciones. No se dispone de ninguna vacuna.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## Capítulo 257

# Rickettsiosis del grupo de los tifus

Megan E. Reller y J. Stephen Dumler

Las rickettsias del grupo de los tifus (v. tabla 255.1 en cap. 255) son *Rickettsia typhi*, productora del tifus murino, y *Rickettsia prowazekii*, patógeno causal del tifus vehiculado por piojos o tifus epidémico. *R. typhi* se transmite al hombre a través de las pulgas, y *R. prowazekii*, por las heces del piojo corporal. El tifus epidémico o transmitido por piojos está considerado como la más virulenta de las rickettsiosis, con un elevado índice de letalidad a pesar del tratamiento. El tifus murino es moderadamente grave y probablemente está infranotificado en todo el mundo. Los genomas de *R. typhi* y *R. prowazekii* son genéticamente similares.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## Capítulo 257

# Rickettsiosis del grupo de los tifus

Megan E. Reller y J. Stephen Dumler

Las rickettsias del grupo de los tifus (v. [tabla 255.1](#) en cap. 255) son *Rickettsia typhi*, productora del tifus murino, y *Rickettsia prowazekii*, patógeno causal del tifus vehiculado por piojos o tifus epidémico. *R. typhi* se transmite al hombre a través de las pulgas, y *R. prowazekii*, por las heces del piojo corporal. El tifus epidémico o transmitido por piojos está considerado como la más virulenta de las rickettsiosis, con un elevado índice de letalidad a pesar del tratamiento. El tifus murino es moderadamente grave y probablemente está infranotificado en todo el mundo. Los genomas de *R. typhi* y *R. prowazekii* son genéticamente similares.

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

### 257.1 Tifus murino, endémico o transmitido por pulgas (*Rickettsia typhi*)

Megan E. Reller y J. Stephen Dumler

#### ETIOLOGÍA

El tifus murino está causado por *R. typhi*, que se transmite desde pulgas infectadas a ratas, otros roedores y zarcigüeyas, y desde estos de nuevo a las pulgas. La transmisión transovárica (paso del microorganismo en la pulga infectada a su progenie) en las pulgas es ineficaz. La transmisión depende de su distribución a mamíferos no infectados, los cuales sufren una rickettssemia transitoria y sirven como fuentes de bacterias para las pulgas no infectadas que pican durante el periodo de rickettssemia.

#### EPIDEMIOLOGÍA

El tifus murino tiene una distribución mundial, especialmente en puertos costeros de climas cálidos, donde el ciclo se mantiene gracias a las pulgas de la rata (*Xenopsylla cheopis*) y a las propias ratas (*Rattus spp.*). El pico en la incidencia tiene lugar cuando la población de ratas es máxima, durante primavera, verano y otoño. Estudios de vigilancia centinela sugieren que el tifus murino adquirido en viajes ocurre con más frecuencia en las personas que visitan regiones del sudeste de Asia y África. En Estados Unidos, la enfermedad tiene una mayor prevalencia en Texas y el sur de California, aunque estudios de seroprevalencia en niños indican una tasa de infección más alta de lo esperado en gran parte del centro-sur y del sudeste de Estados Unidos, lo que amplía las áreas endémicas en las que los pediatras deben mantenerse alerta para detectar esta infección. En las áreas costeras del sur de Texas y California, la enfermedad se manifiesta predominantemente entre marzo y junio, asociada a un *ciclo silvestre* de zarcigüeyas y pulgas de gatos (*Ctenocephalides felis*).

#### TRANSMISIÓN

Normalmente, *R. typhi* mantiene su ciclo entre roedores o animales de tamaño medio, como las zarcigüeyas, y sus pulgas. La transmisión al ser humano tiene lugar cuando las heces de la pulga infectada por rickettsias contaminan la herida de su picadura. La inoculación directa a través de la picadura de la pulga es factible, aunque a menudo es ineficiente.

#### ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

*R. typhi* es una rickettsia angiotrópica que causa enfermedad de modo similar a como lo hace *Rickettsia rickettsii* (v. cap. 255.1). Las *R. typhi* presentes en las heces de las pulgas, depositadas sobre la piel como parte del acto reflejo de la pulga durante su alimentación, alcanzan la herida pruriginosa causada por la picadura de la pulga. Tras un periodo de proliferación local, las rickettsias se diseminan sistémicamente a través de los vasos linfáticos hasta la sangre, después infectan el endotelio en numerosos tejidos. Igual que sucede con las rickettsias del grupo de las fiebres exantemáticas, las del grupo de los tifus infectan las células endoteliales, pero,

al contrario que las rickettsias del grupo de las fiebres exantemáticas, polimerizan la actina intracelular con menor eficacia, tienen una limitada movilidad intracelular y probablemente causan lesiones celulares por lisis mecánica cuando se acumulan en grandes cantidades en el citoplasma de la célula endotelial. La infección intracelular conduce a la lesión de las células endoteliales, al reclutamiento de células inflamatorias y a vasculitis. Los infiltrados de células inflamatorias traen consigo numerosas células efectoras, como macrófagos, que producen citocinas proinflamatorias y linfocitos CD4, CD8 y linfocitos citolíticos naturales que pueden producir citocinas inmunológicas como el interferón γ o participar en respuestas citotóxicas mediadas por células. La proliferación intracelular de las rickettsias del grupo de los tifus se inhibe gracias a mecanismos mediados por citocinas y mecanismos dependientes e independientes del óxido nítrico.

Los hallazgos anatomo-patológicos demuestran vasculitis sistémica, como respuesta a las rickettsias en las células endoteliales. Esta vasculitis se manifiesta como neumonitis intersticial, meningoencefalitis, nefritis intersticial, miocarditis y hepatitis leve con infiltrados linfohistiocíticos periportales. Si la vasculitis y la lesión inflamatoria progresan, puede sobrevenir un daño multiorgánico.

#### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En niños, el tifus murino es una infección generalmente autolimitada, aunque puede ser grave, similar a otras rickettsiosis angiotrópicas. El periodo de incubación oscila entre 1 y 2 semanas. La presentación es a menudo inespecífica y similar a la de la fiebre tifoidea; la fiebre de origen desconocido es la presentación más frecuente. Los pacientes pediátricos presentan signos típicos del tifus murino con menor frecuencia que en otras rickettsiosis angiotrópicas, como exantema (48-80%), mialgias (29-57%), vómitos (29-45%), tos (15-40%), cefalea (19-77%) y diarrea o dolor abdominal (10-40%). En niños europeos con tifus murino se observa con frecuencia linfoadenopatía y hepatosplenomegalia. Se aprecia un exantema petequial en menos del 15% de los niños, siendo generalmente máculas o maculopápulas distribuidas en tronco y extremidades. El exantema puede llegar a afectar a plantas y palmas. Entre las características clínicas comunes, tan solo el dolor abdominal, la diarrea y el dolor de garganta son más frecuentes en niños que en adultos, subrayando la naturaleza leve de la mayoría de los casos en niños. Recientemente se ha descrito un síndrome hemofagocítico asociado al tifus murino. Aunque la afectación neurológica es un hallazgo frecuente en los adultos con tifus murino, en menos del 20% de los niños hospitalizados y en menos del 6% de los niños infectados tratados ambulatoriamente se observan fotofobia, confusión, estupor, coma, crisis convulsivas, meningismo y ataxia. Se han registrado malos resultados en la infección durante el embarazo. Sin embargo, tanto la frecuencia como el espectro clínico no están bien documentados.

#### PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Aunque inespecíficos, los hallazgos de laboratorio son menos graves que en los adultos. Hallazgos potencialmente útiles son leucopenia leve (28-40%) con ligera desviación a la izquierda, trombocitopenia de leve a acusada (30-60%), hiponatremia (20-66%), hipoalbuminemia (30-87%) y elevaciones de la aspartato aminotransferasa (82%) y la alanina aminotransferasa (38%). El incremento de la urea sérica se debe generalmente a mecanismos prerrenales.

#### DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El retraso en el diagnóstico y el tratamiento está asociado a un incremento de la morbilidad y la mortalidad; por ello, el diagnóstico debe basarse en la sospecha clínica. Ocionalmente, los pacientes acuden con signos sugerentes de faringitis, bronquitis, hepatitis, gastroenteritis o sepsis, por lo que el diagnóstico diferencial puede llegar a ser muy extenso.

La confirmación del diagnóstico se logra habitualmente al comparar los títulos de anticuerpos obtenidos por inmunofluorescencia indirecta en la fase aguda y en la de convalecencia para demostrar un aumento de cuatro veces en dicho título. Los estudios actuales del rendimiento diagnóstico de la amplificación de ácidos nucleicos de *R. typhi* a partir de sangre total en fase aguda muestran una sensibilidad decepcionantemente baja, y el cultivo de *Rickettsia* no está fácilmente disponible. Por tanto, la serología emparejada (en fase aguda y fase convaleciente) para demostrar un aumento de cuatro veces en el título de anticuerpos IgG por IFA sigue siendo el patrón para confirmar la infección aguda. Se desaconseja el uso de pruebas serológicas de IgM para el diagnóstico de infecciones por *Rickettsia*, debido a su sensibilidad y su especificidad limitadas.

## COMPLICACIONES

Las complicaciones del tifus murino en pacientes pediátricos son infrecuentes; sin embargo, se han descrito recidivas, estupor, edema facial, deshidratación, rotura esplénica y meningoencefalitis. A veces, el dolor abdominal sobresaliente ha provocado la realización de laparotomías exploradoras con el fin de excluir una perforación de víscera hueca.

## PREVENCIÓN

El control del tifus murino dependía de la eliminación de los reservorios de ratas y sus pulgas, lo que continúa siendo una parte importante de dicho control. Sin embargo, tras la identificación de las pulgas del gato como potenciales reservorios y vectores, la presencia de dichas pulgas y de sus huéspedes mamíferos en áreas urbanas y suburbanas, donde tienen contacto íntimo con los humanos, planteará cada vez problemas más difíciles para su control. No se sabe con certeza si la infección confiere inmunidad protectora; sin embargo, las reinfecciones parecen ser poco frecuentes.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## 257.2 Tifus epidémico, transmitido por piojos (*Rickettsia prowazekii*)

Megan E. Reller y J. Stephen Dumler

## ETIOLOGÍA

Se considera que el ser humano es el principal reservorio de *R. prowazekii*, el patógeno causal del tifus epidémico o tifus transmitido por piojos, y de su forma recrudescente, la enfermedad de Brill-Zinsser. Existe otro reservorio en ardillas voladoras, sus ectoparásitos, y potencialmente en garrapatas, en un ciclo silvestre con pequeños roedores. *R. prowazekii* es el miembro más patógeno del género *Rickettsia* y se multiplica intracelularmente en grandes cantidades antes de romper de forma mecánica la membrana de las células endoteliales infectadas.

## EPIDEMIOLOGÍA

Esta infección se observa característicamente en invierno, primavera y especialmente en circunstancias en las que la higiene es pobre, como en el hacinamiento, las guerras, las hambrunas, la pobreza extrema y las tiendas civiles. Como se ha observado en un brote reciente en jóvenes en un centro de rehabilitación en Ruanda, las infecciones en niños bajo estas condiciones pueden conducir a resultados adversos graves. Se ha asociado a *R. prowazekii* como causa de algunos casos esporádicos de una enfermedad leve parecida al tifus en Estados Unidos; estos casos están asociados a exposición a ardillas voladoras portadoras de pulgas o piojos infectados. Las cepas de *R. prowazekii* aisladas en estas ardillas parecen ser genéticamente similares a las aisladas durante las epidemias típicas.

La mayoría de los casos de tifus transmitido por piojos en los países en desarrollo son esporádicos, aunque durante los últimos 25 años se han identificado epidemias en África (Etiopía, Nigeria, Ruanda, Burundi), México, América Central, América del Sur, este de Europa, Afganistán, Rusia, India septentrional y China. Tras la guerra civil de Burundi en 1993 se diagnosticaron entre 35.000 y 100.000 casos de tifus epidémico en los refugiados desplazados, y se piensa que se produjeron unas 6.000 muertes por esta causa.

## TRANSMISIÓN

El piojo corporal humano (*Pediculus humanus corporis*) se infecta al alimentarse de la sangre de personas rickettsémicas debido a infección endotelial. Las rickettsias ingeridas infectan a las células epiteliales del intestino medio del piojo, tras lo que alcanzan sus heces que, a su vez, se introducen en los huéspedes humanos susceptibles a través de abrasiones o perforaciones en la piel, de las conjuntivas o, raramente, por inhalación de excreciones de piojos, una vez secas, presentes en la ropa de cama o los muebles.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En los niños, el tifus transmitido por piojos puede ser leve o grave. El periodo de incubación es generalmente inferior a 14 días. Las manifestaciones clínicas típicas consisten en fiebre, cefalea intensa, dolor abdominal a la palpación y exantema en la mayoría de los pacientes, además de escalofríos (82%), mialgias (70%), artralgias (70%), anorexia (48%), tos seca (38%), mareo (35%), fotofobia (33%), náuseas (32%), dolor abdominal (30%), acúfenos (23%), estreñimiento (23%), meningismo (17%), trastornos visuales (15%),

vómitos (10%) y diarrea (7%). Sin embargo, las investigaciones llevadas a cabo en torno a las recientes epidemias en África han revelado una menor incidencia de exantema (25%) y una alta incidencia de delirios (81%) y tos asociada a neumonitis (70%). Inicialmente, el exantema es rosado o eritematoso que blanquea a la presión. En un tercio de los pacientes aparecen máculas rojas, que no blanquean, y petequias, predominantemente en el tronco. Las infecciones identificadas en la era preantibiótica presentaban típicamente una gran variedad de signos del sistema nervioso central, como delirio (48%), coma (6%) y convulsiones (1%). Las estimaciones de la tasa de mortalidad durante las epidemias oscilan entre el 3,5% y el 20%.

La **enfermedad de Brill-Zinsser** es una forma rara de tifus que recidi-va meses o años después de la infección primaria, por lo que rara vez se observa en niños. Cuando el paciente sufre rickettsemia, puede transmitir el microorganismo a los piojos, lo que podría ser el acontecimiento inicial que desencadenase un brote cuando las condiciones higiénicas son favorables.

## TRATAMIENTO

Los regímenes terapéuticos recomendados para el tifus transmitido por piojos o silvestre son idénticos a los del tifus murino. El tratamiento de elección es la doxiciclina (4 mg/kg/día dos veces al día v.o. o i.v.; máximo, 200 mg/día). Otros tratamientos alternativos son la tetraciclina (25-50 mg/kg/día v.o. divididos en dosis cada 6 h, máximo 2 g/día) y el cloranfenicol (50-100 mg/kg/día i.v. divididos en dosis cada 6 h; máximo, 4 g/día). Debe mantenerse el tratamiento durante un mínimo de 5 días o hasta que el paciente se encuentre afebril durante al menos 3 días. Existen pruebas de que también es eficaz una única dosis oral de 200 mg de doxiciclina (4,4 mg/kg en caso de peso inferior a 45 kg).

## PREVENCIÓN

Es importante destruir inmediatamente los vectores con insecticidas para controlar la epidemia. Los piojos viven en las ropas mejor que en la piel; por ello, la búsqueda de ectoparásitos debe incluir el examen de estas. En el tifus epidémico, el tratamiento antibiótico y el despije interrumpen la transmisión, reducen la prevalencia de infección en el reservorio humano y disminuyen el impacto de la epidemia. El polvo con excreciones de piojos infectados es muy estable y capaz de transmitir el tifus, por lo que debe evitarse su inhalación. La infección confiere una sólida inmunidad protectora. Sin embargo, pueden aparecer recrudescencias varios años después, como manifestación de la enfermedad de Brill-Zinsser, lo que implica que esa inmunidad no es completa.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## Capítulo 258

# Ehrlichiosis y anaplasmosis

J. Stephen Dumler y Megan E. Reller

## ETIOLOGÍA

La ehrlichiosis se describió por primera vez en humanos en 1987, cuando se detectaron racimos de bacterias confinadas en vacuolas citoplasmáticas de leucocitos circulantes (mórlulas), especialmente en leucocitos **mononucleares**, en sangre periférica de un paciente sospechoso de padecer fiebre maculosa de las Montañas Rocosas (FMMR). En 1990 se cultivó el patógeno etiológico, *Ehrlichia chaffeensis*, a partir de la sangre de un paciente infectado y se identificó como la principal causa de la ehrlichiosis humana. Las investigaciones demostraron que las infecciones por *E. chaffeensis* se transmiten por garrapatas (*Amblyomma americanum*) y se dan con mayor frecuencia que la FMMR en algunas áreas geográficas. En 1994, la observación de otros casos en los que se encontraron mórlulas solo en el interior de neutrófilos circulantes y en los que la serología a *E. chaffeensis* fue negativa llevó al reconocimiento de otras especies, clasificadas actualmente como *Anaplasma phagocytophilum*, que abarca a varios de los patógenos veterinarios descritos previamente en al menos dos continentes distintos y que causan **anaplasmosis**.

Desde estos primeros descubrimientos en seres humanos, fueron identificadas otras especies de la familia *Anaplasmataceae* como patógenos humanos, como: 1) *Ehrlichia ewingii* en 1996, un patógeno veterinario de neutrófilos caninos transmitido por la garrapata *A. americanum*; 2) *Ehrlichia muris* subespecie *euclairensis* transmitido por *Ixodes scapularis* en 2009, presente solamente hasta ahora en pacientes de Minnesota y Wisconsin en Estados Unidos; 3) infecciones por *Candidatus Neoehrlichia mikurensis*, transmitida presumiblemente por especies de garrapatas *Ixodes* o *Haemaphysalis concinna*, descubierto por primera vez en 2010 como causa de infecciones seudosépticas en pacientes inmunodeprimidos en Europa y también como causa de enfermedades febres leves en individuos sanos de China; 4) la *Ehrlichia* de Panola Mountain, una bacteria raramente asociada con infecciones en humanos, pero presente en las garrapatas *A. americanum* en Estados Unidos y con características genéticas del patógeno rumiante *Ehrlichia ruminantium*; 5) *Ehrlichia canis*, el patógeno canino establecido que ha infectado a humanos en Venezuela, y 6) *Anaplasma capra*, causante de fiebre leve después de las mordeduras de las garrapatas *Ixodes persulcatus*, que por el momento solo se ha identificado en China. Estos últimos cinco aún no se han establecido como causas de infección en los niños.

Aunque las infecciones causadas por estos diferentes géneros se han conocido como ehrlichiosis, estudios adicionales han identificado diferencias sustanciales en la biología y el enfoque diagnóstico, de manera que los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) actualmente las separan en ehrlichiosis, anaplasmosis o indeterminada. El término **ehrlichiosis monocítica humana** (EMH) describe la enfermedad caracterizada por infección de monocitos predominantemente causada por *E. chaffeensis*, **anaplasmosis granulocítica humana** (AGH) describe la enfermedad relacionada con la infección de neutrófilos circulantes causada por *Anaplasma phagocytophilum*, y **ehrlichiosis «ewingii»**, la causada por *E. ewingii* (v. tabla 255.1 en cap. 255).

Todos estos microorganismos son bacterias intracelulares obligatorias, de pequeño tamaño y se transmiten por garrapata, con paredes celulares de tipo gramnegativo. *Neorickettsia sennetsu* es otra bacteria relacionada que es raramente reconocida como causa de enfermedad humana y no se transmite por garrapatas. *E. chaffeensis* altera la señalización y la transcripción celular del huésped una vez en el interior celular. Sobrevive en un endosoma que accede a la vía de reciclaje de receptores, lo que evita la fusión entre fagosoma y lisosoma, permitiendo la formación de una **mórula**, agregado intravacuolar de bacterias. *A. phagocytophilum* sobrevive en una vacuola particular que se decolora por proteínas microbianas que impiden la maduración del endosoma y la función de los lisosomas. Se sabe poco acerca de las vacuolas en las que crecen *E. ewingii* y *E. muris* subespecie *euclairensis*. Estas bacterias son patógenas de las células fagocíticas de los mamíferos, y es característico que cada especie presente una afinidad específica por un tipo de célula huésped: *E. chaffeensis* infecta a fagocitos mononucleares, mientras que *A. phagocytophilum* y *E. ewingii* infectan neutrófilos. La infección provoca modificaciones directas en la función de la célula huésped, en parte como consecuencia de cambios en la transducción de la señal intracelular o de la modulación de la transcripción de la célula huésped que disminuye las defensas del huésped frente a la bacteria; sin embargo, las reacciones inmunitarias e inflamatorias del huésped siguen activadas en parte y podrían explicar muchas de las manifestaciones clínicas observadas en todas las formas de ehrlichiosis, como los solapamientos entre los síndromes de activación de macrófagos o linfohistiocitosis hemofagocítica.

## EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones por *E. chaffeensis* aparecen en regiones extensas de los estados del sureste, centro-sur y mitad del Atlántico de Estados Unidos, en una distribución similar a la de la FMMR. También se han descrito casos en la parte septentrional de California. Se han comunicado casos sospechosos, con las adecuadas evidencias serológicas y cierta evidencia molecular, en Europa, África, Sudamérica y Lejano Oriente, como China y Corea. Las infecciones humanas por *E. ewingii* solo se han identificado en Estados Unidos en áreas en las que también existe *E. chaffeensis*, quizás debido a un vector artrópodo compartido. Se han documentado infecciones caninas en África subsahariana y Sudamérica.

Aunque la mediana de edad de los pacientes con EMH y AGH es generalmente elevada (mayores de 51 años), se han observado muchos casos de niños infectados y la tasa de mortalidad para la EMH es del 4% en los niños menores de 5 años. Los aspectos epidemiológicos de la infección por *E. ewingii* son poco conocidos, aunque las infecciones en niños se producen, se reconocen en un nivel 100 veces menor que para *E. chaffeensis*. Todas las infecciones están fuertemente asociadas a exposición a garrapatas y a su picadura, y se identifican predominantemente entre mayo y septiembre.

Aunque tanto la ninfa como la garrapata adulta pueden transmitir la infección, es más probable que las ninfas transmitan la infección porque son más activas durante el verano.

## TRANSMISIÓN

La principal especie de garrapata de las que hospedan a *E. chaffeensis* y *E. ewingii* es *A. americanum*, la garrapata «estrella solitaria» (v. fig. 255.1D en cap. 255). Los vectores de *A. phagocytophilum* son *Ixodes*, como *I. scapularis* (garrapata de patas negras o del ciervo) en los estados orientales de Estados Unidos (v. fig. 255.1 en cap. 255), *Ixodes pacificus* (garrapata de patas negras del oeste) en los estados occidentales, *Ixodes ricinus* (garrapata de la oveja) en Europa, *Ixodes persulcatus* en Eurasia y *Haemaphysalis concinna* en China. Las garrapatas del género *Ixodes* también transmiten *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia miyamotoi*, *Babesia microti* y, en Europa, flavivirus asociados a las encefalitis transmitidas por garrapatas y virus de Powassan y *E. muris* subespecie *euclairensis* en Norteamérica. Se han documentado coinfecciones de estos agentes y *A. phagocytophilum* tanto en niños como en adultos.

Las especies de *Ehrlichia* y *Anaplasma* sobreviven en la naturaleza fundamentalmente gracias a la transmisión horizontal (de la garrapata al mamífero y de este a la garrapata), ya que estos microorganismos no se transmiten a la progenie de las garrapatas hembra infectadas (transmisión transovárica). El mayor reservorio de *E. chaffeensis* es el ciervo de cola blanca (*Odocoileus virginianus*), abundante en muchas partes de Estados Unidos. Parece ser que un reservorio de *A. phagocytophilum* en la parte oriental de Estados Unidos es el ratón de patas blancas, *Peromyscus leucopus*. El ciervo o los rumiantes domésticos pueden tener también infecciones asintomáticas persistentes, pero las variantes genéticas en estos reservorios podrían no ser infecciosas para los humanos. La transmisión eficiente necesita infecciones persistentes en mamíferos. Aunque *E. chaffeensis* y *A. phagocytophilum* pueden causar infecciones persistentes en animales, es muy infrecuente la documentación de infecciones crónicas en humanos. La transmisión de *Ehrlichia* puede producirse en unas pocas horas tras la adhesión de la garrapata, en contraste con la duración habitual de 1-2 días que necesita estar adherida para que se produzca la transmisión de *B. burgdorferi*. La transmisión de *A. phagocytophilum* se produce por la picadura de la pequeña ninfa de *Ixodes* spp., incluida *I. scapularis* (v. fig. 255.1A en cap. 255), que es muy activa durante el final de la primavera y el comienzo del verano en el este de Estados Unidos.

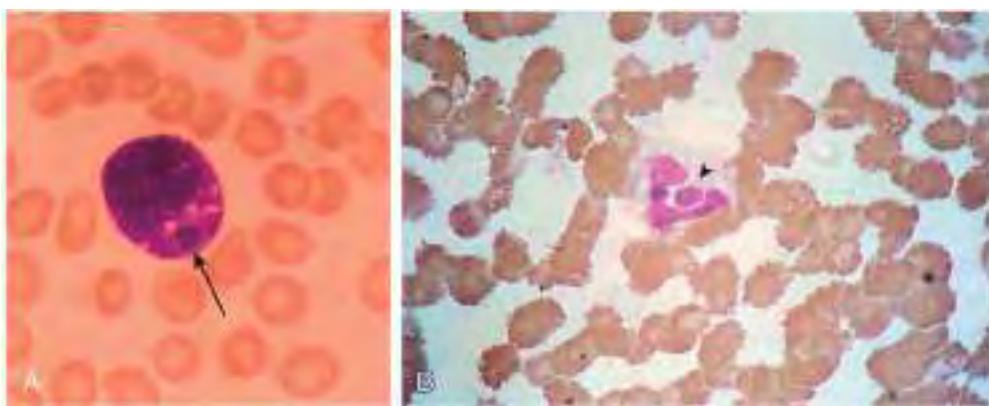
## ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

Aunque la EMH y la anaplasmosis con frecuencia simulan clínicamente la FMMR o el tifus, es rara la vasculitis. Los hallazgos anatopatológicos consisten en infiltrados linfohistiocíticos perivasculares difusos leves; hiperplasia de células de Kupffer; hepatitis lobular leve, con infrecuentes hepatocitos apoptóticos y, con menor frecuencia, necrosis centrolobular, colestasis y esteatosis; infiltrados de fagocitos mononucleares en bazo, ganglios linfáticos y médula ósea, donde ocasionalmente hay presencia de células hemofagocíticas; granulomas hepáticos y de la médula ósea en pacientes con infección por *E. chaffeensis*, e hiperplasia de una o más líneas hematopoyéticas en la médula ósea.

No se conocen con exactitud los mecanismos patogénicos, aunque los exámenes histopatológicos sugieren una activación difusa de los fagocitos mononucleares y unas reacciones inmunitarias e inflamatorias del huésped mal reguladas. Esta activación da lugar a leucopenia y trombocitopenia moderadas o acusadas a pesar de una médula ósea hipercelular, y las muertes se asocian con frecuencia a hemorragia grave o infecciones oportunistas secundarias. Las lesiones hepáticas y específicas de otros órganos tienen lugar a través de un mecanismo desconocido, aparentemente desencadenado por la bacteria, pero con mayor relación con la inducción de efectores de inmunidad innata y adaptativa. Se produce meningoencefalitis con pleocitosis mononuclear en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en la EMH, pero es rara en la AGH.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la EMH, la AGH y la ehrlichiosis «ewingii» son parecidas. Se han comunicado numerosas infecciones pediátricas de EMH y AGH bien descritas y de diversa gravedad, incluyendo casos mortales. Los niños con ehrlichiosis se encuentran con frecuencia enfermos durante 4-12 días, menos tiempo que los adultos. En series de niños con EMH, la mayoría precisaron hospitalización y muchos (25%) requirieron cuidados intensivos; podría representar una descripción preferencial de los casos graves. Sin embargo, la revisión de casos clínicos y la vigilancia electrónica de la AGH de los CDC ha identificado que el 42% de los pacientes de 5-9 años necesitaron ingreso hospitalario y la tasa de mortalidad es



**Fig. 258.1** Mórulas en leucocitos de sangre periférica de pacientes con ehrlichiosis monocítica humana y con anaplasmosis granulocítica humana. **A**, Mórula (flecha) que contiene *Ehrlichia chaffeensis* en un monocito. **B**, Mórula (cabeza de flecha) que contiene *Anaplasma phagocytophilum* en un neutrófilo. Tinción de Wright, aumentos originales  $\times 1.200$ . *E. chaffeensis* y *A. phagocytophilum* tienen una morfología similar, pero son serológicamente y genéticamente diferentes.

del 4% entre los niños menores de 5 años. Los estudios poblacionales han documentado que con frecuencia se produce seroconversión en niños que se encuentran bien o que tienen solo una leve enfermedad. Se describen menos casos pediátricos de infección por *E. ewingii*, de modo que están poco caracterizadas las manifestaciones relacionadas con esta infección. El periodo de incubación (tiempo desde la última picadura de garrapata o exposición a ella) parece oscilar entre 2 días y 3 semanas. Casi el 25% de los pacientes no refieren una picadura de garrapata.

Clínicamente, las ehrlichiosis son enfermedades febres inespecíficas. En la EMH son muy comunes la fiebre (casi el 100%), la cefalea (77%) y las mialgias (77%), pero muchos pacientes señalan también dolor abdominal, náuseas y vómitos. La alteración de las funciones intelectuales, acompañada de otros signos de afectación del sistema nervioso central, está presente en el 36%. El exantema es más común en los niños (aproximadamente el 60%). Este exantema es generalmente macular o maculopapular, pero pueden aparecer lesiones petequiales. La fotofobia, la conjuntivitis, la faringitis, la artralgia y la linfoadenopatía son rasgos menos constantes. La linfoadenopatía, la hepatomegalia y la esplenomegalia se detectan en casi el 50% de los niños con ehrlichiosis. Con más frecuencia que en los adultos, aparece en los niños edema facial, de las manos y de los pies, pero la artritis es rara en ambos grupos.

En la AGH en los niños aparecen manifestaciones clínicas similares, pero menos graves, como fiebre (93%), cefaleas (73%), mialgias (73%), escalofríos (60%); en el 30% o menos de los casos aparecen náuseas, vómitos, dolor abdominal y anorexia. La tos está presente en el 20%; el exantema es sumamente infrecuente y en la mayoría de los casos es un eritema migratorio secundario a una enfermedad de Lyme simultánea.

La meningoencefalitis, con pleocitosis de predominio linfocitario en el LCR, es una complicación infrecuente, pero potencialmente grave, de la EMH que parece ser muy rara en la AGH. En adultos con meningoencefalitis en el contexto de la EMH, las proteínas del LCR pueden estar elevadas y la glucosa ligeramente disminuida, pero en los niños afectados estos dos parámetros son habitualmente normales. En una serie, el 19% de los pacientes adultos con síntomas del sistema nervioso central y LCR anormal fallecieron, aunque la TC cerebral era normal.

La enfermedad crónica o persistente, sin fiebre o con febrícula, es sumamente improbable que sea una forma de ehrlichiosis.

## PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

De modo característico, la mayoría de los niños con EMH y EGH manifiestan leucopenia (57-80%) y trombocitopenia (38-93%); las citopenias alcanzan su máximo al cabo de varios días de enfermedad. La linfopenia es frecuente tanto en la EMH como en la AGH, y la neutropenia se describe en adultos con AGH. También puede existir leucocitosis, pero normalmente después de la primera semana de la enfermedad o con tratamiento antimicrobiano eficaz. En los adultos con pancitopenia, el análisis revela generalmente una médula ósea celular o reactiva, y en casi el 75% de las muestras de médula ósea examinadas en pacientes con infección demostrada por *E. chaffeensis* se identifican granulomas o inflamación granulomatosa, sin que este hallazgo aparezca en pacientes con AGH. La elevación de leve a intensa de las transaminasas hepáticas séricas es frecuente, tanto en la EMH (85-92%) como en la AGH (40-50%). Existe hiponatremia (inferior a 135 mEq/l) en la mayoría de los casos.

También se ha descrito un cuadro clínico similar al de la coagulopatía intravascular diseminada.

## DIAGNÓSTICO

Un retraso en el diagnóstico o el tratamiento puede contribuir a un incremento en la morbilidad o la mortalidad en los adultos, de modo que en aquellos en los que no se instaura doxiciclina a su ingreso en el hospital tienen más probabilidades de requerir cuidados intensivos y la evolución de su enfermedad y la hospitalización son significativamente más largas. Así pues, el tratamiento debe empezar lo antes posible sobre la base de la sospecha clínica. Debido a que la EMH y la anaplasmosis pueden ser mortales, el tratamiento no debe posponerse hasta que dispongamos de los resultados de las pruebas confirmatorias de laboratorio. De hecho, una pronta respuesta al tratamiento apoya el diagnóstico.

En varios artículos se documentan pacientes pediátricos con infección por *E. chaffeensis* identificada supuestamente gracias a la presencia de mórulas típicas de *Ehrlichia* en leucocitos de sangre periférica (fig. 258.1A). Este hallazgo es tan infrecuente que no puede considerarse una herramienta diagnóstica útil. Por el contrario, el 20-60% de los pacientes con AGH presentan un pequeño, aunque significativo, porcentaje (1-40%) de neutrófilos circulantes (fig. 258.1B) que contienen las típicas mórulas.

Las infecciones por *E. chaffeensis* y *A. phagocytophilum* pueden ser confirmadas por la demostración de un cambio de cuatro veces en el título de inmunoglobulina (Ig) G por inmunofluorescencia indirecta (IFA) entre sueros pareados. Las pruebas serológicas durante la fase aguda de la infección son a menudo negativas; en consecuencia, la confirmación de la infección aguda requiere la demostración de un incremento de cuatro veces en el título de IgG en sueros pareados. La infección también puede establecerse mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), demostración de antígeno ehrlichiano en una muestra tisular por inmunohistoquímica o aislamiento del organismo en cultivo celular. Son sugerentes un título específico único de 128 o más o la identificación de mórulas en monocitos o macrófagos en relación con *E. chaffeensis* o en neutrófilos o eosinófilos en relación con *A. phagocytophilum* por microscopía. La infección por *E. ewingii* solo puede confirmarse por PCR, porque no ha sido cultivada y no se dispone de antígenos. La infección por *E. ewingii* induce anticuerpos que reaccionan de modo cruzado con *E. chaffeensis* en las pruebas serológicas habituales. Los pacientes con AGH tienen reacciones serológicas frente a *E. chaffeensis* hasta en el 15% de los casos, por lo que el diagnóstico serológico depende de que se hagan pruebas con antígenos tanto de *E. chaffeensis* como de *A. phagocytophilum* y la demostración de una diferencia de al menos cuatro veces entre los títulos. Durante la fase aguda de la enfermedad, cuando pueden no detectarse anticuerpos, la amplificación por PCR de secuencias de ADN específicas de *E. chaffeensis* o *A. phagocytophilum* es sensible en más del 86% de los casos. Aunque *E. chaffeensis* y *A. phagocytophilum* han crecido en cultivos tisulares, este método no proporciona un resultado a tiempo ni está generalizado.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debido a la presentación inespecífica, la ehrlichiosis puede imitar otras infecciones vehiculadas por artrópodos, como FMMR, tularemia, babesiosis, enfermedad de Lyme, tifus murino, fiebre recurrente y fiebre por garrapatas de Colorado. Otros posibles diagnósticos a considerar son otitis media,

faringitis estreptocócica, mononucleosis infecciosa, enfermedad de Kawasaki, endocarditis, síndromes virales de tipo respiratorio o gastrointestinal, hepatitis, leptospirosis, fiebre Q, colagenosis, síndromes hemofagocíticos y leucemia. Si predominan el exantema y la coagulopatía intravascular diseminada, debe sospecharse la presencia de meningococcemia, sepsis bacteriana y síndrome de shock tóxico. La meningoencefalitis podría sugerir meningitis aseptica debida a enterovirus o virus herpes simple, meningitis bacteriana o FMMR. La enfermedad respiratoria grave puede confundirse con una neumonitis de causa bacteriana, vírica o fúngica. Cada vez más evidencia sugiere que la ehrlichiosis o la anaplasmosis pueden ser factores precipitantes para la linfohistiocitosis hemofagocítica.

## TRATAMIENTO

Tanto la EMH como la AGH se tratan eficazmente con tetraciclinas, especialmente con doxiciclina, y la mayoría de los pacientes experimentan una mejoría en las primeras 48 h. Las pruebas *in vitro* revelan que tanto *E. chaffeensis* como *A. phagocytophilum* muestran concentraciones mínimas inhibitorias de cloranfenicol por encima de los niveles séricos que pueden alcanzarse con seguridad. Por eso, el régimen recomendado es un tratamiento corto con doxiciclina. Esta puede emplearse con seguridad en niños menores de 8 años, ya que la coloración anómala de los dientes es dosis-dependiente y es improbable que necesiten múltiples ciclos; la experiencia ha demostrado que las consecuencias adversas del uso de doxiciclina en niños de menos de 8 años de edad son extremadamente raras. Existe demasiada poca información como para recomendar tratamientos alternativos; sin embargo, tanto *E. chaffeensis* como *A. phagocytophilum* son sensibles *in vitro* a la rifampicina, la cual se ha empleado con éxito en el tratamiento de la AGH en mujeres embarazadas y niños.

El régimen recomendado en pacientes de cualquier edad con AGH y EMH graves o complicadas consiste en doxiciclina (para los que pesan menos de 45 kg, 4 mg/kg/día v.o. o i.v. dos veces al día; máximo, 100 mg/dosis). Un régimen alternativo es la tetraciclina (25-50 mg/kg/día v.o. divididos en dosis cada 6 h; máximo, 2 g/día). En los niños de más de 45 kg puede usarse la dosis del adulto, de 100 mg cada 12 h por vía oral o intravenosa. El tratamiento debe continuar durante un mínimo de 5 días y hasta que el paciente se encuentre afebril durante, al menos, 2-4 días.

Otros antibióticos de amplio espectro, como penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos y macrólidos, no son eficaces. Los estudios *in vitro* sugieren que las fluoroquinolonas son activas frente a *A. phagocytophilum*; aunque al menos un paciente recidió cuando se suspendió el levofloxacino. *E. chaffeensis* es naturalmente resistente a las fluoroquinolonas debido a un cambio de un único nucleótido en *gyrA*, lo que sugiere la posibilidad de un rápido desarrollo de resistencia en *A. phagocytophilum*.

## COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO

Se ha comunicado la muerte por EMH en varios pacientes pediátricos, que presentaban compromiso pulmonar e insuficiencia respiratoria en pacientes con o sin compromiso inmunológico. En la actualidad está bien documentado en adultos con EMH y AGH un patrón de afectación pulmonar grave que culmina en lesiones alveolares difusas y en síndrome de dificultad respiratoria agudo (SDRA) e infecciones nosocomiales u oportunistas secundarias. Un niño con AGH murió al cabo de 3 semanas con fiebre, trombocitopenia y linfadenopatía, durante las que se sospechó una neoplasia maligna hematológica. Los pacientes inmunocomprometidos (p. ej., infección por VIH, tratamiento con altas dosis de corticoides, quimioterapia oncológica, inmunosupresión por trasplante de órganos) presentan un riesgo elevado de infección fulminante por *E. chaffeensis*, por *E. ewingii* y de AGH grave.

## PREVENCIÓN

La EMH, la AGH y la ehrlichiosis «ewingii» son enfermedades transmitidas por garrapatas, de modo que cualquier actividad que suponga una exposición a tales artrópodos vectores supone un incremento del riesgo. Para disminuir el riesgo de EMH o AGH, se deben tomar medidas como evitar áreas infestadas por garrapatas, llevar ropa adecuada de color claro e impregnar la ropa con repelentes de garrapatas, examinar el cuerpo y la ropa tras la exposición, y extraer rápidamente aquellas garrapatas que se hayan adherido. El intervalo entre la adherencia de la garrapata y la transmisión del agente infeccioso puede ser de tan solo 4 h; por ello, cualquier garrapata adherida debe extraerse lo antes posible. No se ha investigado la eficacia de un tratamiento profiláctico frente a la ehrlichiosis o la anaplasmosis tras la picadura de una garrapata. Se desconoce si la infección confiere inmunidad protectora; sin embargo, las reinfecciones parecen ser muy poco frecuentes.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Capítulo 259

# Fiebre Q (*Coxiella burnetii*)

Megan E. Reller y J. Stephen Dumler

La fiebre Q (de fiebre *query* «incógnita», nombre dado después de un brote de enfermedad febril en un matadero de Queensland, Australia) rara vez se informa en niños, pero probablemente está infradiagnosticada. Es una enfermedad que se presenta de forma aguda o crónica en los pacientes sintomáticos.

## ETIOLOGÍA

Aunque clasificado previamente en el orden Rickettsiales, *Coxiella burnetii* (el patógeno causal de la fiebre Q) es genéticamente diferente a los géneros *Rickettsia*, *Orientia*, *Ehrlichia* y *Anaplasma*. Por ello, atendiendo a la secuenciación de la pequeña subunidad de ARNr, se ha reasignado al orden Legionellales, familia Coxiellaceae. *C. burnetii* es muy contagiosa en hombres y animales; un solo organismo puede causar infección. El patógeno es de declaración nacional obligatoria en Estados Unidos desde 1999 y los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) lo clasifican como patógeno de bioterrorismo de categoría B. A diferencia de *Rickettsia*, *Coxiella* puede entrar en un ciclo esporogénico de diferenciación que la dota de una alta resistencia a tratamientos químicos y físicos.

*C. burnetii* reside en el interior de los macrófagos. El microorganismo experimenta una variación de fase en sus lipopolisacáridos, similar a la descrita para las cepas lisas y rugosas de Enterobacteriaceae. A diferencia de *Ehrlichia*, *Anaplasma* y *Chlamydia*, las cepas de *C. burnetii* sobreviven y proliferan en el interior ácido de los fagosomas formando agregados que contienen con frecuencia más de 100 bacterias.

## EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad tiene una distribución mundial, excepto en Nueva Zelanda. Aunque los estudios seroepidemiológicos sugieren que la infección se produce con una frecuencia similar en niños y adultos, los niños acuden con menor frecuencia con enfermedad. Durante una epidemia a gran escala en Holanda entre 2007 y 2009, solo el 3,5% de los individuos a los que se les diagnosticó fiebre Q tenían 19 años o menos. Aunque las infecciones son más frecuentes en los hombres que en las mujeres, los casos publicados en niños y niñas tienen la misma frecuencia. Aproximadamente el 60% de las infecciones son asintomáticas y solo el 5% de los pacientes sintomáticos requiere hospitalización. Los estudios de seroprevalencia revelan que entre un 6% y un 70% de los niños de comunidades europeas y africanas endémicas muestran indicios de haber pasado la infección, y se estima que la incidencia global de fiebre Q en Francia es de 50 casos por 100.000 habitantes. Es probable que los casos de África sean diagnosticados erróneamente como paludismo, por lo que no pueden establecerse incidencias parecidas. La seroprevalencia en Estados Unidos se ha situado en el 3,1%. Los casos notificados de fiebre Q en Estados Unidos, han sido recibidos de cada estado, aunque el 35% son notificados desde cuatro estados (California, Texas, Colorado e Illinois). En Estados Unidos, han aumentado nueve veces los casos de fiebre Q, desde 17 casos en 2000 a 167 en 2008, lo que refleja un aumento de la incidencia, un aumento en la notificación desde el 11 de septiembre de 2001, una mejora en las herramientas diagnósticas o una combinación de factores. Los casos disminuyeron significativamente en 2008-2013 en relación con 2007, pero volvieron a los altos niveles previos en 2014 (173 casos, incluidos 147 agudos y 39 crónicos). A partir de 2008, los casos notificados en Estados Unidos han sido clasificados como agudos o crónicos. Entre 2002 y 2014, más del 50% de los casos reconocidos en Estados Unidos requirieron hospitalización. Los casos registrados en Asia y Australia también se han incrementado. La mayoría de las infecciones pediátricas se diagnostican de enero a junio en niños que han estado visitando granjas durante la época de nacimiento de los corderos o tras contacto con placas de perros, gatos y conejos. El mayor brote comunitario (unos 4.000 casos en seres humanos) jamás descrito se produjo en 2007-2012 en Holanda y se asoció con una intensa cría de cabras y ovejas. En 2011, el primer brote multistatal de fiebre Q en seres humanos se relacionó con la venta interestatal de cabras infectadas; también se publicó un brote procedente de una fuente desconocida. Desde 2000 a 2010, el 60% de los casos declarados a los CDC ocurrió sin una exposición

declarada a ganado. Más del 20% de los casos de fiebre Q aguda o crónica clínicamente reconocida se da en huéspedes inmunocomprometidos o en personas con prótesis valvulares o válvulas nativas o vasos dañados. Estos hallazgos desatan la necesidad de tener en cuenta la fiebre Q en los individuos con enfermedades compatibles, sobre todo en aquellos que han tenido exposiciones, y en los huéspedes vulnerables. Las investigaciones epidemiológicas y los esfuerzos de control requieren un enfoque de One Health, teniendo en cuenta las interacciones entre los seres humanos, los animales, el medio ambiente y la salud pública.

## TRANSMISIÓN

En contraste con otras infecciones por rickettsias, los seres humanos suelen contraer *C. burnetii* por la inhalación de aerosoles (p. ej., polvo de corral contaminado) o por la ingesta (y probablemente aspiración) de alimentos contaminados. Raramente hay garrapatas implicadas en la transmisión. Los principales reservorios son el ganado vacuno, las ovejas o las cabras, pero también se ha descrito la infección en otros ganados y en mascotas. Los organismos se excretan por la leche, la orina y las heces de los animales infectados, pero sobre todo en el líquido amniótico y la placenta. En Francia, el aumento de incidencia se ha asociado con la estación del año en la que soplan los vientos mistrales, que coincide con la época de nacimiento de los corderos, mientras que en Grecia se ha observado una asociación significativa de fiebre Q aguda y consumo de queso en niños. En Nueva Escocia y Maine, la exposición a animales recién nacidos, principalmente gatos, se ha asociado a pequeñas epidemias de fiebre Q en familias. En Europa y Australia, la exposición a rumiantes domésticos es la que supone un mayor riesgo, aunque muchos habitantes de núcleos urbanos en Francia también la contraen sin dicha exposición. La transmisión interpersonal es poco frecuente. La fiebre Q clínica durante el embarazo puede ser consecuencia de una primoinfección o de la reactivación de una infección latente, y se ha asociado con aborto, retraso del crecimiento intrauterino y nacimientos prematuros. Los obstetras y otros profesionales sanitarios relacionados se hallan en riesgo de adquisición de infección por la cantidad de organismos *C. burnetii* secuestrados en la placenta. También se han publicado casos de transmisión sexual y casos achacables a transfusiones de sangre y a trasplante de médula ósea. También se ha informado la transmisión después del *tratamiento con células vivas* (células animales vivas inyectadas).

## ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

La patología de la fiebre Q depende del modo de transmisión, de la ruta de diseminación, de los tejidos afectados y de la evolución de la infección. Cuando se contrae por inhalación, se observan con frecuencia una neumonitis linfocitaria intersticial ligera y exudados intraalveolares ricos en macrófagos y organismos. Cuando está afectado el hígado, puede observarse una hepatitis lobular linfocítica de ligera a moderada. En el parénquima pulmonar u otros tejidos pueden desarrollarse seudotumores inflamatorios aislados. Ocasionalmente se identifican granulomas característicos con anillos de fibrina («en forma de donut») en hígado, médula ósea, meninges y otros órganos, que se asocian con infecciones autolimitadas agudas. Es típico que los tejidos infectados estén también infiltrados por linfocitos e histiocitos.

La recuperación de la infección aguda sintomática o asintomática puede dar lugar a infección subclínica persistente que puede mantenerse por una respuesta mal regulada de citocinas. La persistencia de *C. burnetii* en macrófagos tisulares de las zonas con lesión tisular preexistente induce una inflamación crónica de bajo grado que, finalmente, y dependiendo de la localización afectada, conduce a lesión irreversible de la válvula cardiaca, daño vascular persistente u osteomielitis. La endocarditis de las válvulas nativas o protésicas se caracteriza por infiltrados de macrófagos y linfocitos en las vegetaciones valvulares necróticas fibrinosas y ausencia de granulomas.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y COMPLICACIONES

Los niños son menos propensos a desarrollar síntomas que los adultos. En solo un 40-50% de los individuos infectados por *C. burnetii* se llega a desarrollar síntomas. Históricamente, se pensaba que existían dos formas de fiebre Q. La más frecuente es la **fiebre Q aguda**, ahora mejor descrita como **fiebre Q primaria**, que es autolimitada y en los niños se presenta generalmente en forma de fiebre indiferenciada o como un cuadro similar a la gripe con neumonitis intersticial. La infección persistente localizada por *C. burnetii* puede producir lo que históricamente se ha conocido como **fiebre Q crónica**. En adultos, la infección persistente localizada supone generalmente la afectación del sistema cardiovascular: válvulas cardíacas nativas, especialmente aquellas con valvulopatía preexistente, válvulas protésicas

u otras prótesis endovasculares. La osteomielitis de la fiebre Q es menos común, pero proporcionalmente más habitual en los niños. Las infecciones localizadas persistentes menos frecuentes de *C. burnetii* son linfadenitis, infección genital y pericarditis.

## Fiebre Q primaria (aguda)

La fiebre Q aguda se desarrolla aproximadamente a las 3 semanas (rango: 14-39 días) de la exposición al patógeno etiológico. La gravedad de la enfermedad en niños varía desde la infección subclínica hasta un cuadro sistémico febril de comienzo súbito caracterizado por fiebre alta, cefalea frontal intensa, tos seca, dolor torácico, vómitos, diarrea, dolor abdominal, artralgias y mialgias. Aproximadamente el 40% de los niños con fiebre Q aguda presentan fiebre; el 25%, neumonía o un proceso seudogripal; más del 10%, meningoencefalitis, y más del 10%, miocarditis. Otras manifestaciones son pericarditis, hepatitis, hemofagocitosis, rabdomiolisis y un cuadro parecido al síndrome hemolítico urémico. El exantema, que va desde lesiones maculopapulares a purpúreas, es un hallazgo infrecuente en adultos con fiebre Q, pero se observa en aproximadamente el 50% de los pacientes pediátricos. Los escalofríos y la sudoración nocturna son frecuentes en los adultos con fiebre Q y menos habituales en los niños. Los signos clínicos importantes que pueden confundir el diagnóstico son fatiga, vómitos, dolor abdominal y meningismo. En algunos pacientes pueden detectarse hepatomegalia y esplenomegalia.

En pacientes pediátricos con fiebre Q aguda, las pruebas de laboratorio de rutina son generalmente normales, aunque pueden revelar una ligera leucocitosis y trombocitopenia. Hasta un 85% de los niños presentan una modesta elevación de las cifras de transaminasas séricas, que habitualmente se normalizan en unos 10 días. Es infrecuente la hiperbilirrubinemia en ausencia de complicaciones. La proteína C reactiva está sistemáticamente elevada en la fiebre Q pediátrica. Las radiografías de tórax son anormales en el 27% de todos los pacientes y, en niños, los hallazgos más frecuentes son infiltrados bilaterales aislados o múltiples con un patrón reticular en los lóbulos inferiores.

La fiebre Q primaria en niños es generalmente una enfermedad autolimitada en la que la fiebre persiste durante solo 7-10 días, en comparación con las 2-3 semanas que dura en los adultos. Sin embargo, se han observado infecciones graves, como miocarditis que ha requerido trasplante cardíaco, meningoencefalitis, pericarditis, hemofagocitosis, trombosis por síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, así como cuadros febriles recurrentes que duran varios días.

## Infección persistente localizada de fiebre Q

El riesgo de desarrollo de infección persistente localizada de fiebre Q, históricamente llamada **fiebre Q crónica** está fuertemente relacionado con edad avanzada y existencia de enfermedades subyacentes, como lesiones valvulares cardíacas o inmunosupresión. Por ello, raramente se diagnostica en niños. Una revisión detectó solo cinco casos de endocarditis por fiebre Q y seis casos de osteomielitis en niños, ninguno de ellos con inmunodeficiencias predisponentes conocidas. Cuatro de los cinco casos de endocarditis se produjeron en niños con anomalías cardíacas congénitas subyacentes que afectaban a las válvulas aórtica, pulmonar y tricúspide. Cuatro de los seis niños con osteomielitis por fiebre Q habían sido diagnosticados previamente o presentaban un curso clínico compatible con osteomielitis multifocal recurrente crónica idiopática. Un largo intervalo entre la infección y el diagnóstico, y la ausencia de fiebre alta, son comunes en los casos pediátricos de infección persistente localizada de fiebre Q, históricamente fiebre Q crónica.

Aunque la endocarditis por fiebre Q provoca a menudo la muerte del enfermo adulto (23-65% de los casos), no se ha comunicado mortalidad en los niños. La endocarditis asociada con la fiebre Q persistente puede ocurrir meses o años después de la infección aguda y darse en ausencia de fiebre Q aguda reconocida y en ausencia de valvulopatía clínicamente reconocida. También se han mencionado casos de hepatitis crónica.

## PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Las características de las pruebas de laboratorio en los niños con fiebre Q crónica están poco documentadas; los adultos muestran a menudo una velocidad de sedimentación globular superior a 20 mm/h (80% de los casos), hipergammaglobulinemia (54%) e hiperfibrinogenemia (67%). En los niños, la presencia de factor reumatoide en más del 50% de los casos y de inmunocomplejos circulantes en casi el 90% sugiere un proceso de autoinmunidad. La presencia de anticuerpos antiplaquetarios, antimúsculo liso y antimitocondriales, anticoagulantes circulantes, test de Coombs directo positivos y anticuerpos antifosfolípido también sugiere esta posibilidad.

## DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Aunque se diagnostica con escasa frecuencia, la fiebre Q en niños a menudo imita otras infecciones respiratorias de la infancia. Debe sospecharse en niños con una enfermedad de tipo gripe, infección del tracto respiratorio alto o bajo, fiebre de origen desconocido, miocarditis, meningoencefalitis, endocarditis con cultivos negativos u osteomielitis recidivante y que viven en áreas rurales o que estén en contacto con ganado doméstico, gatos o productos animales.

El diagnóstico de la fiebre Q primaria (aguda) se confirma fácil y comúnmente mediante pruebas serológicas en sangre durante el periodo agudo y el convaleciente (separados 3-6 semanas), las cuales muestran, mediante inmunofluorescencia indirecta, un incremento de cuatro veces en los títulos de anticuerpos immunoglobulina (Ig) G frente a antígenos *C. burnetii* de fase II. La respuesta de anticuerpos de fase II frente al patógeno aparece en primer lugar y es mayor que la respuesta de anticuerpos de fase I. La IgG de fase II puede mantenerse elevada durante meses o años, con independencia de los síntomas iniciales o de su ausencia. Por el contrario, la fiebre Q persistente localizada (crónica) se caracteriza por un título de anticuerpos IgG de fase I mayor de 800 que se mantiene durante 6 meses o más, como ocurre en la endocarditis por fiebre Q en pacientes con valvulopatías. Puede haber reacciones cruzadas con los anticuerpos frente a *Legionella* y *Bartonella*.

Aunque se ha considerado que el cultivo es el patrón de referencia, la sensibilidad (en comparación con un estándar compuesto que incluye serología y reacción en cadena de la polimerasa [PCR]) es baja. *C. burnetii* crece en cultivos celulares, llegando a ser positivos en 48 h; sin embargo, su aislamiento y las pruebas de sensibilidad deben realizarse únicamente en laboratorios de bioseguridad especializados. Puede efectuarse la prueba de la PCR en sangre, suero y muestras tisulares, y se dispone de ella en laboratorios de sanidad pública, centros de referencia o de investigación. La PCR ha sido de utilidad en pacientes con títulos equívocos, como ocurre en la infección precoz. La PCR normalmente continúa siendo positiva durante 7-10 días tras la infección aguda. Se ha mejorado la sensibilidad por métodos en tiempo real y empleo de secuencias repetidas como dianas. Se han utilizado también tinciones inmunohistoquímicas, pero su disponibilidad es limitada. La PCR debe realizarse antes o poco después del inicio del tratamiento. La PCR también puede confirmar un diagnóstico serológico de endocarditis en pacientes no tratados. El genotipado ha ayudado en las investigaciones epidemiológicas a confirmar la fuente de la infección. El diagnóstico diferencial depende de la presentación clínica. En los pacientes con enfermedad respiratoria deben considerarse la neumonía por *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, legionelosis, psitacosis y la infección por el virus de Epstein-Barr. En pacientes con hepatitis granulomatosa deben tenerse en cuenta infecciones por micobacterias, salmonelosis, leishmaniasis visceral, toxoplasmosis, enfermedad de Hodgkin, ehrlichiosis monocítica, anaplasmosis granulocítica, brucellosis y enfermedad por arañazo de gato (*Bartonella henselae*), o trastornos autoinmunitarios, como la sarcoidosis. La **endocarditis con cultivos negativos** sugiere infección por *Brucella*, *Bartonella* o por microorganismos del grupo HACEK (*Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella*), endocarditis bacteriana parcialmente tratada, endocarditis no bacteriana o trastornos inflamatorios potencialmente no infecciosos, incluyendo osteomielitis crónica recurrente multifocal y síndrome antifosfolípido.

## TRATAMIENTO

La selección de un régimen terapéutico adecuado es difícil en niños debido a que no existen estudios rigurosos, a la limitada ventana terapéutica de aquellos fármacos de eficacia demostrada y a la posible prolongación del tratamiento, necesaria para prevenir las recidivas.

La mayoría de los pacientes pediátricos con fiebre Q experimentan una enfermedad autolimitada que se identifica solo mediante estudios serológicos retrospectivos. Sin embargo, para prevenir posibles complicaciones, los pacientes con fiebre Q aguda deben comenzar el tratamiento en los 3 primeros días de sintomatología, porque un tratamiento comenzado pasados 3 días después del comienzo de la enfermedad tiene poco efecto sobre el curso de la fiebre Q aguda. Dado que en la actualidad no es posible una prueba confirmatoria temprana, y posiblemente porque la tetraciclina y la doxiciclina pueden asociarse a descoloración de los dientes en niños menores de 9 años, está justificado un tratamiento empírico en los casos con sospecha clínica en niños mayores de 8 años o con un riesgo alto de enfermedad grave. La doxiciclina (4 mg/kg/día, dos veces al día v.o. o i.v.; máximo, 200 mg/día) es el fármaco de elección; el ciclo habitual suele durar 2 semanas. Los niños de riesgo alto son los hospitalizados y aquellos con cuadros graves, aquellos que se diagnostican después de un cuadro sintomático prolongado (superior a 2 semanas) sin remisión y los que padecen una valvulopatía

de base o que padecen inmunodepresión. La descoloración de los dientes depende de la dosis y de la duración, y es improbable que los niños requieran múltiples ciclos de tratamiento, de manera que los niños con fiebre Q leve pueden tratarse con 5 días de doxiciclina seguidos de 14 días de trimetoprima-sulfametoaxazol si persisten los síntomas. Durante el embarazo, la fiebre Q se trata preferentemente con trimetoprima-sulfametoaxazol. Las fluoroquinolonas han probado su eficacia y se ha logrado también éxito con una combinación de una fluoroquinolona y rifampicina con tratamiento prolongado (16-21 días). Los macrólidos, como la eritromicina y la claritromicina, son alternativas menos eficaces.

En la fiebre Q focal persistente, especialmente la endocarditis, es obligado un tratamiento durante 18-36 meses. El régimen recomendado en la actualidad para la endocarditis por fiebre Q es una combinación de doxiciclina e hidroxicloroquina durante 18 meses o más. En pacientes con insuficiencia cardíaca puede requerirse la sustitución de las válvulas. Se ha empleado el interferón γ como tratamiento complementario en la fiebre Q intratable.

## PREVENCIÓN

La identificación de esta enfermedad en el ganado u otros animales domésticos debe alertar a la comunidad acerca del riesgo de infección humana por exposición a aerosoles en un radio de 15 km. La leche de ganaderías infectadas debe pasteurizarse a temperaturas adecuadas para destruir *C. burnetii*. Esta resiste condiciones ambientales críticas, pero puede ser inactivada con una solución de Lysol al 1%, de formaldehído al 1% o de peróxido de hidrógeno al 5%. No son necesarias medidas especiales de aislamiento porque es rara la transmisión de persona a persona, excepto cuando otros están expuestos a la placenta de una paciente infectada. Se dispone de una vacuna que protege frente a la fiebre Q durante, al menos, 5 años en el caso de trabajadores de mataderos. Debido a que la vacuna produce una fuerte reacción y no se han realizado ensayos clínicos con niños, deberá usarse solo cuando se estime que hay un riesgo extremo. Se han documentado ampliamente agrupamientos de casos producidos de modo secundario, como en mataderos y granjas. Los agrupamientos de casos que se producen en ausencia de tal exposición deben ser investigados como potenciales acontecimientos centinela de ataques bioterroristas.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Sección 12

# Infecciones fúngicas

## Capítulo 260

### Fundamentos del tratamiento antifúngico

William J. Steinbach,  
Michael Cohen-Wolkowicz  
y Daniel K. Benjamin, Jr.

Las infecciones fúngicas invasivas son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el creciente número de niños inmunocomprometidos. Por fortuna, el arsenal terapéutico para estas infecciones ha aumentado de forma considerable desde el cambio de siglo (tablas 260.1 y 260.2).

## POLIENOS

### Anfotericina B

La anfotericina B desoxicolato es el prototipo de la clase más antigua de antifúngicos, los macrólidos polienicos. Este fármaco fue en su momento el tratamiento de elección para la mayoría de las infecciones fúngicas invasivas, así como el estándar con el que se comparaban todos los antifúngicos más

**Tabla 260.1** Posología sugerida de fármacos antifúngicos en niños y recién nacidos

FÁRMACO	FORMULACIONES	POSOLOGÍA PEDIÁTRICA SUGERIDA	COMENTARIOS
Anfotericina B desoxicolato	i.v.	1 mg/kg/día	Por lo general, menos toxicidad en niños que en adultos; no empezar con dosis de prueba menores
Formulaciones lipídicas de anfotericina B	i.v.	5 mg/kg/día	Por lo general, todas las formulaciones lipídicas tienen la misma posología; no existe una indicación clara para usar una formulación respecto a las demás en cuanto a su eficacia clínica
Fluconazol	i.v., v.o.	12 mg/kg/día	La dosis de carga (25 mg/kg) recomendada en neonatos se deduce a partir de simulaciones farmacocinéticas al igual que las recomendadas en niños, pero no está lo bastante estudiada
Itraconazol	v.o.	2,5 mg/kg/dosis dos veces al día	Dividir la posología en dos tomas diarias en los niños; mantener concentraciones estables
Voriconazol	i.v., v.o.	8 mg/kg/dosis dos veces al día i.v. de mantenimiento; 9 mg/kg/dosis dos veces al día v.o. de mantenimiento	La farmacocinética lineal en los niños requiere dosis más elevadas que en los adultos; dosis de carga de 9 mg/kg/dosis dos veces al día i.v., seguido de la posología de mantenimiento; mantener las concentraciones estables
Posaconazol	i.v., v.o.	Se sospecha que es de 12-24 mg/kg/día divididos en tres dosis al día (suspensión oral)	La posología no está clara en los niños en la actualidad En los adultos la dosis máxima para suspensión oral es de 800 mg/día y lo ideal es dividirla en 2-3 tomas; mantener las concentraciones estables La dosis para adultos intravenosa y de comprimidos de liberación mantenida es de 300 mg dos veces el primer día, después 300 mg una vez al día
Isavuconazol	v.o., i.v.	No hay dosis para niños	Las dosis en adultos para vía intravenosa y comprimidos es de 200 mg tres veces el primer día, después 200 mg una vez al día
Micafungina	i.v.	2-10 mg/kg/día	Dosis máximas en recién nacidos (10 mg/kg/día) y menores en niños; en mayores de 8 años, usar posología de adultos
Anidulafungina	i.v.	1,5 mg/kg/día	Dosis de carga de 3 mg/kg/día
Caspofungina	i.v.	50 mg/m <sup>2</sup> /día	Carga con 70 mg/m <sup>2</sup> /día, después 50 mg/m <sup>2</sup> /día como dosis de mantenimiento

nuevos. La anfotericina B recibe su nombre por sus propiedades anfotéricas, ya que forma sales solubles en entornos tanto ácidos como básicos. Sin embargo, debido a su insolubilidad en agua, la anfotericina B para uso clínico es en realidad el fármaco mezclado con el detergente desoxicolato. La anfotericina B se une al ergosterol, el principal esterol presente en las membranas citoplasmáticas fúngicas, y actúa al crear canales transmembrana. La actividad fungicida se debe a la lesión de la barrera que supone la membrana y la posterior muerte celular por la salida de nutrientes esenciales de la célula fúngica.

La anfotericina B se libera de su transportador y se distribuye con gran eficacia con lipoproteínas, tras lo que se capta de forma preferente por los órganos del sistema reticuloendotelial. Después de una semivida de distribución inicial de 24-48 h, se produce una liberación muy lenta y una semivida de eliminación terminal posterior de hasta 15 días. Además de la anfotericina B desoxicolato convencional, se han desarrollado tres formulaciones asociadas a lípidos básicamente diferentes que ofrecen la ventaja de un aumento de la posología diaria del fármaco original, un mejor transporte a los órganos reticuloendoteliales primarios (pulmones, hígado, bazo) y una menor toxicidad. La anfotericina B en complejo lipídico (ABCL) es una estructura en forma de lazo estrechamente empaquetada de una membrana bicapa, la anfotericina B en dispersión coloidal (ABDC) consta de estructuras disciformes de colesterol sulfato formando complejos con anfotericina B, y la anfotericina B liposómica (anfotericina B-L) consta de vesículas pequeñas de tamaño uniforme de una bicapa lipídica de anfotericina B. Las formulaciones lipídicas de anfotericina B suelen tener un inicio de acción más lento, debido supuestamente a que se requiere la disociación de la anfotericina B libre respecto del vehículo lipídico. La capacidad de administrar con seguridad dosis diarias mayores de los fármacos originales mejora su eficacia, de modo que son mejores en comparación con la anfotericina B desoxicolato y tienen menos toxicidad. Las formulaciones lipídicas tienen el beneficio añadido de lograr mayores concentraciones tisulares en comparación con la anfotericina B convencional, sobre todo en el hígado, los pulmones y el bazo. Sin embargo, no está del todo claro si estas concentraciones tisulares mayores están verdaderamente disponibles en los microfocos de infección.

La tolerancia de la anfotericina B desoxicolato se ve limitada por sus toxicidades aguda y crónica. Además de interactuar con el ergosterol fúngico, el fármaco también interacciona con el colesterol de las membranas celulares

humanas, lo que probablemente explique su toxicidad. Hasta el 80% de los pacientes que reciben anfotericina B desarrollan toxicidad relacionada con la infusión o nefrotoxicidad, sobre todo cuando se usan a la vez fármacos nefrotóxicos como aminoglucósidos, vancomicina, ciclosporina o tacrolimus. La función renal suele normalizarse al interrumpir la anfotericina B, aunque la insuficiencia renal permanente puede producirse tras dosis más amplias. La nefrotoxicidad por anfotericina B suele ser menos grave en lactantes y niños que en adultos, debido probablemente al aclaramiento más rápido del fármaco en los niños. Las formulaciones lipídicas parecen estabilizar la anfotericina B en un estado autoasociado, de modo que no está disponible para interactuar con el colesterol de las membranas celulares humanas.

A diferencia de los enfoques antiguos, no existe una dosis total recomendada de anfotericina B y la clave del éxito consiste en administrar dosis altas en la fase inicial del tratamiento y en reducir la frecuencia de la administración (no necesariamente la dosis diaria). No hay datos ni existen opiniones de consenso entre los expertos que indiquen una mayor eficacia de ninguna de las formulaciones lipídicas nuevas de anfotericina B respecto a la anfotericina B desoxicolato convencional. Una excepción es que la anfotericina B-L ha demostrado causar menos efectos adversos relacionados con la infusión que las otras formulaciones lipídicas o que la anfotericina B convencional.

## ANÁLOGOS PIRIMIDÍNICOS

### 5-fluorocitosina

La 5-fluorocitosina (5-FC) es un análogo fluorado de la citosina y su actividad antifúngica se debe a la conversión rápida en 5-fluorouracilo (5-FU) en el interior de las células fúngicas susceptibles. Parece que se desarrolla una resistencia antifúngica clínica y microbiológica rápida a la monoterapia con 5-FC, por lo que los clínicos la han reservado para estrategias combinadas con el fin de aumentar la acción de otros antifúngicos más potentes. Se cree que la acción fungistática de la 5-FC aumenta la actividad antifúngica de la anfotericina B, sobre todo en localizaciones anatómicas donde la penetración de esta última suele ser subóptima, como el líquido cefalorraquídeo (LCR), las válvulas cardíacas y el cuerpo vitreo. La 5-FC penetra bien en la mayoría de las localizaciones corporales debido a que es una molécula pequeña e hidrosoluble que no se une a proteínas plasmáticas en gran proporción. Una explicación de la sinergia detectada con la combinación de anfotericina B más 5-FC es que los efectos permeabilizantes de la membrana de las bajas

Tabla 260.2 | Antifúngicos recomendados para patógenos fúngicos específicos más comunes

ESPECIES FÚNGICAS	FORMULACIONES DE ANFOTERICINA B	FLUCONAZOL	ITRACONAZOL	VORICONAZOL	POSACONAZOL	ISAVUCONAZOL	FLUCITOSINA	CASPOFUNGINA, MICAFUNGINA O ANIDULAFUNGINA
<i>Aspergillus calidoustus</i>	++	—	—	—	—	—	—	++
<i>Aspergillus fumigatus</i>	+	—	+/-	++	+	++	—	+
<i>Aspergillus terreus</i>	—	—	+	++	+	++	—	+
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	++	+	++	+	+	+	—	—
<i>Candida albicans</i>	+	++	+	+	+	+	++	++
<i>Candida glabrata</i>	+	—	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
<i>Candida krusei</i>	+	—	—	+	+	+	++	++
<i>Candida lusitaniae</i>	—	++	+	+	+	+	+	+
<i>Candida parapsilosis</i>	++	++	+	+	+	+	+	+/-
<i>Coccidioides immitis</i>	++	+	++	+	++	+	—	—
<i>Cryptococcus spp.</i>	++	+	+	+	+	++	—	—
<i>Fusarium spp.</i>	+/-	—	—	++	+	+	—	—
<i>Histoplasma capsulatum</i>	++	+	++	+	+	+	—	—
<i>Mucor spp.</i>	++	—	+/-	—	+	+	—	—
<i>Scedosporium apiospermum</i>	—	—	+/-	+	+	+	+/-	+/-
<i>Scedosporium prolificans</i>	—	—	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-

+/, tratamiento(s) preferido(s); +, normalmente activo; +/-, activo de forma variable; —, normalmente no activo.

concentraciones de anfotericina B facilitan la penetración de la 5-FC en el interior celular. La 5-FC solo está disponible como formulación oral en Estados Unidos, y la posología correcta es de 150 mg/kg/día en cuatro dosis divididas.

La 5-FC puede agravar la mielosupresión en los pacientes con neutropenia y pueden desarrollarse niveles tóxicos cuando se combina con anfotericina B debido a la nefrotoxicidad de esta última y a la reducción del aclaramiento renal que produce la 5-FC. En los pacientes de alto riesgo se requiere monitorizar de forma sistemática la concentración de 5-FC, y deben obtenerse los niveles tras 3-5 días de tratamiento, con el objetivo de lograr un pico menor de 100 µg/ml de 2 h tras la dosis (idealmente, 30-80 µg/ml). Los niveles superiores a 100 µg/ml se asocian con aplasia de la médula ósea. Pueden aparecer uremia, acidosis tubular, leucopenia, trombocitopenia y otros efectos tóxicos en alrededor del 50% de los pacientes en las primeras 2 semanas de tratamiento.

Casi todos los estudios clínicos sobre la 5-FC corresponden a protocolos antifúngicos combinados para la meningitis criptocócica, debido a que su uso en monoterapia tiene una actividad antifúngica bastante débil por causas intrínsecas. El uso de 5-FC para meningitis por *Candida* en recién nacidos prematuros se desaconseja. Un estudio que evaluó los factores de riesgo y la mortalidad de la candidiasis neonatal en lactantes muy prematuros mostró que los lactantes con meningitis candidiásica que recibieron anfotericina B en combinaciones con 5-FC requerían más tiempo para lograr la esterilización del LCR en comparación con los que recibieron anfotericina B en monoterapia.

## AZOLES

Los antifúngicos azólicos inhiben el citocromo P450<sub>14DM</sub> fúngico (denominado también lanosterol 14α-desmetilasa), que cataliza un paso final de la biosíntesis del ergosterol de la membrana celular fúngica. De los más antiguos de primera generación, el itraconazol es activo contra *Aspergillus*, pero el fluconazol no lo es, ni tampoco contra otras levaduras. Los triazoles de segunda generación (voriconazol, posaconazol y isavuconazol) tienen un espectro ampliado de acción antifúngica, que engloba actividad contra mohos, y suelen tener una mayor actividad antifúngica *in vitro*.

## Fluconazol

El fluconazol es fungistático y esta actividad no se ve influida por la concentración una vez que se supera la concentración fungística máxima (independiente de concentración), a diferencia de la actividad fungicida dependiente de concentración de la anfotericina B. Se dispone de fluconazol en forma oral o intravenosa, y la administración oral tiene una biodisponibilidad de alrededor del 90% respecto a la intravenosa. El fluconazol pasa a los tejidos y los líquidos muy rápido, debido probablemente a su lipofilia relativamente baja y a que se une a las proteínas plasmáticas en un grado limitado. Sus concentraciones son 10-20 veces mayores en la orina que en la sangre, lo que lo convierte en un fármaco ideal para tratar las infecciones fúngicas del aparato urinario. Las concentraciones en el LCR y el humor vítreo son de alrededor del 80% de las detectadas simultáneamente en la sangre.

La conversión simple de la dosis correspondiente a adultos de fluconazol basándose en el peso es inadecuada para los pacientes pediátricos. El aclaramiento del fluconazol suele ser más rápido en los niños que en los adultos, con una semivida plasmática media de unas 20 h en niños y de alrededor de 30 h en pacientes adultos. Por tanto, para lograr una exposición comparable en pacientes pediátricos, básicamente hay que duplicar la posología diaria de fluconazol. La posología pediátrica correcta del fármaco debería ser proporcionalmente mayor que en los adultos, por lo general de 12 mg/kg/día. En los recién nacidos, el volumen de distribución es mucho mayor y más variable que en los lactantes y los niños, por lo que se requiere duplicar la posología en pacientes neonatales para lograr unas concentraciones plasmáticas comparables. Se cree que este mayor volumen de distribución se debe a la mayor cantidad de agua corporal que existe en el volumen corporal total de los recién nacidos. Un estudio farmacocinético realizado en lactantes prematuros sugiere que se requieren dosis de mantenimiento de fluconazol de 12 mg/kg/día para lograr exposiciones similares a las de los niños mayores y adultos. Además, una dosis de carga de 25 mg/kg en neonatos ha logrado unas concentraciones de estado de equilibrio de forma más precoz. Aunque esta dosis de carga de fluconazol se ha estudiado en pacientes adultos y neonatales, este enfoque nunca se ha estudiado formalmente en niños. Los efectos secundarios del fluconazol son infrecuentes, pero suelen consistir en molestias digestivas (vómitos, diarrea, náuseas) y exantema cutáneo.

El fluconazol desempeña un papel destacado en el tratamiento de la candidiasis invasiva. Las directrices de consenso sugieren que el uso del fluconazol fungistático para candidiasis invasiva es una alternativa aceptable

a la equinocandina como tratamiento inicial en pacientes seleccionados, incluyendo aquellos que no están en estado crítico ni se sospeche que tengan una *Candida* resistente al fluconazol. Aunque la mayoría de las cepas de *Candida albicans* mantienen la sensibilidad al fluconazol, para algunas especies de *Candida* no es el fármaco ideal: *C. krusei* suele ser resistente, y *C. glabrata* lo es a menudo. Cuando se trata la infección causada por estas especies de *Candida*, es fundamental emplear una equinocandina o anfotericina B en lugar de fluconazol. No se ha confirmado el papel del tratamiento antifúngico combinado con fluconazol y otro antifúngico contra la candidiasis invasiva.

La profilaxis con fluconazol para prevenir la candidiasis neonatal sigue siendo un tema controvertido. En el primer ensayo clínico aleatorizado con doble enmascaramiento realizado con 100 lactantes que pesaban menos de 1.000 g al nacer, los que recibieron fluconazol durante 6 semanas tuvieron menor colonización fúngica y desarrollaron menos casos de infección fúngica invasiva (0 frente al 20%) en comparación con el placebo. Otros estudios han obtenido unos resultados alentadores parecidos y han demostrado que el uso de profilaxis con fluconazol durante 4-6 semanas en lactantes de alto riesgo no incrementa la incidencia de colonización fúngica ni las infecciones causadas por especies de *Candida* resistentes al fluconazol de forma nativa. Un gran ensayo más reciente estudió la profilaxis con fluconazol en neonatos de peso extremadamente bajo al nacer en escuelas de educación infantil con una incidencia más baja de candidiasis y encontró que la profilaxis con fluconazol llevó a una menor incidencia de candidiasis, pero no tuvo efecto sobre la mortalidad. No se aconseja la aplicación universal de esta estrategia en todas las unidades neonatales, porque la tasa de infecciones por *Candida* es muy variable entre los centros. Las guías de consenso actualmente recomiendan la profilaxis con fluconazol solo en centros con tasas elevadas (superiores al 10%) de candidiasis neonatal.

## Itraconazol

En comparación con el fluconazol, el itraconazol aporta el beneficio de ser activo contra el género *Aspergillus*, pero tiene varias limitaciones prácticas, como una absorción oral errática en pacientes de alto riesgo, además de unas interacciones farmacológicas significativas. Estas preocupaciones farmacocinéticas se han resuelto con una formulación intravenosa (ahora ya no disponible) y con una solución oral de mejor absorción para sustituir las impredecibles cápsulas que se utilizaban antes. El itraconazol tiene un volumen de distribución elevado y se acumula en los tejidos. Además, es probable que los niveles unidos a los tejidos tengan más relevancia clínica para el tratamiento de la infección que la concentración sérica. La disolución y la absorción del itraconazol se ven afectadas por el pH gástrico. Los pacientes con aclorhidria o que toman antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> podrían tener una menor absorción, mientras que la coadministración de la cápsula con bebidas ácidas, como las colas o el zumo de arándanos, puede aumentar la absorción. La administración con los alimentos aumenta de forma significativa la absorción de la formulación en cápsulas, pero la nueva suspensión oral con una base de ciclodextrina se absorbe mejor con el estómago vacío.

Los efectos secundarios son relativamente escasos y pueden consistir en náuseas y vómitos (10%), elevación de las transaminasas (5%) y edema periférico. Se han notificado casos en adultos de desarrollo de miocardiopatía. Debido a las interacciones farmacológicas significativas, el uso previo o simultáneo de rifampicina, difenilhidantoína, carbamazepina y fenobarbital debería evitarse.

El itraconazol está indicado para el tratamiento de infecciones menos graves por micosis endémicas (histoplasmosis, coccidioidomicosis y blastomicosis), así como para la profilaxis contra las infecciones fúngicas invasivas en pacientes de alto riesgo. La pléthora de interacciones farmacológicas convierte al itraconazol en un problema en los pacientes complejos que reciben otras medicaciones. Al igual que con la mayoría de los antifúngicos azoles, la monitorización de la concentración sérica del itraconazol es un principio básico en el manejo (por lo general, los niveles de itraconazol deben ser mayores de 0,5-1 µg/ml; niveles mayores de 5 µg/ml pueden estar asociados con un aumento de la toxicidad). Las concentraciones deben revisarse tras 1-2 semanas del tratamiento para asegurar una exposición al fármaco adecuada. Cuando se mide mediante cromatografía líquida de alta presión, se notifican tanto el itraconazol como su metabolito hidroxitraconazol bioactivo, cuya suma debe tenerse en cuenta al evaluar los niveles del fármaco. El itraconazol ya no se recomienda para el tratamiento primario de la aspergilosis invasiva.

## Voriconazol

El voriconazol es un triazol de segunda generación y un derivado sintético del fluconazol. Su espectro de actividad suele ser igual al del itraconazol y su alta biodisponibilidad a la del fluconazol. Hay que destacar que es

fungicida contra *Aspergillus* y fungistático contra *Candida*. Se metaboliza ampliamente en el hígado y tiene una biodisponibilidad oral cercana al 90%. Las enzimas del citocromo P-450 2C19 (CYP2C19) parecen desempeñar un papel destacado en el metabolismo del voriconazol y los polimorfismos de CYP2C19 se asocian con un metabolismo lento del fármaco. Hasta el 20% de los asiáticos no indios tienen una actividad baja de CYP2C19 y desarrollan niveles de voriconazol hasta cuatro veces mayores que los de las personas homocigotas, lo que puede causar más toxicidad.

El voriconazol está disponible como comprimido y suspensión orales, así como en solución intravenosa. En los adultos, el voriconazol presenta una farmacocinética no lineal, tiene una semivida variable de alrededor de 6 h, con una amplia variabilidad entre los pacientes respecto a su concentración sanguínea, y logra una buena penetración en el LCR. A diferencia de lo que sucede en adultos, la eliminación del voriconazol en los niños es lineal. Un estudio farmacocinético multicéntrico y poblacional sobre seguridad que analizó la posología del voriconazol intravenoso en pacientes pediátricos inmunodeprimidos demostró que el peso corporal influía más que la edad a la hora de explicar la variabilidad de la farmacocinética del voriconazol, que debe administrarse en dosis mayores en los pacientes pediátricos que en los adultos. La carga en los adultos se realiza con 6 mg/kg/dosis, tras lo que se pasa a una dosis de mantenimiento de 4 mg/kg/dosis, pero los niños deberían empezar y continuar con 9 mg/kg/dosis (v. tabla 260.1) y seguir con una dosis de mantenimiento de 8 mg/kg/dosis. Es fundamental comprender esta necesidad de una dosis mayor al tratar a los niños, que se debe a una farmacocinética básicamente distinta del fármaco en los pacientes pediátricos. Para el éxito terapéutico es fundamental lograr valores séricos de voriconazol de 1-2 µg/ml o mayores. El voriconazol oral se absorbe mejor con el estómago vacío. Por lo general, se prefiere lograr una concentración mínima mayor que la concentración mínima inhibitoria (CMI) del microorganismo infectante, pero los niveles mucho mayores de voriconazol se han asociado a toxicidad (generalmente más de 6 µg/ml). Sin embargo, muchos estudios han mostrado una relación inconsistente entre la dosis y los niveles de concentración, subrayando la necesidad de un seguimiento estrecho tras el esquema de dosis inicial y posterior ajuste de dosis según sea necesario en cada paciente. Los principales efectos secundarios del voriconazol consisten en alteraciones visuales reversibles y dependientes de la dosis (aumento del brillo, visión borrosa) en hasta un 33% de los pacientes, elevación de las transaminasas hepáticas al aumentar la posología y reacciones cutáneas ocasionales cuya causa probable es la fotosensibilización. En algunos casos raros a largo plazo (media de 3 años de tratamiento), esta fototoxicidad del voriconazol se ha convertido en carcinoma cutáneo de células escamosas. Se recomienda interrumpir el tratamiento con voriconazol en pacientes que experimenten fototoxicidad crónica.

El ensayo clínico prospectivo más extenso sobre el voriconazol como tratamiento primario para la aspergilosis invasiva comparó un tratamiento inicial aleatorizado con el fármaco respecto a la anfotericina B y demostró una respuesta y una supervivencia mejores con el voriconazol. *En la actualidad, este fármaco se recomienda en las directrices como tratamiento primario de elección contra la aspergilosis invasiva.* El voriconazol también está indicado para el tratamiento de la candidiasis, pero su naturaleza fungistática hace que a menudo sea subóptimo para tratar a los pacientes en estado crítico o con neutropenia, en los que los antifúngicos de elección son las equinocandinas.

### Posaconazol

El posaconazol es un triazol de segunda generación que es un derivado del itraconazol y está disponible en suspensión oral, en una formulación intravenosa y en comprimido de liberación mantenida. El espectro antimicrobiano del posaconazol es similar al del voriconazol; sin embargo, el primero es activo frente a *Zygomycetes* como mucormicosis, y el voriconazol no tiene actividad contra las infecciones por este moho concreto.

Una absorción efectiva de la suspensión oral requiere que se tome el fármaco junto con comida, idealmente con una dieta sin grasa, el posaconazol en un estómago vacío presentará aproximadamente un cuarto de la absorción frente a si se administra junto con alimentos, lo que subraya la relevancia de la dieta para aumentar los niveles séricos del posaconazol en suspensión oral (en oposición a lo que ocurre con el voriconazol). La exposición al posaconazol se maximiza con bebidas ácidas, la administración en dosis divididas y la ausencia de inhibidores de la bomba de protones. La formulación en comprimidos tiene una mejor absorción debido a su liberación retardada en el intestino delgado, pero la absorción seguirá aumentando ligeramente con los alimentos. Si el paciente puede tomar los comprimidos grandes, el comprimido de liberación prolongada es la forma preferida debido a la capacidad de obtener fácilmente niveles del fármaco más altos y estables. Debido al bajo pH (menor de 5) del

posaconazol i.v., se requiere un catéter venoso central para su administración. La formulación intravenosa contiene solo cantidades ligeramente inferiores de ciclodextrina en comparación con el voriconazol, por lo que existen preocupaciones teóricas similares sobre la acumulación renal. El posaconazol provoca reacciones hepáticas transitorias, como elevaciones leves o moderadas de las transaminasas hepáticas, de la fosfatasa alcalina y de la bilirrubina total.

La posología pediátrica correcta del posaconazol no se conoce, porque los estudios iniciales aún están en marcha. En pacientes adultos, las dosis superiores a 800 mg/día no provocan un aumento de la concentración sérica, y la división de la dosis diaria en 3-4 dosis/día produce unos niveles séricos mayores que una pauta de 1-2 veces al día cuando se utiliza suspensión oral. Al igual que con el itraconazol y el voriconazol, deben monitorizarse las concentraciones séricas para lograr un valor de 0,7 µg/ml o mayor.

En un ensayo clínico internacional, aleatorizado y con enmascaramiento simple de posaconazol frente a fluconazol o itraconazol en pacientes neutropénicos sometidos a quimioterapia para leucemia mieloide aguda o síndromes mielodisplásicos, el posaconazol fue mejor a la hora de prevenir las infecciones fúngicas invasivas. El número de pacientes que tuvieron aspergilosis invasiva fue menor en el grupo de posaconazol y la supervivencia fue mucho mayor en los que recibieron el fármaco, en comparación con fluconazol o itraconazol. Otro ensayo clínico aleatorizado multicéntrico internacional, con doble enmascaramiento, realizado con pacientes sometidos a trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas y enfermedad de injerto contra el huésped demostró que el posaconazol no era inferior que el fluconazol a la hora de prevenir las infecciones fúngicas invasivas. *El posaconazol está aprobado para la profilaxis contra las infecciones fúngicas invasivas, pero ha mostrado una gran eficacia en la experiencia clínica frente a las infecciones recalcitrantes por mohos.*

En pacientes con enfermedad granulomatosa crónica (EGC) e infección fúngica invasiva demostrada y refractaria al tratamiento estándar, el posaconazol ha demostrado tolerarse bien y ser bastante eficaz. Este fármaco podría ser muy útil en esta población de pacientes, en la que se requiere un tratamiento a largo plazo con un fármaco oral.

### Isavuconazol

El isavuconazol es un triazol que fue aprobado por la FDA en marzo de 2015 para el tratamiento de aspergilosis invasiva y mucormicosis invasiva con fórmulas orales (solo en cápsulas) e intravenosas. El isavuconazol tiene un espectro antifúngico similar al del voriconazol y cierta actividad frente a los *Zygomycetes* (aunque no tan potente frente a *Zygomycetes* como el posaconazol). Un ensayo clínico en fase 3 en pacientes adultos demostró no ser inferior al voriconazol frente a la aspergilosis invasiva y otras infecciones por hongos, mientras que otro estudio mostró una buena actividad clínica frente a la mucormicosis. El isavuconazol se administra como sulfato de isavuconazonio. La dosis en pacientes adultos es de 200 mg de isavuconazol (equivalente a 372 mg de sulfato de isavuconazonio) cada 8 h durante 2 días (seis dosis), seguida de 200 mg una vez al día para la dosis de mantenimiento. La vida media es larga (superior a 5 días), presenta una biodisponibilidad del 98% en los adultos y no se ha informado de ningún efecto de los alimentos sobre el isavuconazol oral. A diferencia del voriconazol, la formulación intravenosa no contiene el vehículo ciclodextrina, lo que posiblemente lo hace más atractivo en pacientes con insuficiencia renal. La experiencia preliminar sugiere una tasa mucho más baja de fotosensibilidad y de trastornos de la piel, así como de trastornos visuales, en comparación con el voriconazol. No existen datos específicos de dosis pediátricas para el isavuconazol; sin embargo, se están iniciando ensayos farmacocinéticos pediátricos.

### EQUINOCANDINAS

Las equinocandinas son una clase de antifúngicos que interfiere en la biosíntesis de la pared celular mediante la inhibición no competitiva de la 1,3-β-D-glucano sintasa, una enzima presente en los hongos, pero ausente en las células de mamíferos. El 1,3-β-glucano es un polisacárido esencial de la pared celular y proporciona integridad estructural a la pared celular fúngica. Las equinocandinas suelen ser fungicidas *in vitro* contra el género *Candida*, aunque no tan rápidos como la anfotericina B, y son fungistáticas contra *Aspergillus*. Esta clase de fármacos no se metabolizan a través del sistema enzimático CYP, lo que reduce algunas de las interacciones farmacológicas y efectos secundarios observados con la clase de los azoles. Las equinocandinas parecen tener un efecto antifúngico fungicida prolongado y dependiente de la dosis sobre *C. albicans*, en comparación con el fluconazol, que es fungistático. Hay tres compuestos de esta clase (caspofungina, micafungina y anidulafungina) que están aprobados por la FDA para su uso. Debido al gran tamaño de las moléculas, las equinocandinas solo están disponibles en formulación intravenosa. Dado que

el 1,3- $\beta$ -glucano es un objetivo selectivo presente solo en las paredes celulares fúngicas y no en las células de los mamíferos, la toxicidad del fármaco es mínima sin una mielotoxicidad o nefrotoxicidad aparente con estos agentes. *Las equinocandinas son el tratamiento principal preferido para la candidiasis invasiva.*

### Caspofungina

En la actualidad, no se conoce cuál es la máxima dosis tolerada ni la máxima duración del tratamiento determinada por la toxicidad para la caspofungina. Lo habitual es comenzar con una dosis de carga seguida de una dosis diaria de mantenimiento menor (70 mg seguidos de 50 mg/día en pacientes adultos). Gran parte de la acumulación de la dosis se logra en la primera semana de administración, y la insuficiencia renal tiene poco efecto sobre la farmacocinética de la caspofungina. Este fármaco se ha evaluado con el doble de la dosis recomendada (100 mg/día en adultos), sin observar efectos adversos, y no está claro si una dosis superior de este fármaco relativamente seguro aumenta su eficacia clínica.

La farmacocinética es ligeramente distinta en los niños, de modo que los niveles de caspofungina son menores en los niños pequeños y su semivida es más corta. Un estudio ha evaluado la farmacocinética de la caspofungina en los niños con neutropenia y ha demostrado que en los pacientes que recibían 50 mg/m<sup>2</sup>/día (máximo, 70 mg/día) los niveles eran similares a los de los adultos que recibían 50 mg/día y se mantenían constantes entre los distintos rangos de edad. En este estudio, la posología basada en el peso (1 mg/kg/día) era subóptima cuando se comparaba con pautas basadas en la superficie corporal, por lo que la posología adecuada de la caspofungina sería de una dosis de carga de 70 mg/m<sup>2</sup>/día, seguida por una dosis diaria de mantenimiento de 50 mg/m<sup>2</sup>/día.

La caspofungina se ha aprobado para la aspergilosis refractaria o para la intolerancia a otros tratamientos y para la candidemia, así como para otras localizaciones de infecciones invasivas por *Candida*. En el estudio clínico central, los pacientes con aspergilosis invasiva aguda recibieron un tratamiento de rescate después del fracaso del tratamiento primario, y quienes recibieron el fármaco tuvieron una respuesta favorable del 41% con caspofungina. En un ensayo clínico multicéntrico realizado con pacientes que tenían candidiasis invasiva, el 73% de los pacientes que recibieron caspofungina tuvieron una respuesta favorable al final del tratamiento, en comparación con el 62% en el grupo de anfotericina B. Hay que destacar que el tratamiento con caspofungina obtuvo los mismos resultados favorables que el de anfotericina B para todas las principales especies de *Candida*, pero otros estudios han mostrado que algunas infecciones por *C. parapsilosis* no se resuelven con tanta eficacia con una equinocandina. La caspofungina también se ha evaluado frente a la anfotericina B liposómica en el tratamiento empírico de los pacientes con fiebre persistente y neutropenia, y no ha sido inferior que la anfotericina B liposómica en más de 1.000 pacientes.

Se ha descrito que la caspofungina en niños es segura. Su farmacocinética se ha evaluado en lactantes mayores y niños pequeños en dosis de 50 mg/m<sup>2</sup>/día y se ha observado que es similar a la dosis de 50 mg/día en adultos. La caspofungina se ha usado en recién nacidos fuera de sus indicaciones aprobadas como monoterapia o como tratamiento complementario para los casos refractarios de candidiasis diseminada. Los recién nacidos con candidiasis invasiva tienen un mayor riesgo de afectación del sistema nervioso central; no se sabe si la posología estudiada de caspofungina proporciona una exposición suficiente para penetrar en el sistema nervioso central a los niveles necesarios para curar la infección. Por tanto, la caspofungina no se recomienda como monoterapia en la candidiasis neonatal.

### Micafungina

La farmacocinética de la micafungina se ha evaluado en niños y lactantes de corta edad. Se ha observado una relación inversa entre la edad y el aclaramiento, en la que el aclaramiento sistémico medio era significativamente mayor y la semivida media significativamente más corta en pacientes de 2-8 años en comparación con los de 9-17 años. Por tanto, la posología de la micafungina en los niños depende de la edad y debe ser mayor en niños menores de 8 años. Para lograr unas exposiciones a micafungina equivalentes a las de los adultos que reciben 100, 150 y 200 mg/día, como se ha observado con perfiles de estimulación, los niños requieren dosis superiores a 3 mg/kg.

Varios estudios farmacocinéticos sobre la micafungina en lactantes a término y prematuros han demostrado que el fármaco en los lactantes tiene una semivida más corta y un aclaramiento más rápido en comparación con los datos publicados en niños mayores y adultos. Estos resultados sugieren que los lactantes de menor edad deberían recibir 10 mg/kg/día de micafungina si se usa para tratar la candidiasis invasiva.

El perfil de seguridad de la micafungina es óptimo cuando se compara con otros fármacos antifúngicos. Varios ensayos clínicos, incluidos aquellos en los que se usó la micafungina para el tratamiento de la candidiasis

localizada e invasiva, así como los de profilaxis en pacientes después de trasplante de células progenitoras, han demostrado menos efectos adversos en comparación con la anfotericina B liposómica y el fluconazol. Los efectos adversos más frecuentes que presentaron estos pacientes se relacionaron con el aparato digestivo (náuseas, diarrea). Se han descrito reacciones de hipersensibilidad con la micafungina, y las enzimas hepáticas se elevan en el 5% de los pacientes que reciben este agente. También se han identificado casos de hiperbilirrubinemia, insuficiencia renal y anemia hemolítica relacionados con el uso de micafungina en la vigilancia poscomercialización del fármaco.

Un estudio multinacional no comparativo y sin enmascaramiento realizado en pacientes adultos y pediátricos con diversos trastornos evaluó el uso de micafungina en monoterapia y en tratamiento combinado en 225 pacientes con aspergilosis invasiva. De los pacientes que solo recibieron micafungina, se observaron respuestas favorables en el 50% del grupo de tratamiento primario y en el 41% del grupo de tratamiento de rescate.

La micafungina en posologías de 100 y 150 mg/día tampoco resultó inferior que la caspofungina en un ensayo clínico aleatorizado internacional con doble enmascaramiento realizado en adultos con candidemia o candidiasis invasiva, y se observó que era mejor que el fluconazol en la prevención de infecciones fúngicas invasivas en un estudio aleatorizado efectuado en adultos sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

De los tres fármacos de la clase de las equinocandinas, la micafungina ha sido el más estudiado en los niños, incluidos varios estudios farmacocinéticos en recién nacidos. Un subestudio pediátrico que formaba parte de un ensayo clínico multinacional, aleatorizado y con doble enmascaramiento que comparó la micafungina (2 mg/kg/día) con anfotericina B liposómica (3 mg/kg/día) como tratamiento de primera línea para la candidiasis invasiva demostró un éxito similar para ambos fármacos. Por lo general, la micafungina se toleró mejor que la anfotericina B liposómica, como lo demostró la presencia de menos efectos adversos que motivasen una interrupción del tratamiento.

### Anidulafungina

La anidulafungina tiene la semivida más prolongada de todas las equinocandinas (alrededor de 18 h). En un estudio realizado con 25 niños neutropénicos que recibieron anidulafungina como tratamiento empírico, 4 pacientes del grupo que recibió 0,75 mg/kg/día presentaron efectos adversos como eritema y exantema faciales, elevación del nitrógeno ureico sanguíneo, fiebre e hipotensión. En un estudio farmacocinético en recién nacidos y lactantes de corta edad, se lograron exposiciones a la anidulafungina comparables a las de los adultos con dosis de 1,5 mg/kg/día (dosis de carga de 3 mg/kg). Un lactante de esta cohorte tratado con membrana de oxigenación extracorpórea logró la menor exposición, lo que sugiere la necesidad de ajustar las dosis en dicha población.

Un ensayo clínico aleatorizado con doble enmascaramiento en pacientes adultos sin neutropenia y con candidiasis invasiva demostró que la anidulafungina no era inferior que el fluconazol en el tratamiento de la candidiasis invasiva. En este estudio, la incidencia y los tipos de efectos adversos fueron similares en ambos grupos, y la mortalidad por todas las causas combinadas fue del 31% en el grupo del fluconazol, frente al 23% en el de anidulafungina. En la actualidad, no se dispone de estudios clínicos sobre la anidulafungina en pacientes pediátricos.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Capítulo 261

### *Candida*

Jessica E. Ericson y Daniel K. Benjamin, Jr.

La candidiasis engloba muchos síndromes clínicos que pueden estar causados por varias especies de *Candida*. La candidiasis invasiva (infecciones por *Candida* de la sangre y otros líquidos corporales estériles) es una causa destacada de mortalidad relacionada con infección en pacientes inmunodeprimidos hospitalizados.

*Candida* aparece con tres aspectos morfológicos: **blastosporos** ovales o redondos, o **células levaduriformes** (de 3-6 mm de diámetro); **clamidosporos** de doble pared (de 7-17 mm de diámetro), generalmente situados

en el extremo final de una seudohifa, y **seudomicelios**, que son masas de seudohifas y representan la fase tisular de *Candida*. Las **seudohifas** son procesos filamentosos que sobresalen de la célula fúngica sin la conexión citoplasmática de una verdadera hifa. *Candida* crece en condiciones aeróbicas en medios de laboratorio de rutina, aunque su incubación puede necesitar varios días.

*Candida albicans* es la responsable de la mayoría de las infecciones humanas, pero cada vez es más frecuente aislar *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida lusitaniae*, *Candida glabrata* y algunas otras especies en niños hospitalizados. Son importantes las pruebas de identificación y sensibilidad de las especies debido a la frecuencia creciente de resistencia al fluconazol y el aumento en la prevalencia de especies de *Candida* no *albicans*. *Candida auris* es un patógeno invasivo multirresistente emergente que tiene una presencia mundial y afecta a pacientes inmunocomprometidos; se ha notificado la propagación nosocomial.

El tratamiento de las infecciones invasivas por *Candida* se ha complicado con la aparición de cepas no *albicans*. La amfotericina B desoxicolato es inactiva frente a alrededor del 20% de las cepas de *C. lusitaniae*. El fluconazol es útil para muchas infecciones por *Candida*, pero es inactivo frente a todas las cepas de *C. krusei* y al 5-25% de las de *C. glabrata*. Se recomienda realizar pruebas de sensibilidad en estas cepas clínicas.

## 261.1 Infecciones neonatales

Jessica E. Ericson y Daniel K. Benjamin, Jr.

*Candida* es una causa frecuente de infecciones de la mucosa oral (**muguet**) y de la piel del perine (**dermatitis candidiásica del pañal**) en lactantes de corta edad. Algunas presentaciones infrecuentes son la **candidiasis cutánea congénita**, causada por una infección ascendente hacia el útero durante la gestación y la **dermatitis fungica invasiva**, una infección cutánea posnatal que causa hemocultivos positivos. La candidiasis invasiva es una complicación infecciosa frecuente en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) debido a la mayor supervivencia de los lactantes muy prematuros.

### EPIDEMIOLOGÍA

El género *Candida* constituye la tercera causa más frecuente de septicemia en lactantes prematuros. La incidencia acumulada es menor del 0,3% entre los lactantes que pesan más de 2.500 g al nacer ingresados en UCIN. La incidencia acumulada aumenta al 8% en los lactantes que pesan menos de 750 g al nacer. Además, la incidencia varía en gran medida entre las distintas UCIN. En la Neonatal Research Network patrocinada por los National Institutes of Health, la incidencia acumulada de candidiasis entre los lactantes que pesan menos de 1.000 g al nacer es de 2 a 28%. La colonización se asocia a un aumento significativo del riesgo de infección futura por *Candida* invasiva. Hasta el 10% de los lactantes a término se colonizan debido a la transmisión vertical desde la madre en el parto, con unas tasas ligeramente mayores de colonización en lactantes prematuros. Las tasas de colonización aumentan a más del 50% entre los lactantes ingresados en la UCIN hacia el mes de edad. Los antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>, los corticoides y los antibióticos de amplio espectro facilitan la colonización por *Candida* y su sobrecrecimiento.

Entre los principales factores de riesgo de candidiasis invasiva en recién nacidos hay que citar la prematuridad, el bajo peso al nacimiento, la administración de antibióticos de amplio espectro, la cirugía abdominal, la intubación endotraqueal y la presencia de un catéter venoso central.

### PATOGENIA

La inmadurez inmunitaria junto con un desarrollo insuficiente de la capa cutánea, la necesidad de medidas invasivas (tubos endotraqueales, catéteres venosos centrales) y la exposición a antibióticos de amplio espectro hacen que los lactantes prematuros tengan un gran riesgo de candidiasis invasiva. Los lactantes prematuros también tienen un riesgo elevado de perforaciones intestinales espontáneas y de enterocolitis necrosante. Ambas afecciones requieren cirugía abdominal, exposición prolongada a antibióticos de amplio espectro y nutrición parenteral total que precisa la colocación de catéteres venosos centrales. Cada uno de estos factores aumenta el riesgo de candidiasis invasiva, al disminuir las barreras fisiológicas que protegen frente a la infección invasiva.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La gravedad de las manifestaciones de la candidiasis neonatal varía del muguet oral y la dermatitis del pañal por *Candida* (v. cap. 261.2) a la candidiasis invasiva que puede manifestarse con una sepsis abrumadora (v. cap. 261.3). Los signos de candidiasis invasiva en los recién nacidos prematuros suelen ser inespecíficos y consisten en inestabilidad térmica, letargo, apnea, hipotensión, dificultad respiratoria, distensión abdominal y trombocitopenia.

La afectación del sistema nervioso central (SNC) es frecuente y corresponde a un cuadro de meningoencefalitis. Las infecciones por *Candida* que afectan al SNC suelen causar abscesos que no provocan alteraciones significativas de los parámetros del líquido cefalorraquídeo (leucocitos, glucosa, proteínas) aun en presencia de infección del SNC. La endoftalmatitis es una complicación infrecuente que afecta a menos del 5% de los recién nacidos con candidiasis invasiva. Además, la candidemia se asocia a un mayor riesgo de retinopatía de la prematuridad grave. La candidiasis invasiva suele complicarse con una afectación renal, que puede limitarse a una candiduria o manifestarse con una infiltración difusa de *Candida* en todo el parénquima renal, o bien por la presencia de *Candida* y detritos en el sistema colector. Debido a la baja sensibilidad de los hemocultivos para *Candida*, la candiduria debe considerarse un marcador sustituto de la candidemia en bebés prematuros. Otros órganos afectados son el corazón, los huesos, las articulaciones, el hígado y el bazo.

### DIAGNÓSTICO

Las infecciones mucocutáneas se diagnostican en la mayoría de las ocasiones por la exploración física directa. El raspado de las lesiones cutáneas puede evaluarse mediante microscopía después de su tinción con Gram o de una suspensión en KOH. El diagnóstico definitivo de una enfermedad invasiva requiere la demostración histológica del hongo en muestras tisulares o su recuperación a partir de líquidos corporales normalmente estériles. Los parámetros hematológicos son sensibles, pero inespecíficos. Aunque más del 80% de los lactantes prematuros con candidiasis invasiva tienen trombocitopenia, esta también se produce en el 75% de los lactantes prematuros con sepsis bacteriana por gramnegativos y casi en el 50% de los lactantes con sepsis bacteriana por grampositivos. Los hemocultivos tienen una sensibilidad muy baja para la candidiasis invasiva. En un estudio de candidiasis demostrada por autopsia en pacientes adultos, la sensibilidad de los hemocultivos múltiples para detectar la enfermedad en un único órgano fue del 28%. Los volúmenes de los hemocultivos en los recién nacidos suelen ser de tan solo 0,5-1 ml, por lo que la sensibilidad en esta población es menor sin lugar a dudas. El volumen de los hemocultivos debería maximizarse todo lo posible para aumentar la sensibilidad. Medios específicos para hongos pueden mejorar la sensibilidad cuando *Candida* está presente como una coinfección con bacterias y también puede disminuir el tiempo hasta la positividad, acelerando el diagnóstico.

La evaluación de los recién nacidos en presencia de candidemia documentada debería constar de una ecografía o una TC craneal para evaluar la presencia de abscesos, una ecografía hepática, renal y esplénica, una ecocardiografía, una exploración oftalmológica, una punción lumbar y un urocultivo. Estas pruebas son necesarias para determinar si está infectado más de un sistema orgánico, que suele ser lo más frecuente.

### PROFILAXIS

En las UCIN con una incidencia alta de candidiasis invasiva debería considerarse una profilaxis con fluconazol en lactantes de que pesan menos de 1.000 g al nacer como método coste-efectivo en la reducción de candidiasis invasiva. La administración de fluconazol a dosis de 3 o 6 mg/kg/dosis dos veces por semana disminuye la tasa de colonización por especies de *Candida* y de infecciones micóticas invasivas. No se ha demostrado que con esta posología aumente la frecuencia de infecciones causadas por cepas resistentes a fluconazol, pero se ha sugerido el uso de una clase de antimicóticos alternativa para esta clase de brotes micóticos intercurrentes.

### TRATAMIENTO

Cuando no hay manifestaciones sistémicas, el tratamiento antifúngico tópico es el tratamiento de elección para la candidiasis cutánea congénita en lactantes a término. Esta forma de candidiasis en lactantes prematuros puede progresar a una enfermedad sistémica, por lo que se requiere tratamiento sistémico.

Se debería hacer todo lo posible para retirar o sustituir los catéteres venosos centrales una vez que se confirme el diagnóstico de candidemia. El retraso de su extracción se ha asociado de forma sistemática con una mayor morbilidad (p. ej., malos resultados del desarrollo neurológico).

**Tabla 261.1**

Posología de fármacos antifúngicos en lactantes\* y número de pacientes menores de 1 año estudiados con los parámetros farmacocinéticos descritos

FÁRMACO	LACTANTES ESTUDIADOS	POSOLOGÍA SUGERIDA
Anfotericina B desoxicolato	27	1 mg/kg/día
Anfotericina B en complejo lipídico	28	5 mg/kg/día
Anfotericina B liposómica	17	5 mg/kg/día
Anfotericina B en dispersión coloidal	0	5 mg/kg/día
Fluconazol†	65	12 mg/kg/día
Micafungina‡	138	10 mg/kg/día
Caspofungina§	22	50 mg/m <sup>2</sup> /día
Anidulafungina‡	15	1,5 mg/kg/día

\*La posología de voriconazol no se ha estudiado en unidades neonatales.

†Una dosis de carga de 25 mg/kg de fluconazol es necesaria para lograr concentraciones séricas terapéuticas en los primeros días del tratamiento.

‡La micafungina se ha estudiado en lactantes <120 días de vida con esta posología.

§La caspofungina y la anidulafungina deberían evitarse por lo general, porque no se ha estudiado cuál es la posología suficiente para penetrar en el tejido cerebral.

Aunque no se han realizado ensayos clínicos controlados y aleatorizados de suficiente potencia para orientar la duración y el tipo de tratamiento, el tratamiento antifúngico sistémico debería administrarse durante 21 días desde el último cultivo positivo para *Candida* en los lactantes. El tratamiento antimicótico debería elegirse sobre la base de la susceptibilidad de cada hongo. La anfotericina B desoxicolato ha sido el pilar fundamental del tratamiento para la candidiasis sistémica y es activa tanto contra levaduras como contra las formas miceliales. La nefrototoxicidad, la hipopotasemia y la hipomagnesemia son frecuentes, pero la anfotericina B desoxicolato se tolera mejor en recién nacidos que en pacientes adultos. *C. lusitaniae* es un patógeno infrecuente en recién nacidos que es resistente a la anfotericina B desoxicolato. La anfotericina liposomal se asocia a peores resultados en los lactantes y solo debería usarse cuando puede descartarse con fiabilidad la afectación del aparato urinario. Es particularmente útil para las infecciones del aparato urinario y alcanza concentraciones altas en la orina. Debe administrarse una dosis de carga para alcanzar concentraciones séricas terapéuticas a tiempo. El fluconazol es inactivo contra todas las cepas de *C. krusei* y algunas de *C. glabrata*. Además, en los centros en los que se usa profilaxis con fluconazol, debería usarse para el tratamiento otro fármaco, como anfotericina B desoxicolato. Las equinocandinas tienen una actividad excelente contra la mayoría de las especies de *Candida* y se han usado con éxito en pacientes con microorganismos o en quienes han fracasado otros tratamientos. Varios estudios han descrito la farmacocinética de los antifúngicos en los lactantes (tabla 261.1).

## PRONÓSTICO

Las cifras descritas de mortalidad después de una candidiasis invasiva en lactantes prematuros han estado de forma constante alrededor del 20% en estudios a gran escala, pero pueden ser tan elevadas como el 50% en lactantes que pesan menos de 1.500 g en el nacimiento. La candidiasis también se asocia con malos resultados del desarrollo neurológico, neuropatía crónica y casos graves de retinopatía de la prematuridad.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## 261.2 Infecciones en niños y adolescentes inmunocompetentes

Jessica E. Ericson y Daniel K. Benjamin, Jr.

### CANDIDIASIS ORAL

El muguet oral es una infección superficial de las mucosas que afecta a alrededor del 2-5% de los recién nacidos sanos. *C. albicans* es la especie aislada con más frecuencia. El muguet oral puede aparecer ya a los 7-10

días de vida. El uso de antibióticos, sobre todo en el primer año de vida, puede causar muguet recidivante o persistente. Se caracteriza por la presencia de un material blanco nacarado similar a la cuajada visible en la mucosa de la lengua, del paladar y bucal. El muguet oral puede ser asintomático o provocar dolor, irritabilidad y reducción de las tomas, lo que causa una ingesta nutricional inadecuada y deshidratación. Es infrecuente después del año de edad, pero puede aparecer en niños mayores tratados con antibióticos. El muguet persistente o recidivante sin un motivo predisponente claro, como un tratamiento antibiótico reciente, requiere evaluar la existencia de una inmunodeficiencia subyacente, sobre todo una infección por VIH de transmisión vertical o un defecto inmunitario congénito primario.

Los casos leves pueden no requerir tratamiento. Cuando sí es preciso, el antifúngico más utilizado es la nistatina tópica. Para las infecciones recalcitrantes o recidivantes, una dosis única de fluconazol puede ser útil. En los lactantes que toman lactancia materna, puede estar indicado el tratamiento simultáneo del niño y de la madre con nistatina tópica o fluconazol oral.

## DERMATITIS DEL PAÑAL

La dermatitis del pañal es la infección más frecuente de las causadas por *Candida* (v. cap. 686) y se caracteriza por un exantema eritematoso confluyente con pústulas satélites. Esta dermatitis suele complicar otras dermatitis del pañal no infecciosas y a menudo aparece después de un ciclo de antibióticos orales.

Una práctica habitual es tratar de forma empírica cualquier exantema del pañal de más de 3 días de evolución con antifúngicos tópicos, como nistatina, clotrimazol o miconazol. Si se observa una inflamación significativa, la adición de hidrocortisona al 1% puede ser útil durante los primeros 1-2 días, pero los corticoides tópicos deberían usarse con cautela en los lactantes debido a que los potentes pueden causar efectos adversos. Los cambios frecuentes del pañal y los períodos cortos sin pañales son medidas complementarias fundamentales.

## INFECCIONES UNGUEALES Y PERIUNGUEALES

*Candida* puede causar paroniquia y onicomicosis, aunque *Trichophyton* y *Epidermophyton* son etiologías mucho más frecuentes (v. cap. 686). La onicomicosis por *Candida* difiere de las infecciones por tiña debido a su propensión a afectar a las uñas de las manos y no a las de los pies, y por la paroniquia asociada. La paroniquia por *Candida* suele responder al tratamiento consistente en mantener las uñas secas y utilizar un antifúngico tópico. La psoriasis y las disfunciones inmunitarias, como el VIH y las inmunodeficiencias primarias, predisponen a infecciones por *Candida*. Para las infecciones ungueales, puede ser necesario un tratamiento sistémico con azoles. La administración semanal de fluconazol durante 4-12 meses es una estrategia terapéutica eficaz con una toxicidad relativamente baja.

## VULVOVAGINITIS

La vulvovaginitis es una infección candidásica frecuente en edad puberal y pospuberal (v. cap. 564). Los factores predisponentes son el embarazo, el uso de anticonceptivos orales y de antibióticos orales. Las mujeres prepúberales con vulvovaginitis por *Candida* suelen tener un factor predisponente, como diabetes mellitus o un tratamiento antibiótico prolongado. Las manifestaciones clínicas pueden consistir en dolor o prurito, disuria, eritema vulvar o vaginal y un exudado blanquecino u opaco similar al queso. Más del 80% de los casos se deben a *C. albicans*.

La vulvovaginitis por *Candida* puede tratarse con eficacia mediante cremas vaginales o tabletas de nistatina, clotrimazol o miconazol. El tratamiento oral con una dosis única de fluconazol también es eficaz.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## 261.3 Infecciones en niños y adolescentes inmunodeprimidos

Jessica E. Ericson y Daniel K. Benjamin, Jr.

### ETIOLOGÍA

*Candida albicans* es la causa más frecuente de candidiasis invasiva entre los pacientes pediátricos inmunodeprimidos y se asocia con tasas más elevadas de mortalidad y de afectación de órganos que las especies no *albicans*.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

### Niños infectados por VIH

El muguet oral y la dermatitis del pañal son las infecciones más frecuentes por *Candida* en los niños infectados por VIH. Aparte del muguet oral, estos niños pueden desarrollar otros tres tipos de infecciones orales por *Candida*: candidiasis atrófica, que se manifiesta por un eritema intenso de la mucosa o depapilación de la lengua; candidiasis hiperplásica crónica, que presenta placas blanquecinas orales simétricas, y queilitis angular, en la que existen eritema y fisuración de las comisuras bucales. El tratamiento antifúngico tópico puede ser eficaz, pero suele requerirse un tratamiento sistémico con fluconazol o itraconazol. Los síntomas de disfagia o mala tolerancia oral pueden indicar una progresión a esofagitis por *Candida*, que requiere tratamiento antifúngico sistémico. En pacientes con VIH, la esofagitis también puede deberse a citomegalovirus, VHS, reflujo o linfoma; *Candida* es la causa más frecuente y la esofagitis que causa puede producirse en ausencia de muguet.

La dermatitis y la onicomicosis candidiásicas son más frecuentes en los niños infectados por VIH. Estas infecciones suelen ser más graves que en los niños inmunocompetentes y pueden requerir tratamiento antifúngico sistémico.

### Cáncer y pacientes trasplantados

Las infecciones fúngicas, sobre todo las causadas por *Candida* y *Aspergillus*, son un problema significativo en los pacientes oncológicos con neutropenia asociada a quimioterapia (v. cap. 205); el riesgo de estas infecciones aumenta después de 5 días de neutropenia y fiebre, por lo que se suele añadir un tratamiento antifúngico empírico a la pauta antimicrobiana si la fiebre y la neutropenia persisten 5 días o más. Debería usarse una equinocandina hasta que los resultados de las pruebas de sensibilidad estén disponibles. En los pacientes oncológicos de alto riesgo está justificada una profilaxis contra la infección por *Candida* invasiva. Tanto el fluconazol como las equinocandinas se usan para esta indicación, típicamente en dosis más bajas que las usadas para el tratamiento. Si se utiliza una equinocandina para profilaxis, se debe utilizar anfotericina B liposomal si se justifica el tratamiento empírico.

Los receptores de trasplante de médula ósea tienen un riesgo mucho mayor de sufrir infecciones fúngicas debido a una duración de la neutropenia muy prolongada. La profilaxis con voriconazol reduce la incidencia de candidemia en los receptores de este trasplante, y aporta un beneficio sobre la profilaxis contra levaduras que no aporta el fluconazol. El uso de factor estimulante de colonias granulocíticas influye en la duración de la neutropenia después de la quimioterapia y se asocia con un menor riesgo de candidemia. Cuando se produce una infección por *Candida* en esta población, el pulmón, el bazo, el riñón y el hígado se hallan afectados en más de la mitad de los casos.

Los receptores de trasplante de órganos sólidos también tienen un mayor riesgo de infecciones superficiales e invasivas por *Candida*. Los estudios en receptores de trasplante hepático demuestran la utilidad de la profilaxis antifúngica con anfotericina B desoxicilato, fluconazol, voriconazol o caspofungina en pacientes de alto riesgo (aquellos con un tiempo quirúrgico prolongado, enfermedades asociadas, exposición reciente a antibióticos o fugas biliares).

### Infecciones asociadas a catéteres

Las infecciones de un catéter venoso central se producen sobre todo en pacientes oncológicos, pero pueden afectar a cualquier paciente con un catéter central (v. cap. 206). La neutropenia, el uso de antibióticos de amplio espectro y la alimentación parenteral se asocian con un mayor riesgo de infección del catéter central por *Candida*. El tratamiento requiere retirar o sustituir el catéter y un ciclo de 2-3 semanas de tratamiento antifúngico sistémico. Se aconseja retirar el catéter venoso central en el momento en el que el resultado del hemocultivo sea positivo y usar un soporte periférico intravenoso o enteral durante al menos 48 h antes de volver a intentar colocar otro catéter venoso central. La retirada del catéter original seguida de la implantación de uno nuevo en una localización anatómica distinta es una alternativa aceptable en caso de que no pueda demorarse el acceso central. Los retrasos en la extracción del catéter se asocian con mayor riesgo de complicaciones metastásicas y muerte.

### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico suele ser de sospecha en los pacientes neutropénicos con fiebre prolongada debido a que solo una minoría de pacientes en quienes después se descubre que tienen una infección diseminada presentan hemocultivos fúngicos por hongos. Si se aísla *Candida*, crece con facilidad en los medios rutinarios de hemocultivo, con una identificación del 90% o más de los cul-

Tabla 261.2

Posología de fármacos antifúngicos en niños mayores de 1 año para el tratamiento de la enfermedad invasiva

FÁRMACO	POSOLOGÍA SUGERIDA
Anfotericina B desoxicilato	1 mg/kg/día
Anfotericina B en complejo lipídico	5 mg/kg/día
Anfotericina B liposómica	5 mg/kg/día
Anfotericina B en dispersión coloidal	5 mg/kg/día
Fluconazol <sup>†</sup>	12 mg/kg/día
Voriconazol*,‡	8 mg/kg cada 12 h
Micafungina	2-4 mg/kg/día
Caspofungina	50 mg/m <sup>2</sup> /día
Anidulafungina	1,5 mg/kg/día

\*Se debe usar la posología para adultos en niños mayores de 12 años para el voriconazol y en mayores de 8 años para la micafungina.

<sup>†</sup>Se deberían utilizar dosis de carga para fluconazol (25 mg/kg), voriconazol (9 mg/kg cada 12 × 24 h), caspofungina (70 mg/m<sup>2</sup>) y anidulafungina (3 mg/kg).

<sup>‡</sup>La dosis debe ajustarse en función de los resultados del seguimiento terapéutico del fármaco.

tivos positivos en 72 h. La TC muestra datos compatibles con una infección micótica invasiva, pero también se ve limitada por la falta de especificidad de los hallazgos y por la tasa de falsos negativos. Aún no se ha definido el papel del cribado mediante TC. En pacientes de alto riesgo, los análisis seriados de suero para (1,3)-β-D-glucano, un componente polisacárido de la pared celular fúngica, pueden contribuir al diagnóstico de la infección invasiva por *Candida*. Sin embargo, esta prueba no es lo suficientemente sensible o específica para ser utilizada sin una evaluación cuidadosa de las limitaciones del análisis.

### TRATAMIENTO

Las equinocandinas son el tratamiento de elección en los niños con una enfermedad moderada o grave y para aquellos con neutropenia; el fluconazol es aceptable para las infecciones por microorganismos sensibles y una enfermedad menos crítica; los productos de anfotericina B también son aceptables. La elección del antimicótico definitivo debe basarse en los resultados de las pruebas de sensibilidad. El fluconazol no es eficaz contra *C. krusei* y algunas cepas de *C. glabrata*. *C. parapsilosis* muestra una resistencia ocasional a equinocandinas, pero la incidencia global aún es baja. La anfotericina B desoxicilato es inactiva contra alrededor del 20% de las cepas de *C. lusitaniae*, por lo que se debería realizar un antibiograma para todas las cepas (tabla 261.2). *C. auris*, una especie identificada por primera vez en 2009 que ha producido infecciones nosocomiales en todo el mundo, es resistente a la mayoría de los antifúngicos. Debe utilizarse una equinocandina hasta que los resultados de las pruebas de sensibilidad estén disponibles.

### DEFECTOS INMUNITARIOS PRIMARIOS

La candidiasis mucocutánea crónica es un grupo de infecciones por *Candida* de la cavidad oral, el esófago y la mucosa genital, así como afectación de la piel y las uñas, recurrente o persistente y difícil de tratar. Los trastornos inmunitarios genéticos asociados a la candidiasis mucocutánea crónica son variados y suelen guardar relación con defectos de los linfocitos T o trastornos de la producción de interleucina 17 (v. cap. 151). Los genes o trastornos asociados a la candidiasis mucocutánea crónica abarcan el síndrome de inmunodeficiencia combinada, el déficit NEMO o IKBG, el déficit de DOCK8, el déficit STAT3 (síndrome de hiperinmunoglobulinemia E autosómico dominante), la poliendoocrinopatía autoinmunitaria de tipo 1, el déficit de CARD9, la ganancia STAT1 o las mutaciones funcionales, y las mutaciones IL17RA.

Las inmunodeficiencias primarias asociadas a un mayor riesgo de infecciones por *Candida* invasiva son la neutropenia congénita grave, el déficit de CARD9, la enfermedad granulomatosa crónica y el déficit de adhesión leucocitario de tipo 1.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## Capítulo 262

# *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii*

David L. Goldman

### ETIOLOGÍA

Mientras que se han descrito más de 30 especies de *Cryptococcus*, tan solo dos especies (*Cryptococcus neoformans* y *C. gattii*) son las responsables de la gran mayoría de las enfermedades. Estas especies pueden ser clasificadas además mediante técnicas de tipificación serológica y molecular. *C. neoformans* y *C. gattii* son patógenos intracelulares facultativos encapsulados. Hay un solapamiento significativo en las enfermedades causadas por estos patógenos. Sin embargo, existen importantes diferencias en la presentación epidemiológica y clínica. La enfermedad criptocócica puede ser producida en raras ocasiones por otras especies (p. ej., *C. laurentii* y *C. albidus*), especialmente en individuos inmunocomprometidos (incluidos los recién nacidos).

### EPIDEMIOLOGÍA

*C. neoformans* se encuentra en climas templados, principalmente en suelos contaminados por guano de determinadas especies de aves como palomas, canarios y cacatúas. También puede encontrarse en madera en descomposición, frutas y verduras, y puede ser portado por las cucarachas. La enfermedad producida por *C. neoformans* se produce principalmente en individuos inmunocomprometidos y especialmente en aquellos con defectos en la inmunidad celular, aunque aparentemente los individuos sanos pueden verse también afectados. Se notificó un gran aumento en la incidencia de criptococosis en relación con la epidemia de SIDA, produciéndose la enfermedad generalmente con inmunosupresión grave (niveles de linfocitos T CD4<sup>+</sup> menores de 100/ $\mu$ l). Sin embargo, desde el desarrollo del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), la incidencia de la criptococosis asociada al SIDA ha disminuido drásticamente, excepto en áreas de recursos limitados del mundo como el África subsahariana, donde el TARGA no está fácilmente disponible.

Otros factores de riesgo para la infección criptocócica son la inmunosupresión asociada a trasplante de órgano, la diabetes mellitus, la insuficiencia renal, la cirrosis, el uso de corticoides, trastornos reumatólogicos, quimioterápicos y anticuerpos monoclonales inmunomoduladores (p. ej., etanercept, infliximab y alemtuzumab). En pacientes que se han sometido a un trasplante de órgano, la criptococosis es la tercera infección por hongos más común después de la candidiasis y la aspergilosis. Los niños con ciertas inmunodeficiencias primarias pueden presentar más riesgo de criptococosis, incluyendo aquellos con síndrome de hiper-IgM, inmunodeficiencia combinada severa, linfopenia CD4<sup>+</sup> idiopática, déficit de factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos o interferón  $\gamma$ , déficit de ligando CD40 y síndrome monoMAC (monocitopenia, linfopenia de linfocitos B y citolíticos).

*C. gattii* fue reconocido inicialmente por su tendencia a producir enfermedad en regiones tropicales, especialmente entre los pueblos nativos de Australasia, donde el organismo puede encontrarse en asociación con los eucaliptos. En estas regiones, los individuos afectados frecuentemente son inmunocompetentes. Más recientemente, la enfermedad por *C. gattii* se ha observado fuera de estas regiones tropicales. Por primera vez en 1999 se observó un brote de la enfermedad por *C. gattii* que afectó a British Columbia y se extendió a la región del noroeste del Pacífico de Estados Unidos. Los individuos afectados fueron principalmente adultos, y la enfermedad se presentó tanto en individuos inmunocompetentes como en individuos inmunocomprometidos. Con frecuencia se presentaron comorbilidades, incluyendo enfermedades pulmonares y cardíacas crónicas. Una fracción desproporcionada de pacientes (en relación con los infectados con *C. neoformans*) presentaron enfermedad pulmonar. Es típico un periodo de incubación de 2 a 12 meses. En el contexto clínico apropiado, la criptococosis debe considerarse en el diagnóstico diferencial de los residentes del noroeste del Pacífico, así como de los viajeros que regresan.

En general, la criptococosis es significativamente menos común en niños que en adultos. La base de esta discrepancia no se comprende bien, pero podría estar relacionada con las diferencias en la exposición o la respuesta

inmunitaria. Los estudios serológicos sugieren que la infección subclínica es frecuente en niños que viven en áreas urbanas después de los 2 años. Durante la primera epidemia de SIDA, la incidencia de criptococosis en Estados Unidos se notificó que era del orden del 10% en adultos y del 1% en niños. La serie más grande de criptococosis pediátrica proviene de Sudáfrica y describe 361 casos, lo que representa el 2% de los casos de criptococosis en un periodo de 2 años. Series más recientes de casos pediátricos, incluyendo los de Asia, Estados Unidos y Colombia, destacan el potencial del *Cryptococcus* (incluyendo *C. neoformans*) de causar enfermedades en niños inmunosuprimidos y no inmunosuprimidos.

### PATOGENIA

Como muchos hongos, *C. neoformans* y *C. gattii* sobreviven como saprofitos en el medio ambiente. Sus características de virulencia parecen haber evolucionado como una respuesta adaptativa a los factores estresantes del medio ambiente. Se han identificado varios factores principales, incluyendo la capacidad de crecer a 37°C, la encapsulación y la producción de melanina. La cápsula de polisacáridos presenta una variedad de actividades biológicas que son importantes en la patogénesis de la enfermedad, incluyendo la interferencia en la opsonización, la inhibición de la quimiotaxis y el aumento de la inflamación no protectora del TH2. El material capsular es vertido por el organismo en los tejidos y fluidos corporales durante la infección y ha sido implicado en el desarrollo de un aumento de la presión intracranal (PIC), un sello distintivo de la meningoencefalitis criptocócica. La detección del antígeno capsular liberado en el suero y el LCR son fundamentales para el diagnóstico de la enfermedad criptocócica. El organismo también tiene la capacidad de sufrir variaciones fenotípicas en respuesta a los cambios ambientales a través de una variedad de mecanismos y puede formar células gigantes (del orden de 20 veces su tamaño normal), que son resistentes a la fagocitosis.

En la mayoría de los casos, la infección se adquiere por la inhalación de formas desecadas del organismo, que tras depositarse en los pulmones son fagocitadas por los macrófagos alveolares. Una puerta de entrada adicional puede observarse en caso de trasplante de órganos con tejido infectado. Además, la inoculación directa puede producir infección cutánea u oftálmica. Después de la entrada en el tracto respiratorio, se produce una infección que puede ser latente y luego progresar en el contexto de una inmunodeficiencia. De forma alternativa, la infección puede progresar y diseminarse para producir enfermedad sintomática. La inmunidad celular que produce la activación de macrófagos es la defensa principal del huésped para producir una inflamación granulomatosa y, de ese modo, contener la infección criptocócica. La entrada del organismo en el SNC puede producirse por varios mecanismos, como por macrófagos infectados, a través de células endoteliales y entre las uniones estrechas de las células endoteliales.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones de la infección criptocócica reflejan la vía de inoculación, la cepa infectante y la situación inmunitaria del huésped. La infección puede localizarse en pulmón, SNC, sangre, piel, hueso, ojos y ganglios linfáticos.

#### Meningitis

La infección del SNC es la manifestación más frecuente de infección criptocócica. La enfermedad es característicamente subaguda o crónica, y los pacientes afectados pueden desarrollar masas cerebrales conocidas como criptococomas y una PIC aumentada. Pueden estar ausentes signos meníngeos importantes (típicos de otras meningitis pediátricas). En una revisión de criptococosis pediátrica de Colombia, los síntomas más frecuentes fueron cefalea (78%), fiebre (69%), náuseas y vómitos (66%), confusión (50%) y meningismos (38%).

A pesar del tratamiento antifúngico, la tasa de mortalidad de la criptococosis permanece elevada, en un rango de entre el 15 y el 40%. La mayor parte de las muertes se producen a las pocas semanas del diagnóstico. Los factores asociados con un mal pronóstico reflejan una carga fúngica elevada y una respuesta deficiente del huésped, incluido un nivel de conciencia alterado, una carga fúngica elevada en el LCR, un número bajo de glóbulos blancos en el LCR (menor de 10 células/mm<sup>3</sup>) y el fracaso en la esterilización rápida del LCR. La PIC aumentada es un factor clave en la morbilidad y la mortalidad de la meningitis criptocócica y es especialmente problemática en pacientes con enfermedad por *C. gattii*. Por tanto, el control adecuado del aumento de la PIC es esencial para el manejo adecuado de la meningitis criptocócica (v. más adelante). Las secuelas postinfecciosas son habituales y consisten en hidrocefalia, disminución de la agudeza visual, hipoacusia, parálisis de pares craneales, crisis comiciales y ataxia.

## Neumonía

Tras la enfermedad del SNC, la neumonía es la forma más frecuente de criptococosis. Al igual que en la meningitis, la neumonía se produce tanto en individuos inmunocomprometidos como en individuos inmunocompetentes. La enfermedad pulmonar puede presentarse de forma aislada o en el contexto de una meningitis o enfermedad diseminada, que es típica entre los individuos inmunocomprometidos. En este sentido, entre los adultos con neumonía criptocócica asociada al SIDA, más del 90% tenían una infección concomitante del SNC. Los médicos deben tener una alta sospecha de meningitis criptocócica o de enfermedad diseminada en pacientes con neumonía criptocócica, especialmente entre individuos inmunocomprometidos.

La neumonía criptocócica es a menudo asintomática y puede detectarse por radiografías realizadas por otros motivos. En este sentido, se ha descrito la detección de nódulos pulmonares asintomáticos secundarios a *C. neoformans* en niños con sarcomas, que están siendo evaluados en busca de enfermedad metastásica. Entre los pacientes sintomáticos, se han observado una amplia gama de síntomas, entre ellos fiebre, tos, dolor pleurítico en el pecho y síntomas constitucionales como pérdida de peso. En una revisión de 24 pacientes con criptococosis pulmonar, la tos fue el síntoma más común. La enfermedad grave puede provocar insuficiencia respiratoria. Los hallazgos de las radiografías de tórax son variables y pueden presentar una bronconeumonía, nódulos, masas o consolidaciones lobulares mal localizadas. Sin embargo, las cavidades y los derrames pleurales son poco frecuentes. Los pacientes inmunocomprometidos pueden tener infiltrados alveolares e intersticiales que imitan la neumonía por *Pneumocystis* y que generalmente presentan una enfermedad diseminada.

## Infección cutánea

La enfermedad cutánea es la mayoría de las veces secundaria a criptococosis diseminada y pocas veces a una inoculación local. Las primeras lesiones son eritematosas, únicas o múltiples, de consistencia variable y dolorosas a la palpación. A menudo se ulceran y aparecen con necrosis central y bordes elevados. La criptococosis cutánea en pacientes inmunodeprimidos puede parecerse al molusco contagioso.

## Infección esquelética

La infección esquelética se observa en alrededor del 5% de los pacientes con infección diseminada; sin embargo, es rara en pacientes infectados por VIH. El comienzo de los síntomas es insidioso y crónico. La afectación ósea se caracteriza por tumefacción y sensibilidad de las partes blandas, mientras que la artritis se manifiesta con derrame, eritema y dolor con el movimiento. La enfermedad esquelética es monofocal en un 75% de los casos. Las vértebras representan el sitio más habitual de infección, seguidas por tibia, ilion, costillas, fémur y húmero. La afectación concomitante de huesos y articulaciones deriva de la diseminación por contigüidad.

## Síndrome séptico

El síndrome séptico es una manifestación poco frecuente de la criptococosis y se produce casi exclusivamente en pacientes infectados con el VIH. Tras la fiebre, aparecen dificultad respiratoria e insuficiencia multiorgánica, que es a menudo mortal.

El síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria asociado al criptocócico (SIRI-C) se produce en el contexto del SIDA. La mejora de la función inmunitaria debida al tratamiento con TARGA en pacientes con SIDA (o la reducción de la inmunosupresión en pacientes trasplantados) puede aumentar la inflamación del organismo, produciendo una exacerbación de los síntomas. Esta situación es similar al SIRI observado con otros patógenos oportunistas. El SIRI puede presentarse como un empeoramiento de los síntomas en alguien con un diagnóstico conocido de criptococosis o en alguien en quien el diagnóstico de criptococosis es subclínico (SIRI desmascarador). El SIRI es particularmente problemático en la criptococosis del SNC y puede producir un empeoramiento de una PIC aumentada. La magnitud de SIRI-C en la criptococosis pediátrica no está bien caracterizada.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo se logra por el aislamiento del hongo en cultivo o su visualización en preparaciones histológicas de tejidos infectados o fluidos corporales por tinción con tinta china. Los criptococos pueden crecer fácilmente en medios de cultivo estándar para hongos y bacterias. Las colonias se pueden ver a las 48-72 h cuando se cultivan en condiciones aerobias y a temperatura estándar. El perfil del LCR en pacientes con meningitis criptocócica puede revelar una linfocitosis leve y proteínas elevadas, pero a menudo es normal. La prueba de aglutinación con látex, que detecta el antígeno criptocócico en suero y LCR, es la técnica diagnóstica más útil.

Los títulos mayores de 1:4 en líquidos corporales son muy sugestivos de infección, y los mayores de 1:1.024 reflejan la presencia de un gran número de células fúngicas, escasa respuesta inmunitaria del huésped y mayor probabilidad de fracaso terapéutico. La monitorización seriada de los niveles de antígeno criptocócico no es útil para guiar el tratamiento, ya que el antígeno polisacárido se libera activamente en el tejido y puede persistir durante períodos prolongados. Los pacientes con neumonía localizada no suelen tener niveles elevados de antígeno sérico (aunque ocasionalmente se pueden detectar niveles bajos de antígeno, menores de 1:4). Los niveles más altos de antígeno sérico en pacientes con enfermedad pulmonar son indicativos de diseminación fuera de los pulmones. Se ha desarrollado un análisis de flujo lateral en el centro de salud basado en la detección de antígenos polisacáridos para su uso en áreas de recursos limitados.

## TRATAMIENTO

La elección del tratamiento depende de los órganos involucrados y de la situación inmunitaria del huésped. Los regímenes de tratamiento no han sido rigurosamente estudiados en niños y generalmente representan extrapolaciones de estudios realizados en adultos. Los enfermos inmunocompetentes con enfermedad asintomática o leve limitada a los pulmones deben ser tratados con fluconazol oral (dosis pediátrica, 6-12 mg/kg/día, y dosis en adultos, 400 mg/kg/día) durante 6-12 meses para prevenir la diseminación de la enfermedad. Entre los tratamientos alternativos se encuentran el itraconazol (dosis pediátrica, 5-10 mg/kg/día divididos en dos tomas diarias, y dosis en adultos, 400 mg/día), el voriconazol y el posaconazol. El tratamiento con fluconazol puede utilizarse también en individuos inmunocomprometidos con enfermedad pulmonar leve-moderada aislada en ausencia de diseminación o de afectación del SNC, evidenciada por estudios del LCR. Se debe considerar un tratamiento de mantenimiento más prolongado con fluconazol para prevenir la recurrencia en esta cohorte, especialmente entre los pacientes con SIDA si los linfocitos T CD4<sup>+</sup> permanecen por debajo de 100/ $\mu$ l. Se debe considerar el tratamiento quirúrgico adyuvante de las lesiones pulmonares que no responden al tratamiento quirúrgico.

En las formas de la enfermedad más graves incluyendo meningitis y cualquier forma de enfermedad diseminada, está indicada un régimen de inducción inicial para promover una rápida disminución de la carga fúngica. La terapia de inducción debe basarse en anfotericina B (1 mg/kg/día) más flucitosina (100-150 mg/kg/día divididos cada 6 h suponiendo una función renal normal) durante un mínimo de dos semanas, manteniendo unas concentraciones séricas de flucitosina de 40-60  $\mu$ g/ml. Deben considerarse períodos más largos de inducción (4-6 semanas) en los siguientes escenarios: 1) pacientes inmunocompetentes con meningitis criptocócica; 2) meningitis debida a *C. gattii*; 3) complicaciones neurológicas (incluyendo criptocomas), y 4) ausencia de flucitosina en el régimen de inducción. El complejo lipídico de la anfotericina B (3-6 mg/kg/día) puede utilizarse en lugar de la anfotericina B para pacientes con patología renal subyacente o para aquellos que reciben fármacos nefrotóxicos. Despues de la inducción, debe administrarse la terapia de consolidación con fluconazol oral (dosis pediátrica, 10-12 mg/kg/día; dosis en adultos, 400-800 mg/día) durante 8 semanas. En pacientes con inmunosupresión, debe administrarse fluconazol de mantenimiento para prevenir las recurrencias. En receptores de trasplante de órganos, la recomendación es una terapia de mantenimiento durante 6-12 meses con fluconazol (dosis pediátrica, 6 mg/kg/día; dosis en adultos, 200-400 mg/día). En pacientes con SIDA debe administrarse terapia de mantenimiento prolongada. Los estudios en adultos sugieren que la terapia de mantenimiento puede suspenderse una vez que el paciente haya logrado la reconstitución inmunitaria (confirmada por niveles de linfocitos T CD4<sup>+</sup> mayores de 100/ $\mu$ l y el nivel de ARN del VIH indetectable o muy bajo que se mantiene durante más de 3 meses). Está indicado un mínimo de 12 meses de tratamiento antifúngico. Se ha descrito el uso de interferón  $\gamma$  adyuvante para pacientes con meningitis criptocócica refractaria en adultos, pero no en pacientes pediátricos.

**Aumento de la PIC.** El aumento de la PIC contribuye en gran medida a la morbilidad y la mortalidad de la meningitis criptocócica, y está indicado el tratamiento agresivo de este fenómeno. Las directrices actuales indican que en pacientes con aumento de la PIC (mayor de 25 cmH<sub>2</sub>O) se debe extraer LCR para lograr una presión de 20 cmH<sub>2</sub>O o menos o del 50% si la PIC es extremadamente alta. Las derivaciones ventriculoperitoneales pueden ser necesarias para pacientes con aumento persistente de la PIC. Los corticoides, el manitol y la acetazolamida generalmente no están indicados en el tratamiento del aumento de la PIC, aunque ciertos informes anecdóticos describen su uso en asociación con el criptoccoma y el SIRI-C.

**SIRI-C.** Para prevenir el desarrollo de SIRI-C, la mayoría de los expertos recomiendan retrasar la institución del TARGA de 4 a 10 semanas después

del inicio de la terapia antifúngica. La recurrencia de la enfermedad y la aparición de resistencia a los antimicóticos deben excluirse en el contexto de un diagnóstico de SIRI-C. Las estrategias de tratamiento no se han estudiado bien, pero generalmente consisten en un tratamiento antimicótico junto con agentes antiinflamatorios (p. ej., AINE y corticoides). Puede ser necesario reducir el aumento de la PIC mediante la punción lumbar terapéutica.

## PREVENCIÓN

Las personas con riesgo elevado de infección deben evitar la exposición a materiales infectados, como el guano de las aves. El TARGA, eficaz en pacientes con infección por VIH, reduce el riesgo de enfermedad criptocócica. La profilaxis con fluconazol es eficaz para evitar la criptococosis en pacientes con SIDA y recuentos de linfocitos CD4<sup>+</sup> menores de 100/ $\mu$ l. Un enfoque alternativo consiste en la monitorización seriada del antígeno criptocócico sérico con tratamiento antifúngico preventivo.

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

## Capítulo 263

# Malassezia

Ashley M. Maranich

El género *Malassezia* incluye los patógenos causantes de la **tiña (pitiriasis) versicolor** (fig. 263.1), se ha asociado con otros procesos dermatológicos y se reconoce ahora como causa infrecuente de fungemia en pacientes con catéteres permanentes. *Malassezia* es una levadura comensal lipofílica con predilección por zonas cutáneas sebáceas. Se considera una parte de la flora cutánea normal, cuya presencia se establece hacia los 3-6 meses.

La historia de la nomenclatura de *Malassezia* es compleja y puede ser origen de confusión. Debido a que las formas levaduriformes pueden ser tanto ovales como redondas, estos microorganismos se denominaron inicialmente *Pityrosporum ovale* y *Pityrosporum orbiculare*. Las nuevas tecnologías han permitido mejorar el sistema de clasificación, con 13 especies reconocidas. Solo *Malassezia pachydermatitis*, una levadura zoofílica que causa dermatitis en perros, no es lipofílica.

La transformación de las levaduras en hifas facilita la enfermedad invasiva. Los racimos de blastosporos de pared gruesa junto con las hifas confieren a *Malassezia* el aspecto característico de espaguetis con albóndigas.

*M. globosa*, *M. sympodialis*, *M. restricta*, y *M. furfur* son las principales especies que producen pitiriasis versicolor (v. cap. 686). *Malassezia* también

se asocia cada vez más con otros procesos dermatológicos. *M. sympodialis* y *M. globosa* se han implicado en la producción de acné neonatal, mientras que *M. globosa* y *M. restricta* son las especies más estrechamente asociadas con la dermatitis seborreica y la caspa. La psoriasis del cuero cabelludo, la foliculitis por *Pityrosporum* y la dermatitis atópica de cabeza y cuello también se han relacionado ocasionalmente con *Malassezia*. *Malassezia* puede aislarse en tejidos cutáneos sebáceos en personas asintomáticas, lo que significa que su detección no equivale a infección.

El tratamiento primario tradicional de la tiña versicolor es el sulfuro de selenio al 2,5% aplicado a diario durante al menos 10 min durante 1 semana, seguido de aplicaciones semanales o mensuales durante varios meses para evitar la recidiva. Otros fármacos tópicos con eficacia son la terbinafina, el clotrimazol, los azoles tópicos y el tacrolimus. Las afecciones cutáneas de cabeza y cuello asociadas a *Malassezia* pueden tratarse eficazmente con ciclopirox al 1%, con ketoconazol o con champús de zinc piritiona.

El tratamiento oral de la pitiriasis versicolor con fluconazol o itraconazol es más fácil de administrar, pero es más caro, tiene más riesgo de efectos secundarios y es menos eficaz que el tratamiento tópico. Se han usado diversas pautas posológicas con éxito, como fluconazol (300 mg semanalmente durante 2-4 semanas), fluconazol en dosis única de 400 mg e itraconazol (200 mg/día durante 5-7 días o 100 mg/día durante 2 semanas). Con independencia de la pauta escogida, se debe animar a los pacientes a que hagan ejercicio cuando toman estas medicaciones para incrementar la concentración cutánea del fármaco mediante la sudoración.

A pesar del éxito del tratamiento, puede que la repigmentación tarde varios meses. Las recidivas son frecuentes y pueden requerir repetir el tratamiento o cambiarlo por otro.

*M. furfur* es la especie que con más frecuencia provoca fungemia, y *M. pachydermatis* se ha visto implicada en varios brotes epidémicos de infección en unidades de cuidados intensivos neonatales. El uso de emulsiones lipídicas que contienen triglicerídos de cadena media inhibe el crecimiento de *Malassezia* y puede prevenir la infección. La infección es más frecuente en lactantes prematuros, aunque los pacientes inmunodeprimidos, sobre todo aquellos con neoplasias malignas, también pueden infectarse. Los síntomas de la fungemia asociada a catéteres son indistinguibles de otras causas de infección asociadas a catéteres, pero deben sospecharse en pacientes, especialmente recién nacidos, que reciben infusiones de lípidos por vía intravenosa. Comparada con otras etiologías de sepsis fungica, es infrecuente que la fungemia por *Malassezia* relacionada con catéteres esté asociada a una infección focal secundaria.

*Malassezia* no crece fácilmente en medios estándares para hongos, sino que su cultivo precisa cubrir el agar con aceite de oliva. El aislamiento de *Malassezia* en hemocultivos se optimiza añadiendo al medio aceite de oliva o ácido palmítico.

La fungemia causada por *M. furfur* u otras especies puede tratarse con éxito mediante la retirada inmediata de la infusión lipídica y del catéter involucrado. En infecciones persistentes o invasivas, el tratamiento con anfotericina B (desoxicolato o formulaciones de complejos lipídicos), fluconazol e itraconazol es eficaz. La flucitosina no es activa frente a *Malassezia*.

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



**Fig. 263.1** Adulto joven con tiña versicolor. Obsérvense las máculas hipopigmentadas características descamativas. El patrón asimétrico en este paciente no es característico de todos los pacientes con esta infección. (Por cortesía de Ashley M Maranich, MD.)

## Capítulo 264

# Aspergillus

William J. Steinbach

Los hongos del género *Aspergillus* son ubicuos y su nicho ecológico normal consiste en saprofitos del suelo que reciclan el carbono y el nitrógeno. Este género contiene unas 250 especies, pero la mayoría de las enfermedades humanas se deben a *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus* y *A. nidulans*. La mayoría de los casos de enfermedad invasiva están causados por *A. fumigatus*. *Aspergillus* se reproduce por vía asexual mediante la producción de conidios similares a esporas. La mayoría de los casos de enfermedad causados por *Aspergillus* (**aspergilosis**) se deben a la inhalación de conidios transportados por el aire que después germinan en hifas fúngicas e invaden

los tejidos del huésped. Es probable que las personas estén expuestas a los conidios a diario. Cuando una persona inmunocompetente inhala conidios, pocas veces son perjudiciales, supuestamente porque las células fagocíticas los eliminan con eficacia. Las defensas del huésped mediadas por macrófagos y neutrófilos son necesarias para resistir la enfermedad invasiva.

*Aspergillus* es un patógeno relativamente infrecuente, porque puede ocasionar estados patológicos muy diferentes, dependiendo de las características del huésped, como enfermedad alérgica (hipersensibilidad), saprofítica (no invasiva) o invasiva. Los huéspedes inmunodeficientes tienen riesgo de desarrollar una enfermedad invasiva, mientras que los inmunocompetentes atópicos tienden a desarrollar la forma alérgica. Las manifestaciones patológicas consisten en reacciones alérgicas primarias, colonización pulmonar o sinusal, infección localizada del pulmón o la piel, infección crónica del pulmón, enfermedad pulmonar invasiva o enfermedad ampliamente diseminada del pulmón, el cerebro, la piel, el ojo, el hueso, el corazón y otros órganos. Desde el punto de vista clínico, estos síndromes suelen manifestarse con síntomas leves, inespecíficos y de inicio tardío, sobre todo en huéspedes inmunodeprimidos, lo que complica establecer un diagnóstico preciso y aplicar un tratamiento a tiempo.

## 264.1 Enfermedad alérgica (síndromes de hipersensibilidad)

William J. Steinbach

### ASMA

Las crisis de asma atópica pueden desencadenarse por la inhalación de esporas de *Aspergillus*, que producen respuestas alérgicas y después broncoespasmo. La exposición a los hongos, sobre todo a *Aspergillus*, debe tenerse siempre en cuenta como desencadenante en un paciente con un episodio de asma, sobre todo en aquellos con asma grave o recalcitrante.

### ALVEOLITIS ALVEOLAR EXTRÍNSECA

La alveolitis alveolar extrínseca es una neumonitis por hipersensibilidad debida a la exposición repetitiva por inhalación de materiales desencadenantes, como los conidios de *Aspergillus*. Los síntomas suelen aparecer poco después de la exposición y consisten en fiebre, tos y disnea. No se observa eosinofilia en la sangre ni en el esputo. La exposición crónica al material desencadenante puede causar fibrosis pulmonar.

### ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALÉRGICA

La aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) es una enfermedad por hipersensibilidad debida a la sensibilización inmunológica a antígenos de *Aspergillus*. Se observa sobre todo en pacientes con asma o fibrosis quística. La inhalación de los conidios produce una colonización no invasiva de las vías respiratorias bronquiales, lo que causa inflamación persistente y aparición de respuestas inflamatorias de hipersensibilidad. Las manifestaciones patológicas se deben a respuestas inmunológicas anómalas contra los antígenos de *A. fumigatus* y consisten en sibilancias, infiltrados pulmonares, bronquiectasias e incluso fibrosis.

Hay ocho criterios principales para el diagnóstico de ABPA: obstrucción bronquial episódica, eosinofilia periférica, reactividad cutánea inmediata a los antígenos de *Aspergillus*, anticuerpos IgE precipitantes contra el antígeno de *Aspergillus*, elevación de la IgE total, anticuerpos de precipitina sérica (IgG específica) contra *A. fumigatus*, infiltrados pulmonares y bronquiectasias centrales. Los criterios diagnósticos secundarios son la detección repetida de *Aspergillus* en el esputo mediante la identificación de los elementos fúngicos con morfología compatible o cultivo directo, expectoración de tapones o fragmentos de color marrón. Desde el punto de vista radiológico, pueden observarse un engrosamiento de la pared bronquial, infiltrados pulmonares y bronquiectasias centrales.

El tratamiento consiste en aliviar la inflamación mediante un ciclo prolongado de corticoides sistémicos. La administración simultánea de antimicóticos orales, como itraconazol o voriconazol, se emplea para disminuir la carga fúngica y reducir el estímulo desencadenante de la inflamación. Debido a que la actividad de la enfermedad se correlaciona con las concentraciones séricas de IgE, estos niveles pueden usarse como un marcador para definir la duración del tratamiento. Un área de interés en la investigación es la utilidad de la terapia con anticuerpos anti-IgE en el tratamiento de la ABPA.

### SINUSITIS ALÉRGICA POR ASPERGILLUS

Se cree que la sinusitis alérgica por *Aspergillus* tiene una etiología similar a la ABPA. Se ha descrito principalmente en pacientes jóvenes y adultos con asma, y puede verse o no en combinación con ABPA. Los pacientes a menudo presentan síntomas de sinusitis crónica o sinusitis aguda recidivante, como congestión, cefalea y rinitis, y se observa la presencia de pólipos nasales y opacificación de múltiples senos en las pruebas de imagen. Las pruebas de laboratorio pueden mostrar niveles elevados de IgE, anticuerpos precipitantes contra el antígeno de *Aspergillus* y reactividad cutánea inmediata frente a los antígenos de *Aspergillus*. Las muestras de tejido sinusal pueden contener eosinófilos, cristales de Charcot-Leyden y elementos fúngicos compatibles con el género *Aspergillus*. El drenaje quirúrgico es un aspecto relevante del tratamiento, acompañado a menudo de ciclos de esteroides sistémicos o inhalados. También puede plantearse el uso de un agente antifúngico.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## 264.2 Síndromes saprofíticos (no invasivos)

William J. Steinbach

### ASPERGILOMA PULMONAR

Los aspergilomas son masas de hifas fúngicas, detritos celulares y células inflamatorias que proliferan sin invasión vascular, por lo general en el contexto de lesiones cavitarias o bronquiectasias preexistentes. Estas lesiones cavitarias pueden deberse a infecciones como tuberculosis, histoplasmosis o abscesos resueltos, o ser secundarias a defectos congénitos o adquiridos, como quistes pulmonares o enfisema bulloso. Los pacientes pueden estar asintomáticos, y el diagnóstico se realiza en pruebas de imagen solicitadas por otras razones, o puede ser que presenten hemoptisis, tos o fiebre. En las pruebas de imagen, inicialmente puede haber engrosamiento de las paredes de una cavidad y después una masa redonda sólida separada de la pared de la cavidad, a medida que la bola fúngica se desarrolla. La detección de anticuerpos frente a *Aspergillus* en el suero sugiere este diagnóstico. El tratamiento está indicado para el control de las complicaciones, como la hemoptisis. La resección quirúrgica es el tratamiento definitivo, pero se ha asociado con riesgos significativos. El tratamiento antimicótico sistémico con fármacos de la clase de los azoles puede estar indicado en determinados pacientes.

### ASPERGILOSIS PULMONAR CRÓNICA

La aspergilosis crónica puede ocurrir en pacientes con sistemas inmunitarios normales o con grados leves de inmunosupresión, incluido el tratamiento intermitente con corticoides. Se han propuesto tres categorías principales, cada una con características clínicas que se solapan, para describir las diferentes manifestaciones de la aspergilosis crónica. La primera es la aspergilosis pulmonar cavitaria crónica (APCC), que es similar al aspergiloma, salvo que se forman cavidades múltiples que se expanden con la ocupación por las bolas fúngicas. La segunda es la aspergilosis pulmonar fibrosante crónica, donde múltiples lesiones individuales progresan hasta causar una fibrosis pulmonar significativa. La última es la aspergilosis invasiva (AI) subaguda antes denominada aspergilosis pulmonar necrosante crónica, un subtipo lentamente progresivo que se observa en los pacientes con inmunodeficiencia leve o moderada.

El tratamiento basado en las nuevas guías de consenso puede requerir en ocasiones una resección quirúrgica, aunque a menudo está indicado el tratamiento antifúngico a largo plazo. El tratamiento de la AI subaguda es similar al de la aspergilosis pulmonar invasiva; sin embargo, la enfermedad es más indolente, por lo que se hace más hincapié en el tratamiento oral. La instilación directa de antifúngicos en la cavidad de la lesión se ha empleado con cierto éxito.

### SINUSITIS

La aspergilosis sinusal se suele manifestar con síntomas de sinusitis crónica que son refractarios al tratamiento antibacteriano. Las pruebas de imagen pueden mostrar un engrosamiento de la mucosa en el caso de la sinusitis por *Aspergillus* o una masa única en el seno maxilar o etmoidal en el aspergiloma sinusal. Si no se trata, la sinusitis puede progresar y extenderse a los senos etmoidales y las órbitas. El tratamiento de la sinusitis consiste en el desbridamiento quirúrgico y el drenaje, incluida la resección quirúrgica de la masa fúngica en los casos de aspergiloma sinusal. El tratamiento de la aspergilosis sinusal invasiva es idéntico al tratamiento de la aspergilosis pulmonar invasiva.

## OTOMICOSIS

*Aspergillus* puede colonizar el conducto auditivo externo, con una posible extensión al oído medio y a los espacios aéreos mastoideos si la membrana timpánica no está íntegra debido a una infección bacteriana simultánea. Los síntomas consisten en dolor, prurito, hipoacusia unilateral u otorrea. La otomicosis es más frecuente en pacientes con alteración de la inmunidad de las mucosas, como los que tienen hipogammaglobulinemia, diabetes mellitus, eczema crónico o VIH y los que toman corticoides de forma crónica. Los tratamientos no han sido bien estudiados, pero se ha descrito el uso tópico de instilaciones de ácido acético o bórico, o las cremas de azoles, así como los azoles orales, como el voriconazol, el itraconazol y el posaconazol.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.



**Fig. 264.1** Aspergilosis angioinvasiva. La sección de la TC al nivel inferior de la tráquea muestra una consolidación con una cavitación excéntrica y un signo de media luna de aire (flechas). Este hallazgo en este paciente neutropénico es altamente sugestivo de aspergilosis angioinvasiva. (De Franquet T: Nonneoplastic parenchymal lung disease. En Haaga JR, Boll DT, editors: CT and MRI of the Whole Body, ed 6, Philadelphia, 2017, Elsevier, Fig. 36.14.)

## 264.3 Enfermedad invasiva

William J. Steinbach

La AI se produce después de que los conidios entran en el organismo, escapan a los mecanismos inmunológicos de control y germinen para producir hifas fúngicas que después invaden los parénquimas tisulares y la vasculatura. La invasión de los vasos puede provocar trombosis y necrosis localizada, y facilita la diseminación hematogena. La incidencia de la AI parece estar en aumento en las últimas décadas, debido posiblemente a un mayor uso de terapias inmunosupresoras potentes para una gama de enfermedades cada vez mayor y a los avances en el tratamiento de infecciones diagnosticadas en poblaciones de riesgo. El sitio más común de la primoinfección es el pulmón, pero la primoinfección invasiva se observa también en los senos paranasales y la piel y, de forma excepcional, en otras zonas. La infección secundaria se puede producir después de la diseminación hematogena, con frecuencia a piel, sistema nervioso central (SNC), ojo, hueso y corazón.

La AI es sobre todo una enfermedad de huéspedes inmunodeprimidos y, entre los factores de riesgo en adultos, se encuentran la neutropenia (sobre todo si es intensa y/o prolongada) inducida por cáncer o quimioterapia; el trasplante de células pluripotenciales hematopoyéticas, especialmente durante la fase inicial previa al prendimiento o si se complica con una enfermedad de injerto contra el huésped; la disfunción de los neutrófilos o macrófagos, como sucede en la inmunodeficiencia combinada grave o en la enfermedad granulomatosa crónica (EGC); el uso prolongado de dosis altas de corticoides; el trasplante de órganos sólidos, y, en raras ocasiones, el VIH. Los adultos con neumonía grave por el virus de la gripe también pueden estar en riesgo de padecer AI. Solo se han realizado unos pocos estudios en pacientes pediátricos para identificar los factores de riesgo de AI, hasta el momento no se ha determinado con precisión la incidencia de AI en pacientes pediátricos.

## ASPERGILLOSIS PULMONAR INVASIVA

La aspergilosis pulmonar invasiva es la forma más común de aspergilosis. Desempeña un papel destacado en la morbilidad y la mortalidad en las poblaciones de pacientes con mayor riesgo de AI. Los síntomas de presentación pueden consistir en fiebre a pesar de iniciar un tratamiento antibacteriano empírico de amplio espectro, tos, dolor torácico, hemoptisis e infiltrados pulmonares. Los pacientes tratados con altas dosis de corticoides son menos propensos a presentar fiebre. Los síntomas en estos pacientes inmunodeprimidos pueden ser muy imprecisos, por lo que es esencial mantener un alto índice de sospecha al evaluar a un paciente de alto riesgo.

### Diagnóstico

Las pruebas de imagen pueden ser útiles, aunque no hay signos patognomónicos de la aspergilosis pulmonar invasiva. Como dato característico, se pueden ver múltiples nódulos mal definidos, aunque la consolidación lobar o difusa no es infrecuente y la radiografía de tórax normal no descarta la enfermedad. Uno de los signos radiológicos clásicos en la TC es el **signo del halo**, cuando la angioinvasión produce un nódulo hemorrágico, rodeado por isquemia (fig. 264.1). Al principio, se observa un nódulo rodeado de un borde de opacificación en vidrio esmerilado. Con el tiempo, estas lesiones evolucionan hacia la cavitación o a la formación de lesiones con un signo de **media luna de aire** cuando el pulmón se necrosa alrededor de la masa fúngica, lo que se observa a menudo durante la recuperación de la neutropenia. Por desgracia, estos hallazgos no son específicos de la aspergilosis pulmonar invasiva y también se pueden ver en otras infecciones pulmonares fúngicas, así como en la hemorragia pulmonar y la neumonía organizada. Además, varias revisiones de los resultados de las pruebas de imagen de

casos pediátricos de aspergilosis sugieren que la cavitación y la formación de una media luna de aire son menos comunes entre estos pacientes que en los adultos. En la RM, el hallazgo típico de la enfermedad pulmonar es el **signo de la diana**, un nódulo con hiposeñal central en comparación con un realce periférico en anillo.

El diagnóstico de la AI puede complicarse por diversas razones. El diagnóstico definitivo requiere el cultivo de *Aspergillus* en una localización normalmente estéril y la identificación histológica de invasión tisular por hifas fúngicas compatibles con la morfología de *Aspergillus*. Sin embargo, obtener muestras de tejido suele ser prácticamente imposible en pacientes en estado crítico, a menudo neutropénicos. Además, dependiendo del tipo de muestra, un resultado positivo del cultivo puede corresponder a colonización y no a infección; sin embargo, este resultado debe interpretarse de forma conservadora en los pacientes de alto riesgo. El aislamiento de *Aspergillus* en hemocultivos no es común, debido probablemente a que la fungemia es de bajo nivel e intermitente.

La serología puede ser útil en el diagnóstico de los síndromes alérgicos debidos a *Aspergillus*, así como del aspergiloma, pero tiene un escaso rendimiento para la enfermedad invasiva, debido probablemente a la deficiencia de las respuestas inmunitarias en la población inmunodeprimida de alto riesgo. El lavado broncoalveolar (LBA) puede ser útil, pero los resultados negativos no se pueden utilizar para descartar la enfermedad, debido a la falta de sensibilidad. La adición de análisis de biología molecular, como la detección de抗ígenos y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), puede mejorar en gran medida el rendimiento diagnóstico del LBA para la aspergilosis. Se ha desarrollado un análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) para el galactomanano, uno de los componentes de la pared celular de *Aspergillus*, que es el biomarcador molecular de elección para el diagnóstico de la AI en suero, líquido de LBA y LCR. Este nuevo análisis molecular es útil cuando se utiliza en la monitorización seriada del desarrollo de la infección y se ha demostrado que es el más sensible para detectar la enfermedad en pacientes oncológicos o receptores de trasplante de células pluripotenciales hematopoyéticas. Las publicaciones previas que indicaban una mayor tasa de reacciones con falsos positivos en los niños que en los adultos se han refutado, y el análisis de galactomanano es eficaz para diagnosticar la AI en los niños. Esta prueba parece tener altas tasas de falsos negativos en pacientes con inmunodeficiencia congénita (p. ej., EGC) e infecciones invasivas por *Aspergillus*. Otro análisis molecular, de β-glucano, es un análisis inespecífico para hongos que detecta el componente fundamental de la pared del hongo y se ha usado para diagnosticar la AI. A diferencia del análisis de galactomanano, el análisis de β-glucano no discriminará cuál es la infección micótica que está afectando al paciente. Se están desarrollando análisis basados en PCR para el diagnóstico de la aspergilosis, pero todavía deben optimizarse y aún no se comercializan.

### Tratamiento

El éxito del tratamiento de la AI depende de la capacidad de reconstituir la función inmunitaria normal y del uso de antifúngicos eficaces hasta que se pueda lograr la recuperación inmunitaria. Por tanto, la reducción de la

inmunosupresión global mediante la interrupción del uso de corticoides es vital para mejorar el resultado final. En 2016, la Infectious Diseases Society of America publicó las nuevas directrices actualizadas para el tratamiento de las infecciones por *Aspergillus*, que continuaron con lo que decían las directrices previas del cambio en el tratamiento de anfotericina B a voriconazol. El tratamiento de primera elección para todas las formas de AI es el voriconazol (un antifúngico azólico), lo que se basa en múltiples estudios que muestran una mejoría tanto de las tasas de respuesta como de la supervivencia en pacientes tratados con voriconazol en comparación con anfotericina B. Además, el voriconazol se tolera mejor que la anfotericina B y se puede administrar por vía oral o intravenosa. Los tratamientos alternativos recomendados por las guías incluyen la anfotericina B liposomal, el isavuconazol u otras formulaciones lipídicas de anfotericina B.

Los azoles se metabolizan a través del citocromo P-450, por lo que las interacciones farmacológicas pueden ser una complicación significativa, especialmente con algunos agentes quimioterápicos (p. ej., vincristina). También se dispone de otros antifúngicos triazólicos, como el posaconazol, que se ha aprobado para la profilaxis antimicótica y puede ser un fármaco alternativo para el tratamiento de primera línea de la AI. Aunque la posología de itraconazol y voriconazol se ha establecido en pacientes pediátricos, aún no se han completado estudios farmacocinéticos de posaconazol. Un punto importante es que la dosis de voriconazol usada en niños es mayor que la usada en adultos (v. cap. 260).

Las equinocandinas son una clase de antifúngicos que también pueden estar indicados en el tratamiento de la AI, pero por el momento estos fármacos suelen usarse como terapia de segunda línea, sobre todo como tratamiento de rescate. El tratamiento antimicótico combinado ha arrojado resultados contradictorios. Se puede considerar el tratamiento antifúngico combinado con voriconazol más una equinocandina en pacientes seleccionados con AI documentada, pero no se recomienda. No obstante, es posible que el tratamiento combinado sea eficaz en ciertos grupos de pacientes. Es importante destacar que no se recomienda el tratamiento de elección con una equinocandina, pero se puede utilizar una equinocandina en los casos en los que el azol o el antifúngico polienico están contraindicados. Por desgracia, incluso con las nuevas clases de antifúngicos, las tasas de respuesta completa o parcial para el tratamiento de la AI solo son de alrededor del 50%. Para aumentar la eficacia de los tratamientos antifúngicos, se han usado factores de crecimiento con el fin de incrementar los recuentos de neutrófilos, transfusiones de granulocitos, interferón γ y cirugía.

### Poblaciones especiales de pacientes

Los pacientes con EGC constituyen una población pediátrica con un riesgo especial de aspergilosis pulmonar. La aspergilosis pulmonar invasiva puede ser la primera infección grave que se identifique en este grupo, y el riesgo de desarrollarla a lo largo de la vida se estima en un 33%. Al contrario que en la AI clásica en los pacientes con cáncer, la aparición de los síntomas suele ser gradual, con un desarrollo lento de fiebre, fatiga, neumonía y elevación de la velocidad de sedimentación. Los neutrófilos de los pacientes con EGC rodean las colecciones de elementos fúngicos, pero no pueden destruirlos, lo que permite la invasión local con extensión de la enfermedad a la pleura, las costillas y las vértebras, aunque no se observa angioinvasión. En estos pacientes, es mucho menos probable que las pruebas de imagen muestren el signo del halo, los infartos o las lesiones cavitarias, y en su lugar suelen observarse áreas de destrucción tisular debido a los procesos inflamatorios continuos.

### ASPERGILLOSIS CUTÁNEA

La aspergilosis cutánea puede ser una enfermedad primaria o secundaria a la diseminación hematogena o a la propagación desde estructuras subyacentes. La enfermedad cutánea primaria suele producirse en zonas de alteración de la piel, como lugares de inserción de accesos intravenosos, apóstitos adhesivos, o en los sitios de lesión o cirugía. Los lactantes prematuros tienen un riesgo especial, debido a la inmadurez de su piel y a la necesidad de utilizar múltiples accesos venosos. Las enfermedades cutáneas en los pacientes transplantados tienden a reflejar la distribución hematogena a partir de un sitio primario de infección (a menudo, los pulmones). Las lesiones son pápulas eritematosas induradas que se convierten en lesiones necróticas, ulceradas y dolorosas. El tratamiento depende de la combinación de desbridamiento quirúrgico y antifúngicos. El voriconazol sistémico se recomienda como tratamiento de primera línea.

### ENFERMEDAD NASOSINUSAL INVASIVA

La sinusitis invasiva por *Aspergillus* es un diagnóstico difícil debido a que el cuadro clínico tiende a ser muy variable. Los pacientes pueden presentar

congestión, rinorrea, epistaxis, cefalea, dolor o hinchazón facial, inflamación orbitaria, fiebre o aspecto anómalo de los cornetes nasales. Debido a que las pruebas de imagen no invasivas pueden ser normales, el diagnóstico se basa en la visualización directa mediante endoscopia y biopsia. La mucosa sinusal puede aparecer pálida, descolorida, con granulaciones o necrótica, según el estadio y la extensión de la enfermedad. La infección puede invadir estructuras adyacentes, incluidos el ojo y el cerebro. Este síndrome es difícil de distinguir clínicamente de otros tipos de enfermedad fungica invasiva sinusal, como la zigomicosis, por lo que la obtención de muestras para el cultivo y el estudio histológico es fundamental. Si se confirma el diagnóstico, el tratamiento debe consistir, al igual que en la enfermedad pulmonar invasiva, en voriconazol. Debido a que el voriconazol no es activo frente a la mucormicosis, se debe plantear el uso de formulaciones de anfotericina B a la espera del diagnóstico definitivo.

### SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La localización primaria de la infección por *Aspergillus* tiende a ser pulmonar, pero a medida que las hifas invaden los vasos, los elementos fúngicos pueden desprenderse y viajar por el torrente sanguíneo, lo que permite que aparezcan focos de infección secundaria. Uno de los lugares que suelen afectarse en la enfermedad diseminada es el SNC. La aspergilosis cerebral también puede ser secundaria a la extensión local de la enfermedad sinusal. La presentación de la aspergilosis cerebral es muy variable, pero puede asociar cambios del nivel de conciencia, crisis comitiales, parálisis, coma y oftalmoplejia. A medida que las hifas invaden los vasos del SNC, se producen infartos hemorrágicos que se abscesifican. Se necesita una biopsia para establecer el diagnóstico definitivo, pero los pacientes suelen estar demasiado enfermos para tolerar la cirugía. Las pruebas de imagen pueden ser útiles para el diagnóstico, y es preferible la RM. Las lesiones suelen ser múltiples, localizadas en los ganglios basales, con una intensidad intermedia que no se realiza, y no tienen efecto de masa. La TC muestra lesiones hipodensas, bien delimitadas, a veces con realce en anillo y edema. El diagnóstico suele depender de los hallazgos característicos en las pruebas de imagen en un paciente diagnosticado de aspergilosis en otras localizaciones. Se han evaluado los análisis de galactomanano en el LCR y pueden convertirse en una metodología futura para confirmar el diagnóstico. En general, el pronóstico de la aspergilosis del SNC es muy malo, debido probablemente a que los signos aparecen de forma tardía. La reversión de la inmunosupresión es fundamental. La resección quirúrgica de las lesiones puede ser útil. Se cree que el voriconazol es el mejor tratamiento, y el itraconazol, el posaconazol y las formulaciones liposómicas de anfotericina B son las opciones alternativas.

### OJO

Los pacientes con infección diseminada por *Aspergillus* pueden desarrollar endoftalmitis y queratitis micóticas. Puede haber dolor, fotofobia y reducción de la agudeza visual, aunque muchos pacientes están asintomáticos. Se debe realizar una evaluación oftalmológica urgente cuando se sospechen estos cuadros. La endoftalmitis se trata con la inyección intravítreas de anfotericina B o voriconazol, junto con una intervención quirúrgica y antifúngicos sistémicos como anfotericina B o voriconazol. La queratitis requiere un tratamiento antifúngico tópico y sistémico.

### HUESO

Se puede producir una osteomielitis por *Aspergillus*, sobre todo en las vértebras. La afectación costal se debe a la extensión de la enfermedad en pacientes con EGC y su causa más frecuente es *A. nidulans*. El tratamiento depende de la combinación de desbridamiento quirúrgico y antimicóticos sistémicos. Puede aparecer una artritis por diseminación hematogena o extensión local, y el tratamiento depende del drenaje articular en combinación con la terapia antifúngica. La anfotericina B era el tratamiento más usado previamente, aunque el voriconazol es el tratamiento de elección de primera línea.

### CORAZÓN

La infección cardíaca puede ser secundaria a la contaminación quirúrgica, a una infección diseminada o a la extensión directa desde un foco contiguo de infección y consiste en endocarditis, miocarditis y pericarditis. El tratamiento requiere una intervención quirúrgica en el caso de endocarditis y pericarditis, junto con antifúngicos sistémicos, a veces de por vida, debido a la posibilidad de una infección recidivante.

### TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO EMPÍRICO

Debido a que el diagnóstico de las infecciones invasivas por *Aspergillus* suele ser complicado y a menudo se retrasa, en los pacientes de alto riesgo es frecuente comenzar un tratamiento antifúngico empírico. En la actualidad,

se debe plantear una cobertura antifúngica con anfotericina B (convencional o liposómica), voriconazol, itraconazol o la equinocandina caspofungina en pacientes con riesgo de presentar una neutropenia prolongada o con signos sugestivos de infecciones fúngicas invasivas. En este momento, nuestra capacidad para diagnosticar y tratar las infecciones causadas por *Aspergillus* sigue siendo subóptima. Un estudio adicional de los análisis de detección antigenica basados en galactomanano y otros componentes de la pared celular de *Aspergillus*, así como la estandarización de los análisis basados en PCR, facilitará el diagnóstico. El tratamiento óptimo sigue siendo otra cuestión difícil de esclarecer, porque las pautas terapéuticas actuales tienden a producir una respuesta completa o parcial solo alrededor de la mitad de las veces. Se están diseñando antimicóticos nuevos que representarán el futuro del tratamiento y que se espera que mejoren la supervivencia, pero la reconstitución inmunitaria sigue siendo de vital importancia.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## Capítulo 265

# Histoplasmosis (*Histoplasma capsulatum*)

Matthew C. Washam  
y Lara A. Danziger-Isakov

## ETIOLOGÍA

La histoplasmosis está producida por *Histoplasma capsulatum*, un hongo dimórfico que se encuentra en el ambiente como saprofito en su forma micelial (moho filamentoso) y en los tejidos como parásito levaduriforme.

## EPIDEMIOLOGÍA

Dos variedades de *Histoplasma* producen histoplasmosis en humanos. La variedad más frecuente, *H. capsulatum* var. *capsulatum* se encuentra como saprofito en el suelo de los estados del medio oeste de Estados Unidos, principalmente a lo largo de los ríos Ohio y Misisipi. En algunas zonas de Kentucky y Tennessee, casi el 90% de la población mayor de 20 años muestra resultados positivos de las pruebas cutáneas frente a la histoplasmina. Se han comunicado casos esporádicos también en estados no endémicos en pacientes sin antecedentes de viajes. En el mundo, *H. capsulatum* var. *capsulatum* es endémico en algunas zonas de Centroamérica y Sudamérica, el Caribe, China, India, el sudeste asiático y el Mediterráneo. La variedad menos común, *H. capsulatum* var. *duboisii*, es endémica de ciertas zonas del África subsahariana occidental y central.

*H. capsulatum* prolifera en suelos ricos en nitratos, como áreas muy contaminadas por deyecciones de aves o madera en putrefacción. Las aves portan, a menudo, las esporas en sus alas. Se han comunicado brotes focales de histoplasmosis tras la aerosolización de microconidios en obras realizadas en áreas previamente ocupadas por estorninos, gallineros o por cortar madera podrida, o bien por la quema de bambú expuesto a nidos de mirlos. A diferencia de las aves, los murciélagos se encuentran activamente infectados por *Histoplasma*. También se han comunicado brotes focales de histoplasmosis después de exposiciones intensas al guano de murciélagos en cuevas y a lo largo de puentes frecuentados por tales animales. La histoplasmosis no se transmite de forma horizontal de persona a persona, aunque se ha informado transmisión transplacentaria de *H. capsulatum* en madres inmunocomprometidas.

## PATOGENIA

La inhalación de microconidios (esporas fúngicas) es la fase inicial de la infección humana. Los conidios alcanzan los alveolos, germinan y proliferan como levaduras. Alternativamente, las esporas pueden permanecer en su forma micelial con la posibilidad de activación. La mayoría de las infecciones iniciales son asintomáticas o autolimitadas. La enfermedad diseminada puede afectar a cualquier órgano. La infección inicial es una bronconeumonía. A medida que la lesión inicial evoluciona, aparecen células gigantes, a lo que sigue la formación de granulomas (caseificantes

y no caseificantes) y necrosis central. Los granulomas contienen levaduras viables y la enfermedad puede recidivar. En el momento de la germinación de las esporas, las células levaduriformes son fagocitadas por los macrófagos alveolares, donde se replican y acceden al sistema reticuloendotelial a través del sistema linfático pulmonar y los ganglios linfáticos hilares. La infección pulmonar primaria suele seguirse de la diseminación y la afectación esplénica. En huéspedes sanos, se produce una respuesta inmunitaria celular específica aproximadamente a las 2 semanas, lo que permite que los linfocitos T sensibilizados activen los macrófagos y destruyan el microorganismo. La lesión pulmonar primaria desaparece en 2-4 meses, aunque puede calcificarse, simulando un complejo de Ghon tuberculoso. Alternativamente, es posible observar calcificaciones en perdiguonada en pulmones y bazo. A diferencia de la tuberculosis, puede producirse una reinfección por *H. capsulatum*, lo que puede provocar respuestas exageradas del huésped en algunos casos.

Los niños con inmunodeficiencias, específicamente con deficiencias que afecten a la inmunidad celular, tienen más riesgo de desarrollar histoplasmosis diseminada. Se han notificado inmunodeficiencias primarias con mutaciones en la vía IL-12/IFN-γ en niños con histoplasmosis diseminada, incluyendo déficit de IL-12Rβ1 y de IFN-γR1. Otras inmunodeficiencias primarias identificadas en niños con enfermedad diseminada son las mutaciones STAT1 con ganancia de función, linfopenia de CD4 idiopática, déficit de AR-DOCK8, déficit de AD-GATA2 y déficit de CD40L ligado al cromosoma X. Los niños con ciertas inmunodeficiencias secundarias (pacientes con cáncer, receptores de trasplantes de órganos sólidos, niños con infección por VIH y niños que reciben terapia inmunomoduladora con inhibidores de TNF-α) también tienen un mayor riesgo de enfermedad diseminada.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La exposición a *Histoplasma* es frecuente en áreas endémicas, aunque la gran mayoría de las infecciones son subclínicas. Menos del 1% de las personas infectadas presentan las siguientes manifestaciones clínicas.

La **histoplasmosis pulmonar aguda** se produce como consecuencia de una primera exposición o una exposición recidivante del aparato respiratorio a los microconidios. La sintomatología aparece con mayor frecuencia en niños de corta edad; en pacientes mayores, los síntomas son la consecuencia de grandes inóculos en espacios cerrados (p. ej., gallineros, cuevas) o de exposiciones prolongadas (p. ej., acampadas en terrenos contaminados, cortar madera en descomposición). La mediana del tiempo de incubación es de 14 días. Los pródomos son inespecíficos y consisten generalmente en síntomas seudogripales: cefalea, fiebre, dolor torácico, tos y mialgias. La hepatosplenomegalia tiene lugar con mayor frecuencia en bebés y niños de corta edad. Las infecciones sintomáticas pueden asociarse a dificultad respiratoria e hipoxia intensas, por lo que pueden requerir intubación, ventilación mecánica y tratamiento con corticoides. La enfermedad pulmonar aguda puede presentarse también como una enfermedad prolongada (de 10 días a 3 semanas), que cursa con pérdida de peso, disnea, fiebre elevada, astenia y cansancio. Los niños que presentan síntomas muestran típicamente una bronconeumonía de aspecto parcheado; pueden presentar o no adenopatías hilares (fig. 265.1). En niños de corta edad, las lesiones pulmonares (neumonías) pueden coalescer. Las calcificaciones focales o múltiples, en perdiguonada, se observan en pacientes convalecientes de infecciones pulmonares agudas.

Las **complicaciones de la histoplasmosis pulmonar** se producen como consecuencia de una respuesta exagerada del huésped frente a los抗genos fúngicos en el interior del parénquima pulmonar o en los ganglios hilares. Los **histoplasmomomas** son lesiones de origen parenquimatoso y suelen ser asintomáticos. Estas lesiones con aspecto de fibroma son habitualmente solitarias y calcificadas en forma concéntrica. De forma excepcional, estas lesiones pueden producir una broncolitiasis asociada a expectoración de «piedras», sibilancias y hemoptisis. En regiones endémicas, estas lesiones pueden parecerse a tumores parenquimatosos y en ocasiones se diagnostican tras la biopsia pulmonar. Los **granulomas mediastínicos** se forman cuando las adenopatías hilares reactivas coalescen y forman un conglomerado. Aunque suelen ser asintomáticos, los granulomas de gran tamaño pueden comprimir las estructuras mediastínicas, produciendo síntomas de obstrucción esofágica, bronquial o de la vena cava. La extensión local y la necrosis pueden provocar pericarditis o derrame pleural. La **fibrosis mediastínica** es una complicación infrecuente de los granulomas mediastínicos y representa una reacción fibrosa incontrolada desde los ganglios hilares. Las estructuras mediastínicas se encuentran atrapadas por una masa fibrosa, dando lugar a sintomatología obstructiva. Se ha descrito la aparición de un síndrome de la cava superior, la obstrucción de venas pulmonares con síndrome similar a la estenosis mitral y la obstrucción de la arteria pulmonar con insuficiencia cardiaca congestiva. La disfagia se



**Fig. 265.1** Radiografía de un niño de 5 años con histoplasmosis pulmonar aguda en la que se observa linfoadenopatía perihiliar derecha.

asocia a la compresión esofágica, mientras que un síndrome compuesto por tos, sibilancias, hemoptisis y disnea acompaña a la obstrucción bronquial. En raras ocasiones, los niños desarrollan una enfermedad similar a la sarcoidosis con artritis o artralgia, eritema nudoso, queratoconjuntivitis, iridocititis y pericarditis. La **pericarditis**, con derrames tanto pericárdicos como pleurales, es una afección benigna autolimitada que se desarrolla como resultado de una reacción inflamatoria a una enfermedad mediastínica adyacente. Los derrames son de tipo exudativo y el organismo responsable rara vez se puede cultivar a partir del líquido. La **histoplasmosis progresiva diseminada** puede producirse tanto en lactantes como en niños con inmunidad celular deficiente. La enfermedad diseminada puede producirse ya sea durante la infección aguda inicial en niños con inmunodeficiencias primarias o secundarias que afectan la función de los linfocitos T (v. Patogenia anteriormente), en lactantes, o como reactivación de un foco latente de infección dentro del sistema reticulendoendotelial en niños que adquieren un trastorno inmunosupresor años después de la infección primaria. La histoplasmosis diseminada en un paciente infectado con VIH es una enfermedad definitiva de SIDA. La fiebre es el signo más habitual y se puede prolongar durante semanas o meses antes de que se diagnostique la enfermedad. La mayoría de los pacientes presentan hepatosplenomegalia, linfoadenopatía y enfermedad pulmonar intersticial. La infección extrapulmonar es característica de la enfermedad diseminada, pudiendo aparecer lesiones osteolíticas, enfermedad de Addison, meningitis, coriorretinitis multifocal y endocarditis. Algunos pacientes desarrollan úlceras de la membrana mucosa y hallazgos cutáneos como nódulos, úlceras o pápulas similares a moluscos. Se ha identificado un síndrome parecido a la sepsis en un pequeño número de pacientes infectados por VIH con histoplasmosis diseminada, caracterizado por la aparición rápida de conmoción, insuficiencia multiorgánica y coagulopatía. Se ha descrito un síndrome hemofagocítico en pacientes inmunodeprimidos con histoplasmosis diseminada grave. Muchos niños con enfermedad diseminada desarrollan hiperglobulinemia transitoria. Los reactantes de fase aguda elevados y la hipercalcemia se observan con frecuencia, pero no son específicos. La anemia, la trombocitopenia y la pancitopenia están presentes de forma variable; se pueden observar pruebas de función hepática elevadas y altas concentraciones séricas de enzima convertidora de angiotensina. Las radiografías de tórax son normales en más de la mitad de los niños con enfermedad diseminada.

La **histoplasmosis pulmonar crónica** es una infección oportunista en pacientes adultos con enfisema centrolobular. La **histoplasmosis crónica progresiva diseminada** es una infección de progresión lenta debido al *Histoplasma* que se produce en adultos mayores sin inmunosupresión obvia que es uniformemente mortal si no se trata. Estas entidades son raras en los niños.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico óptimo de la sospecha de histoplasmosis depende de la presentación clínica y del estado inmunológico del paciente. La utilización de pruebas de antígenos en suero y orina junto con pruebas de anticuerpos en suero mediante fijación del complemento e inmunodifusión presenta una sensibilidad diagnóstica >90% para las formas pulmonares agudas y diseminadas de histoplasmosis. Las opciones de pruebas diagnósticas son las siguientes:

La detección del antígeno es la técnica más asequible en pacientes con sospecha de histoplasmosis pulmonar o de histoplasmosis progresiva diseminada. El inmunoanálisis enzimático ha reemplazado al radioinmunoanálisis en muchos laboratorios como método para detectar el antígeno polisacárido de *H. capsulatum* en orina, sangre, líquido de lavado broncoalveolar y líquido cefalorraquídeo. En pacientes con riesgo de enfermedad diseminada, el antígeno puede identificarse en orina, sangre o líquido del lavado broncoalveolar en más del 90% de los casos. Se ha demostrado que la antigenuria guarda relación con la gravedad de la histoplasmosis diseminada. El suero, la orina y el líquido obtenido por lavado broncoalveolar de pacientes con infecciones pulmonares agudas o crónicas pueden mostrar resultados variables en cuanto a la detección del antígeno. En un estudio, la antigenuria estaba presente en el 83% de los pacientes con enfermedad aguda y en el 30% de los pacientes con enfermedad pulmonar subaguda. Puede haber falsos positivos en el análisis del antígeno urinario en pacientes con *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* y *posadasii*, *Paracoccidioides brasiliensis* y *Penicillium marneffei*. El análisis de muestras de orina y de suero para la detección del antígeno del histoplasma aumenta la sensibilidad en comparación con el análisis de la orina o del suero de forma aislada. La detección seriada de antígenos en pacientes con enfermedad diseminada es útil para monitorizar la respuesta al tratamiento. Sin embargo, pueden hallarse niveles de antigenuria bajos de forma persistente en pacientes que han terminado el tratamiento y que no tienen evidencia de infección activa.

Las pruebas de anticuerpos siguen siendo útiles en el diagnóstico de la histoplasmosis pulmonar aguda, de sus complicaciones y de la enfermedad pulmonar crónica. Los anticuerpos séricos frente a antígenos asociados a levaduras y micelios se miden clásicamente a través de fijación de complemento. Aunque se encuentran títulos superiores a 1:8 en más del 80% de los pacientes con histoplasmosis, los títulos de 1:32 o mayores son mucho más significativos para el diagnóstico de infección reciente. Con frecuencia, los títulos de anticuerpos fijadores de complemento no son significativos en los estadios iniciales de la infección y no se positivizan hasta 4-6 semanas tras la exposición. Un incremento de cuatro veces en los títulos frente a la fase de levadura o micelial, o un título aislado de 1:32 o mayor aportan una evidencia que sugiere una infección activa. Los títulos de fijación de complemento pueden ser falsamente positivos en pacientes con otras micosis sistémicas, como *B. dermatitidis* y *C. immitis*, y falsamente negativos en pacientes inmunodeprimidos. La detección de anticuerpos por inmunodifusión es menos sensible, pero más específica que la fijación de complemento, y se usa para confirmar aquellos títulos positivos de esta última técnica que sean dudosos. La máxima sensibilidad para las pruebas de anticuerpos se consigue combinando la fijación del complemento con las pruebas de inmunodifusión.

La sensibilidad del cultivo de muestras de tejido o de fluidos corporales es generalmente mayor en los niños con histoplasmosis progresiva diseminada o histoplasmosis pulmonar aguda debido a la presencia de un gran inóculo de organismos. *Histoplasma* suele crecer en 6 semanas en agar Sabouraud a 25 °C. La identificación de los macroconidios tuberculados permite establecer solo un diagnóstico de sospecha, porque *Sepedonium* también forma estructuras similares. Es necesario realizar una prueba de confirmación con una sonda de ADN quimioluminiscente para *H. capsulatum* para lograr una identificación definitiva. La levadura se puede recuperar a partir de la sangre o de la médula ósea en más del 90% de los pacientes con histoplasmosis progresiva diseminada. Los cultivos de esputos rara vez se obtienen y son positivos de forma variable en huéspedes normales con histoplasmosis pulmonar aguda. Los cultivos del lavado broncoalveolar tienen una rentabilidad diagnóstica un poco mayor que los esputos. Los hemocultivos son estériles en pacientes con histoplasmosis pulmonar aguda, y los cultivos de cualquier localización suelen ser estériles en tejidos de los pacientes con la variante sarcoide de la enfermedad.

Pueden observarse levaduras histológicamente en tejidos de pacientes con formas complicadas de la enfermedad pulmonar aguda (histoplasmosoma, granuloma mediastínico y fibrosis mediastínica). El tejido debería teñirse con metenamina argéntica o ácido peryódico de Schiff, y la levadura puede observarse dentro o fuera de los macrófagos. En niños con enfermedad diseminada, los organismos pueden identificarse en la médula ósea, el hígado y en lesiones mucocutáneas. En aquellos que están gravemente enfermos, la

tinción de Wright de muestras de sangre periférica puede revelar elementos fungicos dentro de los leucocitos. El examen del tejido fibrótico de niños con fibrosis mediastínica generalmente no demuestra la presencia de organismos.

La reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real se ha usado en tejido de biopsia incrustado en parafina y fijado en formalina, y posee una sensibilidad analítica de al menos 6 pg/μl de ADN extraído de tejido y una sensibilidad y una especificidad clínicas del 88,9% y el 100%, respectivamente. Aunque aún no están ampliamente disponibles, los métodos moleculares pueden proporcionar a la larga un diagnóstico más preciso y precoz.

Las pruebas cutáneas son útiles solo en estudios epidemiológicos, debido a que la reactividad cutánea dura toda la vida y la inyección intradérmica puede provocar una respuesta inmunitaria en personas por lo demás seronegativas.

## TRATAMIENTO

La **histoplasmosis pulmonar aguda** no requiere tratamiento antifúngico en niños asintomáticos o ligeramente sintomáticos. Debe considerarse el uso de itraconazol oral (4-10 mg/kg/día en dos dosis divididas, sin exceder 400 mg/día) durante 6-12 semanas en pacientes con infecciones pulmonares agudas que no mejoren clínicamente en 1 mes. Aunque parece que es menos eficaz, el fluconazol puede considerarse como tratamiento alternativo en niños con intolerancia al itraconazol. La experiencia clínica en el tratamiento de la histoplasmosis con los nuevos azoles (voriconazol y posaconazol) está aumentando, aunque estos fármacos no están recomendados en este momento. *Los pacientes con histoplasmosis pulmonar que desarrollen hipoxia o que requieran ventilación asistida* deben recibir anfotericina B desoxicólico (0,7-1 mg/kg/día) o un complejo lipídico de anfotericina B (3-5 mg/kg/día) hasta su mejoría; también se recomienda continuar el tratamiento con itraconazol oral durante un mínimo de 12 semanas. Las preparaciones lipídicas de anfotericina no se recomiendan preferentemente en niños con histoplasmosis pulmonar, ya que el preparado clásico es generalmente bien tolerado en esta población de pacientes. Los enfermos con síntomas obstructivos graves causados por afectación granulomatosa del mediastino pueden tratarse secuencialmente, primero con anfotericina B y después con itraconazol durante 6-12 meses. Los pacientes con enfermedad mediastínica más leve pueden tratarse con itraconazol oral en solitario. Algunos expertos recomiendan que la cirugía se reserve para aquellos pacientes que no mejoren tras 1 mes de tratamiento intensivo con anfotericina B. La enfermedad de aspecto sárcoide, con o sin pericarditis, puede tratarse con antiinflamatorios no esteroideos durante 2-12 semanas.

La **histoplasmosis progresiva diseminada** generalmente requiere desoxicólico de anfotericina B (1 mg/kg/día durante 4-6 semanas) como piedra angular del tratamiento. Las preparaciones lipídicas de anfotericina pueden utilizarse en pacientes intolerantes a la preparación de fármacos clásica. De modo alternativo, la anfotericina B puede administrarse durante 2-4 semanas seguida de itraconazol oral (4-10 mg/kg/día en dos dosis divididas) como tratamiento de mantenimiento durante 3 meses, dependiendo de la variación de los niveles antigenicos de *Histoplasma*. En los pacientes con enfermedad grave, inmunosupresión o síndromes de inmunodeficiencia primaria, puede requerirse un tratamiento más prolongado. Se recomienda monitorizar la concentración sanguínea de itraconazol durante el tratamiento, con el fin de lograr una concentración de 1 μg/ml o mayor, pero inferior a 10 μg/ml para evitar la posible toxicidad del fármaco. También se recomienda monitorizar los niveles antigenicos en orina durante el tratamiento y durante 12 meses después de haberlo acabado para asegurar la curación. Las recidivas son relativamente frecuentes en pacientes inmunocomprometidos con histoplasmosis progresiva diseminada. Puede ser necesario también un tratamiento de supresión de por vida con itraconazol diario (5 mg/kg/día hasta una dosis de 200 mg/día en adultos) si la inmunosupresión no puede ser revertida. En niños infectados por VIH con inmunodepresión grave y que viven en regiones endémicas, puede emplearse itraconazol (2-5 mg/kg cada 12-24 h) de forma profiláctica. Hay que procurar evitar las interacciones entre los antifúngicos azólicos y los inhibidores de la proteasa.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Capítulo 266

# Blastomicosis (*Blastomyces dermatitidis* y *Blastomyces gilchristii*)

Gregory M. Gauthier y Bruce S. Klein

## ETIOLOGÍA

*Blastomyces dermatitidis* y *Blastomyces gilchristii* pertenecen a un grupo de hongos que presentan dimorfismo térmico. En el suelo (22-25 °C) estos hongos crecen en forma de mohos y producen esporas, que son las partículas infecciosas. Tras removerse el suelo, los micelios aerosolizados se fragmentan y las esporas se inhalan a los pulmones (37 °C), se convierten en levaduras patógenas y causan infección. Además de *B. dermatitidis* y *B. gilchristii*, se han identificado recientemente cuatro especies adicionales: *B. percursus*, *B. helicus*, *B. parvus* y *B. silverae*.

## EPIDEMIOLOGÍA

*B. dermatitidis* y *B. gilchristii* causan enfermedades en niños inmunocompetentes e inmunodeprimidos. Solo el 2-13% de los casos de blastomicosis se producen en la población pediátrica (promedio de edad: 9,1-11,5 años; intervalo: de 19 días a 18 años). La blastomicosis neonatal y en el lactante es infrecuente. En Norteamérica, la distribución geográfica de los casos de blastomicosis se limita al medio oeste, los estados centrales y orientales del sur de Estados Unidos y las partes de Canadá que circundan los Grandes Lagos y el valle del río San Lorenzo. En estas regiones geográficas, varias zonas son hiperendémicas para blastomicosis (p. ej., condados de Marathon y Vilas en Wisconsin; Washington Parish, Luisiana; zonas central y meridional de Misisipi; Kenora, Ontario). Fueras de Norteamérica se han publicado casos en África (unos 100 casos) e India (menos de 12 casos). *Blastomyces* no se considera endémico en Oriente Medio, Centroamérica, Sudamérica, Europa, Asia o Australia. En Norteamérica, *Blastomyces* crece en nichos ecológicos caracterizados por suelos arenosos que tienen vegetación en descomposición con un pH ácido y que están cerca del agua. La mayoría de las infecciones por este hongo son esporádicas, aunque se han descrito más de 17 brotes y la mayoría en poblaciones pediátricas. Los brotes se han asociado a la construcción y a actividades al aire libre (acampadas, senderismo, pesca, rafting en un río, el uso de una pila de compost comunitaria); sin embargo, algunos brotes carecen de factores de riesgo identificables aparte de la situación geográfica. La gravedad de la infección se ve influida por el tamaño del inóculo inhalado y la integridad del sistema inmunitario del paciente. Aquellos que corren riesgo de desarrollar una infección grave o diseminada son los individuos inmunodeprimidos por trasplante de órganos sólido, con SIDA o con inhibidores del factor de necrosis tumoral α.

## PATOGENIA

La capacidad de los fragmentos de los micelios y de las esporas de convertirse en levadura a partir de las esporas en el pulmón es el fenómeno fundamental en la patogenia de la infección por *Blastomyces* y de otros hongos dimórficos. Este cambio morfológico dependiente de la temperatura, conocido como fase de transición, permite que *Blastomyces* evada el sistema inmunitario del huésped y origine la infección. En la forma de levadura, el principal factor de virulencia BAD1 (*Blastomyces adhesin-1*; anteriormente WI-1) aparece en la pared celular que se segregó al medio extracelular y que se vuelve a unir a la quitina de la pared del hongo. BAD1 es una proteína multifuncional que estimula la unión de la levadura a los macrófagos alveolares y al tejido pulmonar (mediante heparán sulfato), bloquea el depósito de complemento en la superficie celular, se une al calcio, suprime capacidad del huésped para producir citocinas (factor de necrosis tumoral α, interleucina 17, interferón γ) e inhibe la activación de linfocitos T CD4+. La supresión de BAD1 elimina la virulencia de la levadura *Blastomyces* en un modelo murino de infección pulmonar.

La fase de transición entre las formas de moho y levadura es un fenómeno complejo que implica una modificación de la composición de la pared celular, el metabolismo, la señalización intracelular y la expresión génica. El cambio morfológico a levadura está regulado por una histidina

cinasa denominada DRK1 (*dimorphism regulating kinase-1*). Esta cinasa controla no solo la conversión del moho en una levadura, sino también la producción de esporas, la composición de la pared celular y la expresión de *BAD1*; la pérdida de la expresión del gen *DRK1* debido a la alteración del gen convierte a *B. dermatitidis* en avirulento en un modelo murino de blastomicosis pulmonar. La función de DRK1 se conserva en otros hongos termicosimáticos dimórficos, como *Histoplasma capsulatum* y *Talaromyces marnieffei* (anteriormente *Penicillium marnieffei*).

La fase de transición es reversible, y después de un descenso en la temperatura desde 37 °C a 22 °C, el moho se convierte en levadura productora de esporas. El crecimiento como moho favorece la supervivencia en el suelo, permite la reproducción sexual para potenciar la diversidad genética y facilita la transmisión a los nuevos huéspedes (mediante esporas y fragmentos de micelio). La transición de moho a levadura está influenciada por SREB (represor de la biosíntesis de sideróforos en *Blastomyces*) y por N-acetilglucosaminas transportadoras (NGT1, NGT2). La falta de SREB, que codifica un factor de transcripción GATA, condiciona la falta de conversión hacia mohos a 22 °C. La N-acetilglucosamina, que polimeriza para formar quitina, acelera la transición a hifas a través de los transportadores NGT1 y NGT2.

Para poder controlar eficazmente la infección es preciso que los sistemas de inmunidad innata y adaptativa funcionen con normalidad; la inmunidad humoral es indispensable. Los macrófagos y los neutrófilos son capaces de ingerir y destruir conidios de *Blastomyces*. Por el contrario, las levaduras son escasamente destruidas por macrófagos inactivados, son resistentes a especies de oxígeno reactivas y suprimen la producción de óxido nítrico. La inmunidad adaptativa está mediada por linfocitos T (Th1 y Th17), que activan a los macrófagos y los neutrófilos para facilitar la eliminación de la infección. Después de esta, la inmunidad celular contra *Blastomyces* puede durar al menos 2 años.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la blastomicosis son heterogéneas y consisten en infección subclínica, neumonía sintomática y enfermedad diseminada. La enfermedad clínica se desarrolla de 3 semanas a 3 meses después de la inhalación de esporas o de fragmentos de micelio. Se estima que las infecciones asintomáticas o subclínicas ocurren en el 50% de los pacientes.

La manifestación clínica más común de la blastomicosis es la **neumonía**, que puede ir desde aguda a crónica. Los síntomas agudos simulan una neumonía extrahospitalaria y consisten en fiebre, disnea, tos, dolor torácico y malestar general (fig. 266.1). Los pacientes con una carga infecciosa abrumadora pueden tener insuficiencia respiratoria, incluyendo un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Las pruebas de imagen del tórax suelen mostrar una consolidación del espacio aéreo, lo que puede afectar los lóbulos superiores o inferiores. Otras características radiográficas son los patrones nodular, reticulonodular y miliar. Las adenopatías hilarias y los derrames pleurales son poco comunes. Debido a que las características clínicas y radiográficas pueden simular

una neumonía bacteriana, los pacientes pueden ser tratados erróneamente con antibióticos, lo que causa la progresión de la enfermedad y pueden evolucionar a una enfermedad diseminada o a fallo respiratorio, incluyendo SDRA. Los pacientes con neumonía subaguda o crónica presentan fiebre, escalofríos, sudores nocturnos, tos, pérdida de peso, hemoptisis, disnea y dolor torácico. En la radiografía de tórax pueden observarse lesiones ocupantes de espacio o enfermedad cavitaria que pueden simular un cáncer o una tuberculosis, respectivamente.

La **blastomicosis extrapulmonar** afecta sobre todo a la piel o el hueso, pero puede afectar a casi cualquier órgano. La incidencia de la **blastomicosis extrapulmonar** en niños oscila entre el 38 y el 50%, similar a la tasa en adultos (25-40%). La piel es el sitio más común de blastomicosis extrapulmonar, que suele deberse a la diseminación hematogena. La inoculación directa de *B. dermatitidis* en la piel por un traumatismo o un accidente de laboratorio puede causar una blastomicosis cutánea primaria. Las manifestaciones cutáneas consisten en placas, pápulas, úlceras, nódulos y lesiones verrugosas. El eritema nodoso es infrecuente en la blastomicosis. La diseminación de *B. dermatitidis* provoca destrucción lítica, dolor, inflamación de partes blandas, formación de fistulas y úlceras. Los huesos afectados con más frecuencia son costillas, cráneo, columna y huesos largos. Los pacientes con osteomielitis con frecuencia tienen manifestaciones pulmonares o cutáneas de blastomicosis. La osteomielitis vertebral puede complicarse con absceso paravertebral, abscesos en el psoas y hundimiento de cuerpos vertebrales. La extensión de una osteomielitis de hueso largo puede dar lugar a una fractura patológica o a artritis séptica. La blastomicosis genitourinaria se produce en menos del 10% de los adultos, pero es infrecuente en niños.

La **blastomicosis del sistema nervioso central (SNC)** (absceso cerebral, meningitis) se presenta en menos del 10% de los pacientes inmunocompetentes, pero en más del 40% de las personas con SIDA. La mayoría de los pacientes con blastomicosis del SNC tienen infección clínicamente aparente en lugares que no son el SNC (p. ej., pulmones, piel). Los síntomas de la infección del SNC consisten en cefalea, alteración del nivel de conciencia, amnesia, crisis comiciales, déficit de pares craneales y déficits neurológicos focales. Las complicaciones consisten en hidrocefalia, herniación cerebral, infartos, panhipopituitarismo, debilidad residual y rendimiento escolar escaso. La punción lumbar muestra leucocitosis con predominio de linfocitos, proteínas elevadas y glucosa baja. El crecimiento de *Blastomyces* en cultivo del líquido cefalorraquídeo ocurre en menos del 50% de los pacientes afectados.

La blastomicosis puede complicar el embarazo, y la información clínica se limita a casos clínicos. La infección diseminada con afectación de pulmón, piel y hueso es frecuente. La propagación de la infección a la placenta se ha documentado en exámenes anatómopatológicos; sin embargo, aún se desconoce la frecuencia de la blastomicosis placentaria. La transmisión de *Blastomyces* al feto es infrecuente y se piensa que se produce por transmisión transplacentaria o la aspiración de secreciones vaginales infectadas. Aunque hay pocos datos clínicos, la blastomicosis durante el embarazo no parece aumentar el riesgo de malformaciones congénitas.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de blastomicosis requiere un alto índice de sospecha, debido a que las manifestaciones clínicas y radiológicas pueden simular otras enfermedades, como neumonía extrahospitalaria, tuberculosis y neoplasias malignas. El diagnóstico erróneo de la blastomicosis, más a menudo como neumonía adquirida en la comunidad, tiene como resultado el retraso del tratamiento y la progresión de la enfermedad, incluida la diseminación y la insuficiencia respiratoria. La blastomicosis debe incluirse en el diagnóstico diferencial de pacientes con neumonía que: 1) viven o visitan áreas en las que este patógeno es endémico; 2) no responden a los antibióticos, o 3) tienen lesiones concomitantes de la piel u osteomielitis. Debe obtenerse una anamnesis meticulosa relativa a riesgos de exposición (p. ej., canoa, rafting, senderismo, pesca, zonas al aire libre, exploración de aguas bravas, remodelaciones de la casa, cercanía a trabajos de construcción en carreteras o de edificios, uso de leña apilada para hornos de madera y el uso de una pila de compost comunitario). Además, también debe asegurarse la salud de las mascotas familiares, como los perros, ya que la enfermedad canina puede ser un precursor de infección en seres humanos. La incidencia de blastomicosis en perros es 10 veces más frecuente que en seres humanos, y la infección canina sugiere una fuente de exposición ambiental a *Blastomyces* frecuente.

El crecimiento de *Blastomyces* en el cultivo de esputo, piel, huesos u otras muestras clínicas proporciona un diagnóstico definitivo. Las muestras de esputo deben teñirse con hidróxido de potasio al 10% o blanco calcoflúor. La anatomía patológica muestra la infiltración de neutrófilos,



**Fig. 266.1** Infección del pulmón izquierdo en un paciente con síntomas similares a los de la neumonía bacteriana aguda. Los organismos de *Blastomyces dermatitidis* en el esputo observados con la preparación de hidróxido de potasio y su posterior cultivo confirmaron el diagnóstico. (De Bradsher Jr RW: *Blastomycoses*. En Bennett JF, Dolin R, Blaser MJ, editores: *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier, Fig. 266-5.)

con granulomas no caseificantes (piogranulomas). La levadura *Blastomyces* en muestras tisulares puede visualizarse usando la tinción de metenamina de Gomori argéntica o de ácido periódico de Schiff (PAS). Las levaduras tienen 8-20 µm de tamaño, cuentan con una doble pared celular refringente y presentan característicamente gemaciones de base amplia entre la célula madre y la célula hija.

Los métodos serológicos deben simultanearse con los frotis micóticos y los cultivos para facilitar el diagnóstico de blastomicosis. El desarrollo de una prueba para antígeno de *Blastomyces* ha reemplazado a métodos serológicos insensibles, como la fijación del complemento y la inmunodifusión. Para realizar la prueba de antígeno a *Blastomyces* pueden obtenerse muestras de orina, suero, líquido cefalorraquídeo y líquido broncoalveolar. La prueba de antígeno urinario de *Blastomyces* tiene una sensibilidad del 76,3-92,9%; sin embargo, presenta reacciones cruzadas por la infección con otros hongos dimórficos, como *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis* y *Penicillium marneffei*, lo que reduce su especificidad al 76,9-79%. Se ha desarrollado una prueba de anticuerpo contra la proteína BAD1, con una sensibilidad del 87,8% y una especificidad del 94-99%; sin embargo, esta prueba no está disponible comercialmente actualmente. La combinación del antígeno y el anticuerpo contra BAD1 puede incrementar la sensibilidad diagnóstica al 97,6%.

## TRATAMIENTO

El tratamiento antifúngico depende de la gravedad de la infección, la afectación del sistema nervioso central, la integridad del sistema inmunitario del huésped y la gestación. Todas las personas diagnosticadas de blastomicosis deberían recibir tratamiento antimicótico. Los **recién nacidos** con blastomicosis deben tratarse con anfotericina B desoxicolato (1 mg/kg/día). Los **niños con infección leve o moderadamente grave** pueden tratarse con itraconazol (10 mg/kg/día; máximo, 400 mg/día) durante 6-12 meses. Los **niños con enfermedad grave o inmunodeficiencia** deben recibir anfotericina B desoxicolato (0,7-1 mg/kg/día) o en formulación lipídica (3-5 mg/kg/día), hasta que haya una mejoría clínica, por lo general, 7-14 días, y luego itraconazol (10 mg/kg/día; máximo, 400 mg/día) durante un total de 12 meses. La **blastomicosis del sistema nervioso central** requiere un tratamiento con una formulación lipídica de anfotericina B en dosis de 5 mg/kg/día durante 4-6 semanas seguido de itraconazol, fluconazol o voriconazol durante 12 meses o más.

Todas las mujeres en edad fértil deben someterse a una prueba de embarazo antes de iniciar un tratamiento con azoles. El itraconazol puede aumentar el riesgo de aborto espontáneo y el fluconazol puede causar defectos craneofaciales que simulan un síndrome de Antley-Bixler. El voriconazol y el posaconazol causan anomalías esqueléticas en modelos animales. El tratamiento de la blastomicosis en las **pacientes embarazadas** consiste en anfotericina B lipídica a una dosis de 3-5 mg/kg/día.

En los pacientes tratados con itraconazol, el antimicótico de elección, la *monitorización del tratamiento* debe realizarse en los primeros 14 días de tratamiento (objetivo nivel de itraconazol total: 1-5 µg/ml) y las pruebas funcionales hepáticas deben vigilarse periódicamente. Debido a la vida media larga del itraconazol, los niveles séricos del fármaco pueden obtenerse en cualquier momento del día independientemente de cuando haya sido administrado. Los niveles totales de itraconazol se determinan sumando las concentraciones de itraconazol e hidroxi-itraconazol; el hidroxi-itraconazol es un metabolito que posee actividad antifúngica. El voriconazol, el posaconazol y el sulfato de isavuconazonio poseen actividad frente a *B. dermatitidis*. La experiencia clínica con estos fármacos parece prometedora, pero sigue siendo limitada. Es necesario monitorizar los niveles terapéuticos del voriconazol y del posaconazol (el objetivo son niveles de 1-5 µg/ml). Las equinocandininas (caspofungina, micafungina y anidulafungina) *no deben usarse* para tratar la blastomicosis. Las determinaciones seriadas de la cifra de antígeno urinario para evaluar la respuesta al tratamiento pueden resultar de ayuda en la monitorización de la respuesta al tratamiento antifúngico.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Capítulo 267

# Coccidioidomicosis (género *Coccidioides*)

Rebecca C. Brady

## ETIOLOGÍA

La coccidioidomicosis ( fiebre del valle, fiebre de San Joaquín, reumatismo del desierto, granuloma coccidióideo) está causada por *Coccidioides* spp., unos hongos dimórficos que habitan en el suelo. *Coccidioides* spp. crecen en el medio ambiente como formas micélidas que contienen esporas (portadores de arroconidios). En su forma parasitaria, aparecen como esférulas endosporulantes únicas en el tejido infectado. Las dos especies reconocidas, *C. immitis* y *C. posadasii*, causan enfermedades similares.

## EPIDEMIOLOGÍA

*Coccidioides* spp. habitan en el suelo de regiones áridas. *C. immitis* se encuentra principalmente en el Valle de San Joaquín en California. *C. posadasii* es endémico en regiones del sur de Arizona, Utah, Nevada, Nuevo México, oeste de Texas y en regiones de México, Centroamérica y Sudamérica.

Las migraciones de población a zonas endémicas y el número creciente de personas inmunodeprimidas han hecho que la coccidioidomicosis se convierta en un problema de salud significativo. Entre 2000 y 2012, se notificaron 3.453 casos de coccidioidomicosis pediátrica en California, cerca del 9,6% del total de casos de coccidioidomicosis. Durante el mismo periodo, hubo 1.301 hospitalizaciones y 11 muertes asociadas con coccidioidomicosis en la población pediátrica de California. Las tasas de casos y de hospitalizaciones por cada 100.000 habitantes aumentaron de 0,7 a 3,9 y de 0,2 a 1,2, respectivamente. Estas tasas de casos y de hospitalizaciones fueron más altas en hombres, en el grupo de edad de 12 a 17 años y en los residentes de la región endémica de California.

La infección se debe a la inhalación de las esporas. La incidencia aumenta durante los períodos ventosos y secos que siguen a las estaciones lluviosas. Los fenómenos sísmicos, excavaciones arqueológicas y otras actividades que alteran los sitios contaminados han causado brotes. No se produce el contagio interpersonal. En raras ocasiones, las infecciones se deben a esporas que contaminan los fomites o que crecen por debajo de yesos o vendajes de heridas de los pacientes infectados. También ha habido casos de infección por un trasplante de órganos de donantes infectados y de la madre al feto o recién nacido. Quienes visiten zonas endémicas pueden infectarse, y el diagnóstico puede retrasarse cuando se evalúan en áreas no endémicas. Las esporas son muy virulentas y *Coccidioides* spp. son patógenos potenciales de bioterrorismo (v. cap. 741).

## PATOGENIA

Las esporas inhaladas llegan a los bronquiolos terminales, donde se transforman en esférulas tabicadas que resisten la fagocitosis y en las que se desarrollan muchas endosporas. Las endosporas liberadas se transforman en esférulas nuevas y el proceso da lugar a un foco agudo de infección. Las endosporas también pueden diseminarse por vía linfática o hematólica. Al final, predomina una reacción granulomatosa. Tanto la recuperación como la protección frente a la reexpozición dependen de una inmunidad celular eficaz.

Los niños con **inmunodeficiencias primarias congénitas** pueden correr más riesgo de infección; entre estos trastornos están el déficit de interleucina 12R $\beta$ 1, el déficit de interferón  $\gamma$ R1 y las mutaciones STAT1 de ganancia de función.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro clínico (fig. 267.1) engloba la enfermedad pulmonar y la extrapulmonar. La infección pulmonar se produce en el 95% de los casos y se puede dividir en infecciones primarias, complicadas y residuales. Alrededor del 60% de las infecciones son asintomáticas. Los síntomas en los niños a menudo son más leves que en los adultos. La incidencia de diseminación extrapulmonar en niños se acerca a la de los adultos.

## Coccidioidomicosis primaria

El periodo de incubación es de 1-4 semanas, con un promedio de 10-16 días. Los síntomas iniciales consisten en malestar general, escalofríos,

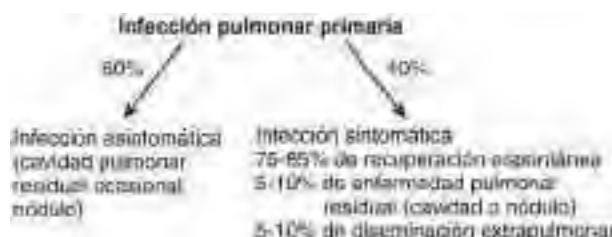


Fig. 267.1 Historia natural de la coccidioidomicosis.



Fig. 267.2 Radiografía de tórax de un hombre de 19 años con coccidioidomicosis primaria aguda. Se observan una linfoadenopatía hilar sobresaliente y un ensanchamiento mediastínico.

fiebre y sudores nocturnos. El 50-70% de los pacientes tienen molestias torácicas que varían de una opresión leve a un dolor intenso. En ocasiones, se refieren cefalea o dolor de espalda, o ambos. Se puede observar una erupción fina eritematosa macular o urticarial evanescente y generalizada en los primeros días de infección. Puede haber eritema nodoso (con más frecuencia en las mujeres) y, en ocasiones, se acompaña de eritema multiforme, generalmente 3-21 días después de la aparición de los síntomas. La asociación clínica de eritema nodoso, fiebre, dolor torácico y artralgias (especialmente en las rodillas y los tobillos) se ha denominado *reumatismo del desierto y fiebre del valle*. La exploración del tórax suele ser normal, incluso si hay signos radiográficos. Puede haber matidez a la percusión, roce de fricción o estertores finos, así como derrames pleurales, que pueden llegar a ser lo suficientemente grandes como para comprometer la función respiratoria. Las linfoadenopatías hiliares y mediastínicas son frecuentes (fig. 267.2).

### Infección pulmonar complicada

Las infecciones complicadas son la neumonía grave y persistente, la coccidioidomicosis primaria progresiva, la enfermedad fibrocavitaria progresiva, las cavidades transitorias que se desarrollan en áreas de consolidación pulmonar y el empiema secundario a la rotura de una cavidad en el espacio pleural. Algunas cavidades persistentes, tienen paredes delgadas, son periféricas y no causan síntomas; a veces hay hemoptisis leve y pocas veces hay

Tabla 267.1

Factores de riesgo de mal pronóstico en pacientes con coccidioidomicosis activa

#### INFECCIONES PRIMARIAS

Infección grave, prolongada ( $\geq 6$  semanas) o progresiva

#### FACTORES DE RIESGO DE DISEMINACIÓN EXTRAPULMONAR

Inmunodeficiencia primaria o adquirida (incluidos los pacientes que reciben inhibidores del factor de necrosis tumoral)

Recién nacidos, lactantes, ancianos

Hombres (adultos)

Etnicidad filipina, africana, nativa americana o latinoamericana

Última etapa del embarazo y posparto precoz

Título de anticuerpo estandarizado de fijación del complemento

$>1:16$  o título en aumento con síntomas persistentes

Grupo sanguíneo B

Alelo DRB1\*1301 del HLA de clase II

una hemorragia grave. En pocas ocasiones, se produce una insuficiencia respiratoria aguda tras una exposición intensa, lo que se asocia con una mortalidad elevada.

### Coccidioidomicosis pulmonar residual

En la coccidioidomicosis pulmonar residual existen fibrosis y persistencia de nódulos pulmonares. Los nódulos se encuentran presentes en el 5-7% de las infecciones y requieren a veces diferenciarlos de neoplasias malignas en adultos.

### Infección diseminada (extrapulmonar)

La diseminación clínicamente aparente se produce en el 0,5% de los pacientes. Su incidencia es mayor en los lactantes, los hombres, las personas con antepasados filipinos, africanos y latinoamericanos, así como en otros países asiáticos. Los trastornos primarios o adquiridos de la inmunidad celular (tabla 267.1) aumentan notablemente el riesgo de diseminación.

Los síntomas suelen ocurrir en los primeros 6 meses de la primoinfección. La fiebre prolongada; la presencia de toxicidad; las lesiones cutáneas, subcutáneas y/o abscesos óseos fríos, así como las lesiones de la laringe, pueden anunciar el inicio. Las lesiones cutáneas específicas de los microorganismos tienen una predilección por el área nasolabial y aparecen inicialmente como pápulas, que evolucionan para formar pústulas, placas, abscesos y placas verrugosas. La biopsia de estas lesiones muestra esférulas. La **meningitis basilar** es la manifestación más común y puede acompañarse de ventriculitis, ependimitis, vasculitis cerebral, abscesos y siringomielia. A menudo hay cefalea, vómitos, meningismo y disfunción de pares craneales. La meningitis no tratada es casi siempre mortal. Las infecciones óseas representan el 20-50% de las manifestaciones extrapulmonares, suelen ser multifocales y pueden afectar a las estructuras adyacentes. La diseminación miliar y la peritonitis pueden simular una tuberculosis.

### DIAGNÓSTICO

Las pruebas inespecíficas tienen una utilidad limitada. El hemograma completo puede mostrar eosinofilia, que puede ser muy intensa en las formas diseminadas.

### Cultivo, hallazgos histopatológicos y detección de抗原

Aunque el cultivo es diagnóstico, solo es positivo en el 8,3% de las muestras del tracto respiratorio y únicamente en el 3,2% de todas las demás localizaciones. *Coccidioides* se aísla de muestras clínicas en forma de moho portador de esporas, por lo que se debe informar al laboratorio y tomar precauciones especiales cuando se sospecha el diagnóstico. La observación de esférulas endosporulantes en las muestras histopatológicas también es diagnóstica.

Se dispone de un enzimoinmunoanálisis (EIA) cuantitativo (MiraVista Diagnostics) que detecta el galactomanano coccidioidal en la orina, el suero, el plasma, el líquido cefalorraquídeo (LCR) o el líquido de lavado broncoalveolar, y que tiene una especificidad excelente y es positivo en el 70% de los pacientes con infecciones graves. Aunque el EIA puede tener una reacción cruzada con otras micosis endémicas, la interpretación suele ser fácil, porque no hay una superposición geográfica apreciable con las zonas endémicas de otras micosis. Además, se ha desarrollado un análisis

de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real para detectar directamente el hongo en muestras de tejido y está en proceso de validación, pero todavía no está comercialmente disponible.

Se debería realizar un análisis del LCR en pacientes con sospecha de formas diseminadas. Los resultados en la meningitis son similares a los observados con la meningitis tuberculosa (v. cap. 242). Puede haber una pleocitosis eosinofílica. Las tinciones para hongos y el cultivo suelen ser negativos. Los volúmenes de 10 ml en adultos han mejorado el rendimiento del cultivo.

### Serología

Las pruebas serológicas proporcionan información diagnóstica valiosa, pero pueden tener resultados falsos negativos en las fases iniciales de las infecciones autolimitadas y en pacientes inmunodeprimidos. Se emplean tres métodos principales: EIA, fijación del complemento (FC) e inmunodifusión (ID). El EIA y la FC es mejor realizarlos en laboratorios de referencia experimentados.

Los anticuerpos inmunoglobulina (Ig) M específicos alcanzan un nivel detectable en el 50% de los pacientes infectados 1 semana después del inicio y en el 90% de los pacientes infectados hacia las 3 semanas. El EIA es sensible y puede detectar anticuerpos IgM e IgG, es menos específico que otros métodos, y puede ser necesaria la confirmación con ID o FC. Los anticuerpos IgG medidos por FC aparecen entre las semanas 2 y 3, pero pueden tardar varios meses; es preciso realizar análisis de seguimiento si las pruebas son negativas y persiste la sospecha clínica. En presencia de títulos de FC de 1:2 o 1:4, una prueba positiva de ID puede ayudar a corroborar su significado. Los anticuerpos IgG específicos pueden persistir durante meses, con títulos elevados en proporción a la gravedad de la enfermedad. Unos títulos de FC mayores de 1:16 son sugestivos de diseminación. La comparación directa de los resultados de las pruebas de anticuerpos FC (IgG) medidos por diferentes técnicas debe interpretarse con precaución. Los títulos de anticuerpos IgG utilizados para monitorizar la actividad de la enfermedad deben analizarse al mismo tiempo que las muestras de suero tomadas a principios de la enfermedad utilizando la misma metodología.

Los anticuerpos contra *C. immitis* aparecen en el LCR del 95% de los pacientes con meningitis y suelen ser diagnósticos. En raras ocasiones, puede haber una «fuga» al LCR en pacientes sin meningitis, pero con altos títulos de IgG en suero. El aislamiento de *Coccidioides* en cultivo de LCR de pacientes con meningitis es poco frecuente, aunque el cultivo de grandes volúmenes de LCR puede mejorar la sensibilidad.

### Pruebas de imagen

Durante la primoinfección, la radiografía de tórax puede ser normal o mostrar consolidación, lesiones circunscritas únicas o múltiples, o densidades pulmonares de partes blandas. Suele haber adenopatías hilarias y subcarinales (v. fig. 267.2). Las cavidades tienden a ser de paredes delgadas (fig. 267.3). Los derrames pleurales pueden variar en tamaño. La presencia de lesiones miliares o reticulonodulares son un factor de pronóstico desfavorable. Las lesiones óseas aisladas o múltiples suelen ser líticas y a menudo afectan al hueso esponjoso. Las lesiones pueden afectar a las estructuras adyacentes, y las lesiones vertebrales pueden comprimir la médula.

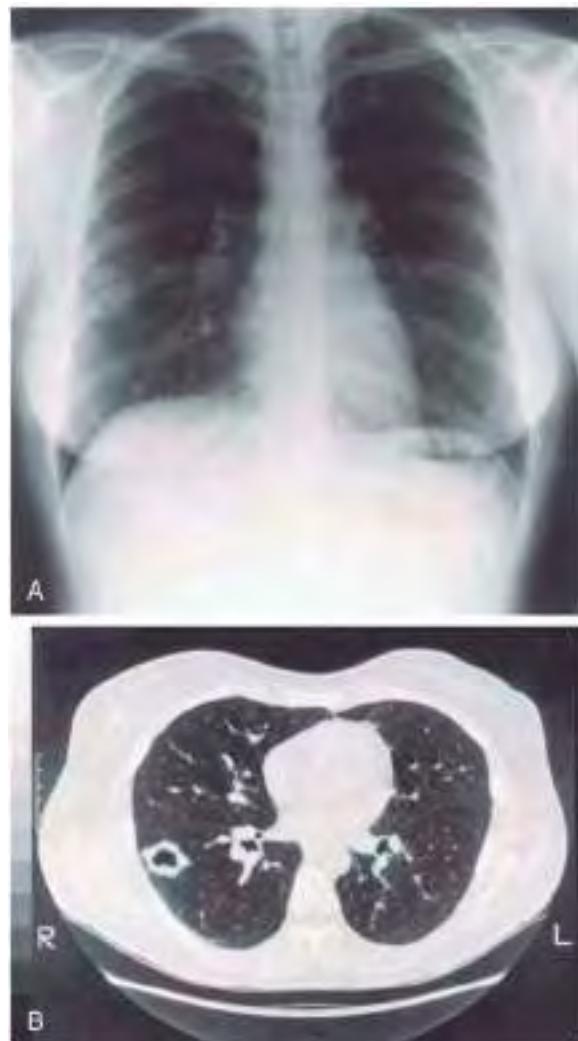
### TRATAMIENTO

Se han desarrollado unas directrices terapéuticas de consenso, basadas en los escasos ensayos clínicos rigurosos llevados a cabo y en las opiniones de expertos sobre el tratamiento de la coccidioidomicosis (tabla 267.2). Debe plantearse la consulta con expertos en las zonas de endemidad cuando se vaya a elaborar un plan terapéutico.

Se debe realizar un seguimiento estrecho de los pacientes, debido a que puede ocurrir una recidiva tardía, sobre todo en los que están inmunosuprimidos o tienen manifestaciones graves. El tratamiento se recomienda en todos los pacientes infectados por VIH con coccidioidomicosis activa y recuentos de linfocitos CD4 menores de 250/ $\mu$ l. Después de un tratamiento con éxito, se pueden interrumpir los antifúngicos si el recuento de CD4 es superior a 250/ $\mu$ l, pero debe continuar si se mantiene por debajo de 250/ $\mu$ l y se debe dar por tiempo indefinido en todos los pacientes infectados por VIH con meningitis coccidioidídea.

Los tratamientos de primera línea son las preparaciones orales o intravenosas de fluconazol (12 mg/kg/día i.v. o v.o.) e itraconazol (10 mg/kg/día). Deben monitorizarse los niveles séricos de itraconazol.

La anfotericina B es la alternativa de elección para el tratamiento inicial de infecciones graves. La anfotericina B desoxicilato es más barata que las formulaciones lipídicas y suele tolerarse bien en los niños. Una vez que se alcanza una dosis diaria de anfotericina B desoxicilato de 1-1,5 mg/kg/día, la frecuencia de administración puede reducirse a tres veces a la semana. La



**Fig. 267.3** A, Radiografía de tórax que muestra una lesión cavitaria crónica en el pulmón derecho de una mujer con coccidioidomicosis. B, TC que muestra la misma cavidad en el pulmón derecho.

posología total recomendada es de 15-45 mg/kg y depende de la respuesta clínica. Las formulaciones lipídicas de anfotericina se recomiendan para pacientes con insuficiencia renal, los que reciben otros fármacos nefrotóxicos o si la anfotericina B desoxicilato no se tolera. Algunos expertos prefieren la anfotericina liposómica para el tratamiento de infecciones del sistema nervioso central (SNC), ya que alcanza los niveles más altos en el parénquima cerebral. Las preparaciones de anfotericina B no atraviesan la barrera hematoencefálica para tratar con eficacia las infecciones por *Coccidioides* spp., pero pueden enmascarar los signos de meningitis. Las infecciones durante el embarazo deben tratarse con anfotericina B, debido a que los azoles tienen un potencial teratogénico. El voriconazol y el posaconazol se han utilizado con éxito como terapia de rescate en las infecciones que no responden a los fármacos estándar.

### Infección pulmonar primaria

La coccidioidomicosis pulmonar primaria se resuelve en el 95% de los pacientes sin factores de riesgo para su diseminación; el tratamiento antifúngico no disminuye la frecuencia de diseminación ni las secuelas pulmonares. Cuando se opta por diferir la terapia antifúngica, se recomienda al paciente que acuda a consulta según sea necesario, a intervalos de 1-3 meses durante 2 años y cuando lo precise.

Los pacientes con síntomas significativos o prolongados son más propensos a beneficiarse de los agentes antifúngicos, pero no existen criterios establecidos en los que basar la decisión. Los indicadores comúnmente utilizados en los adultos se resumen en la tabla 267.2. Un ensayo clínico del tratamiento en adultos con infecciones respiratorias primarias evaluó los resultados del tratamiento antifúngico prescrito en función de la gravedad y

**Tabla 267.2**

Indicaciones para el tratamiento de la coccidioidomicosis en adultos

INDICACIÓN	TRATAMIENTO
Neumonía aguda, leve	Observación sin tratamiento antifúngico a intervalos de 1-3 meses durante 2 años; algunos expertos recomiendan el tratamiento antifúngico
Pérdida de peso >10%; diaforesis nocturna durante más de 3 semanas; infiltrados en al menos la mitad de un pulmón o en partes de ambos pulmones; linfoadenopatía hilar prominente o persistente; títulos de FC >1:16; incapacidad para trabajar, síntomas durante >2 meses	Tratar con un azol a diario durante 3-6 meses, con seguimiento a intervalos de 1-3 meses durante 2 años
Neumonía aguda no complicada, circunstancias especiales: inmunosupresión, final del embarazo, ascendencia filipina o africana, edad >55 años, otras enfermedades crónicas (diabetes, enfermedad cardiopulmonar), síntomas durante >2 meses	Tratar con un azol a diario durante 3-6 meses, con seguimiento a intervalos de 1-3 meses durante 2 años Tratar con anfotericina B al final del embarazo
Neumonía difusa: los infiltrados reticulonodulares o miliares sugieren una inmunodeficiencia subyacente y posiblemente fungemia, dolor	Tratar inicialmente con anfotericina B si hay una hipoxia significativa o un deterioro rápido, seguida de un azol durante ≥1 año En casos leves, usar un azol durante ≥1 año
Neumonía crónica	Tratar con un azol durante ≥1 año
Enfermedad diseminada, no meníngea	Tratar con un azol durante ≥1 año, salvo en los casos graves o con empeoramiento rápido, en los que se recomienda la anfotericina B
Enfermedad diseminada, meníngea	Tratar con fluconazol (algunos añaden anfotericina B intratecal) y tratar de forma indefinida

FC, fijación del complemento.

los comparó con un grupo no tratado que tenía síntomas menos graves; solo se produjeron complicaciones en los pacientes del grupo de tratamiento y únicamente en quienes se interrumpió la medicación. Si se opta por administrar un tratamiento, se recomienda un ciclo de 3-6 meses de fluconazol (12 mg/kg/día) o itraconazol (10 mg/kg/día).

### Neumonía difusa

Las densidades reticulonodulares difusas o los infiltrados miliares, a veces acompañados de una enfermedad grave, pueden aparecer en la fase de diseminación o después de la exposición a un inóculo fúngico de gran tamaño. En este contexto, la anfotericina B se recomienda para el tratamiento inicial, seguida después por la administración prolongada de dosis altas de fluconazol (v. tabla 267.2).

### Infección diseminada (extrapulmonar)

Para la infección no meníngea (v. tabla 267.2), el fluconazol y el itraconazol por vía oral son eficaces en el tratamiento de la coccidioidomicosis diseminada que no sea extensa, que no progrese rápidamente y que no haya afectado al SNC. Algunos expertos recomiendan dosis más altas para los adultos de las que se han usado en los ensayos clínicos. Un análisis de subgrupos mostró una tendencia a una mejor respuesta en las infecciones óseas tratadas con itraconazol. La anfotericina B desoxicolato se utiliza como una alternativa, sobre todo si hay un empeoramiento rápido y lesiones en lugares críticos. El voriconazol se ha utilizado con éxito como tratamiento de rescate. La duración óptima del tratamiento con azoles no se ha definido con claridad. Se han producido recidivas tardías después de un tratamiento prolongado y una respuesta clínica favorable.

### Meningitis

En la actualidad, el tratamiento con fluconazol oral o intravenoso es la alternativa de elección en la meningitis coccidióidea. En los adultos, está recomendada una dosis de 400-1.200 mg/día. En niños, la dosis es de 12 mg/kg/día. Algunos expertos utilizan anfotericina B por vía intratecal, intraventricular o intracisternal, además de un azol, con la creencia de que la respuesta clínica puede ser más rápida. Los pacientes que responden al azol deben continuar el tratamiento indefinidamente. La hidrocefalia es una complicación común y no siempre es un indicador de fracaso terapéutico. Si fracasa el tratamiento con azoles, está indicado administrar anfotericina B desoxicolato intratecal, con o sin el azol. Se puede producir una vasculitis cerebral, que puede predisponer a isquemia, infarto o hemorragia cerebral. La eficacia de los corticoides a dosis altas no se ha determinado. El tratamiento de rescate con voriconazol ha resultado ser eficaz.

### Tratamiento quirúrgico

En las cavidades de localización periférica o si hay hemorragias recidivantes o extensión pleural, la escisión puede ser necesaria. De forma esporádica,

puede producirse una fistula broncopleural o una cavitación recidivante como complicaciones quirúrgicas; en raras ocasiones, se puede producir la diseminación de la infección. Se puede plantear un tratamiento perioperatorio por vía intravenosa con anfotericina B. A veces, se precisa el drenaje de los abscesos fríos, la sinovectomía y el legrado o escisión de las lesiones óseas. La administración local y sistémica de la anfotericina B puede emplearse para tratar la enfermedad articular coccidióidea.

### PREVENCIÓN

La prevención se basa en la educación sobre las formas de reducir la exposición. Los médicos que ejercen en regiones no endémicas deben incorporar una anamnesis detallada de los viajes al evaluar a pacientes con síntomas compatibles con coccidioidomicosis.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Capítulo 268

# *Paracoccidioides brasiliensis*

Andrew P. Steenhoff

### ETIOLOGÍA

La paracoccidioidomicosis (blastomicosis sudamericana o brasileña, enfermedad de Lutz-Splendore-Almeida) es la micosis sistémica más común en América Latina. Es una infección fúngica endémica de Sudamérica, con algunos casos declarados también en Centroamérica y en México. En Brasil se han publicado más del 80% de los casos. El patógeno etiológico, *Paracoccidioides brasiliensis*, es un hongo con dimorfismo térmico que se presenta en forma micelial (moho) en el ambiente y como levadura en los tejidos.

### EPIDEMIOLOGÍA

*P. brasiliensis* es un microorganismo que habita en el suelo y está presente únicamente en América Central y del Sur. Los brotes endémicos tienen lugar principalmente en las pluviales tropicales de Brasil, con algunos casos esparcidos por Argentina, Colombia y Venezuela. Existe un aumento de la

incidencia en zonas con una altitud moderadamente elevada, con humedad y precipitaciones altas, donde se cultivan el café y el tabaco. El armadillo parece ser un reservorio natural de *P. brasiliensis*. La vía infecciosa más frecuente es la inhalación de conídios. En general, no se cree que la enfermedad sea contagiosa y no se ha confirmado que se transmita de persona a persona. La paracoccidioidomicosis es más frecuente en hombres tras la pubertad, a causa del papel que desempeñan los estrógenos para impedir la transición de los conídios a la forma levaduriforme. Los niños suponen menos del 10% de los casos en conjunto.

### PATOGENIA

La invasión de *P. brasiliensis* en el cuerpo humano se basa en una miríada de componentes fúngicos y estrategias para evitar los mecanismos de defensa del huésped. Con el surgimiento de la tecnología CRISPR y el acceso total a diversos bancos de datos (como genomas, transcriptomas, proteomas, metabolomas, lipidomas), los investigadores están preparados para comprender mejor los procesos de virulencia de *P. brasiliensis*, con la esperanza de permitir su traducción en beneficios para los pacientes.

La vía de entrada en el organismo es el aparato respiratorio y la primoinfección se localiza en los pulmones, aunque no todos los pacientes tienen síntomas respiratorios. Una vez que los conídios o los fragmentos de hifas alcanzan los alveolos, se produce la transformación en levadura. A continuación, la infección se disemina a las mucosas nasales, la boca y el tubo digestivo. La inmunidad celular, principalmente a través de linfocitos y la producción de citocinas de Th1, es crucial para contener la infección. Los macrófagos activados por factor de necrosis tumoral  $\alpha$  e interferón  $\gamma$  son responsables de la destrucción intracelular de *P. brasiliensis*. Si la respuesta inmune inicial no es exitosa, la respuesta puede cambiar hacia un patrón de Th2, el cual es incapaz de contener la infección, generando una progresión clínica. La levadura puede diseminarse por vía linfohematogena a piel, ganglios linfáticos y otros órganos, y permanecer quiescente en los ganglios linfáticos, lo que causa una infección latente que puede reactivarse más adelante. Se han descrito casos de pacientes que desarrollaron la enfermedad 30 años o más después de dejar una región endémica.

Desde el punto de vista histopatológico, las células levaduriformes son redondeadas. La célula original es bastante grande y está rodeada por pequeñas yemas, lo que le da el aspecto de una rueda de timón. En las infecciones pulmonares, se observa una reacción inflamatoria mixta supurativa y granulomatosa, con áreas de necrosis. En las infecciones crónicas puede haber fibrosis y calcificación. Las infecciones mucocutáneas se caracterizan por la presencia de ulceración e hiperplasia seudoepitelomatosa.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Existen dos formas clínicas de enfermedad. La forma **aguda** (paracoccidioidomicosis juvenil) es infrecuente, ocurre casi exclusivamente en niños y personas con alteración de su inmunidad y ataca al sistema reticuloendotelial. La sintomatología pulmonar puede estar ausente, aunque las radiografías de tórax a menudo muestran opacidades parcheadas, confluentes o nodulares. El inicio suele ser agudo, con fiebre, malestar general, emaciación, linfoadenopatías y distensión abdominal por linfoadenopatías intraabdominales. La hepatomegalia y la esplenomegalia aparecen de forma casi constante. En los niños se han descrito lesiones óseas localizadas que pueden progresar a enfermedad sistémica. También pueden presentar osteomielitis multifocal, artritis y derrame pericárdico en múltiples localizaciones. Entre los hallazgos inespecíficos de laboratorio se encuentran anemia, eosinofilia e hipergammaglobulinemia. La paracoccidioidomicosis aguda tiene una mortalidad del 25%. La afectación hepática con ictericia asociada podría tener un peor pronóstico.

Los adultos desarrollan una enfermedad **crónica** progresiva, que se presenta con un cuadro inicial seudogripal, fiebre y pérdida de peso (paracoccidioidomicosis del adulto). La infección pulmonar causa disnea, tos, dolor torácico y hemoptisis. La exploración física proporciona escasos hallazgos, mientras que las radiografías pueden mostrar infiltrados de un tamaño desproporcionado respecto a la leve sintomatología clínica. La mucositis que afecta a la cavidad oral y sus estructuras, así como a las fosas nasales, puede manifestarse con dolor localizado, cambios en la voz o disfagia. Las lesiones pueden extenderse más allá de la cavidad oral, hacia la piel. También pueden aparecer una linfoadenopatía generalizada, hepatoesplenomegalia y afectación suprarrenal (en el 15-50% de los casos) que evoluciona a enfermedad de Addison. Tanto la meningoencefalitis como los granulomas del

sistema nervioso central pueden estar presentes al inicio o aparecer como síntomas secundarios. Los adultos que pasan mucho tiempo expuestos a la tierra, como los granjeros, son más propensos a desarrollar la forma crónica de la enfermedad.

### DIAGNÓSTICO

La identificación del hongo en una preparación directa en fresco (con hidróxido potásico) del espumo, de exudados o de pus apoya el diagnóstico en muchos casos. El examen histopatológico de muestras de biopsia mediante tinciones fúngicas especiales es también diagnóstico. La inmunohistoquímica con anticuerpos monoclonales contra glucoproteínas específicas también se puede realizar en cortes tisulares. El cultivo del hongo en agar Sabouraud-dextrosa o en agar extracto de levadura confirma el diagnóstico. Pueden identificarse anticuerpos frente a *P. brasiliensis* en la mayoría de los pacientes. Los títulos seriados de anticuerpos y la respuesta proliferativa de los linfocitos frente a los antígenos fúngicos son útiles para monitorizar la respuesta al tratamiento. La glucoproteína de 43 kDa (gp43) está presente en el suero de más del 90% de los enfermos con paracoccidioidomicosis cuando se analiza por inmunodifusión y en el 100% cuando se utiliza la inmuotransferencia. Está desarrollándose una prueba de aglutinación en látex con exoantígenos micóticos crudos agrupados para la detección de anticuerpos anti-*P. brasiliensis* que muestra una compatibilidad del 92% con la prueba de inmunodifusión doble. Entre los métodos diagnósticos más recientes que probablemente serán muy útiles en el futuro se encuentran la reacción en cadena de la polimerasa, la detección de gp43 y el ELISA de captura para detectar inmunoglobulinas E específicas en el suero del enfermo. Las pruebas cutáneas con paracoccidioidina no son fiables, ya que el 30-50% de los pacientes con enfermedad activa no presentan reactividad al principio y una prueba positiva indica una exposición previa, pero no necesariamente una enfermedad activa.

### TRATAMIENTO

El itraconazol oral (5-10 mg/kg/día, con una dosis máxima de 200 mg/día) durante 6 meses es el tratamiento de elección de la paracoccidioidomicosis. También se ha empleado fluconazol, pero se requieren dosis más altas (600 mg/día o más) y períodos de tratamiento más prolongados. Un pequeño número de pacientes han sido tratados con otros azoles: voriconazol, posaconazol e isavuconazol. Estos medicamentos son sustitutos potenciales del itraconazol, pero son más costosos y pueden tener interacciones con otros medicamentos. La terbinafina es una alilamina que presenta una potente actividad *in vitro* frente a *P. brasiliensis* y se ha utilizado con éxito para el tratamiento de la paracoccidioidomicosis. Se recomienda administrar anfotericina B en casos de enfermedad diseminada y cuando hayan fracasado otras medidas terapéuticas. De forma histórica, se ha utilizado el tratamiento con sulfamidas, como sulfadiazina, TMP-SMZ (trimetoprima 8-10 mg/kg/día hasta un máximo de 160 mg, sulfametoazol 40-50 mg/kg/día hasta un máximo de 800 mg) y dapsona, que suelen ser más baratas que los nuevos azoles y las alilaminas. El principal inconveniente es que el ciclo de tratamiento es muy largo y se prolonga meses o años, dependiendo del fármaco seleccionado. Se pueden producir recidivas al finalizar cualquier tipo de tratamiento, incluida la anfotericina B. En pacientes seleccionados con inflamación intensa en áreas como el sistema nervioso central o con lesiones pulmonares que causan insuficiencia respiratoria, existen algunas pruebas de que el uso de prednisona durante 1 o 2 semanas concomitantemente con el tratamiento antimicótico reduce la inflamación de forma más efectiva y puede ser beneficiosa. Ocasionalmente, los niños desarrollan un empeoramiento clínico paradójico durante el tratamiento, que consiste en el agrandamiento de nuevos ganglios linfáticos, la formación de fistulas, la fiebre y la pérdida de peso. En esta circunstancia, también se recomiendan los corticoides.

Los tratamientos que actualmente son objeto de investigación son el uso de la curcumina, un antioxidante que se encuentra en la especia india cúrcuma, y el inhibidor de la calcineurina ciclosporina A. La curcumina ha demostrado tener una mayor actividad antifúngica que el fluconazol contra *P. brasiliensis* cuando se estudió *in vitro* utilizando células epiteliales bucales humanas. Se ha demostrado que la ciclosporina A bloquea el dimorfismo térmico de *P. brasiliensis*. Los modelos animales han demostrado que las vacunas tanto de ADN como de péptidos tienen un gran potencial para el desarrollo de una vacuna que pueda usarse en seres humanos.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Capítulo 269

# Esporotricosis (*Sporothrix schenckii*)

Andrew P. Steenhoff

### ETIOLOGÍA

La esporotricosis es una infección fungica infrecuente de distribución mundial, que se produce tanto de forma esporádica como en brotes. El patógeno etiológico, *Sporothrix schenckii*, es un hongo con dimorfismo térmico que se presenta en forma micelial (moho) en el ambiente (a 25-30 °C) y como levadura *in vivo* (37 °C).

### EPIDEMIOLOGÍA

*S. schenckii* se encuentra en todo el mundo, aunque la mayoría de los casos aparecen en Norteamérica, Sudamérica y Japón. La mayoría de los casos de Estados Unidos se han producido en el Medio Oeste, sobre todo en regiones a lo largo de los ríos Misisipi y Misuri. El hongo está presente en la vegetación en estado de putrefacción y se ha aislado sobre todo en musgos del género *Sphagnum*, rosales, agracejos, paja y heno. La esporotricosis puede aparecer como enfermedad profesional de granjeros, jardineros, veterinarios y personal de laboratorio. Se ha comunicado la transmisión a partir de mordeduras y arañazos de animales, en la mayoría de las ocasiones por gatos y armadillos. La transmisión interpersonal es infrecuente. Es una enfermedad infrecuente en lactantes. El mecanismo de transmisión en los niños puede ser zoonótico, aunque no está claro. En una zona endémica de Perú, la incidencia de infección en los niños es mayor que en los adultos; los factores de riesgo para la infección en estos niños es haber jugado en campos de cultivo, vivir en casas con suciedad en el suelo y tener gatos.

### PATOGENIA

La enfermedad en el ser humano suele deberse a la inoculación cutánea del hongo en heridas de escasa consideración. La infección pulmonar puede ser secundaria a la inhalación de grandes cantidades de esporas. La infección diseminada es infrecuente, pero puede aparecer en pacientes inmunodeprimidos tras la ingestión o inhalación de esporas. La respuesta inmunitaria celular frente a la infección por *S. schenckii* es neutrofílica y monocítica. Desde el punto de vista histológico, es característica la formación de granulomas no caseosos y microabscesos concomitantes. La inmunidad mediada por linfocitos T parece ser relevante para limitar la infección y los anticuerpos no protegen contra la infección. Por lo general, debido a la escasez de microorganismos, es difícil identificar el hongo en biopsias.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La esporotricosis cutánea es la forma más frecuente de la enfermedad en cualquier grupo de edad. La afectación cutánea puede ser tanto linfocutánea como cutánea fija, siendo aquella mucho más frecuente que esta (fig. 269.1). La esporotricosis linfocutánea supone más del 75% de los casos infantiles y se produce tras inoculación subcutánea por traumatismos. Después de un periodo de incubación variable, con frecuencia prolongado (1-12 semanas), se desarrolla una pápula eritematosa, aislada e indolora, en el sitio de inoculación. La lesión inicial surge generalmente en una extremidad, aunque en niños puede aparecer en la cara. La pápula inicial aumenta de tamaño y se ulcerá. Aunque la infección podría limitarse al sitio de inoculación (forma cutánea fija), aparecen lesiones satélites después de la diseminación linfangítica en forma de múltiples nódulos subcutáneos dolorosos a la palpación a lo largo de las vías linfáticas que drenan la lesión. Estos nódulos secundarios son granulomas subcutáneos que se adhieren a la piel que los cubre y se ulceran a continuación. La esporotricosis no se cura espontáneamente, de modo que estas úlceras pueden persistir durante años si el paciente no recibe tratamiento. Los signos y los síntomas sistémicos son infrecuentes.

La esporotricosis extracutánea es rara en niños y la mayoría de los casos corresponden a adultos con enfermedades subyacentes, como inmunosupresión y SIDA. La forma más frecuente de esporotricosis extracutánea es



**Fig. 269.1** Esporotricosis. Pápulas y nódulos eritematosos en la superficie plantar con propagación linfática precoz (esporotricoide). (De Paller AS, Mancini AJ: Hurwitz clinical pediatric dermatology, ed 5, Philadelphia, 2016, Elsevier, Fig. 17.48.)

la infección osteoarticular. La esporotricosis pulmonar se presenta generalmente como una neumonitis crónica, de modo parecido a como lo hace la tuberculosis pulmonar.

### DIAGNÓSTICO

Las esporotricosis linfocutánea y cutánea deben distinguirse de otras etiologías de linfangitis nodular, como la infección micobacteriana atípica, la nocardiosis, la leishmaniasis, la tularemia, la melioidosis, el carbunclo cutáneo y otras micosis sistémicas como la coccidioidomicosis. El diagnóstico definitivo requiere el aislamiento del hongo en cultivos a partir del sitio de infección. Es necesario emplear tinciones histológicas especiales, como el ácido peryódico de Schiff o la metenamina argénica, para identificar levaduras en los tejidos. A pesar de las tinciones especiales, el rendimiento diagnóstico de las biopsias es bajo, debido al escaso número de microorganismos en los tejidos, que son típicamente ovalados o en forma de cigarro. En casos de enfermedad diseminada, la detección de anticuerpos séricos frente a antígenos relacionados con *S. schenckii* puede ser útil para el diagnóstico. En la actualidad, no se comercializan pruebas serológicas, pero están disponibles en laboratorios especializados, como en los Centers for Disease Control and Prevention en Estados Unidos.

### TRATAMIENTO

Aunque no se dispone de ensayos clínicos comparativos y de una experiencia extensa en niños, el tratamiento recomendado frente a las esporotricosis ajenas al sistema nervioso central es el itraconazol. La dosis aconsejada en niños es de 5-10 mg/kg/día v.o., con una dosis máxima inicial de 200 mg/día, que puede aumentarse hasta 400 mg/día si no hay respuesta inicial. De modo alternativo, los niños más pequeños que presentan solo la forma cutánea pueden tratarse con una solución saturada de yoduro potásico (1 gota, tres veces al día, aumentando según se tolere hasta un máximo de 1 gota/kg de peso corporal o 40-50 gotas, tres veces al día, lo que sea más bajo). Las reacciones adversas (por lo general, náuseas y vómitos) deben tratarse con una suspensión temporal del tratamiento, que se reiniciarán a dosis más bajas más adelante. El tratamiento se mantiene de 2 a 4 semanas hasta que las lesiones cutáneas hayan desaparecido, lo que sucede generalmente a las 6-12 semanas. Se ha empleado con éxito la terbinafina, una alilamina, en el tratamiento de la esporotricosis cutánea, pero se ha informado que tiene tasas de curación más bajas y tasas de recaída más elevadas que el itraconazol. Los datos de eficacia disponibles son todavía insuficientes como para que pueda recomendarse su uso. La anfotericina B es el tratamiento de elección para las infecciones pulmonares y diseminadas, enfermedades del sistema nervioso central e infecciones en pacientes inmunodeprimidos. El fluconazol oral 12 mg/kg/día (dosis máxima, 400-800 mg/día) se puede utilizar si no se toleran otros fármacos. El posaconazol parece prometedor, pero se necesitan más datos.

El tratamiento con azoles o con una solución saturada de yoduro potásico no debe utilizarse en mujeres embarazadas. La anfotericina B puede usarse con seguridad para los casos de enfermedad pulmonar o diseminada en el embarazo. Las gestantes con enfermedad cutánea pueden ser tratadas con hipertermia local o es posible diferir el tratamiento hasta la finalización del

embarazo. La hipertermia, en la que el área afectada se calienta a 42-45 °C con baños de agua o con compresas calientes, inhibe el crecimiento del hongo. No se produce diseminación al feto ni la gestación agrava la enfermedad. El desbridamiento quirúrgico desempeña un papel significativo en el tratamiento de algunos casos de esporotricosis, sobre todo en la enfermedad osteoarticular.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## Capítulo 270

# Mucormicosis

Rachel L. Wattier y William J. Steinbach

### ETIOLOGÍA

El término mucormicosis se aplica a un grupo de infecciones fúngicas oportunistas causadas por hongos del orden Mucorales, que son hongos primitivos de crecimiento rápido, principalmente saprofítos y ubicuos. Estos microorganismos se encuentran habitualmente en suelo, plantas o sustancias animales en estado de descomposición y en quesos, fruta y pan enmohecidos. Anteriormente, la mucormicosis se denominaba zigomicosis, y los organismos causantes se denominaban zigomicetos, pero esta terminología se ha abandonado debido a la reclasificación de organismos del antiguo filo Zygomycota mediante análisis filogenético molecular.

El género que más comúnmente produce enfermedad de Mucorales son *Rhizopus*, *Mucor*, y *Lichtheimia* (anteriormente, *Absidia*). Las infecciones producidas por los géneros *Actinomucor*, *Apophysomyces*, *Cokeromyces*, *Cunninghamella*, *Rhizomucor*, *Saksenaea* y *Syncephalastrum* se observan con menos frecuencia. La mucormicosis en el ser humano se caracteriza por una evolución rápida, necrosis tisular e invasión de los vasos sanguíneos.

### EPIDEMIOLOGÍA

La mucormicosis es ante todo una enfermedad de personas con enfermedades subyacentes que alteran la inmunidad del huésped. Entre los factores predisponentes se encuentran la diabetes, neoplasias malignas hematológicas, el trasplante de células madre o de órganos, la acidosis persistente, el tratamiento con corticoides o con deferoxamina, la prematuridad y, con menor frecuencia, el SIDA. La mucormicosis es la segunda infección por mohos invasiva más común en huéspedes inmunocomprometidos, después de las aspergillosis.

### PATOGENIA

La vía principal de infección es la inhalación de esporas presentes en el medio ambiente. En las personas inmunodeprimidas, si los macrófagos no

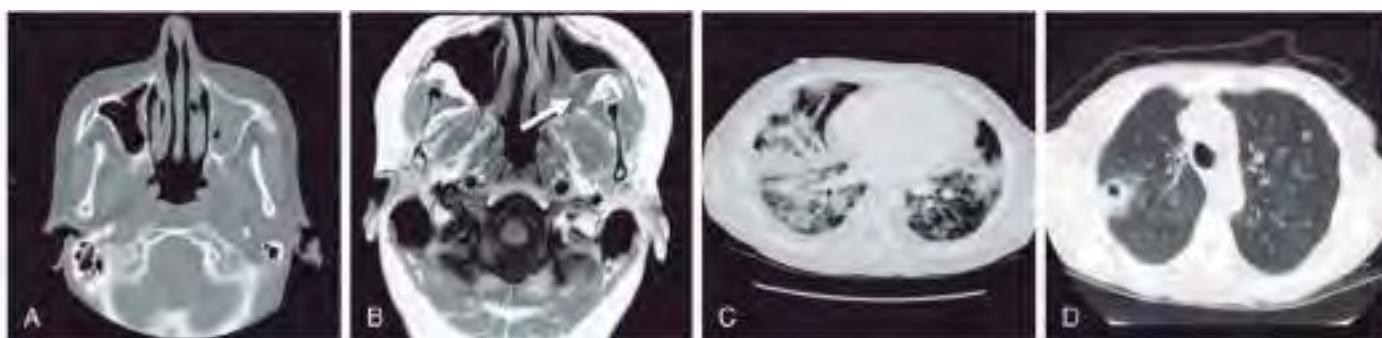
eliminan las esporas terminarán germinando para producir hifas, lo que lleva a invasión local y destrucción tisular. La adquisición de la infección por vía cutánea o subcutánea puede llevar a la producción de mucormicosis en estas localizaciones. La ingesta de alimentos o suplementos contaminados se ha relacionado con la producción de enfermedad gastrointestinal. Estas infecciones se caracterizan típicamente por invasión vascular que provoca trombosis, infartos y necrosis tisulares, lo que podría limitar la llegada de los antimicóticos y los leucocitos al foco de infección y contribuir a la diseminación de la infección a otros órganos.

Los macrófagos y los neutrófilos constituyen la principal defensa del huésped frente a Mucorales y a otros hongos filamentosos, y proporcionan una inmunidad prácticamente completa frente a la mucormicosis a través de la fagocitosis y de la destrucción oxidativa de sus esporas. Esto podría explicar la predilección de las mucormicosis por pacientes con neutropenia o disfunción de los neutrófilos. Gran parte de los Mucorales tienen mecanismos de virulencia que recogen hierro del huésped, un elemento esencial para el crecimiento celular. El quelante del hierro deferoxamina paradójicamente aumenta la disponibilidad de hierro y la absorción por parte de los miembros de los Mucorales. La acidosis disminuye la capacidad fagocítica y quimiotáctica de los neutrófilos al mismo tiempo que aumenta la disponibilidad de hierro libre, lo que probablemente explica la propensión a la mucormicosis entre los individuos con acidosis no controlada.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

No existen signos o síntomas específicos de las mucormicosis. Pueden manifestarse mediante una diversidad de síndromes clínicos, como enfermedad sinusal/rinocerebral, pulmonar, gastrointestinal, diseminada o cutánea/subcutánea.

La **infección sinusal y rinocerebral** ha sido históricamente la forma más frecuente de mucormicosis y afecta principalmente a personas con diabetes mellitus o con inmunodepresión. La infección se origina de forma característica en los senos paranasales. Los síntomas iniciales son compatibles con sinusitis, como cefalea, dolor retroorbitario, fiebre y rinorrea. La infección puede evolucionar rápidamente o ser lentamente progresiva. Al inicio de la enfermedad, puede aparecer un compromiso orbital, que se manifiesta como edema periorbitario, proptosis, ptosis y oftalmoplejía. Con frecuencia, la secreción nasal tiene un aspecto oscuro y sanguinolento. Los tejidos afectados se vuelven rojos, a continuación, violáceos, y después, negros, a medida que se desarrollan trombosis vascular y necrosis tisular. La extensión más allá de la cavidad nasal hacia la boca es común. Es frecuente la afectación ósea como resultado de la presión ejercida desde tejidos adyacentes o por invasión directa e infarto del hueso. Una sinusitis paranasal destructiva con extensión intracranial puede ser diagnosticada mediante tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) (fig. 270.1). Se han descrito casos complicados con trombosis del seno cavernoso y de la arteria carótida interna. En pacientes con infección rinocerebral pueden producirse abscesos cerebrales por extensión directa desde las fosas nasales y los senos, habitualmente hacia los lóbulos frontal o frontotemporal. En pacientes con enfermedad hematogena diseminada, los abscesos pueden afectar al lóbulo occipital o al tronco del encéfalo.



**Fig. 270.1** Resultados radiográficos en la mucormicosis sinopulmonar. **A**, En esta tomografía computarizada (TC) se observa un nivel hidroaéreo en el seno maxilar izquierdo, que es indistinguible de la sinusitis bacteriana. **B**, La resonancia magnética revela hiperintensidad de la señal en T2 en la musculatura pterigoide izquierda (flecha) junto con un nivel hidroaéreo en el seno maxilar izquierdo. **C**, Múltiples lesiones nodulares heterogéneas y consolidativas con un infarto de vasos pulmonares grandes (cuña) y derrames pleurales moderados se muestran en un paciente con cáncer y mucormicosis pulmonar. **D**, La tomografía computarizada mejorada con contraste muestra una cavidad dentro de un infiltrado denso en un paciente con leucemia mielógena aguda y mucormicosis pulmonar. (De Konotoyannis DP, Lewis RE: Agents of mucormycosis and entomophthoramycosis. En Bennett JF, Dolin R, Blaser MJ, editors: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases, ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier, Fig. 260-5; por cortesía de la Dra. Edith Marom, University of Texas, MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas.)

La **mucormicosis pulmonar** suele afectar a pacientes con neutropenia intensa y se ha vuelto más frecuente en series epidemiológicas recientes. Se caracteriza por fiebre, taquipnea y tos productiva, con dolor torácico de carácter pleurítico y hemoptisis. Se observa una amplia gama de signos radiológicos, como nódulos pulmonares solitarios, consolidación segmentaria o lobar, y cambios cavitarios y bronconeumáticos (v. fig. 270.1). Aunque los hallazgos radiográficos se solapan con otras infecciones micóticas pulmonares invasivas, la presencia de múltiples nódulos (10 o más), derrames pleurales o el signo de halo invertido es más sugestiva de mucormicosis.

La **mucormicosis gastrointestinal** es poco frecuente. El diagnóstico suele retrasarse; solo el 25% de los casos se diagnostican antes del fallecimiento y la mortalidad puede llegar a ser del 85%. Puede ser, bien una complicación de la enfermedad diseminada, bien una infección intestinal aislada en niños diabéticos, immunodeprimidos o malnutridos, o en lactantes prematuros. Puede afectarse cualquier parte del aparato digestivo, pero por orden de frecuencia destaca el estómago, seguido del colon y el íleon. Puede haber dolor y distensión abdominales, hematemesis, hematoquecia o melenas. No es infrecuente observar perforaciones gástricas o intestinales.

La **mucormicosis diseminada** conlleva una mortalidad muy elevada, especialmente entre las personas immunodeprimidas. La infección diseminada puede originarse desde cualquiera de los puntos primarios de infección, pero a menudo se origina desde una infección pulmonar. La presentación clínica varía en función de la zona afectada.

La **mucormicosis cutánea y de partes blandas** puede complicar la evolución de quemaduras y heridas quirúrgicas o traumáticas. La enfermedad cutánea primaria puede ser localmente invasiva y progresar a través de todas las capas tisulares, incluidos el músculo, la fascia y el hueso (fig. 270.2). También puede producirse una fascitis necrosante. La infección se presenta como una pápula eritematosa que se ulcerá, dejando un área central negra y necrótica. Las lesiones cutáneas son dolorosas y los enfermos afectados pueden mostrarse febriles. En contraste, las lesiones cutáneas secundarias de causa hematogena tienden a ser nodulares, con una mínima destrucción de la epidermis.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en la identificación morfológica directa de los elementos del hongo y del cultivo o por muestras de biopsias de tejidos obtenidas de zonas involucradas. Con la tinción de metenamina argéntica de Gomori



**Fig. 270.2** Presentación cutánea de la mucormicosis. Úlcera crónica que no cicatriza con necrosis después de la inoculación traumática. (De Konotyiannis DP, Lewis RE: Agents of mucormycosis and entomophthoromycosis. En Bennett JF, Dolin R, Blaser MJ, editors: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases, ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier, Fig. 260-6A.)

(MAG) o con hematoxilina y eosina, los Mucorales muestran hifas anchas (5-25 µm de diámetro) de pared delgada, raramente tabicadas, con bifurcación irregular que forma ángulos rectos cuando se tinge con metenamina argéntica de Gomori o con hematoxilina-eosina. Debido a su estructura con pared fina y a la falta de una tabicación regular, suelen tener un aspecto retorcido, colapsado o plegado. Los organismos pueden ser difíciles de identificar de forma fiable mediante morfología a partir de muestras de tejido; la inmunohistoquímica o la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) pueden proporcionar una identificación más fiable cuando la morfología no es característica. La angioinvasión dentro del tejido es una característica distintiva de la mucormicosis.

Los Mucorales pueden cultivarse en medios habituales de laboratorio a partir de muestras de esputo, líquido de lavado broncoalveolar, lesiones cutáneas o material de biopsia. Los cultivos de muestras que no proceden de tejidos, como el líquido de lavado broncoalveolar, tienen una sensibilidad pobre. Los métodos basados en la PCR pueden mejorar la detección frente al cultivo, pero no han sido evaluados a gran escala. Aunque los Mucorales pueden ser contaminantes de cultivo, el aislamiento en un huésped susceptible debe llevar a la consideración de la enfermedad clínica. Los biomarcadores fúngicos no invasivos, como el galactomanano, o 1,3-β-D-glucano, no detectan los agentes causantes de la mucormicosis.

## TRATAMIENTO

La mayoría de las formas de mucormicosis pueden ser agresivas y difíciles de tratar, y presenta una mortalidad elevada, excepto la enfermedad cutánea localizada, que tiene resultados relativamente favorables. El tratamiento óptimo de la mucormicosis en niños requiere un diagnóstico precoz y la pronta instauración de farmacoterapia, combinada con un desbridamiento quirúrgico amplio de todos los tejidos desvitalizados. La corrección de los factores predisponentes como la neutropenia, la hiperglucemia y la acidosis, si es posible, representa un componente esencial del tratamiento.

Las formulaciones lipídicas de anfotericina B, ya sean de anfotericina B liposomal o de anfotericina B en complejo lipídico son el pilar de la terapia antifúngica para la mucormicosis. Se recomiendan dosis de al menos 5 mg/kg/día y hasta 10 mg/kg/día, aunque el beneficio de aumentar hasta 10 mg/kg/día no está bien definido. La duración del tratamiento es individualizada, dependiendo de la respuesta clínica y la reconstitución inmunológica.

Otros antifúngicos con actividad contra los Mucorales son el posaconazol y el isavuconazol. Es importante destacar que el voriconazol no es activo contra los agentes de la mucormicosis y en algunos estudios se ha identificado como un factor predisponente para la mucormicosis. Esta asociación no se entiende completamente; algunos estudios sugieren que puede ser un marcador para los pacientes de mayor riesgo en lugar de influir realmente en la susceptibilidad. El posaconazol es activo contra muchos de los Mucorales y se ha mostrado prometedor cuando se usa como tratamiento de rescate, aunque no ha sido evaluado para el tratamiento primario de la mucormicosis. Se han planteado preocupaciones sobre su actividad frente a *Rhizopus oryzae* y *Mucor circinelloides*, dos de los agentes causantes más comunes de la mucormicosis. El posaconazol no se recomienda actualmente para el tratamiento primario, pero se puede utilizar para el tratamiento de rescate o para abandonar un régimen basado en la anfotericina B. El isavuconazol se autorizó recientemente para el tratamiento primario de la mucormicosis sobre la base de un estudio de un solo brazo en el que mostró resultados favorables en comparación con las tasas de respuesta con el tratamiento basado en la anfotericina B. Sin embargo, actualmente no existen datos de dosis pediátricas para el isavuconazol.

Aunque las equinocandinas carecen de actividad significativa contra los Mucorales, los modelos animales han demostrado una sinergia potencial cuando se usan con la anfotericina B en el tratamiento de la mucormicosis experimental. Se ha demostrado que la caspofungina expone el β-glucano de la pared celular de *Rhizopus*, lo que aumenta la actividad de los neutrófilos. Sin embargo, los estudios clínicos que evaluaron el tratamiento combinado con la adición de equinocandina o posaconazol a un régimen basado en anfotericina B han mostrado resultados contradictorios. Actualmente, el tratamiento combinado no se recomienda como tratamiento de elección, pero puede considerarse como terapia de rescate para la enfermedad refractaria. El oxígeno hiperbárico se ha usado de forma esporádica como tratamiento complementario. La quelación del hierro con deferasirox se ha probado como tratamiento de rescate en la mucormicosis refractaria, pero actualmente no se recomienda debido a los resultados adversos en un ensayo clínico pequeño.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## Capítulo 271

# *Pneumocystis jirovecii*

Francis Gigliotti y Terry W. Wright

La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (neumonitis intersticial de células plasmáticas) es una infección de riesgo vital en pacientes inmunodeprimidos. En las personas inmunocompetentes, la primoinfección suele ser subclínica y pasa desapercibida. Muy probablemente, la enfermedad aparece como consecuencia de la adquisición única o repetida del microorganismo, más que por su reactivación desde un estado de latencia. Incluso en los casos más graves, con muy raras excepciones, los parásitos y la enfermedad se limitan a los pulmones.

### ETIOLOGÍA

*P. jirovecii* es un parásito extracelular común que se encuentra en los pulmones de los mamíferos de todo el mundo. No se ha establecido aún de forma inequívoca su ubicación taxonómica, pero las homologías de sus ácidos nucleicos lo sitúan en una posición más cercana a los hongos a pesar de que comparte características morfológicas y su sensibilidad a fármacos con los protozoos. Debido a la imposibilidad de mantener cultivos viables de *P. jirovecii*, no ha sido posible realizar hasta la fecha estudios exhaustivos sobre la biología básica de este microorganismo. Tanto los análisis fenotípicos como genéticos demuestran que cada especie de mamíferos se infecta por una cepa (o quizás especie) diferente de *Pneumocystis*. La correlación biológica de estas diferencias ha sido puesta de manifiesto en experimentos animales que demuestran que los microorganismos no se transmiten de unas especies a otras de mamíferos. Estas observaciones han llevado a sugerir que el microorganismo debería ser identificado con un nuevo nombre, que sería *P. jirovecii* para la especie que infecta al ser humano.

### EPIDEMIOLOGÍA

Los seguimientos serológicos muestran que la mayoría de las personas se infectan por *P. jirovecii* antes de los 4 años de edad. En niños inmunocompetentes, estas infecciones suelen ser asintomáticas. El ADN de *P. jirovecii* puede detectarse ocasionalmente en los aspirados nasofaringeos de lactantes sanos. La neumonía por *P. jirovecii* se produce casi exclusivamente en huéspedes con una inmunodepresión grave, incluidos los que tienen inmunodeficiencias adquiridas o congénitas, o neoplasias malignas, así como en los receptores de trasplante de órganos. Los pacientes con inmunodeficiencias primarias con riesgo de infectarse son la inmunodeficiencia combinada grave, el déficit de ligando CD40 ligado al cromosoma X, el déficit del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II, el déficit del modulador esencial del factor κ B nuclear, el déficit del dedicador de la citocinesis 8, el síndrome de Wiskott-Aldrich y el déficit del dominio 11 del reclutamiento de la caspasa. En los pulmones de lactantes que fallecen con diagnóstico de síndrome de muerte súbita del lactante pueden encontrarse pequeñas cantidades de *P. jirovecii*. Este hallazgo podría indicar una relación causa-efecto o que simplemente existe un solapamiento temporal entre la adquisición de la primoinfección por *P. jirovecii* y el síndrome de muerte súbita del lactante.

Sin profilaxis, alrededor del 40% de los lactantes y niños con SIDA, un 70% de los adultos con dicho síndrome, un 12% de los niños con leucemia y un 10% de los receptores de trasplantes de órganos sufren neumonía por *P. jirovecii*. Las epidemias padecidas por los niños debilitados de Europa durante la Segunda Guerra Mundial y después de esta se atribuyen a malnutrición. El uso de los nuevos fármacos inmunosupresores biológicos ha aumentado las poblaciones de riesgo. La adición de inhibidores del factor de necrosis tumoral α para el tratamiento de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal ha provocado un aumento demostrable de neumonía por *P. jirovecii* entre esta población de enfermos, así como el uso de rituximab en pacientes con neoplasias malignas hematológicas.

El hábitat natural y el modo de transmisión al ser humano se desconocen. En animales, el contagio se efectúa por vía respiratoria; la transmisión animal-ser humano es poco probable debido a la especificidad de las distintas especies de *P. jirovecii*. Por tanto, la transmisión interpersonal es probable, pero no se ha demostrado de forma concluyente.

### PATOGENIA

En los espacios alveolares se encuentran dos formas de *P. jirovecii*: quistes, de 5-8 μm de diámetro que contienen hasta ocho esporozoítos intraquisticos pleomórficos (o cuerpos intraquisticos) y trofozoítos extraquisticos (o formas

tróficas), que son células de 2-5 μm derivadas de los esporozoítos exquisitados. La terminología de esporozoítos y trofozoítos se basa en similitudes morfológicas con los protozoos, ya que no existe una correlación exacta entre estas formas del microorganismo y las de los hongos. *P. jirovecii* se adhiere a las células epiteliales alveolares tipo I mediante proteínas de adhesión como la fibronectina y/o ligandos dependientes de manosa.

El control de la infección depende de la existencia de una inmunidad celular intacta. Diversos estudios en pacientes con SIDA muestran un aumento de la incidencia de neumonía por *P. jirovecii* que coincide con una marcada reducción de las cifras de linfocitos T CD4<sup>+</sup>. Tanto en niños mayores como en adultos, el recuento de linfocitos CD4<sup>+</sup> proporciona un indicador útil sobre la necesidad de profilaxis frente a la neumonía por *P. jirovecii*. Aunque los linfocitos T CD4<sup>+</sup> son fundamentales para controlar la infección por *P. jirovecii*, no se conoce todavía con exactitud cuál es la vía efectora final para la destrucción de este microorganismo, pero probablemente depende de los macrófagos alveolares. Un probable papel de los linfocitos T CD4<sup>+</sup> podría ser el de proporcionar algún tipo de ayuda para la producción de anticuerpos específicos que intervendrían en la eliminación de los microorganismos por interacción con el complemento, con fagocitos o con linfocitos T, o por activación directa de macrófagos alveolares.

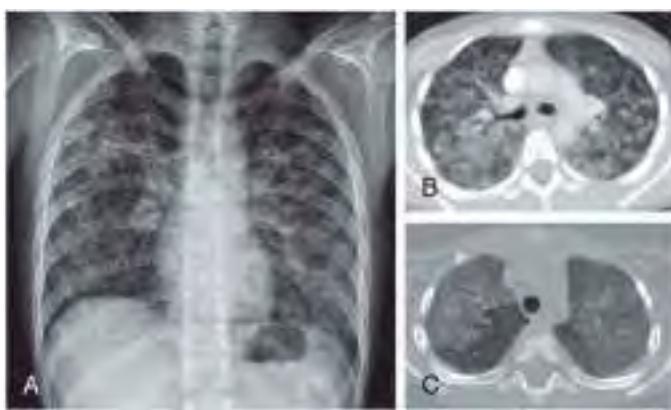
En ausencia de una respuesta inmunitaria adaptativa, como la que se reproduce en modelos animales de ratones con inmunodeficiencia combinada grave (IDCG), la infección por *P. murina* provoca escasas alteraciones en la histología y en la función pulmonar hasta muy avanzada la enfermedad. Si se administran linfocitos funcionales a ratones con IDCG infectados por *P. murina*, se inicia una rápida respuesta inflamatoria que provoca un infiltrado celular intenso, una reducción marcada de la elasticidad pulmonar y una hipoxia significativa, imitando los cambios característicos de la neumonía por *P. jirovecii* en humanos. Estos cambios inflamatorios se asocian también a una intensa alteración de la función del surfactante. El análisis de subgrupos de los linfocitos T muestra que los linfocitos T CD4<sup>+</sup> producen una respuesta inflamatoria que elimina el microorganismo, pero también una lesión pulmonar. Los linfocitos T CD8<sup>+</sup> no son eficaces para la erradicación de *P. jirovecii*, pero sí ayudan a modular la inflamación producida por los linfocitos T CD4<sup>+</sup>. No obstante, en ausencia de estos, la respuesta inflamatoria ineficaz de los linfocitos T CD8<sup>+</sup> contribuye significativamente a la producción de lesión pulmonar. Es probable que estos diversos efectos de los linfocitos T sean responsables de las diferentes formas de presentación y pronóstico de la neumonía por *P. jirovecii* que se observan en las distintas poblaciones de enfermos.

### ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las características anatomico-patológicas de la neumonía por *P. jirovecii* son de dos tipos. El primero es la neumonitis intersticial del lactante por células plasmáticas, que se ve en los brotes epidémicos en lactantes debilitados de 3-6 meses de edad. Se produce un infiltrado extenso con engrosamiento del tabique alveolar y las células plasmáticas son sobresalientes. El segundo tipo es una neumonitis alveolar descalcificativa difusa que se observa en niños y adultos inmunodeprimidos. Los alveoles contienen un gran número de *P. jirovecii* en un exudado espumoso con macrófagos alveolares fagocitando activamente los microorganismos. El tabique alveolar no está tan infiltrado como en el tipo del lactante y no suele haber células plasmáticas.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Existen al menos tres presentaciones clínicas diferentes de la neumonía por *P. jirovecii*. En los pacientes con intensa inmunodeficiencia congénita o en enfermos de SIDA con cifras muy bajas de linfocitos T CD4<sup>+</sup>, el comienzo de la hipoxia y de la sintomatología es muy larvado, con taquipnea, a menudo sin fiebre, que evoluciona a aleteo nasal y a tiraje intercostal, supraesternal e infraesternal. En los casos graves hay cianosis. En la neumonía por *P. jirovecii* que se observa en adultos y niños con inmunodeficiencia debida a fármacos inmunosupresores, el inicio de la hipoxia y de los síntomas suele ser más abrupto, con fiebre, taquipnea, disnea y tos, que progresan a compromiso respiratorio intenso. Este tipo es el más frecuente, pero la gravedad de la expresión clínica varía. *En la exploración física no se suelen auscultar crepitantes*. El tercer patrón de presentación se observa en pacientes con una inmunodepresión muy intensa y con neumonía por *P. jirovecii* que parecen responder al tratamiento, pero presentan después un deterioro agudo y aparentemente paradójico que se atribuye a la restauración de su función inmunitaria. Esta situación se denomina *síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria* y se observa con más frecuencia en los enfermos recién diagnosticados de SIDA y que tienen una neumonía por *P. jirovecii* con una rápida respuesta a la terapia antirretroviral instaurada a la vez que el tratamiento frente a la infección por *Pneumocystis*. También puede aparecer en receptores de un trasplante de células pluripotenciales en quienes se produce el prendimiento cuando están infectados por *P. jirovecii*.



**Fig. 271.1** Infección por *Pneumocystis jirovecii* en un niño de 17 años con leucemia linfoblástica aguda e inmunodeficiencia, que se presentó con disnea, fiebre, tos no productiva y recuento de leucocitos disminuido. **A**, La radiografía muestra condensación pulmonar intersticial bilateral difusa. **B**, La tomografía computarizada (TC) realizada con contraste confirma las condensaciones parcheadas bilaterales y de vidrio esmerilado en ambos pulmones. El diagnóstico fue confirmado por una prueba positiva de reacción en cadena de la polimerasa a partir de líquido de lavado bronquial. **C**, La TC en un paciente diferente muestra un patrón típico de «pavimento loco» en ambos lóbulos superiores. (De Westra SJ, Yikilmaz A, Lee EY: Pulmonary infection. En Coley BD, editor: Caffey's pediatric diagnostic imaging, ed 13, Philadelphia, 2019, Elsevier, Fig. 54-30.)

## PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

La radiografía de tórax muestra infiltrados bilaterales difusos intersticiales o infiltrados alveolares en vidrio esmerilado (fig. 271.1). Las primeras densidades son perihiliares y progresan en sentido periférico, respetando las áreas apicales hasta el final. La presión arterial de oxígeno ( $\text{PaO}_2$ ) se encuentra invariablemente disminuida. El papel fundamental del laboratorio en el establecimiento del diagnóstico de neumonía por *P. jirovecii* es la identificación de los microorganismos en muestras pulmonares mediante diversos métodos. Tras su obtención, las muestras se tiñen habitualmente con uno de cuatro métodos: metenamina argéntica de Grocott-Gomori y azul de toluidina para las formas quísticas, tinciones policromáticas como el Giemsa para los trofozoítos y los esporozoítos, y anticuerpos monoclonales marcados con fluoresceína para trofozoítos y quistes. El análisis de muestras respiratorias con reacción en cadena de la polimerasa es un método diagnóstico rápido y prometedor, aunque no se ha estandarizado todavía para uso clínico. Los niveles de lactato deshidrogenasa en suero a menudo son elevados, pero no son específicos.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo requiere la demostración de *P. jirovecii* en el pulmón en presencia de signos y síntomas clínicos de infección. Los microorganismos se pueden detectar en muestras recogidas por lavado broncoalveolar (LBA), aspirado traqueal, biopsia pulmonar transbronquial, cepillado bronquial, aspiración percutánea transtorácica con aguja y biopsia pulmonar abierta. Los esputos inducidos con suero salino hipertónico son útiles si se observa *P. jirovecii*, pero su ausencia no excluye la infección y se debería realizar entonces un LBA. El método más fiable es la biopsia pulmonar abierta, aunque en la mayoría de los casos el LBA es más práctico. Se estima que el rendimiento diagnóstico de las distintas muestras es del 20-40% en el caso del esputo inducido, del 50-60% para los aspirados traqueales, del 75-95% para el LBA, del 75-85% para la biopsia transbronquial y del 90-100% para la biopsia pulmonar abierta.

## TRATAMIENTO

El tratamiento recomendado de la neumonía por *P. jirovecii* es trimetoprima-sulfametoazol (TMP-SMX) (15-20 mg TMP y 75-100 mg SMX/kg/día divididos en cuatro tomas) por vía intravenosa, u oral si la enfermedad es leve y no hay malabsorción ni diarrea. La duración del tratamiento es de 3 semanas en los pacientes con SIDA y de 2 semanas en el resto. Por desgracia, la TMP-SMX produce con frecuencia efectos secundarios, sobre todo erupción cutánea y neutropenia en los pacientes con SIDA. Para los pacientes que no toleran o no responden a TMP-SMX tras 5-7 días de tratamiento, se puede emplear la pentamidina isetonato (4 mg/kg/día en dosis única i.v.). Las reacciones adversas son frecuentes y consisten en insuficiencia renal y

hepática, hiper- o hipoglucemia, erupción cutánea y trombocitopenia. La atovacuona (750 mg dos veces al día con alimentos, para pacientes mayores de 13 años de edad) es una alternativa terapéutica que se ha empleado sobre todo en adultos con infección leve o moderada. Se tiene todavía poca experiencia en niños pequeños. Los estudios farmacocinéticos con atovacuona muestran que una dosis oral de 30 mg/kg/día dividida en dos tomas en niños de 0-3 meses o mayores de 2 años de edad es segura y adecuada; los niños de entre 4 meses y 2 años precisan una dosis oral de 45 mg/kg/día dividida en dos tomas. Otros tratamientos eficaces son el glucuronato de trimetrexato o combinaciones de trimetoprima más dapsona o de clindamicina más primaquina.

Algunos estudios en adultos sugieren que la administración de corticoides como tratamiento adyuvante para suprimir la respuesta inflamatoria aumenta la posibilidad de supervivencia en los casos moderados y graves de neumonía por *P. jirovecii*. La pauta recomendada de corticoides en los adolescentes mayores de 13 años y en los adultos es prednisona oral, 80 mg/día divididos en dos tomas las días 1-5, 40 mg/día una vez al día los días 6-10, y 20 mg/día una vez al día los días 11-21. Una pauta razonable en los niños es la administración de prednisona oral, 2 mg/kg/día durante los primeros 7-10 días, seguida de una pauta descendente durante los siguientes 10-14 días.

## TRATAMIENTO DE SOPORTE

Los cuidados básicos de soporte dependen de la situación del enfermo, poniendo especial atención al mantenimiento de una adecuada hidratación y oxigenación. Solo el 5-10% de los enfermos con SIDA requieren ventilación mecánica, en comparación con el 50-60% de los enfermos sin SIDA, lo que concuerda con la hipótesis de que la capacidad del enfermo de establecer una respuesta inflamatoria se correlaciona con la gravedad y el pronóstico. Se han descrito casos aislados de administración de surfactante en pacientes con neumonía grave por *P. jirovecii*, aunque la utilización de surfactante para el síndrome de dificultad respiratoria del adulto es controvertida.

## COMPLICACIONES

La mayoría de las complicaciones son efectos secundarios asociados con los fármacos o con la ventilación mecánica. La complicación pulmonar más grave de la neumonía por *P. jirovecii* es el síndrome de dificultad respiratoria del adulto. Muy pocas veces, las infecciones por *P. jirovecii* afectan a localizaciones extrapulmonares (p. ej., retina, bazo, médula ósea), pero tales infecciones no suelen ser sintomáticas y también responden al tratamiento.

## PRONÓSTICO

Sin tratamiento, la neumonitis por *P. jirovecii* es mortal en la mayoría de los huéspedes inmunodeprimidos a las 3-4 semanas del inicio. La mortalidad varía dependiendo de la población de pacientes y se relaciona con la respuesta inflamatoria más que con la carga del microorganismo. Los enfermos con SIDA presentan una mortalidad del 5-10%, mientras que los enfermos con otras patologías subyacentes, como neoplasias malignas, tienen una mortalidad de hasta el 20-25%. Los pacientes que requieren ventilación mecánica presentan una mortalidad del 60-90%. Mientras persiste la inmunodepresión, se mantiene el riesgo de neumonía por *P. jirovecii*. Se debe iniciar o reinstaurar la profilaxis continua al final del tratamiento de los pacientes con SIDA (v. cap. 302).

## PREVENCIÓN

Los pacientes con riesgo elevado de neumonía por *P. jirovecii* deben recibir profilaxis. En los lactantes nacidos de madres con VIH y en los lactantes y niños infectados por VIH, esta se basa en la edad y en el recuento de leucocitos CD4 (v. cap. 302). Debido a que el recuento de linfocitos CD4 fluctúa rápidamente durante el primer año de vida, los lactantes nacidos de madres infectadas por el VIH deben recibir profilaxis durante el primer año de vida hasta que se descarte la infección por el VIH. Los pacientes con inmunodeficiencia combinada grave, los que reciben tratamiento inmunosupresor intensivo por cáncer u otras enfermedades y los receptores de trasplante de órganos también son candidatos a profilaxis. El tratamiento de elección es TMP-SMX (5 mg/kg TMP y 25 mg SMX/kg una vez [o divididos en dos dosis] al día v.o.) y puede darse durante 3 días consecutivos cada semana, o en días alternos. Otras opciones para la profilaxis, en todo caso inferiores a la TMP-SMX, son la dapsona (2 mg/kg/día v.o. una vez al día, máximo 100 mg/dosis, o 4 mg/kg v.o. una vez a la semana, máximo 200 mg/dosis), la atovacuona (30 mg/kg/día v.o. en lactantes de 1-3 meses y niños de 24 meses de edad o mayores; 45 mg/kg/día en lactantes y niños de 4-23 meses) y pentamidina en aerosol (300 mg una vez al mes administrados con nebulizador Respirgard II). Por último, la escasa experiencia clínica sugiere que la pentamidina puede administrarse por vía intravenosa una vez al mes para la prevención de la neumonía por *P. jirovecii*. La profilaxis

debe continuarse mientras el paciente permanezca en estado de inmunodepresión. Algunos pacientes con SIDA que reconstituyen adecuadamente su inmunidad durante el tratamiento antirretroviral de gran actividad pueden interrumpir la profilaxis.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Sección 13

# Infecciones virales

### Capítulo 272

## Principios del tratamiento antiviral

Mark R. Schleiss

La quimioterapia antiviral suele exigir un equilibrio delicado entre intervenciones sobre pasos cruciales de la replicación viral sin interferir con la función celular del huésped. Los virus necesitan que las funciones celulares estén intactas para completar la replicación, de manera que muchos antivirales provocan una toxicidad celular significativa en el huésped, limitación que ha dificultado el desarrollo de estos fármacos. A pesar de esta limitación, se dispone de varios fármacos autorizados para su uso contra virus, en especial virus herpes, respiratorios y de la hepatitis ([tabla 272.1](#)).

Al tomar la decisión de comenzar la medicación antiviral, es fundamental obtener muestras diagnósticas adecuadas para facilitar la elección del fármaco. La selección de un antiviral específico se basa en el fármaco de elección para una situación clínica concreta, su farmacocinética, toxicidad, coste y la posibilidad de desarrollo de resistencia ([tabla 272.2](#)). Las posibles enfermedades concurrentes del paciente, como la insuficiencia renal, también deberían considerarse. Se debe monitorizar el tratamiento antiviral estrechamente para detectar los efectos secundarios o las toxicidades, tanto previstos como imprevistos.

Las pruebas de sensibilidad *in vitro* de las cepas virales al tratamiento elegido suelen requerir cultivos tisulares complejos. La potencia de un antiviral se determina por la **dosis inhibitoria del 50%** ( $DI_{50}$ ), que es la concentración de antiviral requerida para inhibir al 50% el crecimiento de un inóculo viral estandarizado en cultivo celular. Debido a que estos análisis son complejos, los resultados son muy variables, por lo que la relación real entre las pruebas de sensibilidad *in vitro* y la respuesta esperada al tratamiento en ocasiones no está clara. Dado que estos análisis no están disponibles de forma generalizada y completarlos lleva un tiempo considerable, se ofrece cada vez más el **análisis genotípico** de la sensibilidad a antivirales. Estos análisis pueden ser útiles para pacientes en tratamiento antiviral prolongado.

El contexto clínico es esencial a la hora de tomar decisiones sobre el tratamiento antiviral, así como conocer el estado inmunitario del paciente. Por ejemplo, pocas veces está indicado el tratamiento antiviral en un niño inmunocompetente con citomegalovirus (CMV), mientras que en el paciente inmunodeprimido por un trasplante de un órgano sólido (TOS) o un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) puede salvarle la vida. Asimismo, los antivirales pueden utilizarse con diversas intenciones terapéuticas: se pueden emplear como **tratamiento para una enfermedad activa**, como **profilaxis** para prevenir una infección viral o una enfermedad o como **tratamiento anticipatorio** con el objetivo de reducir el riesgo de progresión a enfermedad (es decir, una señal positiva que indique replicación viral, pero en ausencia de pruebas clínicas de la enfermedad del órgano). En el tratamiento anticipatorio, el paciente a menudo presenta una identificación de ácidos nucleicos virales basada en la reacción en cadena de la polimerasa positiva, en muestras clínicas (sangre o líquidos corporales), pero puede que no refiera síntomas. Sin embargo, los pacientes con TOS o TCPH corren el riesgo de desarrollar la enfermedad en dicho contexto (sobre la infección por CMV), escenario que justificaría el tratamiento anticipatorio con un antiviral. Por el contrario, la profilaxis se administra a pacientes seropositivos

con riesgo de reactivación de una infección vírica latente, pero aún sin datos de replicación viral activa o de propagación.

Es fundamental comprender que los virus deben utilizar los componentes de las células del huésped para replicarse. Por tanto, el mecanismo de acción de los fármacos antivirales debe ser selectivo contra funciones específicas de los virus siempre que sea posible, puesto que estas sustancias pueden tener una toxicidad significativa si afectan a la fisiología celular del huésped. Otras de las dianas de acción antiviral más frecuentes de estos fármacos son el mecanismo de entrada viral, su absorción, penetración y decapsidación (amantadina, rimantadina), la transcripción o replicación del genoma viral (aciclovir, valaciclovir, cidofovir, famciclovir, penciclovir, foscarnet, ganciclovir, valganciclovir, ribavirina, trifluridina), así como la síntesis y el ensamblaje de proteínas virales (interferones) o modificación proteica (inhibidores de la proteasa), su liberación o su desagregación (oseltamivir, zanamivir, interferones).

La aparición de resistencias al tratamiento antiviral es un problema poco estudiado y subestimado, sobre todo en el contexto de una carga viral elevada, una tasa de mutación viral intrínseca alta y ciclos de tratamiento antiviral prolongados o repetidos. Los virus resistentes tienen más probabilidad de desarrollarse o de seleccionarse en pacientes inmunodeprimidos debido a que dichos pacientes son más propensos a verse expuestos en múltiples ocasiones o a largo plazo al tratamiento antiviral en un contexto de inmunodepresión.

### ANTIVIRALES UTILIZADOS PARA LOS VIRUS HERPES

Los virus de la familia herpes tienen gran relevancia como patógenos pediátricos, sobre todo en recién nacidos y niños inmunodeprimidos. La mayoría de los antivirales aprobados son análogos a nucleósidos e inhiben la ADN polimerasa viral, lo que induce una terminación de cadena prematura de la síntesis del ADN viral en las células infectadas.

#### Aciclovir

El aciclovir es un fármaco seguro y eficaz para el tratamiento de infecciones por virus del herpes simple (VHS). El perfil de seguridad favorable del aciclovir deriva del requisito para la activación de su forma activa mediante fosforilación de una enzima viral, la timidina cinasa (TK). De este modo, el aciclovir únicamente puede activarse en células ya infectadas por VHS que expresan la enzima TK, una estrategia que maximiza la selectividad y reduce el potencial de toxicidad celular en las células no infectadas. El aciclovir presenta su máxima actividad contra el VHS y también es activo contra el virus de la varicela-zóster (VVZ); el tratamiento está indicado para estas infecciones en diversas circunstancias clínicas. La actividad contra el CMV es menos notoria, y contra el virus de Epstein-Barr (VEB) es mínima, tanto *in vitro* como en clínica. Por tanto, en la mayoría de las circunstancias no debería emplearse para tratar las infecciones por CMV o VEB.

La mayor utilidad clínica del aciclovir se encuentra en el tratamiento de las infecciones genitales por VHS, ya sean primarias o recidivantes. El tratamiento con nucleósidos por vía oral desempeña un papel importante en el tratamiento del herpes genital primario agudo, el tratamiento de las reactivaciones sintomáticas episódicas y la profilaxis contra la reactivación. El aciclovir también está indicado para los cuadros probados o sospechosos de encefalitis en pacientes de cualquier edad y para el tratamiento de todas las manifestaciones de infección neonatal por el virus, con afectación del sistema nervioso central (SNC) o sin ella. El uso empírico sistemático de aciclovir en la posible infección por VHS en lactantes ingresados con un cuadro febril de foco desconocido en las primeras 4 semanas de vida es controvertido. Está claro que debería utilizarse siempre en lactantes nacidos de mujeres con factores de riesgo de herpes genital primario o en los que presenten cualquier combinación de lesiones vesiculares, crisis comiciales, meningoencefalitis, hepatitis, neumonía o coagulación intravascular diseminada (CID). Algunos expertos recomiendan el uso del aciclovir en todos los neonatos con fiebre. Otros expertos han alegado que una estrategia selectiva basada en la anamnesis y la exploración física es más adecuada a la hora de tomar decisiones sobre el uso del aciclovir en lactantes con fiebre. Dada la seguridad de este antiviral, se debería indicar su uso en estos pacientes si no puede descartarse la infección por VHS.

El aciclovir está indicado como tratamiento de la gingivoestomatitis primaria y la primo-infección genital por VHS. El tratamiento supresor prolongado para el VHS genital y las infecciones orofaríngeas recurrentes (herpes labial) también es eficaz. El aciclovir también se recomienda para infecciones menos frecuentes por VHS, como el panadizo herpético, el eczema herpético y el herpes traumático (*herpes gladiatorium*). Además, también se usa a menudo para la profilaxis contra la reactivación del VHS en pacientes sometidos a TOS o a TCPH. En pacientes inmunodeprimidos o en

**Tabla 272.1** Fármacos antivirales autorizados en la actualidad

ANTIVIRAL	MECANISMO DE ACCIÓN
Aciclovir	Inhibición de la ADN polimerasa viral
Adefovir	Inhibición de la transcriptasa inversa de nucleótidos
Amantadina*	Bloqueo del canal iónico de la proteína M2
Baloxavir	Inhibe la endonucleasa ácida polimerasa, bloqueando la replicación viral
Beclabuvir	Inhibidor de NS5B del VHC
Boceprevir†	Inhibidor de la proteasa serina NS3 del VHC
Cidofovir	Activo contra el genotipo 1 del VHC
Daclatasvir	Inhibición de la ADN polimerasa viral
Dasabuvir	Inhibidor de NS5A del VHC Se utiliza en diversas combinaciones con sofosbuvir, ribavirina e interferón
Elbasvir	Inhibidor de NS5B del VHC Utilizado en combinación con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (Viekira Pak) Actividad limitada al genotipo 1 del VHC
Entecavir	Inhibidor de NS5A del VHC Utilizado en combinación con el inhibidor de proteasa NS3/4A grazoprevir bajo el nombre comercial de Zepatier, ya sea con o sin ribavirina
Famiclovir	Inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa
Fomivirsene‡	Activo contra el VHB
Foscarnet	Inhibición de la ADN polimerasa viral
Ganciclovir	Oligonucleótido fosforotioato que inhibe la replicación viral por un mecanismo complementario
Grazoprevir	Inhibición de la ADN polimerasa y de la transcriptasa inversa virales en el sitio de unión del pirofosfato
Idoxuridina	Inhibición de la ADN polimerasa viral
Interferón α	Inhibición de la ADN polimerasa viral Producción de múltiples proteínas efectoras que ejercen efectos antivirales; también interactúa directamente con componentes del sistema inmunitario
Interferón α2b más ribavirina	No establecido
Interferón pegilado	Igual que el interferón
Lamivudina (3TC)	Inhibición de la ADN polimerasa y de la transcriptasa inversa virales; activo frente a VHB
Ledipasvir	Inhibidor de NS5A del VHC
Ombitasvir	Inhibidor de NS5A del VHC Utilizado en combinación con paritaprevir, ritonavir y dasabuvir en Viekira Pak
Oseltamivir	Activo contra el genotipo 1 del VHC
Paritaprevir	Inhibidor de la neuraminidasa; interferencia con la desagregación y la liberación de la progenie viral Inhibidor de proteasa serina NS3-4A del VHC Utilizado en combinación con ombitasvir, ritonavir y dasabuvir (Viekira Pak), o en combinación con ombitasvir y ritonavir (Technivie/Viekirax)
Penciclovir	Inhibición de la ADN polimerasa viral
Peramivir	Inhibidor de neuraminidasa
Ribavirina	Interferencia con el ARN mensajero
Rimantadina*	Bloquea el canal iónico de la proteína M2
Simeprevir	Inhibidor de proteasa serina NS3-4A del VHC Activo contra el genotipo 1 ± genotipo 4
Sofosbuvir	Activo contra el genotipo 1 del VHC Utilizado con sofosbuvir o ribavirina e interferón α pegilado Inhibidor de NS5B del VHC
Telaprevir	Utilizado en combinación con ledipasvir (Harvoni) Inhibidor de la proteasa serina NS3-4A del VHC Activo contra el genotipo 1 del VHC
Telbivudina	Interfiere con la replicación del ADN del VHB
Tenofovir	Nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa Activo contra el VHB
Trifluridina	Inhibición de la ADN polimerasa viral
Valaciclovir	Igual que el aciclovir
Valganciclovir	Igual que el ganciclovir
Velpatasvir	Inhibidor de NS5A del VHC Se utiliza en combinación con sofosbuvir (Epclusa, Sofosvel, Velpanat)
Vidarabina	Activo contra los 6 genotipos del VHC
Zanamivir	Inhibición de la ADN polimerasa viral (y, en menor medida, la ADN polimerasa celular) Inhibición de la neuraminidasa; interferencia con la desagregación y liberación de la progenie viral
<b>TRATAMIENTOS COMBINADOS APROBADOS POR LA FDA</b>	
Interferón α2b + ribavirina	
Interferón α2a + ribavirina	
Interferón pegilado α2b + ribavirina (3 años y mayores)	
Interferón pegilado α2a + ribavirina (5 años y mayores)	

\*Ya no está recomendado por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades para el tratamiento de la gripe.

†Ya no se comercializa en Estados Unidos.

‡Ya no está disponible.

**Tabla 272.2** Tratamiento antiviral para síndromes clínicos distintos del VIH\*

VIRUS	SÍNDROME CLÍNICO	ANTIVIRAL DE ELECCIÓN	ANTIVIRALES ALTERNATIVOS
Gripe A y gripe B	Tratamiento	Oseltamivir (>2 semanas)	Zanamivir (>7 años) Peramivir (>2 años)
	Profilaxis	Oseltamivir (>3 meses)	Zanamivir (>5 años)
Virus respiratorio sincitial	Bronquiolitis o neumonía en pacientes de alto riesgo	Ribavirina nebulizada	
Adenovirus	En pacientes inmunocomprometidos: Neumonía Viremia Nefritis Cistitis hemorrágica	Cidofovir	
CMV	Infección congénita por CMV	Ganciclovir (i.v.)	Valganciclovir (si el tratamiento por vía oral es adecuado; la administración oral a largo plazo de valganciclovir está en fase de estudio, pero puede mejorar el pronóstico del desarrollo y la audición)
	Retinitis en pacientes con SIDA	Valganciclovir	Ganciclovir Cidofovir Foscarnet Ganciclovir intraocular Foscarnet Cidofovir Valganciclovir
	Neumonitis, colitis; esofagitis en pacientes inmunodeprimidos	Ganciclovir (i.v.)	
VHS	Herpes neonatal Tratamiento supresor después de herpes neonatal con afectación del sistema nervioso central	Aciclovir (i.v.) Aciclovir (v.o.)	
	Encefalitis por VHS Gingivoestomatitis por VHS Primoinfeción genital	Aciclovir (i.v.) Aciclovir (v.o.) Aciclovir (v.o.)	Aciclovir (i.v.) Valaciclovir Famciclovir Aciclovir (i.v.) (enfermedad grave) Valaciclovir Famciclovir Valaciclovir Famciclovir
	Herpes genital recidivante	Aciclovir (v.o.)	
	Supresión del herpes genital	Aciclovir (v.o.)	
	VHS cutáneo ( <i>panadizo, herpes gladiatorum</i> ) Eczema herpético Infección mucocutánea en paciente inmunodeprimido (leve)	Aciclovir (v.o.) Aciclovir (v.o.) Aciclovir (i.v.)	Penciclovir (tópico) Aciclovir (i.v.) (enfermedad grave) Aciclovir (v.o.) (si el tratamiento ambulatorio es aceptable)
	Infección mucocutánea en paciente inmunodeprimido (moderada o grave)	Aciclovir (i.v.)	
	Profilaxis en receptores de trasplante de médula ósea	Aciclovir (i.v.)	Valaciclovir
	VHS resistente al aciclovir Queratitis o queratoconjuntivitis	Foscarnet Trifluridina	Cidofovir Vidarabina
	Varicela, niños sanos Varicela, niños inmunodeprimidos	Medidas sintomáticas Aciclovir (i.v.)	Aciclovir (v.o.)
	Zóster (ramo no oftálmico del nervio trigémino), niños sanos Zóster (ramo oftálmico del nervio trigémino), niños sanos Zóster, niños inmunodeprimidos	Medidas sintomáticas Aciclovir (i.v.) Aciclovir (i.v.)	Aciclovir (v.o.)

CMV, citomegalovirus; VHS, virus del herpes simple; VVZ, virus de la varicela-zóster.

\*Para los agentes antivirales frente a la hepatitis B y la hepatitis C, véase la tabla 272.1.

embarazadas, pueden aparecer enfermedades potencialmente mortales por VHS, como la infección diseminada; en estas situaciones estaría justificada la administración de aciclovir.

El aciclovir modifica la evolución de la primoinfeción por VVZ, aunque su efecto es modesto. El aciclovir u otro análogo nucleosídico deberían utilizarse siempre en las infecciones localizadas o diseminadas por VVZ, como la neumonía, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos. La primoinfeción por VVZ en embarazadas es otro contexto en el que está indicado el aciclovir, sobre todo si existe una neumonía, dado el gran riesgo de esta situación.

El aciclovir se encuentra disponible en formulaciones tópicas (pomada al 5%), parenterales y orales, incluida una formulación en suspensión oral para su uso pediátrico. El tratamiento tópico se usa poco en la práctica pediátrica y debería sustituirse por otros modos de aplicación, sobre todo en lactantes con lesiones vesiculosa compatibles con una infección herpética en los que esta vía de administración nunca debería emplearse. La biodisponibilidad de las formulaciones orales es escasa, pues solo se absorbe alrededor del 15-30%. Después de la administración sistémica, se produce una distribución tisular amplia y se alcanzan concentraciones elevadas del fármaco a nivel

renal, pulmonar, hepático, en el miocardio y en las vesículas cutáneas. Las concentraciones de líquido cefalorraquídeo (LCR) son aproximadamente el 50% de las plasmáticas. El aciclovir atraviesa la placenta, y las concentraciones en la leche materna son de alrededor del triple de las plasmáticas. No hay datos sobre la eficacia del tratamiento intrauterino ni del impacto sobre los lactantes alimentados con leche materna (su uso no contraindica la lactancia). La vía de eliminación principal es renal, y se requiere un ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal. A su vez, la hemodiálisis elimina el fármaco.

El perfil de seguridad del aciclovir es excelente. Resulta tóxico en circunstancias excepcionales: la infusión rápida en un paciente deshidratado o con una insuficiencia renal subyacente permite que cristalice en los túbulos renales y que cause una uropatía obstructiva reversible. Su uso en dosis altas se ha asociado con neurotoxicidad, y su administración prolongada puede provocar neutropenia. Varios estudios recientes sobre su empleo durante el embarazo han subrayado el perfil de seguridad favorable del fármaco, de modo que muchos obstetras lo consideran un tratamiento supresor estándar, por lo general junto con el valaciclovir (v. más adelante), en mujeres embarazadas con antecedentes de infección genital recidivante por VHS. Una complicación infrecuente pero grave del empleo a largo plazo del aciclovir es la selección de cepas de VHS resistentes al fármaco, que suele producirse por mutaciones en el gen de la TK viral. Este fenómeno es infrecuente en la práctica pediátrica, pero debería tenerse en cuenta en cualquier paciente que haya recibido tratamiento antiviral a largo plazo y que tenga una infección por VHS o VVZ sin la respuesta clínica esperada al tratamiento con aciclovir.

### Valaciclovir

El valaciclovir es el éster de L-valina de aciclovir y se convierte rápidamente a aciclovir después de su administración oral. Tiene un perfil de seguridad y actividad similar al aciclovir, pero su biodisponibilidad es mayor del 50%, siendo así tres a cinco veces mayor que la de este. Las concentraciones plasmáticas son parecidas a las que se logran con el aciclovir intravenoso. El valaciclovir solo está disponible para la administración oral. Aún no se ha comercializado una formulación en suspensión oral, si bien puede prepararse extemporáneamente una suspensión oral (25 mg/ml o 50 mg/ml) a partir de las cápsulas de 500 mg para uso pediátrico, para cuya población no sería adecuada la dosificación sólida. Su uso como tratamiento supresor en embarazadas con antecedentes de herpes genital recidivante es habitual durante los trimestres segundo y tercero de gestación. Es importante saber la posibilidad de transmisión perinatal del virus que ocasiona un proceso sintomático, a pesar de la profilaxis antiviral prenatal materna. En tales casos debería considerarse la posibilidad de que hubieran surgido virus resistentes al aciclovir.

### Penciclovir y famciclovir

El penciclovir es un análogo nucleosídico acíclico que, al igual que el aciclovir, inhibe la ADN polimerasa viral después de ser fosforilado a su forma activa. En comparación con el aciclovir, tiene una semivida intracelular mucho más prolongada, lo que puede conferirle una actividad antiviral superior a nivel intracelular, aunque no hay pruebas de que este efecto le proporcione superioridad clínica. El penciclovir solo está autorizado como formulación tópica (crema de penciclovir al 1%), y está indicado en el tratamiento de las infecciones cutáneas por VHS. En niños mayores de 2 años se puede usar de forma tópica en el tratamiento del herpes labial primario o recidivante, o en las infecciones cutáneas por VHS.

El famciclovir es el profármaco (diacetiléster) del penciclovir. A diferencia de este, el famciclovir puede administrarse por vía oral y su biodisponibilidad es de alrededor del 70%. Después de la administración oral, el famciclovir se desacetila para dar lugar al fármaco original (penciclovir). La eficacia del famciclovir frente a las infecciones por VHS y VVZ parece ser equivalente a la del aciclovir, aunque el perfil farmacocinético es más favorable. El famciclovir está indicado como tratamiento oral de las infecciones por VHS y VVZ. En la actualidad no se dispone de formulación líquida ni en suspensión y la experiencia en su uso pediátrico es muy limitada. El perfil de toxicidad es idéntico al del aciclovir. En un ensayo clínico se observó que el valaciclovir lograba mejores resultados que el famciclovir para la prevención de la reactivación y la reducción de la propagación viral en el contexto de una infección genital recurrente por VHS.

### Ganciclovir y valganciclovir

El ganciclovir es un análogo nucleosídico que tiene semejanza estructural con el aciclovir. Al igual que este, debe fosforilarse para adquirir actividad antiviral, dirigida contra la polimerasa viral. El gen responsable de la fosforilación del ganciclovir no es el TK, sino el de la fosfotransferasa UL97.

Puede aparecer resistencia antiviral frente al ganciclovir en el CMV con el uso prolongado de antivirales nucleosídicos, lo que debería tenerse en cuenta en pacientes sometidos a tratamiento a largo plazo sin respuesta clínica ni virológica. El ganciclovir presenta una extensa actividad frente a muchos virus herpes, como el VHS y el VVZ, pero su mayor utilidad es frente al CMV. El ganciclovir fue el primer fármaco antiviral autorizado específicamente para el tratamiento y la prevención de la infección por CMV. Está indicado en la profilaxis y el tratamiento de las infecciones por CMV en pacientes de alto riesgo, como los infectados por el VIH o receptores de trasplantes de órgano sólido o de células progenitoras hematopoyéticas. Una aplicación fundamental es su uso en el tratamiento de la retinitis por CMV, una complicación que compromete la función visual en la infección por el VIH. El ganciclovir puede ser de utilidad en los recién nacidos con una infección congénita sintomática por CMV, y puede ser especialmente útil para mejorar parcialmente la hipoacusia neurosensitiva y las alteraciones del desarrollo que son complicaciones frecuentes de la infección congénita por CMV.

El ganciclovir se suministra en formulaciones parenterales y orales. También se dispone de implantes oculares de ganciclovir para el tratamiento de la retinitis por CMV. La biodisponibilidad del ganciclovir oral es escasa, inferior al 10%, y por tanto el tratamiento oral con ganciclovir ha sido sustituido por el profármaco oral, el valganciclovir, que se absorbe bien en el aparato digestivo y se convierte en ganciclovir mediante metabolismo intestinal o hepático. La biodisponibilidad del ganciclovir (a partir del valganciclovir) es de alrededor del 60%, tanto a partir de comprimidos como en solución. Se encuentran concentraciones significativas (suficientes para inhibir las cepas de CMV sensibles) en el humor acusoso, el líquido subretiniano, el LCR y el tejido cerebral. Las concentraciones subretinianas son comparables a los niveles plasmáticos, mientras que las concentraciones intravítreas son inferiores. Las concentraciones del fármaco en el SNC son de alrededor del 24-70% de los niveles plasmáticos. La principal vía de eliminación es renal, y en la insuficiencia renal se requieren ajustes de la dosis. La reducción de la dosis es proporcional a la disminución del aclaramiento de creatinina. La hemodiálisis elimina de forma eficaz el ganciclovir, de modo que es necesario administrar dosis adicionales después de la diálisis.

El ganciclovir tiene varias toxicidades destacadas, de las que la principal es la mielosupresión reversible. Esta toxicidad suele requerir la interrupción del tratamiento o la administración asociada de factor estimulante de colonias de granulocitos. También existe un riesgo teórico de carcinogenicidad y de toxicidad gonadal, aunque estos efectos solo se han observado en animales y nunca en pacientes. La decisión de administrar ganciclovir a un paciente pediátrico es compleja y debería tomarse, por lo general, tras consultar a un especialista en enfermedades infecciosas.

### Foscarnet

El foscarnet tiene un perfil específico, pues no es un análogo nucleosídico, sino un análogo del pirofosfato con amplia actividad frente a muchos de los virus herpes. El foscarnet, al igual que los análogos nucleosídicos, inhibe la ADN polimerasa viral, pero, a diferencia de dichos análogos, no requiere fosforilarse para adquirir actividad antiviral. Se une a un sitio distinto de la ADN polimerasa viral para ejercer su efecto antiviral, por lo que mantiene actividad contra cepas de VHS y CMV resistentes a los análogos nucleosídicos. Su utilidad clínica se encuentra como fármaco de segunda línea para el tratamiento de infecciones por CMV en pacientes de alto riesgo que no puedan tolerar el ganciclovir. Además, es una alternativa para pacientes con enfermedad persistente o refractaria por VHS, CMV o VVZ con sospecha o confirmación de resistencia a los fármacos antivirales.

El foscarnet solo está disponible como formulación parenteral y es un fármaco tóxico que debe administrarse con cautela. La nefrotoxicidad es frecuente, y es habitual observar casos de insuficiencia renal reversible, que se manifiesta como un aumento de la creatinina plasmática. Las anomalías de la homeostasis del calcio y del fósforo son habituales, por lo que los electrolitos y la función renal deben monitorizarse estrechamente durante el tratamiento.

### Cidofovir

El cidofovir es un análogo nucleotídico acíclico que requiere su fosforilación a la forma activa (cidofovir difosfato) para ejercer su efecto antiviral. Es análogo al penciclovir y tiene una semivida intracelular prolongada que contribuye a su larga actividad antiviral. El cidofovir es activo contra el VHS, el VVZ y el CMV. A diferencia de la mayoría de los otros agentes con actividad frente a virus herpes, el cidofovir también presenta una actividad de amplio espectro contra otros virus de ADN,

sobre todo contra los poxvirus. El cidofovir posee actividad frente al virus BK, un poliomavirus, y su administración podría estar justificada en casos de reactivación de este virus tras el TOS o el TCPH. El cidofovir es útil en el manejo de infecciones por adenovirus en el huésped inmunocomprometido. La mayor parte de la experiencia clínica con el cidofovir procede del tratamiento de la enfermedad por CMV causada por cepas resistentes al ganciclovir.

El cidofovir se administra por vía intravenosa y se elimina por nivel renal mediante secreción tubular. Se recomienda una prehidratación abundante y la administración simultánea de probenecid. La nefrotoxicidad es frecuente, incluso con una prehidratación apropiada, y la coadministración de cidofovir con otros fármacos nefrotóxicos debe realizarse con cautela. También puede producir toxicidad reproductiva y carcinogénesis.

### Trifluridina

La trifluridina es un análogo nucleosídico pirimidínico con actividad contra el VHS, el CMV y los adenovirus. Se presenta en solución oftálmica al 1% y está aprobada para su uso tópico en el tratamiento de la queratitis y la queratoconjuntivitis por VHS. La trifluridina es el tratamiento de elección para la queratitis por VHS, una enfermedad que siempre debería tratarse tras consultar con un oftalmólogo.

### Vidarabina

La vidarabina es un análogo nucleosídico con actividad frente al VHS. Fue el primer fármaco antiviral parenteral para el tratamiento de la infección por VHS, aunque ya no está disponible para su administración intravenosa. Se sigue disponiendo de una preparación tópica para el tratamiento de la queratitis por VHS y se considera un fármaco de segunda línea en esta indicación.

### Fomivirsen

El fomivirsen es un compuesto anti-CMV que se empleaba como fármaco de segunda línea en la retinitis por CMV mediante inyección directa en el espacio vítreo. Se trata de un oligonucleótido complementario de ADN 21-mer, que se une directamente al ARN mensajero complementario. Este fármaco es interesante porque fue el primer fármaco complementario de ADN aprobado por la Food and Drug Administration (FDA). El fármaco ya no está comercializado.

### Fármacos nuevos

Hay una gran necesidad de desarrollar antivirales nuevos sin toxicidad para la infección por el VHS. Dos fármacos nuevos están a la espera de su aprobación y serán de suma utilidad para el control y tratamiento de los pacientes sometidos a TOS y a TCPH. El CMX001, un profármaco conjugado lipídico de cidofovir por vía oral, ha mejorado la actividad contra los virus herpes si se compara con el cidofovir por vía parenteral, y su riesgo nefrotóxico es notoriamente menor. Otro fármaco novedoso, el letermovir (AIC246), tiene una gran biodisponibilidad por vía oral y posee un mecanismo de acción nuevo, ejerciendo su efecto antiviral al interferir con el complejo de la terminasa viral. Podría ser una alternativa prometedora a otros antivirales más tóxicos en pacientes con alto riesgo de enfermedad por CMV, sobre todo en el contexto de los trasplantes. También es activo frente al virus BK y los poxvirus.

## ANTIVIRALES UTILIZADOS PARA INFECCIONES VÍRICAS RESPIRATORIAS

Se dispone de tratamientos antivirales para muchos patógenos respiratorios, como el virus respiratorio sincitial (VRS) y los virus de la gripe A y B. El tratamiento antiviral para infecciones víricas respiratorias es especialmente útil para los lactantes, los niños con enfermedad pulmonar crónica y en aquellos con inmunodepresión.

### Ribavirina

La ribavirina es un análogo de la guanosina con amplio espectro de actividad contra varios virus, sobre todo de ARN. Su mecanismo de acción preciso se desconoce por completo, pero es probable que se relacione con la interferencia del procesamiento y la traducción del ARN mensajero viral. La ribavirina está disponible en formulaciones oral, parenteral y nebulizada en aerosoles. Aunque la forma intravenosa es muy eficaz para el tratamiento de la fiebre de Lassa y de otras fiebres hemorrágicas, esta formulación no está autorizada para su uso en Estados Unidos. Las únicas formulaciones autorizadas en dicho país son la formulación acuosa para la administración en aerosol en la infección por VRS y las formulaciones orales combinadas con interferón  $\alpha$  en el tratamiento de la hepatitis C (v. más información de los antivirales en la hepatitis en el cap. 385). La

administración de ribavirina mediante aerosol debería considerarse en las enfermedades graves de las vías respiratorias bajas por VRS en niños inmunodeprimidos, en lactantes de corta edad con enfermedad asociada a VRS, así como en lactantes y niños de alto riesgo (niños con enfermedad pulmonar crónica o con cardiopatía congénita cianótica). Las pruebas *in vitro* y varios estudios clínicos sin grupo control también sugieren que la ribavirina en aerosol es eficaz para las infecciones por virus paraínfluenza, de la gripe y del sarampión.

La ribavirina no suele ser tóxica, sobre todo cuando se administra en aerosol. La ribavirina oral se usa en combinación con otros fármacos para el tratamiento de la hepatitis C (discutido más adelante). No cabe el uso de la ribavirina oral en el tratamiento de las infecciones virales del tracto respiratorio adquiridas en la comunidad. La ribavirina y sus metabolitos se concentran en los eritrocitos y pueden persistir durante varias semanas y, en pocas ocasiones, puede aparecer anemia. Se han descrito casos de conjuntivitis y de broncoespasmo después de la exposición al fármaco aerosolizado. Cuando se emplee la ribavirina aerosolizada en niños sometidos a ventilación mecánica, hay que tener cuidado para evitar la precipitación de partículas en los tubos del respirador; no está oficialmente aprobado para su uso en pacientes con ventilación mecánica, aunque se han publicado experiencias de este tipo de administración y podría considerarse como un régimen «de breve duración y a dosis altas» (6 g/100 ml de agua administrada durante un periodo de 2 horas tres veces al día) en niños sometidos a ventilación mecánica. Las preocupaciones sobre la posible teratogenicidad observada en los estudios con animales no se han confirmado en la práctica clínica, aunque debería tenerse cuidado para evitar una exposición inadvertida al fármaco aerosolizado entre las profesionales sanitarias embarazadas.

### Amantadina y rimantadina

La amantadina y la rimantadina son aminas tricíclicas (adamantanos) que comparten similitudes estructurales. Ambas estuvieron indicadas para la profilaxis y el tratamiento de la gripe A.

El mecanismo de acción de las aminas tricíclicas contra el virus de la gripe A no estaba claro, pero parecía que ejercía su efecto antiviral en la de capsidación del virus. Ambos fármacos se absorben muy bien después de su administración oral y se eliminan por vía renal (el 90% de la dosis no se modifica), por lo que se requiere un ajuste posológico en la insuficiencia renal. La toxicidad de las aminas tricíclicas es modesta y consiste en efectos secundarios sobre el SNC (ansiedad, dificultad de concentración y mareo) y digestivos (náuseas y pérdida de apetito).

Aunque estos fármacos todavía se fabrican y están disponibles, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) ya no recomiendan el uso de adamantanos en el tratamiento o la profilaxis contra la gripe, debido a la aparición de una resistencia generalizada.

### Oseltamivir, zanamivir y peramivir

El oseltamivir y el zanamivir son activos contra los virus de la gripe A y B, aunque la relevancia de este espectro ampliado de actividad contra la gripe para el control de la enfermedad es discreta, puesto que la gripe B suele ser una enfermedad mucho más leve. Las cepas emergentes de gripe, incluidas la H5N1 y la cepa de la pandemia 2009-2010 H1N1 (gripe porcina), son sensibles al oseltamivir y al zanamivir, pero resistentes a la amantadina. Por tanto, ambos antivirales se están convirtiendo en los antivirales de elección ante la infección por virus de la gripe. Ningún fármaco tiene una actividad apreciable contra otros virus respiratorios. El mecanismo de actividad antiviral de estos fármacos consiste en la inhibición de la neuraminidasa gripeal.

El zanamivir tiene una escasa biodisponibilidad por vía oral y solo está autorizado para su administración inhalatoria. Por esta vía, más del 75% de la dosis se deposita en la orofaringe y gran parte de ella se deglute. La cantidad real que se distribuye a las vías respiratorias y los pulmones depende de factores como el flujo inspiratorio del paciente. Alrededor del 13% de la dosis parece distribuirse a las vías respiratorias y los pulmones, y cerca del 10% de la dosis inhalada se distribuye de forma sistémica. Aun así, las concentraciones locales del fármaco en la mucosa respiratoria exceden en gran medida la concentración necesaria para inhibir los virus de la gripe A y B. La eliminación se produce por vía renal, y no se requiere ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal, dado que la cantidad que se absorbe a nivel sistémico es baja.

El oseltamivir se administra como un profármaco esterificado que tiene una elevada biodisponibilidad por vía oral. Se elimina por secreción tubular, y se requiere un ajuste posológico en los pacientes con insuficiencia renal. En ocasiones se observan efectos secundarios digestivos, como náuseas y vómitos. Este fármaco está indicado tanto para el tratamiento como para

la profilaxis. La dosis usual para adultos en el tratamiento de la gripe es de 75 mg dos veces al día durante 5 días. Su administración debe iniciarse en las primeras 48 horas de aparición de los síntomas. Las dosis terapéuticas recomendadas para niños varían en función del peso. La dosis recomendada en los niños menores de 1 año es de 30 mg dos veces al día en niños de 15 kg o menos, 45 mg dos veces al día en niños de 15-23 kg, 60 mg dos veces al día para los que pesen 23-40 kg y 75 mg dos veces al día para niños de 40 kg o más. La dosis para la profilaxis es la misma para cada grupo de peso en los niños mayores de 1 año, pero se administra una sola vez al día en lugar de dos. La administración de oseltamivir está aprobada para el tratamiento de la gripe A y B en niños de 2 semanas de edad o más, mientras que el zanamivir se recomienda para niños de 7 años de edad o más. Las recomendaciones terapéuticas y posológicas para el tratamiento de la gripe en los niños y para la quimioprofilaxis están disponibles en <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>. Dado que se han descrito síntomas neuropsiquiátricos (narcolepsia) y efectos secundarios psicológicos (intentos autolíticos) con el uso del oseltamivir en algunos grupos de población, se debe suspender su administración si aparecen efectos secundarios psiquiátricos o de comportamiento. A finales de 2014, la FDA aprobó la utilización de otro inhibidor de la neuraminidasa, el peramivir, para el tratamiento de la gripe. Está disponible para su administración en una sola dosis por vía intravenosa. El fármaco está aprobado actualmente para su uso en niños mayores de 2 años. La dosis es de 12 mg/kg, hasta alcanzar un máximo de 600 mg, por infusión intravenosa durante un mínimo de 15 minutos en niños de 2 a 12 años. Los niños de 13 años o mayores deben recibir la dosis estándar del adulto (600 mg i.v. en una sola dosis y una sola vez).

### Baloxavir

El baloxavir marboxil (Xofluza) oral está aprobado por la FDA para el tratamiento de la gripe aguda no complicada en los primeros 2 días desde la aparición de la enfermedad en personas de 12 años o más. La seguridad y eficacia del baloxavir para el tratamiento de la gripe se han establecido en pacientes pediátricos de 12 años en adelante con un peso de al menos 40 kg. No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes menores de 12 años o que pesen menos de 40 kg. La eficacia del baloxavir se basa en ensayos clínicos en pacientes ambulatorios de 12 a 64 años; las personas con afecciones médicas subyacentes y los adultos mayores de 65 años no fueron incluidos en los ensayos clínicos iniciales publicados. No hay datos disponibles para el tratamiento con baloxavir en pacientes hospitalizados con gripe.

## ANTIVIRALES PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS

La FDA ha aprobado siete antivirales para el tratamiento de adultos con hepatitis B crónica en Estados Unidos. Estos fármacos se clasifican como interferones ( $\text{IFN}-\alpha 2b$  y peginterferón  $\alpha 2a$ ) o análogos de nucleósidos o nucleótidos (lamivudina, adefovir, entecavir, tenofovir, telbivudina). La lamivudina se considera actualmente el tratamiento de primera línea en pacientes adultos, pero la experiencia en niños es limitada. En 2012, el tenofovir fue aprobado por la FDA para niños con hepatitis B crónica de 12 años o más que pesen más de 35 kg. El entecavir fue aprobado en Estados Unidos para su uso en niños de 2 años o más con virus de la hepatitis B (VHB) crónico y evidencia de replicación viral activa y actividad de la enfermedad, y, junto con  $\text{IFN}-\alpha$ , está emergiendo como régimen antiviral de primera línea para niños con hepatitis B candidatos para el tratamiento antiviral.

El adefovir presenta un perfil de seguridad favorable y es menos probable que se desarrolle resistencia que con la lamivudina, pero la respuesta virológica se limitó a los pacientes adolescentes y fue menor que la de la lamivudina. La mayoría de los expertos recomienda una vigilancia expectante en los niños con infección crónica por hepatitis B, debido a que los tratamientos actuales son solo modestamente efectivos en el mejor de los casos y las pruebas de beneficio a largo plazo son escasas. A menudo se cree que los niños pequeños son inmunotolerantes a la infección por hepatitis B (es decir, tienen ADN viral presente en suero, pero niveles normales de transaminasas y no hay evidencia de hepatitis activa). En estos niños deben monitorizarse las transaminasas y la carga viral, pero normalmente no son considerados candidatos para el tratamiento antiviral.

Solo varias combinaciones de interferones y ribavirina fueron aprobadas por la FDA para tratar a adultos y niños con hepatitis C crónica

(v. [tablas 272.1 y 272.2](#)). El desarrollo de antivirales nuevos y altamente efectivos para el virus de la hepatitis C (VHC) ha revolucionado el cuidado de los pacientes con esta hepatitis. Estos medicamentos aún no tienen licencia para uso pediátrico. Los medicamentos nuevos son ledipasvir, sofosbuvir, daclatasvir, elbasvir, beclabuvir, grazoprevir, paritaprevir, ombitasvir, velpatasvir y dasabuvir. El ledipasvir, el ombitasvir, el daclatasvir, el elbasvir y el velpatasvir inhiben la fosfoproteína viral codificada, NS5A, que está involucrada en la replicación, ensamblaje y secreción viral, mientras que el sofosbuvir se metaboliza de forma similar a la uridina trifosfato, que funciona como un finalizador de la cadena de ARN cuando es incorporado al ARN naciente por la enzima polimerasa NS5B. El dasabuvir y el beclabuvir también son inhibidores de NS5B. El paritaprevir y el grazoprevir inhiben la proteína no estructural 3 (NS3/4) serina proteasa, una proteína viral no estructural que es producto de la división en 70 kDa de la poliproteína del VHC.

Los esfuerzos realizados en el pasado para tratar el VHC antes de la aparición de estos nuevos tratamientos directos habían arrojado resultados mixtos. Aunque solo el 10-25% de los adultos tratados con interferón tuvieron una remisión mantenida de la enfermedad, el tratamiento con una combinación de interferón y ribavirina logra la remisión en casi la mitad de los adultos tratados. Los ensayos controlados aleatorizados indicaron que los pacientes tratados con interferones pegilados (llamados así porque están formulados y estabilizados con polietilenglicol), como tratamiento dual con ribavirina y como monoterapia, experimentaron tasas de respuesta viral sostenida más elevadas que los tratados con interferones no pegilados. El advenimiento de nuevas terapias directas ha llevado a la remisión permanente de la enfermedad del VHC en pacientes adultos. Los datos sobre el uso de estos agentes en lactantes y niños son limitados. A principios de 2017, la combinación de sofosbuvir con ribavirina y la combinación de dosis fija de sofosbuvir/ledipasvir fue aprobada por la FDA para el tratamiento de niños con infección crónica por el VHC de 12 años y mayores. Los únicos medicamentos actualmente aprobados para niños menores de 12 años siguen siendo el interferón pegilado y la ribavirina. El uso de  $\text{IFN}-\alpha 2b$  en combinación con ribavirina ha sido aprobado por la FDA para la hepatitis C crónica en este grupo de edad.

Existen diferencias significativas en la respuesta al tratamiento antiviral según el genotipo; los pacientes con genotipo 1 tuvieron los niveles más bajos de respuesta virológica sostenida, y los pacientes con genotipo 2 o 3 tuvieron la respuesta más alta. El uso de  $\text{IFN}-\alpha 2b$  en combinación con ribavirina proporciona una respuesta virológica mantenida mucho más favorable en niños con genotipo 2/3 del VHC que en aquellos con genotipo 1 del VHC. Para el genotipo 1 de la hepatitis C tratada con interferones pegilados combinados con ribavirina, se ha demostrado que los polimorfismos genéticos cerca del gen humano *IL28B*, que codifica el interferón lambda 3, están asociados con diferencias significativas en la respuesta al tratamiento.

## INMUNOGLOBULINAS ANTIVIRALES

Las inmunoglobulinas son adyuvantes útiles en el tratamiento de la enfermedad viral. Sin embargo, su utilidad es mayor como profilaxis contra la infección y la enfermedad en pacientes de alto riesgo, mientras que su utilidad es menos clara para el tratamiento de la enfermedad establecida. La **inmunoglobulina (humana) contra el virus de la varicela-zóster (VarizIG)** es muy útil en la profilaxis contra el VVZ en los niños de alto riesgo, sobre todo en lactantes y niños inmunodeprimidos (v. cap. 280). La **inmunoglobulina contra el citomegalovirus [CMV-IG]** es obligatoria para los niños con alto riesgo de sufrir una enfermedad por CMV, sobre todo en los pacientes receptores de trasplantes de órgano sólido y de células progenitoras hematopoyéticas. Podría ser útil para prevenir las lesiones de fetos infectados cuando se administra a pacientes embarazadas (v. cap. 282). El **palivizumab** es un anticuerpo monoclonal con actividad anti-VRS. Es eficaz para la prevención de enfermedades graves de las vías respiratorias bajas por VRS en lactantes prematuros de alto riesgo y ha sustituido a la **inmunoglobulina contra el virus respiratorio sincitial** (v. cap. 287). La inmunoglobulina contra la hepatitis B (HBIG) está indicada en los lactantes nacidos de madres con positividad para el antígeno de superficie de la hepatitis B (v. cap. 385).

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Capítulo 273

# Sarampión

Wilbert H. Mason y Hayley A. Gans

El sarampión es una enfermedad muy contagiosa, pero la transmisión endémica se ha interrumpido en Estados Unidos como resultado de la vacunación generalizada; sin embargo, la presencia de casos autóctonos o importados ha dado lugar en ocasiones a epidemias en este país en estadounidenses con vacunación nula o parcial, o en niños nacidos en otros países (niños adoptados, refugiados, turistas de regreso). En algunas áreas del mundo, el sarampión sigue siendo una amenaza grave para los niños (fig. 273.1).

### ETIOLOGÍA

El virus del sarampión es un virus de ARN monocatenario con cubierta lipídica, que pertenece a la familia Paramyxoviridae y al género *Morbillivirus*. Otros miembros de este género que afectan a diversos mamíferos son el virus de la peste bovina y el virus canino del moquillo, pero el ser humano es el único huésped del sarampión. De las seis proteínas estructurales fundamentales del virus del sarampión, las dos más relevantes en términos de inducción de inmunidad son la hemaglutinina (H) y la proteína de fusión (F). Los anticuerpos neutralizantes se dirigen contra la proteína H, y los anticuerpos contra la proteína F limitan la proliferación del virus durante la infección. Se han identificado pequeñas variaciones en la composición genética sin efectos sobre la inmunidad protectora, pero que sirven de marcadores moleculares para distinguir entre los tipos virales. Los genotipos relacionados se han agrupado en clados, y la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce la existencia de 8 clados (A-H) y 23 genotipos. Estos marcadores han sido útiles para evaluar la diseminación endémica y epidémica del sarampión.

### EPIDEMIOLOGÍA

La vacuna del sarampión ha cambiado drásticamente la epidemiología de la enfermedad. Antiguamente se distribuía por todo el mundo, pero la transmisión endémica se ha interrumpido en numerosos países en los que la cobertura de la vacuna es amplia. Desde un punto de vista histórico, en Estados Unidos el sarampión causaba una infección universal en la infancia, con una afectación del 90% de los niños antes de los 15 años. La morbilidad y mortalidad asociadas al sarampión disminuyeron antes de la introducción de la vacuna debido a las mejoras en la asistencia sanitaria y la nutrición. Sin embargo, la incidencia se redujo en gran medida tras la introducción de la vacuna en 1963. La tasa de ataque se redujo de 313 casos por 100.000 habitantes en 1956-1960 a 1,3 casos por 100.000 en 1982-1988.

En 1989-1991 se produjo un brote de sarampión autóctono en Estados Unidos, con más de 55.000 casos, 11.000 ingresos hospitalarios y 123 fallecidos, lo que demostró que la enfermedad aún no estaba controlada. La reaparición se atribuyó a un fallo de la vacuna en un pequeño número de niños en edad escolar y a una escasa cobertura en preescolares, así como a una disminución más rápida de los anticuerpos maternos en lactantes nacidos de madres que nunca habían sufrido infección por el sarampión del tipo salvaje. La aplicación de la vacunación con dos dosis y de estrategias de inmunización más intensivas dio lugar a la interrupción de la transmisión endémica, y en el 2000 el sarampión fue declarado eliminado de Estados Unidos. La tasa actual es de menos de 1 caso por 1.000.000 habitantes.

El sarampión sigue apareciendo como enfermedad importada en Estados Unidos; por tanto, es necesario mantener una inmunidad superior al 90% mediante la vacunación para evitar la aparición de brotes (v. fig. 273.1).

En 2014, Estados Unidos presentó un número récord de casos desde su eliminación en 2000, con 667 casos de sarampión notificados a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). Se comunicaron 23 brotes, frente a la media de 4 brotes anuales en el periodo 2001-2010. La mayoría de los casos se asociaron a importaciones de otros países (turistas de regreso, adoptados, refugiados), particularmente de Filipinas, con epidemias del año anterior asociadas a epidemias en la región europea de la OMS. Los casos de sarampión se limitan en gran medida a personas no vacunadas. Desde 2014, los casos siguen siendo

el resultado de las importaciones que causan brotes multiestatales, pero debido al aumento de la concienciación y a los esfuerzos de vacunación, los casos siguen siendo menos de 200 al año, con 86 casos notificados en 2016 y 120 en 2017.

Se requieren altos niveles de inmunidad contra el sarampión en una población de aproximadamente el 95% para interrumpir la diseminación endémica del sarampión. En Estados Unidos, esto puede lograrse mediante las actuales estrategias de inmunización de dos dosis cuando las tasas de cobertura son altas (cobertura con una dosis de más del 90% a los 12-15 meses y cobertura con dos dosis de más del 95% en los niños en edad escolar). Aunque la cobertura de la vacuna triple vírica (sarampión, parotiditis, rubéola) continúa siendo alta (90-91,5% en niños de 19-35 meses para 2000-2015), existen huecos con tasas de cobertura menores por el rechazo de algunas personas a vacunar a sus hijos. Esta variabilidad de la vacunación ha contribuido a la aparición en los últimos años de brotes en niños en edad escolar.

### TRANSMISIÓN

El virus del sarampión utiliza como puerta de entrada al organismo la vía respiratoria y las conjuntivas, tras el contacto con gotas grandes o pequeñas aerosolizadas en las que se encuentra suspendido. Los pacientes pueden transmitir la infección durante 3 días antes y hasta 4-6 días después del inicio del exantema. Alrededor del 90% de las personas expuestas y susceptibles desarrollan el sarampión. No es necesario el contacto cercano, dado que los virus pueden permanecer viables y suspendidos en el aire hasta 1 hora después de que el caso primario abandone la habitación. Se han descrito casos secundarios en aviones, consultas médicas y hospitales por diseminación de virus en aerosol.

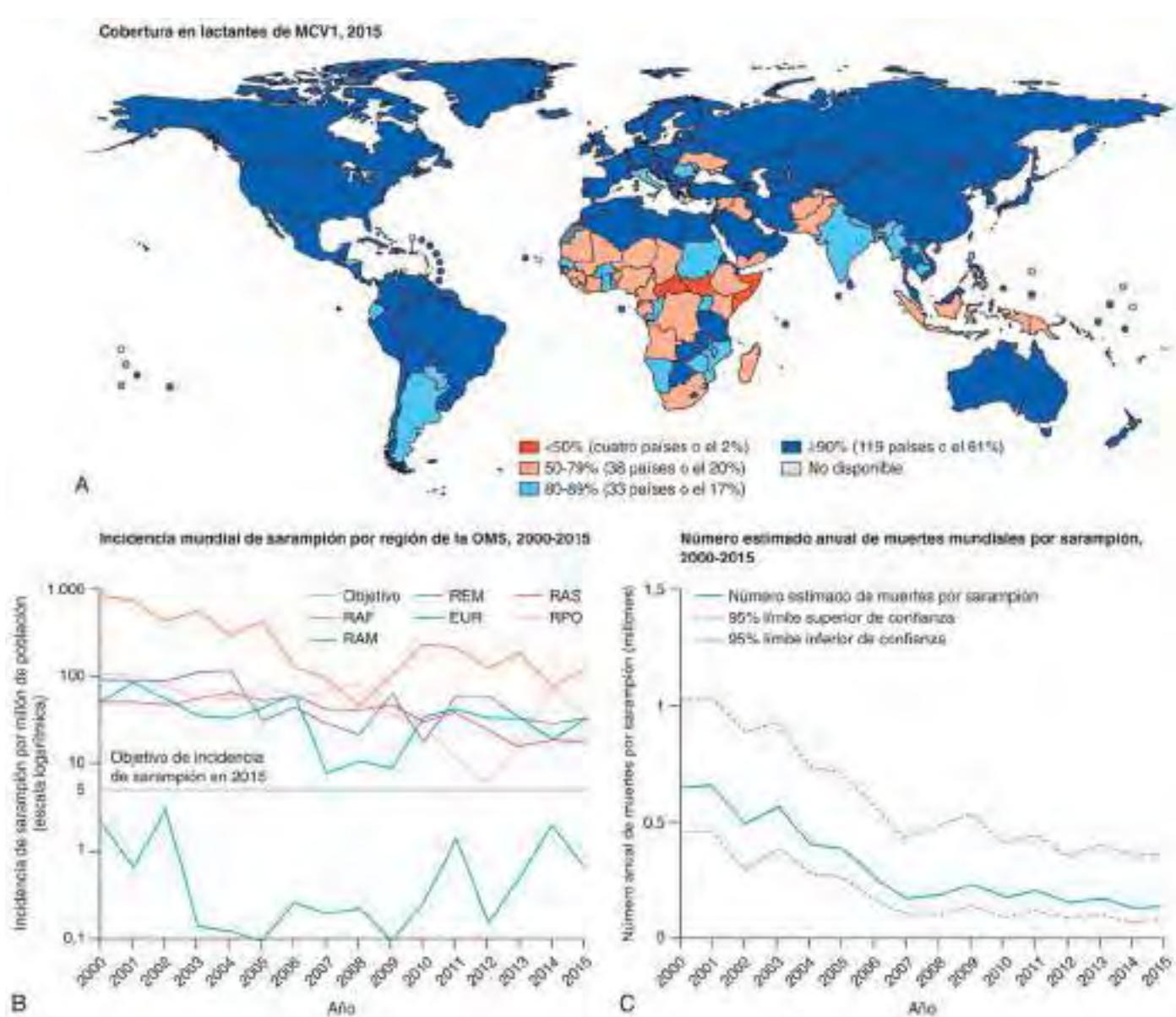
### ANATOMÍA PATOLÓGICA

La infección por sarampión provoca necrosis del epitelio respiratorio con infiltrado linfocítico asociado. El sarampión produce una vasculitis microvascular en la piel y en las mucosas orales. La histología del exantema revela edema intracelular y disqueratosis asociados a la formación de células gigantes sincitiales epidérmicas de hasta 26 núcleos. Se han identificado partículas virales en estas células gigantes. En el tejido linfo-reticular se observa una hiperplasia linfoides muy marcada. La fusión de las células infectadas da lugar a células gigantes multinucleadas (**células gigantes de Warthin-Finkeldey**) patognomónicas del sarampión. Estas células tienen hasta 100 núcleos, así como inclusiones intracitoplasmáticas e intranucleares.

### PATOGENIA

La infección del sarampión presenta cuatro fases: periodo de incubación, enfermedad prodrómica, fase exantemática y recuperación. Durante la incubación, el virus del sarampión migra a los ganglios linfáticos regionales. Posteriormente, se produce una viremia primaria que disemina el virus al sistema reticuloendotelial y, a continuación, una viremia secundaria que lo difunde por las superficies corporales. La enfermedad prodrómica se produce después de la viremia secundaria y se asocia a necrosis epitelial y a la formación de células gigantes en los tejidos. Las células de múltiples tejidos son destruidas por fusión de sus membranas plasmáticas y la replicación viral asociada, como ocurre por ejemplo en las células del sistema nervioso central (SNC). La liberación empieza en esta fase prodrómica. Con la aparición del exantema comienza la producción de anticuerpos, lo que limita la replicación viral e inicia la desaparición de los síntomas. El virus del sarampión también infecta a los linfocitos T CD4+, lo que suprime la respuesta inmunitaria Th1 y asocia una cierta inmunosupresión.

El virus del sarampión se adhiere a receptores de la superficie celular para infectar a las células del huésped. Los estudios en primates demuestran que las dianas iniciales del virus son los macrófagos alveolares, las células dendríticas y los linfocitos. El receptor celular parece ser la molécula activadora de la señalización de los linfocitos, o más correctamente CD150. Posteriormente se infectan las células epiteliales respiratorias, pero sin expresar CD150. El mecanismo de infección de los tejidos respiratorios consiste en la unión del receptor PVRL4 (Nectin4), que se expresa en las células de la tráquea, las mucosas orales, la nasofaringe y los pulmones. Estos dos receptores, CD150 y PVRL4 son responsables de la naturaleza linfo-trópica y epitelio-trópica de la infección por el virus del sarampión natural, y junto con los efectos inmunosupresores prolongados del sarampión, sugiere que es más característico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana que una enfermedad respiratoria.



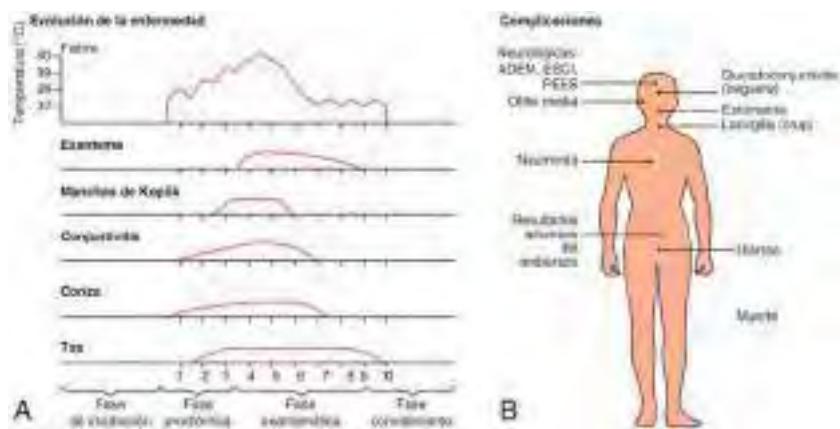
**Fig. 273.1** Progresos en el logro de los hitos mundiales en la cobertura de la vacuna contra el sarampión (A), la incidencia del sarampión (B) y la mortalidad por sarampión (C). A, Hito 1: aumentar la cobertura de rutina con la primera dosis de la vacuna contra el sarampión (MCV1) para niños de 1 año al 90% o más a nivel nacional y al 80% o más en cada distrito. Progreso: el número de países con una cobertura del 90% o más de MCV1 aumentó de 84 (44%) en 2000 a 119 (61%) en 2015. Entre los países con una cobertura nacional del 90% o más de MCV1, el porcentaje con una cobertura del 80% o más en cada distrito fue de solo el 39% de 119 países en 2015. B, Hito 2: reducir la incidencia mundial anual del sarampión a menos de 5 casos por millón de habitantes. Progreso: la incidencia mundial anual del sarampión se redujo en un 75% entre 2000 y 2015, pero solo la Región de las Américas alcanzó el hito de menos de 5 casos por millón de habitantes. C, Hito 3: reducir la mortalidad mundial por sarampión en un 95% con respecto a la estimación de 2000. Progreso: el número estimado de muertes anuales por sarampión en el mundo disminuyó en un 79% entre 2000 y 2015. RAF, Región de África; RAM, Región de las Américas; RMO, Región del Mediterráneo Oriental; EUR, Región de Europa; RAS, Región de Asia Sudoriental; RPO, Región del Pacífico Occidental. (De Moss WJ: Measles, Lancet 390:2490-2502, 2017, Fig. 2, con datos de Patel MK, Gacic-Dobo M, Strebel PM, et al: Progress toward regional measles elimination—worldwide, 2000-2015, MMWR Morb Mortal Wkly Rep 65:1228-1233, 2016.)

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El sarampión es una infección grave que se caracteriza por fiebre alta, enantema, tos, coriza, conjuntivitis y un exantema marcado (fig. 273.2). Despues de un periodo de incubación de 8-12 días, la fase prodrómica comienza con un cuadro de febrícula, seguido por la aparición de conjuntivitis con fotofobia, coriza, tos intensa y fiebre progresiva. El enantema (**manchas de Koplik**) es el signo patognomónico del sarampión y aparece 1-4 días antes del inicio del exantema (fig. 273.3). Debuta como unas lesiones rojizas individuales con unos puntos de color blanco azulado en el centro, en la cara interna de las mejillas, a la altura de los premolares. Pueden extenderse y afectar a los labios, el paladar duro y

las encías. También pueden aparecer en los pliegues conjuntivales y en la mucosa vaginal. Las manchas de Koplik se han descrito en el 50-70% de los casos de sarampión, pero es probable que aparezcan en la gran mayoría de ellos.

La intensidad de los síntomas aumenta durante 2-4 días hasta el primer día de exantema. Este comienza en la frente (alrededor de la línea de implantación del pelo), por detrás de las orejas y en la parte superior del cuello, en forma de una erupción maculopapulosa rojiza. A continuación, se disemina en sentido descendente hacia el torso y las extremidades, alcanzando las palmas y las plantas hasta en el 50% de los casos. El exantema suele confluir en la cara y la parte superior del tronco (fig. 273.4).



**Fig. 273.2** Evolución de la enfermedad del sarampión (A) y complicaciones (B). EMAD, encefalomielitis aguda desmielinizante; ESCI, encefalitis sarampionosa de cuerpos de inclusión; PEES, panencefalitis esclerosante subaguda. (Modificada de Moss WJ: Measles, Lancet 390:2490-2502, 2017, Fig. 4.)



**Fig. 273.3** Manchas de Koplik en la mucosa bucal durante el tercer día del exantema. (De los Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Public health image library, imagen n.º 4500. Disponible en: <http://phil.cdc.gov/phil/details.asp>.)



**Fig. 273.4** Niño con sarampión que presenta el patrón característico de exantema maculopapuloso en la cara y el cuerpo. (De Kremer JR, Muller CP: Measles in Europe—there is room for improvement, Lancet 373:356-358, 2009.)

Cuando aparece el exantema, los síntomas comienzan a remitir. Dicho exantema se desvanece en unos 7 días siguiendo la misma progresión de su inicio, dejando a menudo una fina descamación cutánea. De los síntomas principales del sarampión, la tos es el de mayor duración (a menudo hasta 10 días). En los casos más graves, puede existir una linfadenopatía generalizada, en la que los ganglios cervicales y occipitales son los más llamativos.

## INFECCIÓN MODIFICADA POR SARAPIÓN

Las personas con anticuerpos adquiridos de forma pasiva, como los lactantes o los receptores de hemoderivados, pueden presentar una forma subclínica de sarampión. El exantema puede ser inespecífico, de breve duración o, en pocas ocasiones, completamente inexistente. Asimismo, algunas personas que han sido vacunadas pueden desarrollar un exantema al exponerse al sarampión, pero presentar pocos síntomas adicionales. Las personas con sarampión modificado no se consideran altamente contagiosas.

## PRUEBAS DE LABORATORIO

El diagnóstico de sarampión se basa casi siempre en datos clínicos y epidemiológicos. El hemograma en la fase aguda suele mostrar leucopenia, con una linfopenia más intensa que la neutropenia. Sin embargo, se han descrito casos de neutropenia absoluta. En el sarampión no complicado por una infección bacteriana, la velocidad de sedimentación globular y la concentración de la proteína C reactiva son a menudo normales.

## DIAGNÓSTICO

En ausencia de un brote reconocido de sarampión, se suele recomendar la confirmación del diagnóstico clínico. Se debe obtener confirmación serológica mediante la identificación de anticuerpos plasmáticos de tipo inmuno-globulina M (IgM), que aparecen 1-2 días después del inicio del exantema y permanecen detectables alrededor de 1 mes. Si se recoge una muestra plasmática transcurridas menos de 72 horas tras el inicio del exantema y resulta negativa para los anticuerpos contra el sarampión, debe obtenerse otra muestra. La confirmación serológica también puede realizarse al demostrar que los niveles de anticuerpos tipo IgG se multiplican por cuatro en muestras tomadas 2-4 semanas después. El aislamiento del virus a partir de la sangre, de la orina o de secreciones respiratorias puede llevarse a cabo

mediante cultivo en los CDC o en laboratorios locales o estatales. Se puede realizar también la detección molecular mediante la reacción en cadena de la polimerasa, pero esta es una herramienta que solamente está disponible a través de algunos departamentos sanitarios locales y estatales y a través de los CDC.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Es poco probable que el sarampión típico se confunda con otra enfermedad, sobre todo si se observan manchas de Koplik. El sarampión avanzado o las infecciones modificadas o atípicas sí pueden confundirse con otras enfermedades e infecciones exantemáticas mediadas por mecanismos inmunitarios como la rubéola, los adenovirus, los enterovirus y el virus de Epstein-Barr. El exantema súbito (en lactantes) y el eritema infeccioso (en niños mayores) también pueden confundirse con el sarampión. *Mycoplasma pneumoniae* y los estreptococos del grupo A también pueden producir exantemas similares al sarampión. El síndrome de Kawasaki puede presentar muchos signos comunes con el sarampión, pero carece de las lesiones intraorales (manchas de Koplik) y de la tos intensa prodromática. Además, suele haber neutrofilia y elevación de los reactantes de fase aguda. Asimismo, la trombocitosis característica del síndrome de Kawasaki está ausente en el sarampión (v. cap. 191). Las erupciones medicamentosas también pueden confundirse con el sarampión.

### COMPLICACIONES

Las complicaciones del sarampión se deben en gran medida a los efectos patogénicos del virus sobre el aparato respiratorio y el sistema inmunitario (tabla 273.1, fig. 273.2). Hay varios factores que pueden aumentar la probabilidad de su aparición. La morbilidad y mortalidad del sarampión son máximas en los menores de 5 años (sobre todo en los menores de 1 año) y en los mayores de 20 años. En los países en vías de desarrollo, las mayores tasas de mortalidad se han asociado con el hacinamiento, lo que puede atribuirse a que las dosis del inóculo son mayores tras la exposición doméstica. La malnutrición infantil grave deriva además en una respuesta inmunitaria subóptima y una mayor morbimortalidad de la infección. Se ha demostrado que una baja concentración plasmática de retinol en los niños con sarampión se asocia a una mayor morbimortalidad en los países en vías de desarrollo y en Estados Unidos. La infección por sarampión reduce la concentración plasmática de retinol, lo que se asocia a una morbimortalidad mayor en los países en vías de desarrollo y en Estados Unidos. Los casos subclínicos de hiporretinolemia pueden volverse sintomáticos durante el sarampión. La infección por sarampión en pacientes inmunodeprimidos se asocia a una mayor morbimortalidad. El 58% de los pacientes con neoplasias malignas infectados por el sarampión presenta neumonitis y el 20% encefalitis.

La neumonía es la causa más frecuente de fallecimiento por sarampión. Puede aparecer como una **neumonía de células gigantes**, provocada directamente por la infección vírica o por una sobreinfección bacteriana. Los patógenos bacterianos más frecuentes son *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus*. Después de una neumonía grave por sarampión, el fallecimiento suele producirse por el desarrollo de bronquiolitis obliterante.

El crup (laringotraqueítis), la traqueítis y la bronquiolitis son complicaciones frecuentes en lactantes y niños pequeños con sarampión. La gravedad clínica de estas complicaciones suele requerir intubación y ventilación mecánica hasta que se resuelve la infección.

La otitis media aguda es la complicación más frecuente del sarampión. Su incidencia fue especialmente elevada durante la epidemia de finales de la década de 1980 y principios de la de 1990, debido a la relativamente corta edad de los niños afectados. Otras complicaciones posibles son la sinusitis y la mastoiditis. En ocasiones se observa una traqueítis viral o bacteriana potencialmente mortal. También se han descrito casos de absceso retrofaríngeo.

Se sabe que la infección por sarampión suprime la respuesta de las pruebas cutáneas al antígeno purificado de tuberculina. A su vez, puede haber una mayor tasa de activación de tuberculosis pulmonar en las personas infectadas por *Mycobacterium tuberculosis* y expuestas al virus.

La diarrea y los vómitos son síntomas frecuentes en el sarampión agudo. En el epitelio del aparato digestivo se observa la formación difusa de células gigantes. La deshidratación es habitual, sobre todo en lactantes y niños pequeños. Pueden producirse casos de apendicitis o de dolor abdominal debido a obstrucción de la luz apendicular por una hiperplasia linfoide.

En menos del 3% de los niños con sarampión se producen convulsiones febriles. La encefalitis postsarampión ha sido durante mucho tiempo una complicación asociada a esta infección, a menudo con una evolución desfavorable. Se han descrito tasas de 1-3 encefalitis por cada 1.000 casos de sarampión, con cifras más elevadas entre los adolescentes y adultos que en niños preescolares o en edad escolar. Este proceso está causado por un mecanismo inmunológico postinfeccioso más que por un efecto directo del virus. La clínica comienza durante la fase de exantema, con crisis comiciales (56%), letargo (46%), coma (28%) e irritabilidad (26%). En el líquido cefalorraquídeo se observa pleocitosis linfocítica en el 85% de los casos y una elevación de la concentración de proteínas. La mortalidad de la encefalitis por sarampión es de alrededor del 15%. En otro 20-40% de los pacientes se producen secuelas a largo plazo, como deterioro cognitivo, discapacidades motoras e hipoacusia.

La encefalitis por sarampión en los pacientes inmunodeprimidos se debe a la lesión cerebral directa por el virus. La encefalitis subaguda por sarampión aparece 1-10 meses después del sarampión en los pacientes inmunodeprimidos, sobre todo en los que tienen SIDA, neoplasias malignas linforreticulares e inmunodepresión. Los signos y síntomas consisten en crisis comiciales, mioclonías, estupor y coma. Además de las inclusiones intracelulares, en el tejido cerebral se observan abundantes nucleocápsides y antígenos virales. Casi siempre se produce una enfermedad progresiva que culmina en el fallecimiento.

Una forma grave del sarampión y excepcional en la actualidad es el **«sarampión negro» o hemorrágico**. Se presentaba con una erupción cutánea hemorrágica y solía ser mortal. La queratitis, que aparece como múltiples focos epiteliales punteados, se resuelve al recuperarse de la infección. En ocasiones se produce trombocitopenia después del sarampión.

La miocarditis es una complicación infrecuente. Se han descrito también diversas infecciones bacterianas (bacteriemia, celulitis) y síndrome de shock tóxico. El sarampión durante el embarazo se ha asociado a una morbilidad materna elevada, abortos y mortinatos, así como a malformaciones congénitas en un 3% de los lactantes nacidos vivos.

### Panencefalitis esclerosante subaguda

La panencefalitis esclerosante subaguda (PEES) es una complicación crónica del sarampión. Aparece de forma diferida y presenta una evolución casi siempre mortal. Parece deberse a una infección persistente por un virus del

**Tabla 273.1** Complicaciones de los casos de sarampión en función de la edad, Estados Unidos, 1987-2000

COMPLICACIÓN	GLOBAL (67.032 CASOS CON INFORMACIÓN DE LA EDAD)	N.º (%) DE PERSONAS CON COMPLICACIÓN POR GRUPO DE EDAD				
		<5 años (N = 28.730)	5-9 años (N = 6.492)	10-19 años (N = 18.580)	20-29 años (N = 9.161)	>30 años (N = 4.069)
Cualquiera	19.480 (29,1)	11.883 (41,4)	1.173 (18,1)	2.369 (12,8)	2.656 (29)	1.399 (34,4)
Fallecimiento	177 (0,3)	97 (0,3)	9 (0,1)	18 (0,1)	26 (0,3)	27 (0,7)
Diarrea	5.482 (8,2)	3.294 (11,5)	408 (6,3)	627 (3,4)	767 (8,4)	386 (9,5)
Encefalitis	97 (0,1)	43 (0,2)	9 (0,1)	13 (0,1)	21 (0,2)	11 (0,3)
Hospitalización	12.876 (19,2)	7.470 (26)	612 (9,4)	1.612 (8,7)	2.075 (22,7)	1.107 (27,2)
Otitis media	4.879 (7,3)	4.009 (14)	305 (4,7)	338 (1,8)	157 (1,7)	70 (1,7)
Neumonía	3.959 (5,9)	2.480 (8,6)	183 (2,8)	363 (2)	554 (6,1)	379 (9,3)

De Perry RT, Halsey NA: The clinical significance of measles: a review, *Clin Infect Dis* 189(Suppl 1):S4-S16, 2004.

sarampión modificado, de tal modo que es capaz de permanecer durante años en el interior de las células del SNC. Pasados 7-10 años, el virus recupera su virulencia y ataca aquellas células del SNC en las que se encontraba protegido. Esta «infección vírica lenta» genera inflamación y muerte celular, con una evolución inexorable a la neurodegeneración.

La PEES es una enfermedad infrecuente y suele seguir la prevalencia del sarampión en la población. La incidencia en Estados Unidos en 1960 fue de 0,61 casos por millón de personas menores de 20 años. En 1980, la tasa había disminuido a 0,06 casos por millón. Entre 1956 y 1982 se notificaron un total de 634 casos al registro nacional estadounidense de PEES. Despues de 1982 se notificaron solo unos 5 casos anuales en Estados Unidos y solo 2-3 casos anuales a principios de la década de 1990. Sin embargo, entre 1995 y 2000, los casos notificados en dicho país aumentaron, y en 2000 se comunicaron 13 casos, de los que 9 correspondieron a personas nacidas en otros países. Esta «reaparición» puede deberse a un aumento de la incidencia del sarampión entre 1989 y 1991. A pesar de que la edad de inicio oscila de menos de 1 año a menos de 30 años, la enfermedad afecta sobre todo a niños y adolescentes. El sarampión a una edad temprana favorece el desarrollo de PEES: el 50% de los pacientes con PEES tuvo el sarampión antes de los 2 años, y el 75%, antes de los 4 años. Los varones se ven afectados con el doble de frecuencia que las mujeres, y parece haber más casos en las poblaciones rurales que en las urbanas. Varias observaciones recientes indican una mayor prevalencia en niños de origen hispano.

La patogenia de la PEES sigue sin dilucidarse. Parece deberse a la interacción de una forma viral imperfecta con un sistema inmunitario alterado o inmaduro. El virus aislado del tejido cerebral de pacientes con PEES carece de una de las seis proteínas estructurales: la proteína de matriz o M. Esta proteína es responsable del ensamblaje, la orientación y la alineación del virus en preparación para la gemación durante la replicación viral. Los virus inmaduros pueden ser capaces de residir y posiblemente de propagarse en las neuronas durante períodos prolongados. El hecho de que la mayoría de los pacientes con PEES se expusiera a una edad temprana sugiere que la inmadurez inmunitaria interviene en la patogenia.

Las manifestaciones clínicas de la PEES comienzan de forma insidiosa 7-13 años después de la primoinfección. Se producen cambios sutiles de conducta o del rendimiento escolar, con irritabilidad, disminución del periodo de atención o episodios de ira. Esta fase inicial (**estadio I**) puede no objetivarse debido a la brevedad o levedad de los síntomas. No hay fiebre, cefalea ni otros síntomas de encefalitis. El **estadio II** se caracteriza por la presencia de mioclonías masivas coincidiendo con la extensión de la inflamación a estructuras cerebrales más profundas, como los ganglios basales. Aparecen movimientos involuntarios y espasmos mioclónicos repetitivos en grupos musculares individuales que evolucionan a espasmos masivos y contracciones que afectan tanto a los músculos axiales como a las extremidades. La conciencia se mantiene. En el **estadio III**, los movimientos involuntarios desaparecen y son sustituidos por coreoatetosis, inmovilidad, distonía y rigidez en tubo de plomo por la destrucción de los centros más profundos en los ganglios basales. El nivel de conciencia se deteriora y aparecen demencia, estupor y coma. El **estadio IV** se caracteriza por la pérdida de función de las regiones vitales que dirigen la respiración, la frecuencia cardíaca y la presión arterial, y poco después se produce el fallecimiento. Las distintas fases clínicas descritas pueden seguir patrones evolutivos diferentes: agudo, subagudo o crónico progresivo.

El diagnóstico de PEES puede establecerse mediante la documentación de una evolución clínica compatible asociada a la presencia de al menos uno de los siguientes datos: 1) detección de anticuerpos contra el sarampión en el LCR, 2) signos electroencefalográficos característicos o 3) signos histológicos típicos y/o aislamiento del virus o del antígeno viral en el tejido cerebral obtenido por biopsia o en la autopsia.

El análisis del LCR muestra una concentración normal de células, pero un aumento de los títulos de anticuerpos IgG e IgM en diluciones mayores de 1:8. Los patrones electroencefalográficos son normales en el estadio I, pero en la fase mioclónica se observan episodios de supresión-ráfaga que son característicos, pero no patognomónicos, de PEES. La biopsia cerebral ya no está indicada de rutina para el diagnóstico de la PEES.

El tratamiento de la PEES es fundamentalmente de soporte y es similar al que se aplica en otras enfermedades neurodegenerativas. En ensayos clínicos de isoprinosina, con o sin interferón, se sugieren beneficios significativos (tasa de remisión del 30-34%), comparado con los pacientes sin tratamiento (5-10% de remisiones espontáneas).

Se sabe que la carbamacepina mejora notablemente el control de las sacudidas mioclónicas en las primeras etapas de la enfermedad.

Casi todos los pacientes acaban falleciendo por la PEES. La mayoría fallece en 1-3 años tras el inicio de la infección o de la pérdida de mecanismos de control autónomo. La prevención de la PEES depende de la profilaxis de la primoinfección por sarampión mediante la vacunación. La PEES se ha descrito en pacientes sin antecedentes de infección por sarampión y solo expuestos al virus de la vacuna. Sin embargo, en el tejido cerebral de alguno de estos pacientes se encontró el virus salvaje, lo que sugiere un cuadro subclínico previo de sarampión.

## TRATAMIENTO

El tratamiento del sarampión consiste en medidas sintomáticas, ya que no existen tratamientos antivirales específicos aprobados para tratar el sarampión. Mantener la hidratación, la oxigenación y el bienestar general son los objetivos terapéuticos. Los antitérmicos son beneficiosos para lograr la comodidad del paciente y el control de la fiebre. En los pacientes con afectación del aparato respiratorio, la humidificación de las vías respiratorias y la administración de oxígeno adicional pueden ser de utilidad. La insuficiencia respiratoria debida a laringotraqueítis o a neumonía puede requerir soporte ventilatorio. La rehidratación oral es eficaz en la mayoría de los casos, pero la deshidratación grave puede precisar un tratamiento intravenoso. El uso profiláctico de antibióticos no está indicado.

La infección por sarampión en pacientes inmunodeprimidos tiene una elevada mortalidad. La ribavirina es activa *in vitro* contra el virus del sarampión y se han descrito casos de tratamiento con ella, con o sin gammaglobulina, que sugieren cierto beneficio en pacientes individuales. Sin embargo, no se han realizado ensayos clínicos controlados y la ribavirina no está autorizada en Estados Unidos para el tratamiento del sarampión.

## Vitamina A

Se sabe desde hace tiempo que la hipovitaminosis A en los niños de países en vías de desarrollo se asocia a una mayor mortalidad por ciertas enfermedades infecciosas, incluido el sarampión. En Estados Unidos, varios estudios realizados a principios de la década de 1990 documentaron que el 22-72% de los niños con sarampión presentaban unos niveles bajos de retinol. Además, en un estudio se demostró una correlación inversa entre la concentración de retinol y la gravedad de la enfermedad. Varios ensayos clínicos aleatorizados y controlados sobre el tratamiento con vitamina A en países en vías de desarrollo y Estados Unidos han demostrado una menor morbilidad por sarampión. El tratamiento con vitamina A está indicado en todos los pacientes con sarampión. Debería administrarse una vez al día durante 2 días a dosis de 200.000 UI en niños de 1 año o más, 100.000 UI en lactantes desde los 6 a los 11 meses y 50.000 UI en lactantes menores de 6 meses.

En niños con signos o síntomas de hipovitaminosis A se recomienda administrar una tercera dosis apropiada para la edad entre 2 y 4 semanas después de la segunda dosis.

## PRONÓSTICO

A principios del siglo XX se producían 2.000-10.000 fallecimientos por sarampión; es decir, alrededor de 10 muertes por cada 1.000 casos de la enfermedad. Gracias a las mejoras en asistencia sanitaria y en los tratamientos antimicrobianos, a la mejor nutrición y al menor hacinamiento, la proporción entre fallecimientos y casos disminuyó a 1 de cada 1.000 casos. Entre 1982 y 2002, los CDC estimaron que se produjeron 259 fallecimientos por sarampión en Estados Unidos, con una proporción entre fallecimientos y casos de 2,5-2,8 de cada 1.000 casos de sarampión. La neumonía y la encefalitis fueron las complicaciones más frecuentes en los casos mortales. En el 14-16% de los casos mortales se detectó una inmunodeficiencia. En 2011, de los 222 casos declarados en Estados Unidos, 70 (32%) quedaron ingresados, incluyendo a 17 (24%) con diarrea, 15 (21%) con deshidratación y 12 (17%) con neumonía. No se mencionaron casos de encefalitis ni mortales. En el primer semestre de 2015, de los 159 casos notificados, 22 (14%) fueron hospitalizados, con 5 casos de neumonía y ninguna muerte.

## PREVENCIÓN

Los pacientes liberan el virus desde 7 días tras la exposición hasta 4-6 días después del inicio del exantema. La exposición de personas susceptibles al sarampión debería evitarse durante este periodo. En el ámbito hospitalario se deben tomar las precauciones estándar y para patógenos transmitidos por el aire. Los pacientes inmunodeprimidos con sarampión liberan el virus durante todo el periodo de la enfermedad y deben ser aislados todo ese tiempo.

## Vacuna

La vacunación contra el sarampión es la estrategia de prevención más eficaz y segura. La vacuna contra el sarampión está disponible en Estados Unidos

como vacuna combinada con las vacunas de la parotiditis y la rubéola (SPR), y esta última es la que suele recomendarse en la mayoría de las circunstancias (**tabla 273.2**). Después de la reaparición del sarampión en 1989-1991, se añadió una segunda dosis de vacuna de sarampión al calendario vacunal. Las recomendaciones actuales consisten en una primera dosis a los 12-15 meses, seguida de una segunda a los 4-6 años. Sin embargo, la segunda dosis puede administrarse en cualquier momento después de 30 días de haber recibido la primera dosis, y el calendario actual es un calendario de conveniencia. La seroconversión es ligeramente menor en los niños que reciben la primera dosis antes o a los 12 meses de edad (87% a los 9 meses, 95% a los 12 meses y 98% a los 15 meses), debido a la persistencia de anticuerpos maternos. Sin embargo, se trata de una situación en evolución, en la que los niños de apenas 6 meses de edad no están protegidos de los anticuerpos maternos y son susceptibles de contraer la infección por sarampión. En los niños que no hayan recibido dos dosis a los 11-12 años, debería administrarse una segunda dosis. Los lactantes que reciben una dosis antes de los 12 meses de vida deberían recibir dos dosis adicionales a los 12-15 meses y a los 4-6 años. A los niños que viajan se les debe ofrecer la vacuna primaria contra el sarampión a partir de los 6 meses o una segunda dosis, incluso si son menores de 4 años.

Los efectos secundarios de la vacuna SPR consisten en fiebre (por lo general, 6-12 días después de la vacunación), exantema en alrededor del 5% de los casos y, en pocas ocasiones, una trombocitopenia transitoria. Los niños propensos a presentar convulsiones febriles pueden tener una crisis después de la vacunación, por lo que los riesgos y beneficios deberían ser consensuados con los progenitores. No se ha demostrado una asociación causal entre la vacuna SPR ni sus constituyentes y la encefalopatía o el autismo.

Una revisión de los efectos de la vacunación contra el sarampión sobre la epidemiología de la PEES ha demostrado que dicha vacunación protege frente a la PEES y no acelera su evolución ni desencadena la enfermedad en los pacientes que ya están infectados con el virus.

La inmunoglobulina adquirida de forma pasiva puede inhibir la respuesta inmunitaria contra la vacuna viva atenuada del sarampión. Su administración debería diferirse un tiempo variable en función de la dosis de inmunoglobulina administrada (**tabla 273.3**).

Las vacunas vivas atenuadas no deberían administrarse a mujeres embarazadas ni a pacientes immunodeficientes ni inmunosuprimidos. Sin embargo, los pacientes con VIH que no tengan una inmunodepresión grave deberían inmunizarse. Dado que el virus del sarampión puede suprimir la respuesta cutánea frente al antígeno de la tuberculosis, las pruebas cutáneas de esta enfermedad deberían realizarse antes o al mismo tiempo que la administración de la vacuna. Las personas infectadas por *M. tuberculosis* deben recibir un tratamiento adecuado en el momento de administrar la vacuna del sarampión.

### Profilaxis postexposición

Las personas susceptibles expuestas al sarampión pueden protegerse de la infección mediante la administración de la vacuna o por inmunización con la Ig. La vacuna es eficaz para prevenir o modificar el sarampión si se administra en las primeras 72 horas tras la exposición. La Ig puede administrarse hasta 6 días tras la exposición para evitar o modificar la infección. Los niños inmunocompetentes deberían recibir 0,5 ml/kg (la dosis máxima en ambos casos es de 15 ml/kg) intramuscular, y los que estén gravemente inmunodeprimidos y en embarazadas sin pruebas de inmunidad frente al

**Tabla 273.2** Recomendaciones para la inmunización contra el sarampión\*

CATEGORÍA	RECOMENDACIONES
Niños no inmunizados, sin antecedentes de sarampión (12-15 meses de edad)	Se recomienda la vacuna SPR o SPRV a los 12-15 meses de edad; la segunda dosis se recomienda al menos 28 días después de haber recibido la primera dosis (o 90 días para la SPRV), normalmente administrada a los 4-6 años de edad
Niños de 6-11 meses en situaciones epidémicas o antes de un viaje internacional	Inmunización con SPR, pero esta dosis no se considera válida y se necesita administrar dos dosis válidas al cumplir el primer año de vida o después. La primera dosis válida debería administrarse a los 12-15 meses de edad. La segunda dosis se recomienda al menos 28 días más tarde y normalmente se administra a los 4-6 años de edad. La SPRV no debe administrarse a niños <12 meses
Niños de guarderías, en la escuela elemental, primaria o secundaria que hayan recibido una dosis de vacuna del sarampión a los 12 meses de edad o más	Administrar la segunda dosis
Estudiantes universitarios y de otras escuelas universitarias que hayan recibido una dosis de vacuna contra el sarampión a los 12 meses de edad o después	Administrar la segunda dosis
Antecedentes de inmunización antes de cumplir 1 año	La dosis no se considera válida; debe vacunarse (dos dosis)
Antecedentes de haber recibido la vacuna del virus inactivado del sarampión o un tipo desconocido de vacuna en 1963-1967	La dosis no se considera válida; debe vacunarse (dos dosis)
Administración posterior de una vacuna atenuada o de tipo desconocido junto con Ig	La dosis no se considera válida; debe vacunarse (dos dosis)
Alergia al huevo	Inmunización; no es probable que aparezcan reacciones
Alergia no anafiláctica a la neomicina	Inmunización; no es probable que aparezcan reacciones
Hipersensibilidad grave (anafilaxia) a la neomicina o la gelatina	Evitar la inmunización
Tuberculosis	Inmunización; si un paciente tiene una tuberculosis no tratada, comenzar el tratamiento antituberculoso antes de la inmunización
Exposición al sarampión	Inmunización y/o administración de Ig, según las circunstancias
Pacientes infectados por el VIH	Inmunización (dos dosis) a menos que exista una inmunodepresión grave; la administración de Ig si hubo exposición a sarampión se basa en el grado de inmunosupresión y los antecedentes de vacunación frente al sarampión
Antecedentes familiares o personales de crisis comiciales	Inmunización; avisar a los progenitores del ligero aumento del riesgo comicial
Paciente receptor de inmunoglobulinas o de sangre	Inmunización tras el intervalo apropiado

Ig, inmunoglobulina; SPR, vacuna contra el sarampión, parotiditis y rubéola; SPRV, vacuna contra el sarampión, parotiditis, rubéola y varicela.

De la American Academy of Pediatrics: Measles. En Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, editors: Red book: 2018 report of the committee on infectious diseases, ed 31, Itasca, IL, 2018, American Academy of Pediatrics, Table 3.39, p. 543.

**Tabla 273.3** Intervalos sugeridos entre la administración de la inmunoglobulina y la inmunización contra el sarampión\*

INDICACIÓN DE LA INMUNOGLOBULINA	Vía	DOSIS		
		Unidades (U) o mililitros (ml)	mg IgG/kg	Intervalo (meses)†
Tétanos (como Ig antitetánica)	i.m.	250 U	10	3
Profilaxis contra la hepatitis A (como Ig): Profilaxis de contacto	i.m.	0,02 ml/kg	3,3	3
Viaje internacional	i.m.	0,06 ml/kg	10	3
Profilaxis contra la hepatitis B (como IgHB)	i.m.	0,06 ml/kg	10	3
Profilaxis contra la rabia (como IgR)	i.m.	20 UI/kg	22	4
Profilaxis contra la varicela (como IgVariz)	i.m.	125 U/10 kg (máx. 625 U)	20-40	5
Profilaxis contra el sarampión (como Ig): Estándar	i.m.	0,5 ml/kg	80	6
Huésped inmunodeprimido	i.v.		400 mg/kg	8
Profilaxis contra el VSR (anticuerpo monoclonal palivizumab)‡	i.m.	—	15 mg/kg (monoclonal)	Ninguno
Inmunoglobulina contra citomegalovirus	i.v.	3 ml/kg	150	6
Transfusión de sangre: Eritrocitos lavados	i.v.	10 ml/kg	Inapreciable	0
Eritrocitos, con adición de adenina-suero salino	i.v.	10 ml/kg	10	3
Concentrados de eritrocitos	i.v.	10 ml/kg	20-60	6
Sangre completa	i.v.	10 ml/kg	80-100	6
Plasma o derivados de plaquetas	i.v.	10 ml/kg	160	7
Sustitución (o tratamiento) de inmunodeficiencias (como IgIV)	i.v.	—	300-400	8
PTI (como IgIV)	i.v.	—	400	8
PTI	i.v.	—	1.000	10
PTI o enfermedad de Kawasaki	i.v.	—	1.600-2.000	11

\*Inmunización en forma de vacuna contra sarampión-parotiditis-rubéola (SPR), sarampión-parotiditis-rubéola-varicela (SPRV), o monovalente contra el sarampión.

†Estos intervalos deberían proporcionar un tiempo suficiente para que disminuyeran los anticuerpos pasivos en todos los niños y después para que se produzca una respuesta adecuada a la vacuna del sarampión. Los médicos no deberían asumir que los niños tienen una protección completa contra el sarampión durante estos intervalos. Puede que esté indicado administrar dosis adicionales de Ig o de vacuna contra el sarampión después de la exposición a este (v. texto).

‡Los anticuerpos monoclonales, como el palivizumab, no interfieren en la respuesta inmune a las vacunas.

Ig, inmunoglobulina; IgG, inmunoglobulina G; IgIV, inmunoglobulina intravenosa; PTI, púrpura trombocitopénica inmunitaria (antes denominada «idiopática»). De la American Academy of Pediatrics: Red book: 2015 report of the committee on infectious disease, ed 30, Elk Grove Village, IL, 2015, American Academy of Pediatrics, Table 1.10, p. 39.

sarampión, se recomienda Ig intravenosa a 400 mg. La Ig está indicada para los contactos domésticos de los pacientes con sarampión que son susceptibles de contagio, sobre todo para los lactantes menores de 6 meses de edad, las mujeres embarazadas y las personas inmunodeprimidas.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## Capítulo 274

# Rubéola

Wilbert H. Mason y Hayley A. Gans

La rubéola es una enfermedad leve, con frecuencia exantemática, que afecta a lactantes y niños. Suele ser más grave y asociarse a más complicaciones en adultos. Su aspecto clínico más relevante es la infección transplacentaria y la afectación fetal que forma parte del **síndrome de rubéola congénita (SRC)**.

### ETIOLOGÍA

El virus de la rubéola pertenece a la familia Togaviridae y es la única especie del género *Rubivirus*. Se trata de un virus de ARN monocatenario dotado

de una cubierta lipídica y de tres proteínas estructurales (una proteína de la nucleocápside asociada al núcleo y dos glucoproteínas, E1 y E2, asociadas con la cubierta). El virus es termosensible a la luz ultravioleta y a los valores extremos de pH, pero es relativamente estable a temperaturas frías. El ser humano es el único huésped conocido.

### EPIDEMIOLOGÍA

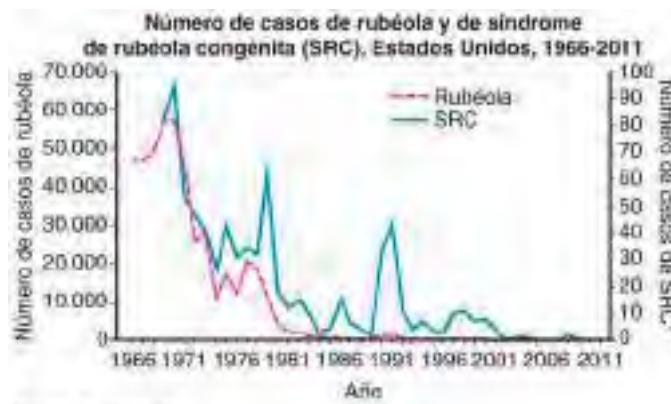
En la era prevacunal, la rubéola se presentaba en epidemias graves cada 6-9 años con picos menores intercalados cada 3-4 años, y era más habitual en los niños de edad preescolar y escolar. Durante la epidemia de rubéola de 1964-1965 se produjeron unos 12,5 millones de casos asociados a 2.000 casos de encefalitis, más de 13.000 abortos o muertes perinatales, y 20.000 casos de SRC. Después de la introducción de la vacuna en 1969, la incidencia disminuyó un 78% y el número de casos de SRC descendió un 69% en 1976 (*fig. 274.1*). Una reducción adicional en los casos de rubéola y de SRC se produjo cuando se añadieron ciertas poblaciones de riesgo a las poblaciones en las que estaba indicada la vacunación, como los adolescentes y los estudiantes universitarios. Después de varios años de disminución de su incidencia, durante 1989-1991 se produjo una reaparición de la rubéola y del SRC asociada a una epidemia de sarampión durante dicho periodo (v. *fig. 274.1*). Por consiguiente, se aplicó una recomendación de dos dosis de vacuna de rubéola, con lo que la incidencia de la enfermedad disminuyó de 0,45 por cada 100.000 en 1990 a 0,1 por cada 100.000 en 1999, con una reducción correspondiente del SRC, con una media de 6 casos anuales de lactantes con SRC notificados de 1992 a 2004. Las madres de estos lactantes solían ser jóvenes, de origen hispano o nacidas fuera de Estados Unidos. El número de casos notificados de

rubéola continuó disminuyendo desde la década de 1990 y a principios de este siglo.

La propagación endémica de la rubéola fue declarada como eliminada en Estados Unidos en 2004 y entre los nativos estadounidenses en 2015. Sin embargo, siguen importándose casos de rubéola a Estados Unidos desde países en los que continúa siendo endémica, con más de 100.000 casos de SRC al año en todo el mundo. En el periodo 2004-2016 hubo 101 casos de rubéola y 11 casos de SRC en Estados Unidos, y todos fueron importados desde focos desconocidos. Tres de los casos de SRC se adquirieron en África. En todo el mundo en 2016 se declararon 22.106 casos de rubéola y 358 casos de SRC, confirmando que no se ha logrado erradicar la rubéola a nivel internacional y justificando la vigilancia y el mantenimiento continuos de cifras altas de inmunidad en Estados Unidos.

### ANATOMÍA PATOLÓGICA

Se dispone de poca información sobre los signos anatómopatológicos de la rubéola posnatal. Los pocos estudios realizados con material de biopsia o autopsia procedente de casos de rubéola muestran signos inespecíficos de inflamación linforreticular y de una infiltración mononuclear perivasculares y meníngea. Los signos anatómopatológicos del SRC suelen ser graves y pueden afectar a todos los órganos (tabla 274.1).



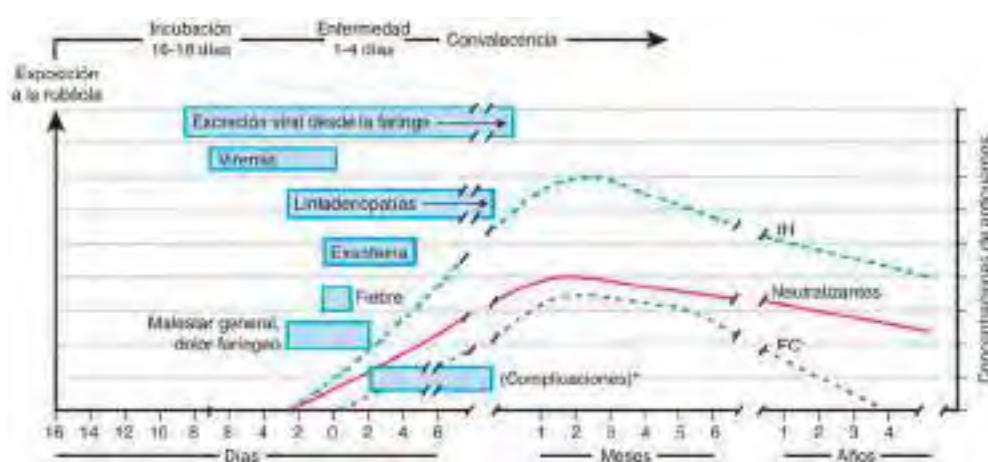
\*Por año de nacimiento.

**Fig. 274.1** Número de casos confirmados de rubéola y de síndrome de rubéola congénita en Estados Unidos entre 1966-2011. Los datos proporcionados sobre la rubéola y el síndrome de rubéola congénito fueron declarados voluntariamente a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades por parte de los departamentos de salud estatales. (De McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, et al: Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: MMWR Recomm Rep 62[RR-04]:1-34, 2013.)

### PATOGENIA

Los mecanismos virales que causan la lesión y muerte celular en la rubéola no se conocen por completo, ni en la forma posnatal ni en la congénita. Después de la infección, el virus se replica en el epitelio respiratorio y después se disemina a los ganglios linfáticos regionales (fig. 274.2). A continuación se produce una viremia, que es más intensa a los 10-17 días de la infección. Alrededor de 10 días tras la infección comienza la liberación del virus a partir de la nasofaringe, que puede detectarse hasta 2 semanas después del inicio

SISTEMA	HALLAZGOS PATOLÓGICOS
Cardiovascular	Permeabilidad del conducto arterioso Estenosis de la arteria pulmonar Comunicación interventricular Miocarditis
Sistema nervioso central	Meningitis crónica Necrosis parenquimatosa Vasculitis con calcificación
Ojo	Microftalmia Cataratas Iridociclitis Necrosis del cuerpo ciliar Glaucoma Retinopatía
Oídos	Hemorragia coclear Necrosis endotelial
Pulmón	Neumonitis intersticial mononuclear crónica
Hígado	Transformación hepática de células gigantes Fibrosis Desorganización lobular Estasis biliar
Riñón	Nefritis intersticial
Glándula suprarrenal	Citomegalia cortical
Hueso	Malformación del osteoide Escasa mineralización del osteoide Adelgazamiento del cartílago
Bazo, ganglios linfáticos	Hematopoyesis extramedular
Timo	Reacción histiocítica Ausencia de centros germinales
Piel	Eritropoyesis en la dermis



**Fig. 274.2** Fenómenos fisiopatológicos en la infección por el virus de la rubéola adquirida tras el nacimiento. \*Las posibles complicaciones son: artralgias y/o artritis, púrpura trombocitopénica y encefalitis. FC, título de fijación del complemento; IH, título de inhibición de hemaglutinación. (De Lamprecht CL: Rubella virus. En Beshe RB, editor: Textbook of human virology, ed 2, Littleton, MA, 1990, PSG Publishing, p. 685.)

del exantema. El periodo con mayor riesgo de contagio comprende desde 5 días antes hasta 6 días después de la aparición del exantema.

La infección congénita se produce durante la viremia materna. Tras infectar la placenta, el virus se extiende a través del sistema vascular del feto en desarrollo y puede infectar cualquier órgano fetal. El principal factor de riesgo de presentar defectos congénitos graves se relaciona con el momento de la infección durante el embarazo. La infección materna durante las primeras 8 semanas de gestación da lugar a los defectos más graves y generalizados. El riesgo de defectos congénitos se ha estimado en un 90% si la infección materna se produce antes de la semana 11 de gestación, en un 33% en las semanas 11-12, del 11% en las semanas 13-14 y del 24% en las semanas 15-16. Después de la 16.<sup>a</sup> semana de gestación, los defectos son infrecuentes, incluso si se produce la infección del feto.

Las causas de la lesión celular y tisular en el feto pueden ser la necrosis tisular secundaria a insuficiencia vascular, la reducción del tiempo de multiplicación celular, las roturas cromosómicas y la producción de un inhibidor proteico que provoca una detención mitótica en algunos tipos celulares. La característica más distintiva de la rubéola congénita es la cronicidad. Si el feto se infecta al principio de la gestación, el virus persiste en el tejido fetal hasta mucho después del parto. Esta persistencia sugiere la posibilidad de una lesión tisular continua y de la reactivación del virus, sobre todo en el cerebro.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La **infección posnatal** de la rubéola es una enfermedad leve difícil de distinguir de otras infecciones víricas, sobre todo en los niños. Después de un periodo de incubación de 14-21 días, comienza una fase prodromática con febrícula, dolor faríngeo, eritema ocular con o sin dolor ocular, cefalea, malestar general, anorexia y linfadenopatía. Los ganglios suboccipitales, retroauriculares y cervicales anteriores son los más marcados. En los niños, la primera manifestación de la rubéola suele ser el exantema, que es variable e inespecífico. Comienza en la cara y el cuello en forma de unas máculas pequeñas, irregulares y rosadas que confluyen, y se disemina en sentido centrífugo para afectar al torso y las extremidades, donde tiende a aparecer como máculas separadas (fig. 274.3). Cerca del momento en el que aparece el exantema, al explorar la faringe pueden encontrarse unas lesiones diminutas de color rosado (**manchas de Forchheimer**) o hemorragias petequiales en el paladar blando. El exantema desaparece a partir de la cara y se extiende al resto del cuerpo, de modo que puede que no todo el organismo se afecte en un mismo momento. La duración del exantema suele ser de 3 días y normalmente desaparece sin descamación. Es frecuente que haya infecciones subclínicas, y el 25-40% de los niños puede no tener exantema. Los adolescentes y adultos tienden a ser más sintomáticos y a tener manifestaciones sistémicas, con más de un 70% de mujeres que presenta artralgias y artritis.



Fig. 274.3 Exantema de la rubéola.

## PRUEBAS DE LABORATORIO

Durante la rubéola posnatal se ha descrito la presencia de leucopenia, neutropenia y una trombocitopenia leve.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico específico de rubéola es esencial por motivos epidemiológicos, para el diagnóstico de la infección en mujeres embarazadas y para confirmar el diagnóstico de rubéola congénita. La prueba diagnóstica más frecuente es el análisis de inmunoadsorción enzimática de inmunoglobulina M (IgM) contra la rubéola, que generalmente está presente alrededor de 4 días después de la aparición del exantema. Al igual que con cualquier prueba serológica, el valor pronóstico positivo del análisis disminuye en las poblaciones con una baja prevalencia de la enfermedad y en individuos inmunizados. Los análisis deberían realizarse en caso de antecedentes de exposición o signos clínicos compatibles. La sensibilidad y especificidad relativas de los estuches comerciales utilizados en la mayoría de los laboratorios son del 96-99% y del 86-97%, respectivamente. En los niños con infección congénita, al realizar el análisis se debe tener en cuenta que al principio de la etapa de lactancia pueden producirse resultados falsos negativos debido a la presencia de anticuerpos IgG circulantes maternos. En estos pacientes se debería realizar un análisis de captura de IgM mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con transcriptasa inversa o bien un cultivo viral para lograr la confirmación. El aislamiento viral por medio de un cultivo de secreciones nasofaríngeas, orina en el recién nacido o sangre del cordón umbilical o placenta se puede utilizar para diagnosticar una infección congénita. La prueba de PCR del líquido amniótico durante el embarazo también es un enfoque apropiado para diagnosticar la infección congénita.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La rubéola puede manifestarse con características específicas que sugieran el diagnóstico. Suele confundirse con otras infecciones, porque es infrecuente, se asemeja a otros procesos exantemáticos virales y su expresión clínica es variable. En los casos graves puede parecerse al sarampión. La ausencia de manchas de Koplik y de una fase prodromática grave, así como la existencia de una evolución más corta, permiten diferenciarla del sarampión. Otras enfermedades que suelen confundirse con la rubéola son las infecciones provocadas por adenovirus, parvovirus B19 (eritema infeccioso), virus de Epstein-Barr, enterovirus, roséola y *Mycoplasma pneumoniae*.

## COMPLICACIONES

Las complicaciones que aparecen tras la infección posnatal por rubéola son infrecuentes y no suelen comprometer la vida.

La **trombocitopenia** postinfecciosa se produce en alrededor de 1 de cada 3.000 casos de rubéola, y aparece con más frecuencia en la edad infantil, sobre todo en niñas. Se manifiesta unas 2 semanas después del inicio del exantema con petequias, epistaxis, hemorragia digestiva y hematuria. Suele ser autolimitada.

La **artritis** después de la rubéola se produce sobre todo en adultos, en especial en mujeres. Comienza en la primera semana del inicio del exantema y suele afectar a las pequeñas articulaciones de las manos. También es autolimitada y se resuelve sin secuelas en unas semanas. Se han descrito casos aislados y algunos datos serológicos que relacionan la rubéola con la artritis reumatoide, pero la existencia de una auténtica asociación causal sigue siendo especulativa.

La **encefalitis** es la complicación más grave de la rubéola posnatal. Existen dos formas: un síndrome postinfeccioso que aparece después de una rubéola aguda y una panencefalitis progresiva infrecuente que se manifiesta como una enfermedad neurodegenerativa años después de la rubéola.

La encefalitis postinfecciosa es infrecuente y aparece en 1 de cada 5.000 casos de rubéola. Se presenta en la primera semana tras el inicio del exantema, con cefalea, crisis convulsivas, confusión, coma, signos neurológicos focales y ataxia. Puede existir una recrudescencia de la fiebre cuando comienzan los síntomas neurológicos. El líquido cefalorraquídeo (LCR) puede ser normal o mostrar una ligera pleocitosis mononuclear y una elevación de las proteínas, o ambas. El virus se aísla pocas veces (o nunca) del LCR o del cerebro, lo que sugiere una patogenia no infecciosa. La mayoría de los pacientes se recuperan por completo, pero se han descrito cifras de mortalidad de hasta un 20%, así como secuelas neurológicas a largo plazo.

La **panencefalitis progresiva por rubéola (PPR)** es una complicación excepcional tanto de la rubéola adquirida como del SRC. Su inicio y evolución son similares a los de la panencefalitis esclerosante subaguda (PEES) asociada con el sarampión (v. cap. 273). Sin embargo, a diferencia de la forma postinfecciosa de la encefalitis por rubéola, en la PPR puede aislarse el virus de la rubéola del tejido cerebral, lo que sugiere una patogenia

**Tabla 274.2**

Manifestaciones clínicas del síndrome de rubéola congénita en 376 niños después de una rubéola materna\*

MANIFESTACIÓN	PORCENTAJE (%)
Hipoacusia	67
Ocular	71
Cataratas	29
Retinopatía	39
Cardiopatía <sup>†</sup>	48
Persistencia del conducto arterioso	78
Estenosis de la arteria pulmonar derecha	70
Estenosis de la arteria pulmonar izquierda	56
Estenosis de la válvula pulmonar	40
Bajo peso al nacer	60
Retraso psicomotor	45
Púrpura neonatal	23
Fallecimiento	35

\*Otros hallazgos: hepatitis, bandas lineales en los huesos, opacidad corneal, glaucoma congénito y retraso del crecimiento.

<sup>†</sup>Hallazgos en 87 pacientes con SRC y cardiopatía que se sometieron a angiografía cardiaca.

De Cooper LZ, Ziring PR, Ockerse AB, et al: Rubella: clinical manifestations and management, *Am J Dis Child* 118:18-29, 1969.

infecciosa, aunque de tipo «lento». Los hallazgos clínicos y la evolución son indistinguibles de los de la PEES y de los de las encefalopatías espongiformes transmisibles (v. cap. 304). El fallecimiento sobreviene a los 2-5 años del inicio.

Otros síndromes neurológicos relacionados de forma no habitual con la rubéola son el síndrome de Guillain-Barré y la neuritis periférica. La miocarditis es una complicación infrecuente.

### Síndrome de rubéola congénita

En 1941, un oftalmólogo describió por primera vez un síndrome de cataratas y cardiopatía congénita que asoció correctamente con la infección materna por rubéola a principios de la gestación (tabla 274.2). Poco después de esta primera descripción, se identificó la hipoacusia como un hallazgo frecuente, a menudo asociado con microcefalia. En 1964-1965 se produjo una pandemia de rubéola, con 20.000 casos notificados en Estados Unidos, lo que provocó más de 11.000 abortos espontáneos o terapéuticos y 2.100 muertes neonatales. A partir de esta experiencia, surgió la definición ampliada del SRC, que incluía muchas otras anomalías transitorias o permanentes.

La hipoacusia neurosensorial es el hallazgo individual más frecuente en los lactantes con SRC. La mayoría de estos lactantes presentan cierto grado de crecimiento intrauterino retardado. Los hallazgos retinianos denominados **retinopatía en sal y pimienta** constituyen la anomalía ocular más frecuente, pero su impacto sobre la visión es escaso. El signo ocular más grave es la catarata unilateral o bilateral, que se presenta en alrededor del 33% de los niños (fig. 274.4). Las anomalías cardíacas aparecen en la mitad de los niños infectados durante las primeras 8 semanas de gestación. El conducto arterioso permeable es la cardiopatía más habitual, seguida de lesiones de las arterias pulmonares y valvulopatías. Se ha descrito una neumonitis intersticial causante del fallecimiento en algunos casos. Las anomalías neurológicas son frecuentes y pueden progresar después del nacimiento. La meningoencefalitis se encuentra en el 10-20% de los lactantes con SRC y puede persistir hasta 12 meses. El seguimiento longitudinal realizado durante 9-12 años en lactantes sin retraso mental inicial puso de manifiesto la aparición progresiva de anomalías adicionales sensoriales, motoras y conductuales, como hipoacusia y autismo. También se han encontrado casos infrecuentes de PPR después del SRC. En una minoría de pacientes se ha descrito retraso del crecimiento y talla baja final. También se han publicado casos poco habituales de síndromes de inmunodeficiencia.

Se han identificado manifestaciones tardías del SRC. Además de la PPR, se encuentran diabetes mellitus (20%), disfunción tiroidea (5%), glaucoma y alteraciones visuales asociadas con la retinopatía, que antes se consideraban benignas.



Fig. 274.4 Cataratas bilaterales en un lactante con síndrome de rubéola congénita.

### TRATAMIENTO

No existe un tratamiento específico para la rubéola adquirida ni para el SRC.

### TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

La rubéola posnatal suele ser una enfermedad leve que requiere tan solo antipiréticos y analgésicos. Se puede considerar la administración intravenosa de inmunoglobulina o corticoides en la trombocitopenia grave que no remita.

El tratamiento de los niños con SRC es más complejo y requiere una evaluación pediátrica, cardiaca, auditiva, oftalmológica y neurológica, así como un seguimiento, pues muchas manifestaciones pueden no estar presentes al principio o empeorar con el tiempo. El cribado auditivo es fundamental, dado que la intervención precoz puede mejorar la evolución en niños con problemas de audición por SRC.

### PRONÓSTICO

La infección posnatal por rubéola tiene un pronóstico excelente. La evolución a largo plazo del SRC es menos favorable y algo variable. En una cohorte australiana evaluada a los 50 años de la infección, muchos pacientes presentaban trastornos crónicos, pero la mayoría se había casado y mostraba buena adaptación social. En una cohorte de Nueva York perteneciente a la epidemia de mediados de la década de 1960, la evolución había sido menos favorable, ya que un 30% de los pacientes llevaba una vida normal, un 30% tenía situaciones de dependencia, pero eran funcionales, y otro 30% requería institucionalización y atención continuada.

La **reinfección** con el virus salvaje se produce en la vida posnatal tanto en personas que se infectaron previamente por él como en personas vacunadas. La definición serológica de la reinfección consiste en la presencia de un aumento significativo de la concentración de anticuerpos IgG y/o una respuesta IgM en una persona que tiene un nivel documentado de IgG específica contra la rubéola por encima del nivel de corte aceptado. La reinfección puede provocar una respuesta anamnésica de IgG, una respuesta IgM e IgG o una rubéola clínica. Se han publicado 29 casos de SRC después de una reinfección materna. La reinfección con una evolución grave en adultos o niños es infrecuente y se ignora su relevancia.

### PREVENCIÓN

Los pacientes con una infección posnatal deberían aislararse de las personas susceptibles durante 7 días después del inicio del exantema. En los pacientes hospitalizados se recomienda la aplicación de aislamiento estándar y respiratorio. Los niños con SRC pueden excretar el virus en las secreciones respiratorias hasta cumplir 1 año y deberían mantenerse las precauciones de contacto hasta ese momento, a menos que los cultivos repetidos de orina y de las secreciones faríngeas sean negativos. Unas precauciones similares se aplican en los pacientes con SRC respecto a su asistencia a la escuela y a guarderías.

La exposición de las mujeres embarazadas susceptibles plantea un riesgo potencial para el feto. En las gestantes expuestas a la rubéola debería extraerse una muestra de sangre lo antes posible para el análisis de anticuerpos IgG específicos de rubéola; también debería guardarse una muestra congelada para análisis posteriores. Si el resultado del análisis de anticuerpos contra la rubéola es positivo, es probable que la madre sea inmune. Si es negativo, se debería extraer una segunda muestra 2-3 semanas después y analizarla a la vez que la muestra congelada. Si ambas muestras son negativas, debería extraerse una tercera muestra a las 6 semanas

de la exposición y analizarla a la vez que la muestra congelada. Si tanto la segunda como la tercera muestra son negativas, no ha habido infección. Una primera muestra negativa y un resultado positivo en las muestras segunda o tercera indican que la madre ha sufrido una seroconversión, lo que sugiere una infección reciente. Debería ofrecerse asesoramiento sobre los riesgos y beneficios de interrumpir el embarazo. El uso rutinario de la inmunoglobulina en las gestantes susceptibles expuestas a la rubéola no se recomienda, y solo se plantea si el aborto no es una opción viable debido a las preferencias maternas. En tales circunstancias, pueden administrarse 0,55 ml/kg i.m. de inmunoglobulina, sabiendo que la profilaxis puede reducir el riesgo de una infección sintomática sin garantizar la prevención de la infección fetal.

## VACUNACIÓN

La vacuna contra la rubéola en Estados Unidos es la cepa atenuada Wistar RA 27/3, que suele administrarse en combinación con la vacuna contra el sarampión y la parotiditis (SPR) o también con la de la varicela (SPRV), en una pauta de dos dosis a los 12-15 meses y a los 4-6 años de edad. En teoría, puede ser igual de eficaz que la profilaxis postexposición si se administra en los primeros 3 días tras la exposición. La vacuna no debería emplearse en pacientes con una inmunodeficiencia grave (p. ej., en los trasplantados). Los pacientes con infección por el VIH que no presenten una inmunodeficiencia grave pueden vacunarse. La fiebre no es una contraindicación, pero si se sospecha una enfermedad más grave, debería retrasarse la inmunización. Las preparaciones de inmunoglobulina pueden inhibir la respuesta serológica contra la vacuna (v. cap. 197). La vacuna no debería administrarse durante la gestación. Si se produce un embarazo en los primeros 28 días tras la inmunización, la paciente debería recibir asesoramiento sobre los riesgos teóricos para el feto. En estudios realizados con más de 200 mujeres vacunadas de forma inadvertida contra la rubéola al inicio de una gestación, se demostró que ninguno de sus hijos desarrolló un SRC. Por tanto, es probable que no sea necesario interrumpir el embarazo.

Después de una sola dosis de la vacuna RA 27/3, el 95% de las personas de 12 meses o más desarrollan inmunidad serológica, y después de dos dosis el 99% tienen anticuerpos detectables. La vacuna confiere una protección sumamente alta, ya que el 97% de los vacunados están protegidos de la enfermedad clínica después de la primera dosis. Los anticuerpos detectables se mantienen durante 15 años en la mayoría de los individuos después de la primera dosis, y entre el 91-100% tenía anticuerpos al cabo de 12-15 años, después de dos dosis. Aunque los valores de anticuerpos pueden desvanecerse, especialmente después de una dosis de la vacuna, no aumenta la susceptibilidad a la rubéola.

Las reacciones adversas a la vacuna contra la rubéola son infrecuentes en los niños. La administración de la vacuna SPR se asocia a fiebre en el 5-15% de las vacunaciones y a exantema en alrededor del 5%. Las artralgias y las artritis son más frecuentes después de la vacunación contra la rubéola en los adultos. Alrededor de un 25% de las mujeres pospuberales presenta artralgias y un 10% de ellas desarrolla artritis. También pueden producirse casos de neuropatías periféricas y de trombocitopenia transitoria.

Como parte de un esfuerzo global para eliminar la transmisión endémica del virus de la rubéola y el desarrollo de SRC, es vital mantener una tasa elevada de inmunidad en la población mediante la cobertura vacunal y una vigilancia epidemiológica de alta calidad, tanto de esta enfermedad como del sarampión, para lograr el éxito de dicho objetivo.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

de las parótidas, y la aparición frecuente de meningoencefalitis y orquitis. Aunque su incidencia es baja en los países con un programa adecuado de vacunación, sigue siendo endémica en el resto del mundo, por lo que es necesario mantener una protección continua mediante la vacuna. Sin embargo, se han notificado brotes de parotiditis en poblaciones con un alto índice de vacunación en Estados Unidos, particularmente entre los estudiantes.

## ETIOLOGÍA

El virus de la parotiditis pertenece a la familia Paramyxoviridae y al género *Rubulavirus*. Es un virus dotado de un ARN monocatenario pleomórfico encapsulado en una cubierta lipoproteica y posee siete proteínas estructurales. Dos glucoproteínas de superficie, HN (hemaglutinina-neuraminidasa) y F ( fusión), median la absorción del virus en las células del huésped y su penetración en ellas, respectivamente. Ambas estimulan la producción de anticuerpos protectores. El virus de la parotiditis solo presenta un serotipo con hasta 12 genotipos conocidos, y el ser humano es el único huésped natural.

## EPIDEMIOLOGÍA

En la era prevacunal, la parotiditis afectaba sobre todo a niños pequeños, de 5-9 años, en epidemias que tenían lugar aproximadamente cada 4 años. La infección por el virus se producía sobre todo en los meses de invierno y primavera. En 1968, justo después de la introducción de la vacuna, se notificaron 185.691 casos en Estados Unidos. Tras la introducción de la vacuna, cuyo uso sistemático se recomendó en 1977, la incidencia disminuyó de forma espectacular (fig. 275.1) y la enfermedad pasó a afectar a niños mayores, adolescentes y adultos jóvenes. No obstante, siguieron apareciendo brotes *incluso en poblaciones con un alto índice de vacunación*, debido a fallos de la vacuna con una dosis de vacuna y a una infravacunación de personas susceptibles. Tras aplicar la recomendación de dos dosis de la vacuna del sarampión-parotiditis-rubéola (SPR) para controlar el sarampión en 1989, el número de casos de parotiditis disminuyó aún más. Durante 2001-2003 se notificaron menos de 300 casos anuales de parotiditis. En 2006 se produjo el mayor brote de parotiditis de los últimos 20 años en Estados Unidos. Se describieron un total de 6.584 casos, el 85% de ellos en ocho estados del Medio Oeste. El 29% de los casos se produjo en pacientes de 18-24 años, la mayoría de ellos estudiantes universitarios. Un análisis de los 4.039 pacientes vistos en los primeros 7 meses de epidemia indicó que el 63% había recibido dos o más dosis de la vacuna SPR. Posteriormente se han documentado varios brotes de parotiditis en poblaciones bien vacunadas en Estados Unidos, algunos en entornos escolares, incluidas las universidades, y en la isla de Guam. Este fenómeno también se da en todo el mundo. La mayoría de los casos en personas vacunadas presentan un contacto cercano que se cree que proporciona una exposición intensa que puede superar la inmunidad a la vacuna y tal vez el desajuste de genotipos entre los genotipos de paperas circulantes y los de la vacuna.

La parotiditis se contagia de persona a persona mediante gotitas respiratorias. El virus aparece en la saliva desde 7 días antes hasta 7 días después del inicio de la tumefacción parotidea. El periodo de máxima infecciosidad es desde 1-2 días antes hasta 5 días después de la tumefacción parotidea. La excreción viral antes del inicio de los síntomas y en personas infectadas asintomáticas dificulta los esfuerzos para contener la infección en las poblaciones susceptibles. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), la American Academy of Pediatrics y el Health Infection Control Practices Advisory Committee de Estados Unidos recomiendan 5 días de aislamiento después del inicio de la parotiditis, tanto en el contexto comunitario como en el ámbito sanitario.

## ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

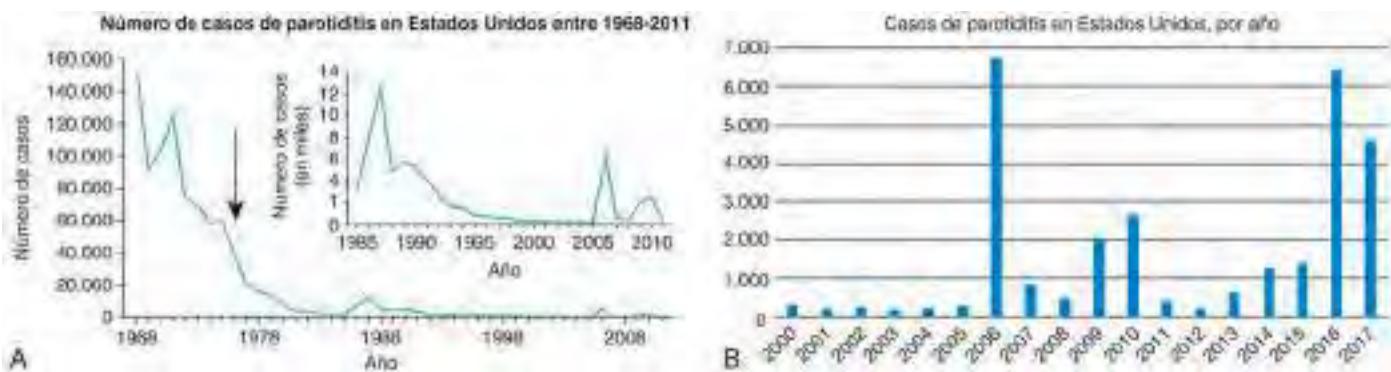
El virus de la parotiditis tiene como objetivos las glándulas salivales, el sistema nervioso central (SNC), el páncreas, los testículos y, en menor medida, la glándula tiroides, los ovarios, el corazón, los riñones, el hígado y la sinovial articular.

Después de la infección se produce una replicación viral inicial en el epitelio de las vías respiratorias altas. La infección se disemina a los ganglios linfáticos adyacentes por el drenaje linfático y se produce una viremia, con diseminación del virus a los tejidos diana. El virus provoca la necrosis de las células infectadas y se asocia a un infiltrado inflamatorio linfocítico. Los conductos de las glándulas salivales están revestidos con un epitelio necrótico, y el intersticio se infiltra con linfocitos. La tumefacción tisular en los testículos puede provocar infartos isquémicos focales. El líquido cefalorraquídeo (LCR) suele mostrar pleocitosis mononuclear, incluso en personas sin signos clínicos de meningitis.

## Capítulo 275 Parotiditis

Wilbert H. Mason y Hayley A. Gans

La parotiditis, o paperas, es una enfermedad autolimitada que fue habitual en su momento, pero ahora es infrecuente en los países desarrollados gracias al uso generalizado de la vacunación. Se caracteriza por la presencia de fiebre, tumefacción e hipersensibilidad dolorosa unilateral o bilateral



**Fig. 275.1** A, Número de casos en Estados Unidos desde 1968, inmediatamente después de que se autorizase la vacuna de la parotiditis en 1967, hasta 2011. Tras la autorización de la vacuna y su administración sistemática a partir de 1977 se produjo un declive mantenido (flecha). Obsérvense los incrementos nacionales de actividad entre 1986-1987 y en 2006. Los datos proporcionados sobre la parotiditis fueron declarados voluntariamente a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) por parte de los departamentos de salud estatales. B, Casos de parotiditis en Estados Unidos de 2000 a 2017 que muestran el aumento de la actividad en 2006, 2009, 2010 y 2014-2017. Los datos de parotiditis proporcionados fueron notificados voluntariamente a los CDC por los departamentos de salud estatales. (A, De McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, et al: Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, MMWR Recomm Rep 62[RR-04]:1-34, 2013; B, De Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR): Notifiable Diseases and Mortality Tables. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mumps/outbreaks.html>.)



**Fig. 275.2** Esquema de una glándula parótida infectada con el virus de la parotiditis (derecha) en comparación con una glándula sana (izquierda). Una línea imaginaria que pasa por el eje mayor de la oreja divide la glándula parótida en dos partes iguales. Estas relaciones anatómicas no se alteran en la glándula aumentada de tamaño. Suele existir un ganglio linfático cervical hiperplásico por detrás de esta línea imaginaria. (De Mumps [epidemic parotitis]. En Krugman S, Ward R, Katz SL, editors: Infectious diseases in children, ed 6, St. Louis, 1977, Mosby, p. 182.)



**Fig. 275.3** Niño con parotiditis que presenta tumefacción parotídea. (De los Centers for Disease Control and Prevention [CDC]: Public health image library [PHIL], imagen n.º 4491. Disponible en: <http://phil.cdc.gov/phil/home.asp>.)

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El periodo de incubación de la parotiditis es de 12-25 días, pero suele ser de 16-18 días. La infección por el virus de la parotiditis puede dar lugar a una presentación clínica que oscila desde un estado asintomático (en la era de la prevacunación, entre el 15 y el 24% de las infecciones eran asintomáticas; en la era posterior a la de la vacunación, es difícil medir con precisión las estimaciones) o con síntomas inespecíficos a una enfermedad típica asociada a parotiditis, con o sin complicaciones en otros sistemas. El caso típico se presenta con un pródrromo de 1-2 días en forma de fiebre, cefalea, vómitos y dolorimiento. A continuación, aparece la parotiditis, que puede ser unilateral al principio, pero que en el 70% de los casos se hace bilateral (fig. 275.2). La glándula parótida duele con la palpación. La parotiditis puede estar precedida o acompañada de otalgia homolateral. La ingestión de alimentos o líquidos amargos o ácidos puede incrementar el dolor en la región parotídea. A medida que la tumefacción progresiva, el ángulo de la mandíbula se borra y el lóbulo de la oreja puede desplazarse en sentido superolateral (v. figs. 275.2 y 275.3). El orificio del conducto de Stenon puede aparecer enrojecido y edematoso. La tumefacción parotídea alcanza su grado máximo en unos 3 días y se reduce en unos 7 días. La fiebre desaparece en 3-5 días, junto con los demás síntomas. Es infrecuente que aparezca un exantema morbiliforme. Las glándulas salivales submandibulares también pueden estar afectadas o aumentar de tamaño sin que exista tumefacción parotídea. También puede haber edema esternal debido a obstrucción linfática. Los síntomas en los individuos vacunados son los mismos, pero tienden a ser menos graves y la parotiditis puede estar ausente.

## DIAGNÓSTICO

Cuando la prevalencia de la parotiditis era elevada, su diagnóstico podía basarse en los antecedentes de exposición a esta infección, la presencia de un periodo de incubación adecuado y la aparición de los hallazgos clínicos típicos. La presencia de parotiditis podía confirmarse al objetivarse valores de amilasa sérica elevados. La leucopenia con una linfocitosis relativa era un hallazgo frecuente. En la actualidad, en las poblaciones altamente inmunizadas, en los pacientes con parotiditis de más de 2 días de evolución de causa desconocida podría confirmarse o descartarse la parotiditis mediante métodos virológicos o serológicos. Esto puede realizarse mediante aislamiento del virus en cultivo celular, detección del antígeno viral mediante inmunofluorescencia directa o a través de la identificación del ácido nucleico mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con transcriptasa inversa. En la fase de enfermedad aguda, el virus puede aislarse en las secreciones de las vías respiratorias altas (mucosa bucal y orofaríngea [OF]), el LCR o la orina. Sin embargo, la PCR de la mucosa OF se vuelve negativa rápidamente, especialmente en individuos inmunizados, y por tanto debe realizarse en los primeros 3 días de la inflamación de la parótida. Las pruebas serológicas suelen ser el método diagnóstico más adecuado y disponible. El diagnóstico se establece por un incremento significativo de inmunoglobulina G (IgG) plasmática contra el virus de la parotiditis entre muestras tomadas en fase aguda y de convalecencia. Esto se realiza mediante un análisis de fijación del complemento, de neutralización de la hemaglutinación o un inmunoanálisis enzimático. Los anticuerpos IgG contra la parotiditis pueden reaccionar de forma cruzada con anticuerpos frente al virus parainfluenza en las pruebas

serológicas. Para el diagnóstico de infección reciente, lo más habitual es utilizar un inmunoanálisis enzimático para el anticuerpo IgM contra el virus de la parotiditis. Todas las pruebas serológicas son difíciles de interpretar en individuos inmunizados, y los resultados negativos no descartan la infección por paperas. Las pruebas cutáneas de la parotiditis carecen de sensibilidad y especificidad, por lo que no deberían utilizarse.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Existen otras causas infecciosas y no infecciosas de tumefacción parotídea, especialmente en casos esporádicos. Se ha demostrado que los virus parainfluenza 1 y 3, gripe A, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, enterovirus, virus de la coryomenigitis linfocítica y el VIH provocan parotiditis. La parotiditis purulenta, por lo general causada por *Staphylococcus aureus*, es unilateral, muy dolorosa a la palpación y se asocia a leucocitosis. En ella puede haber un exudado purulento por el conducto de Stenon. La adenitis submandibular o cervical anterior debida a una gran variedad de patógenos también puede confundirse con una parotiditis. Otras causas no infecciosas de tumefacción parotídea son la obstrucción del conducto de Stenon, las collagenosis vasculares (síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico), las enfermedades inmunológicas, los tumores y los fármacos.

## COMPLICACIONES

Las complicaciones más frecuentes de la parotiditis son la meningitis, con o sin encefalitis, y la afectación gonadal (orquitis, ooforitis). Entre las complicaciones infrecuentes se encuentran la conjuntivitis, la neuritis óptica, la neumonía, la nefritis, la pancreatitis, la mastitis y la trombocitopenia. Las complicaciones pueden producirse en ausencia de parotitis, especialmente en los individuos inmunizados, y las tasas generales de complicaciones en los individuos inmunizados son más bajas que en los no inmunizados y se desplazan hacia las poblaciones adultas.

La infección materna por el virus de la parotiditis durante el primer trimestre del embarazo provoca un aumento del índice de abortos. No se ha asociado ninguna malformación fetal con esta infección intrauterina. Sin embargo, se han descrito casos de parotiditis perinatal en lactantes nacidos de madres que adquirieron la enfermedad en las fases finales de la gestación.

## Meningitis y meningoencefalitis

El virus de la parotiditis es neurotrope, y se piensa que penetra en el SNC a través de los plexos coroideos y que después infecta el epitelio coroideo y las células ependimarias, elementos que pueden encontrarse en el LCR junto con leucocitos mononucleares. La afectación sintomática del SNC se produce en el 10-30% de las personas infectadas, pero se ha observado pleocitosis en el 40-60% de los pacientes con parotiditis por este virus. La meningoencefalitis puede producirse antes, de forma simultánea o después de la parotiditis. Lo más frecuente es que aparezca 5 días tras la parotiditis. Los hallazgos clínicos varían con la edad. Los lactantes y los niños pequeños presentan fiebre, malestar general y letargo, mientras que los niños mayores, los adolescentes y los adultos refieren cefalea y tienen signos meníngeos. En una serie de niños con parotiditis y afectación meníngea, los hallazgos eran fiebre (94%), vómitos (84%), cefalea (47%), parotiditis (47%), rigidez de nuca (71%), letargo (69%) y crisis comiciales (18%). En los casos típicos, los síntomas desaparecen en 7-10 días. En el LCR de la meningitis por este virus se observa una pleocitosis leucocítica de 200-600/mm<sup>3</sup>, con predominio de linfocitos. El contenido de glucosa en el LCR es normal en la mayoría de los pacientes, pero puede encontrarse una hipoglucorraquia moderada (20-40 mg/dl) en el 10-20% de estos. Las proteínas en el LCR son normales o ligeramente altas.

Otras complicaciones menos frecuentes de la parotiditis en el SNC son la mielitis transversa, la encefalomielitis aguda diseminada (EAD), la estenosis acueductal y la parálisis facial. La hipoacusia neurosensorial es infrecuente, pero se estima que aparece en 0,5-5 de cada 100.000 casos de parotiditis. La hipoacusia puede ser transitoria, con una hipoacusia unilateral permanente en 1 de cada 20.000 y rara vez se produce una pérdida bilateral. Hay pruebas que indican que es más probable en los pacientes con meningoencefalitis.

## Orquitis y ooforitis

En varones adolescentes y adultos, la orquitis es el segundo hallazgo más frecuente en la parotiditis por detrás únicamente del aumento de tamaño de la glándula parótida. La afectación de niños prepúberes es excepcional, pero después de la pubertad, el cuadro aparece en un 30-40% de los hombres. Comienza unos días tras el inicio de la parotiditis en la mayor parte de los casos, y se asocia a fiebre moderada o alta, escalofríos, dolor intenso

y tumefacción testicular. Hasta en el 30% de los casos la orquitis es bilateral. Puede producirse atrofia testicular, pero la esterilidad es infrecuente, incluso en la afectación bilateral.

La ooforitis es infrecuente en las mujeres pospúberes, pero puede provocar dolor intenso y es posible confundirla con una apendicitis si se localiza en la fossa ilíaca derecha.

## Pancreatitis

La pancreatitis puede producirse en la parotiditis con o sin afectación de las glándulas parótidas. Es infrecuente que la enfermedad sea grave, pero la presencia de fiebre, dolor epigástrico y vómitos es sugestiva. En los estudios epidemiológicos se ha sugerido que la parotiditis puede asociarse al desarrollo posterior de diabetes mellitus, pero no se ha establecido la presencia de una relación causal.

## Afectación cardíaca

Se han descrito casos de miocarditis en la parotiditis. Los estudios moleculares han identificado el virus de la parotiditis en el tejido cardíaco extraído de pacientes con fibroelastosis endocárdica.

## Artritis

Se han observado casos de artralgias, monoartritis y poliartritis migratoria en la parotiditis. La artritis se observa con inflamación parotídea o sin ella y suele producirse en las primeras 3 semanas del inicio de la tumefacción parotídea. Suele ser leve y autolimitada.

## Tiroditis

La tiroditis secundaria a la parotiditis es infrecuente. No se han descrito casos sin inflamación parotídea y puede producirse varias semanas después de la infección aguda. La mayoría de ellos se resuelven, pero algunos recidivan y producen hipotiroidismo.

## TRATAMIENTO

No existe un tratamiento antiviral específico. Las medidas terapéuticas deben encaminarse a reducir el dolor asociado a la meningitis o la orquitis y a mantener un estado adecuado de hidratación. Si aparece fiebre, pueden administrarse antipiréticos.

## PRONÓSTICO

La evolución de la parotiditis es casi siempre excelente, incluso si se complica con encefalitis. A pesar de esto, se han descrito casos mortales secundarios a la afectación del SNC o a miocarditis. No se han registrado muertes por parotiditis en los brotes recientes en Estados Unidos.

## PREVENCIÓN

La inmunización con la vacuna del virus vivo de la parotiditis es el método principal de prevención utilizado en Estados Unidos. Se administra formando parte de la pauta de dos dosis de la vacuna SPR, a los 12-15 meses (primera dosis) y a los 4-6 años de edad (segunda dosis). Si no se administra a los 4-6 años, la segunda dosis debería administrarse antes del inicio de la pubertad. En aquellos que viajen, se recomiendan dos dosis en individuos mayores de 12 meses administrados con al menos 28 días de diferencia. El 94% (intervalo, 89-97%) de los vacunados desarrolla anticuerpos después de la primera dosis. Las cifras de anticuerpos alcanzados tras la vacunación son menores que tras la infección natural.

La eficacia media de la vacuna de la parotiditis tras la primera dosis es del 78% (intervalo, 49-92%), y después de dos dosis, del 88% (intervalo, 66-95%). La duración de la eficacia es de 10 años o más después de la primera dosis, y de 15 años o más después de la segunda.

Durante los brotes, una *tercera dosis de SPR* administrada a la población de riesgo se asoció con un mejor control del brote, con un número significativamente menor de casos en los que recibieron la tercera dosis en comparación con los que no la recibieron. A pesar de estos resultados, el modelo apoya el programa actual de dos dosis sin una tercera dosis de refuerzo de rutina porque el régimen actual controla significativamente el tamaño de los brotes, la gravedad de la enfermedad y el número de hospitalizaciones, mientras que la tercera dosis parece ser una estrategia posible durante un brote.

Al tratarse de una vacuna de virus vivos, la SPR no debería administrarse en mujeres embarazadas o en personas con una inmunodeficiencia o inmunosupresión grave. Los pacientes infectados con el VIH sin inmunodepresión grave pueden recibir la vacuna, puesto que el riesgo de sufrir una infección severa por parotiditis supera al de presentar una reacción vacunal grave. Las personas que presenten reacciones anafilactoides al huevo o a la neomicina

pueden tener riesgo de presentar reacciones de hipersensibilidad inmediata a la vacuna. En las personas que sufren otros tipos de reacciones al huevo o a otros componentes de la vacuna, no hay por qué restringir su aplicación.

En 2006 se redefinió la evidencia de inmunidad contra la parotiditis mediante la vacunación en respuesta al brote que afectó a varios estados de Estados Unidos. En la actualidad, la evidencia de una inmunidad aceptable frente a la parotiditis requiere uno de los siguientes datos: 1) documentación de una vacunación adecuada a los 12 meses o más, 2) pruebas analíticas de inmunidad, 3) nacimiento antes de 1957 o 4) documentación de parotiditis diagnosticada por un médico. La evidencia de inmunidad mediante documentación de una vacunación adecuada se define como la administración de una dosis de vacuna con el virus vivo de la parotiditis en los niños de edad preescolar y en adultos que no estén en situación de alto riesgo o dos dosis en niños de edad escolar y adultos de alto riesgo (p. ej., profesionales sanitarios, viajeros internacionales y estudiantes que residan en centros educativos universitarios).

Todas las personas que trabajan en centros sanitarios deberían estar inmunizadas contra la parotiditis. La vacunación adecuada frente a esta enfermedad en profesionales sanitarios nacidos durante 1957 o después consiste en dos dosis de la vacuna del virus vivo de la parotiditis. Los profesionales sanitarios que no hayan recibido esta vacunación y sin otras evidencias de inmunidad deberían recibir dos dosis separadas más de 28 días. Los profesionales sanitarios que solo hayan recibido una dosis previa deberían recibir una segunda dosis. Dado que el hecho de haber nacido antes de 1957 solo implica presunción de inmunidad, los centros sanitarios deberían considerar la recomendación de administrar una dosis de la vacuna con el virus vivo de la parotiditis en los profesionales nacidos antes de 1957 y que no tengan antecedentes de parotiditis diagnosticada por un médico o datos analíticos de inmunidad frente a la enfermedad. Durante un brote, los centros sanitarios deberían considerar firmemente la recomendación de administrar dos dosis de vacuna con el virus vivo de la parotiditis en los profesionales nacidos antes de 1957 y que no tengan pruebas de inmunidad frente a la parotiditis.

Las **reacciones adversas** a la vacuna con el virus de la parotiditis son infrecuentes. Se han comunicado casos de parotiditis y orquitis. No hay información adecuada para establecer una relación causal de otras reacciones, como las convulsiones febriles, hipoacusia, exantema, púrpura, encefalitis y meningitis, con la cepa del virus de la vacuna de la parotiditis utilizada para la inmunización en Estados Unidos. Las mayores tasas de meningitis aséptica aparecidas después de la vacunación se han asociado con cepas de la vacuna utilizadas en otros países, como las cepas Leningrado 3 y Urabe Am 9. Se han descrito casos de supresión transitoria de la reactividad a la prueba cutánea con tuberculina tras usar esta vacuna.

En 2005 comenzó a comercializarse una vacuna tetravalente frente a sarampión, parotiditis, rubéola y varicela (SPRV). Sin embargo, en estudios llevados a cabo en 2010 se demostró un mayor riesgo de convulsiones febris en niños de 12-23 meses de edad a los 5-12 días de haber recibido la vacuna. No se observó un aumento del riesgo de convulsiones en los niños que recibían la primera dosis de SPRV a partir de los 48 meses de edad. Como resultado, la American Academy of Pediatrics recomienda actualmente administrar la vacuna SPR y la vacuna de la varicela por separado o bien la vacuna SPRV a niños de 12-47 meses de edad. A partir de los 48 meses de edad se prefiere la vacuna SPRV.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## EPIDEMIOLOGÍA

El resultado más devastador de la infección por poliovirus es la parálisis, pero el 90-95% de las infecciones son asintomáticas. A pesar de la ausencia de síntomas, las infecciones asintomáticas inducen inmunidad protectora. En alrededor del 5% de todas las infecciones se produce la enfermedad con signos clínicos, pero no paralítica, y la forma paralítica aparece en alrededor de 1 de cada 1.000 lactantes y 1 de cada 100 adolescentes infectados. Antes de la introducción de la vacunación universal en los países industrializados, las epidemias de poliomielitis paralítica se observaban sobre todo en adolescentes. Por el contrario, en los países en vías de desarrollo con malas condiciones sanitarias, la infección en una época más temprana de la vida produce parálisis infantil. La mejora de las condiciones sanitarias explica la erradicación casi total de la polio en Estados Unidos al principio de la década de 1960, cuando solo alrededor del 65% de la población estaba inmunizada con la vacuna Salk, lo que contribuyó a la desaparición del poliovirus de tipo salvaje circulante en Estados Unidos y Europa.

## TRANSMISIÓN

El ser humano es el único reservorio conocido de los poliovirus, que se diseminan por vía fecal-oral. Se han aislado poliovirus en las heces desde más de 2 semanas antes de la parálisis hasta varias semanas después del comienzo de los síntomas.

## PATOGENIA

Los poliovirus infectan las células mediante su adsorción al **receptor del poliovirus** (CD155) determinado genéticamente. El virus penetra en la célula, pierde su cubierta y libera el ARN, que se traduce a proteínas responsables de su propia replicación, de la detención de la síntesis de proteínas de la célula huésped y de la síntesis de elementos estructurales componentes de la cápside. Las partículas víricas maduras se producen al cabo de 6-8 horas y se liberan mediante lisis celular.

Una vez que entran en contacto con el huésped, los poliovirus de tipo salvaje y los de la vacuna penetran a través del sistema gastrointestinal. Estudios recientes en primates no humanos demuestran que los lugares principales de replicación están en las células epiteliales CD155<sup>+</sup> que tapizan la mucosa del folículo amigdalino y del intestino delgado, así como los macrófagos o células dendríticas en el folículo amigdalino y los parches de Peyer. Se infectan los ganglios linfáticos regionales y se produce una viremia primaria al cabo de 2-3 días. El virus coloniza múltiples sitios, entre ellos el sistema reticuloendotelial, los depósitos de grasa parda y el músculo esquelético. Es probable que los poliovirus de tipo salvaje accedan al SNC por medio de los nervios periféricos. Las cepas de poliovirus vacunales no se replican en el SNC, lo que explica la seguridad de la vacuna viva atenuada. Algunos **revertentes** ocasionales (por sustitución de nucleótidos) de estas cepas vacunales desarrollan un fenotipo neurovirulento y provocan una **poliomielitis paralítica asociada a la vacuna (PPAV)**. La reversión se produce en el intestino delgado y es probable que acceda al SNC por los nervios periféricos. Los poliovirus casi nunca se han cultivado en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con enfermedad paralítica, y los pacientes con meningitis aséptica por poliovirus nunca presentan enfermedad paralítica. Es probable que al comenzar los síntomas no relacionados con el SNC se produzca una viremia secundaria como consecuencia de la enorme replicación del virus en el sistema reticuloendotelial.

Se desconoce el mecanismo exacto de entrada en el SNC. Sin embargo, una vez en este, el virus puede distribuirse a través de rutas neuronales y es capaz de afectar diferentes puntos del SNC. El efecto es más intenso sobre las neuronas motoras y vegetativas, y se correlaciona con las manifestaciones clínicas. La inflamación perineuronal (una reacción inflamatoria mixta en la que participan tanto leucocitos polimorfonucleares como linfocitos) se asocia a una destrucción neuronal extensa. También se producen hemorragias petequiales y un edema inflamatorio considerable en las áreas de infección por poliovirus. Estos virus infectan sobre todo las motoneuronas de la médula espinal (**células del asta anterior**) y del bulbo raquídeo (núcleos de los pares craneales). Debido a la superposición de la inervación muscular por dos o tres segmentos adyacentes de la médula espinal, los signos clínicos de parálisis en los miembros aparecen cuando ya se ha destruido más del 50% de las motoneuronas. En el bulbo, las lesiones menos extensas causan parálisis, y la afectación de la formación reticular, que contiene los centros vitales encargados del control de la respiración y la circulación, puede tener consecuencias catastróficas. La afectación de las astas intermedia y dorsal y de los ganglios de las raíces dorsales de la médula espinal causa las hiperestesias y mialgias típicas de la poliomielitis aguda. Otras neuronas afectadas son las de los núcleos del techo y el vermis del cerebelo,

## Capítulo 276

# Poliovirus

Eric A.F. Simões

## ETILOGÍA

Los poliovirus son virus ARN de cadena positiva sin cubierta que pertenecen a la familia Picornaviridae, del género *Enterovirus*, de la especie de Enterovirus C e incluyen tres serotipos distintos desde el punto de vista antigenético (tipos 1, 2 y 3). Los poliovirus se diseminan desde el aparato digestivo hasta el sistema nervioso central (SNC), donde causan meningitis aséptica y poliomielitis o polio. Estos virus son extraordinariamente resistentes y conservan su infectividad durante varios días a temperatura ambiente.

la sustancia negra y, en ocasiones, el núcleo rojo de la protuberancia; es posible que haya una afectación variable de los núcleos talámicos, hipotalámicos y palidales, o de la corteza motora.

Aparte de la histopatología del SNC, por lo general se producen cambios inflamatorios en el sistema reticuloendotelial. El edema inflamatorio y la infiltración linfocítica dispersa se asocian con folículos linfocíticos hiperplásicos.

Los lactantes adquieren inmunidad por vía transplacentaria a partir de sus madres, que desaparece a velocidad variable durante los primeros 4-6 meses de vida. Es probable que la inmunidad sea activa durante toda la vida ante la infección natural, pero protege solo contra el serotipo causante de la infección, de modo que puede haber infecciones por otros serotipos. Los anticuerpos neutralizantes frente a los poliovirus aparecen varios días después de la exposición, como resultado de la replicación del virus en las amígdalas y en el sistema digestivo y los tejidos linfáticos profundos. Esta producción temprana de anticuerpos IgG circulantes protege contra la invasión del SNC. La inmunidad local (mucosa), conferida sobre todo por la IgA secretora, proporciona una defensa considerable contra la reinfección subsiguiente del tracto gastrointestinal.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se suele considerar que el periodo de incubación de los poliovirus, desde el contacto hasta los síntomas clínicos iniciales, es de 8-12 días, con un intervalo de 5-35 días. Las infecciones por poliovirus de tipo salvaje pueden seguir varios modelos evolutivos: **infección asintomática** (que ocurre en el 90-95% de los casos y no produce enfermedad ni secuelas), poliomielitis abortiva, poliomielitis no paralítica o poliomielitis paralítica. La parálisis, si se produce, aparece 3-8 días después de los síntomas iniciales. Las manifestaciones clínicas de la polio paralítica provocada por las cepas del virus salvaje o de la vacuna son comparables, aunque no se conoce la incidencia de la poliomielitis abortiva y no paralítica en la poliomielitis asociada a la vacuna.

### Poliomielitis abortiva

En alrededor del 5% de los pacientes se produce un síndrome inespecífico de tipo pseudogripe 1-2 semanas después de la infección, que se denomina **poliomielitis abortiva**. La fiebre, el malestar general, la anorexia y la cefalea son características notorias, y pueden existir dolor de garganta y dolor abdominal o muscular. Los vómitos aparecen de forma irregular. La enfermedad es breve (no más de 2-3 días). La **exploración física** puede resultar normal o revelar una faringitis inespecífica, dolor a la palpación abdominal o muscular y debilidad. La recuperación es completa y no se producen signos neurológicos ni secuelas.

### Poliomielitis no paralítica

Alrededor del 1% de todos los pacientes infectados con el poliovirus de tipo salvaje presenta signos de la poliomielitis abortiva, como una cefalea más intensa, náuseas y vómitos, así como dolor y rigidez de nuca, el tronco y los miembros. Son frecuentes la parálisis transitoria de la vejiga y el estreñimiento. Alrededor de dos tercios de esos niños pasan por un breve interludio asintomático, entre la primera fase (**enfermedad menor**) y la segunda fase (**enfermedad del SNC o enfermedad mayor**). La rigidez de nuca y de columna proporciona la base para el diagnóstico de la poliomielitis no paralítica durante la segunda fase.

La **exploración física** revela signos de rigidez de nuca y de columna, y cambios de los reflejos superficiales y profundos. La flexión suave hacia delante del occipucio y el cuello provocará rigidez de nuca. La caída de la cabeza se demuestra colocando las manos debajo de los hombros del paciente y elevando el tronco. Mientras que la cabeza suele seguir el movimiento del tronco, en la poliomielitis con frecuencia cae hacia atrás sin fuerza, aunque no haya una verdadera parálisis de los flexores del cuello. En los lactantes que no colaboran con la exploración, puede ser difícil distinguir entre resistencia voluntaria y verdadera rigidez de nuca clínicamente significativa. Es posible colocar los hombros del lactante al nivel del borde de la camilla, soportar el peso del occipucio con la mano y después flexionar la cabeza hacia adelante. La rigidez de nuca verdadera persiste durante esta maniobra. Si la fontanela anterior está abierta, puede aparecer tensa o abombada.

Los reflejos son normales en las primeras fases y siguen siéndolo a menos que se produzca parálisis, caso en el que aumentan o disminuyen 12-24 horas antes de esta. Los reflejos superficiales, cremastéricos y abdominales, y los de los músculos espinales y glúteos, suelen ser los primeros en disminuir. Estos últimos pueden desaparecer antes que los abdominales y los cremastéricos. En general, los cambios de los reflejos tendinosos profundos ocurren 8-24 horas después de la disminución de los superficiales e indican una parálisis

inminente de las extremidades. Cuando esta se da no hay reflejos tendinosos. En la poliomielitis no se producen alteraciones sensitivas.

### Poliomielitis paralítica

La poliomielitis paralítica se produce en alrededor del 0,1% de los pacientes infectados por poliovirus y causa tres síndromes reconocibles que representan un espectro continuo y que se diferencian solo por las zonas del SNC más afectadas: 1) poliomielitis paralítica espinal, 2) poliomielitis bulbar y 3) polioencefalitis.

La **poliomielitis paralítica espinal** puede ser la segunda fase de una enfermedad bifásica, cuya primera fase corresponde a la poliomielitis abortiva. El paciente parece mejorar durante 2-5 días, pero a continuación aparecen cefalea intensa, fiebre y exacerbación de los síntomas sistémicos previos. Existe dolor muscular intenso y es posible que aparezcan anomalías sensitivas y motoras (p. ej., parestesias, hiperestesias, fasciculaciones y espasmos). En la exploración física, la distribución de la parálisis suele ser desigual. Puede haber una afectación de músculos únicos, múltiples o de grupos musculares. Al cabo de 1-2 días *aparece parálisis o paresia flácida asimétrica*. La afectación más frecuente es la de una pierna, seguida por la de un brazo. En las extremidades suelen afectarse más las zonas proximales que las distales. Para detectar la debilidad muscular ligera, muchas veces es necesario aplicar una pequeña resistencia en oposición al grupo muscular que se explora. En este punto, la exploración puede revelar rigidez de nuca, hipersensibilidad muscular, reflejos tendinosos profundos inicialmente hiperactivos (durante un periodo breve), seguidos por abolición o disminución, y paresia o parálisis flácida. En la forma espinal existe debilidad de algunos músculos del cuello, el abdomen, el tronco, el diafragma, el tórax o las extremidades. *La sensibilidad suele estar intacta; las anomalías sensitivas, si existen, sugieren una enfermedad distinta a la poliomielitis*.

La fase paralítica de la poliomielitis es muy variable; durante la observación, algunos pacientes progresan desde la paresia a la parálisis, mientras que otros se recuperan, de forma lenta o rápida. La extensión de la paresia o la parálisis guarda una relación directa con la magnitud de la afectación neuronal; se produce parálisis cuando se destruye más del 50% de las neuronas motoras. La extensión de la afectación suele resultar obvia al cabo de 2-3 días; solo pocas veces se observa una progresión después de este intervalo. La parálisis de los miembros inferiores se suele acompañar de disfunción intestinal y vesical, que va desde la incontinencia transitoria hasta la parálisis con estreñimiento y retención urinaria.

El comienzo y la evolución de la parálisis son variables en los países en vías de desarrollo. La evolución bifásica es infrecuente y suele presentarse como una fase única en la que los síntomas prodrómicos y la parálisis aparecen de forma continua. En dichos países, donde los antecedentes de inyecciones intramusculares preceden a la poliomielitis paralítica en alrededor del 50-60% de los casos, los pacientes pueden presentar inicialmente fiebre y parálisis (**parálisis por provocación**). El grado y la duración del dolor muscular también son variables, oscilando de unos días a una semana por lo general. Algunos pacientes presentan espasmos e hipertonia muscular, con un aumento transitorio de los reflejos tendinosos profundos, mientras que en otros casos se observa parálisis flácida brusca. Una vez que la temperatura se normaliza, en la mayoría de los pacientes la progresión de las manifestaciones paralíticas se detiene. Durante los primeros días o semanas, hay poca recuperación de la parálisis, pero cuando esta existe, se suele producir durante los primeros 6 meses. La recuperación de la fuerza y los reflejos es lenta, y puede continuar mejorando hasta 18 meses después de la enfermedad aguda. La ausencia de mejoría de la parálisis dentro de las primeras semanas o meses después del comienzo suele indicar una parálisis permanente. La atrofia de los miembros afectados, la falta de crecimiento y la deformidad son frecuentes, sobre todo entre los niños en crecimiento.

La **poliomielitis bulbar** puede aparecer como una entidad clínica aislada, sin afectación aparente de la médula espinal. Sin embargo, la infección es un proceso continuo, y la clasificación de la enfermedad como bulbar solo implica un predominio de las manifestaciones clínicas relacionadas con disfunción de los pares craneales y los centros bulbares. Las manifestaciones clínicas observadas en la poliomielitis bulbar con dificultad respiratoria (aparte de la parálisis de los músculos extraoculares, faciales y masticatorios) comprenden: 1) tono nasal de la voz o el llanto, causado por debilidad del paladar y la faringe (se aprecia sobre todo al pronunciar palabras con consonantes oclusivas de articulación palatal o velar, como «cuco» o «coco»); 2) incapacidad para deglutar con suavidad, lo que origina acumulación de saliva en la faringe e indica una inmovilidad parcial (para confirmar la inmovilidad, se sujetó la laringe suavemente y se pide al paciente que degluta); 3) acumulación de las secreciones faríngeas, lo que puede causar respiraciones irregulares, que aparecen interrumpidas y anómalas hasta el punto de producir la

impresión falsa de debilidad intercostal o diafragmática; 4) ausencia de tos efectiva, demostrada por esfuerzos constantes para aclararse la garganta; 5) regurgitación nasal de saliva y líquidos, como resultado de la parálisis del paladar, con imposibilidad de separar la orofaringe de la nasofaringe durante la deglución; 6) desviación del paladar, la úvula o la lengua; 7) afectación de los centros vitales en el bulbo, que se manifiesta por irregularidad de la frecuencia, la profundidad y el ritmo de la respiración, alteraciones cardiovasculares, entre ellas cambios de la presión arterial (en especial, hipertensión), enrojecimiento y moteado alternantes de la piel y arritmias cardíacas, así como variaciones rápidas de la temperatura corporal; 8) parálisis de una o ambas cuerdas vocales, que causa disfonía, afonía y, en último término, asfixia, a menos que se reconozca mediante laringoscopia y se realice una traqueotomía, y 9) **signo de la cuerda**, que consiste en una angulación aguda entre el mentón y la laringe, causada por debilidad de los músculos hioideos (el hueso hioideo se desplaza hacia atrás y estrecha la embocadura hipofaríngea).

En pocas ocasiones, la enfermedad bulbar culmina en parálisis ascendente (tipo Landry), que progresa en dirección cefálica desde la afectación inicial de las extremidades inferiores. La hipertensión y otros trastornos neurovegetativos son habituales en la afectación bulbar y pueden persistir durante una semana o más, o ser transitorios. En ocasiones, la hipertensión se sigue de hipotensión y shock, y se asocia con un esfuerzo respiratorio irregular o insuficiente, delirio o coma. Esta forma de la enfermedad bulbar puede ser rápidamente mortal.

La evolución de la enfermedad bulbar es variable; algunos pacientes fallecen como resultado de la afectación extensa y grave de los diversos centros del bulbo; otros se recuperan en parte, pero requieren soporte respiratorio continuado, y algunos se recuperan por completo. La afectación de los pares craneales pocas veces es permanente. La atrofia de los músculos puede resultar evidente, los enfermos inmovilizados durante períodos largos pueden desarrollar neumonía y es posible la formación de cálculos renales por la hipercalcemia y la hipercalciuria secundarias a la reabsorción ósea.

La **polioencefalitis** es una forma infrecuente de la enfermedad, en la que se ven gravemente afectados los centros superiores del encéfalo. Se pueden observar crisis comiciales, coma y parálisis espástica con hiperreflexia. Es frecuente apreciar irritabilidad, desorientación, somnolencia y temblor grueso, con parálisis simultánea o posterior de nervios periféricos o pares craneales. La hipoxia y la hipercapnia causadas por ventilación inadecuada debida a insuficiencia respiratoria pueden producir desorientación sin verdadera encefalitis. Las manifestaciones son comunes a las de las encefalitis de cualquier causa y solo pueden atribuirse a los poliovirus tras realizar el diagnóstico viral específico o si se acompañan de parálisis flácida.

La **poliomielitis paralítica con insuficiencia ventilatoria** se debe a la suma de varios factores que provocan insuficiencia ventilatoria con hipoxia e hipercapnia. Puede afectar a otros muchos sistemas. Puesto que la insuficiencia respiratoria puede aparecer con rapidez, es esencial que se realice una evaluación clínica estrecha y continuada. A pesar de la debilidad de los músculos respiratorios, el paciente puede responder con un esfuerzo respiratorio tan intenso (asociado con ansiedad y miedo) que puede inducir hiperventilación al comienzo, lo que causa alcalosis respiratoria. Tal esfuerzo es agotador y contribuye a la insuficiencia respiratoria.

Existen ciertos patrones característicos de la enfermedad. La poliomielitis espinal pura con insuficiencia respiratoria conlleva tensión, debilidad o parálisis de los músculos respiratorios (sobre todo el diafragma y los intercostales), sin afectación clínica discernible de los pares craneales ni de los centros vitales que controlan la respiración, la circulación y la temperatura corporal. Afecta principalmente a los segmentos cervical y dorsal de la médula espinal. La poliomielitis bulbar pura implica la parálisis de los núcleos motores de los pares craneales, con o sin afectación de los centros vitales. Cuando se hallan afectados los pares craneales IX, X y XII, se produce parálisis de la faringe, la lengua y la laringe, con la consiguiente obstrucción de la vía respiratoria. La poliomielitis bulboespinal con insuficiencia respiratoria afecta a los músculos respiratorios y provoca una parálisis bulbar simultánea.

Los signos clínicos asociados con la alteración de los músculos respiratorios comprenden: 1) expresión de ansiedad; 2) incapacidad para hablar sin pausas frecuentes, por lo que el paciente utiliza frases breves, entrecortadas y disneicas; 3) aumento de la frecuencia respiratoria; 4) movimiento de las alas nasales y los músculos accesorios de la respiración; 5) imposibilidad de toser o inspirar con profundidad; 6) movimientos abdominales paradójicos, causados por inmovilidad diafragmática debida a espasmo o paresia de uno o ambos hemidiaphragmas, y 7) inmovilidad relativa de los espacios intercostales, que puede ser segmentaria, unilateral o bilateral. Cuando hay debilidad de los brazos, y sobre todo en los pacientes con parálisis del deltoides, la situación puede ser de parálisis

respiratoria inminente, ya que los núcleos de los nervios frénicos se encuentran en áreas adyacentes de la médula espinal. La observación de la capacidad de respiración torácica del paciente mientras se inmovilizan manualmente los músculos del abdomen revela los grados menores de paresia. La inmovilización manual ligera de la caja torácica contribuye a evaluar la eficacia del movimiento diafragmático.

## DIAGNÓSTICO

La poliomielitis debe considerarse en cualquier niño no vacunado, o vacunado de forma incompleta, con una enfermedad paralítica. Esta guía se aplica sobre todo a los países con poliomielitis endémica (Afganistán, Pakistán, Nigeria), pero la propagación de la polio en 2013 desde países endémicos a muchos países no endémicos (Níger, Chad, Camerún, Etiopía, Kenia, Somalia y Siria) y el aislamiento del poliovirus salvaje de tipo 1 en Israel en 2014 y la circulación de poliomielitis paralítica asociada a la vacunación de tipo 1 en Ucrania en 2015 sugiere que el diagnóstico de la polio debería considerarse en todos los países. El diagnóstico de PPAV debe tenerse en cuenta en cualquier niño con enfermedad paralítica aparecida 7-14 días después de recibir la vacuna de poliovirus oral (VPO), aunque también puede aparecer tras intervalos más largos después de la vacunación, y se debe considerar en cualquier niño con enfermedad paralítica en países o regiones donde los poliovirus de tipo salvaje se han erradicado y se ha administrado VPO al niño o a un contacto. La combinación de fiebre, cefalea, dolor de cuello y espalda, parálisis flácida asimétrica sin pérdida sensitiva y pleocitosis no se suele encontrar en ninguna otra enfermedad.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda confirmar el diagnóstico de laboratorio de la poliomielitis mediante aislamiento e identificación de los poliovirus en heces, con identificación específica de las cepas vacunal y de tipo salvaje. En los casos en los que se sospeche una parálisis flácida aguda, se deben recoger dos muestras fecales separadas 24-48 horas, tan pronto como sea posible una vez que se sospecha el diagnóstico de poliomielitis. Las concentraciones de poliovirus en las heces son elevadas en la primera semana después del comienzo de la parálisis, que es el momento óptimo para recoger las muestras de heces. Los poliovirus se pueden aislar en el 80-90% de los pacientes con enfermedad aguda, mientras que menos del 20% de ellos elimina virus 3-4 semanas después de comenzar la parálisis. Puesto que la mayoría de los niños con poliomielitis espinal o bulboespinal tiene estreñimiento, se pueden usar cánulas rectales para obtener muestras; lo ideal es recoger un mínimo de 8-10 gramos de heces. Desde los laboratorios capacitados para aislar poliovirus, las cepas aisladas deben enviarse a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) o a uno de los laboratorios de poliomielitis certificados por la OMS, donde se puede secuenciar el ADN para distinguir entre poliovirus salvaje y cepas de VPO neurovirulentas revertientes. Con el actual plan global de la OMS para la erradicación de la poliomielitis, una gran parte de las regiones del mundo (América, Europa y Australia) ha obtenido el certificado de ausencia de poliovirus; en esas zonas, la mayoría de las veces la poliomielitis se debe a cepas de vacuna. Por tanto, es fundamental diferenciar entre cepas de tipo salvaje y vacunales revertientes.

El LCR suele ser normal durante la enfermedad leve y generalmente muestra pleocitosis, con 20-300 células/mm<sup>3</sup>, en los casos con afectación del SNC. Las células del LCR pueden ser polimorfonucleares al principio de la enfermedad, pero cambian a mononucleares poco después. Hacia la 2.<sup>a</sup> semana de enfermedad mayor, el recuento de células en el LCR disminuye hasta valores casi normales. En contraste, la cifra de proteínas en el LCR es normal o está solo ligeramente elevada al comienzo de la enfermedad del SNC, aunque suele aumentar hasta 50-100 mg/dl hacia la 2.<sup>a</sup> semana de enfermedad. En la polioencefalitis, el LCR puede permanecer normal o mostrar cambios menores. Los análisis serológicos muestran una seroconversión o un aumento de cuatro veces o más del título de anticuerpos entre la fase aguda de la enfermedad y 3-6 semanas más tarde.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La poliomielitis se debe considerar en el diagnóstico diferencial de cualquier caso de parálisis y es solo una de las muchas causas de parálisis flácida aguda en niños y adultos. Existen muchas otras causas de parálisis flácida aguda (v. tabla 276.1). En la mayoría de los trastornos, las características clínicas bastan para diferenciar entre estas distintas causas, pero en algunos casos puede que se requieran estudios de conducción nerviosa y electromiogramas, además de biopsias musculares.

La posibilidad de la polio debe tenerse en cuenta en cualquier caso de parálisis flácida aguda, incluso en países donde esta enfermedad se ha erradicado. Los trastornos que se confunden con más frecuencia con la polio son la PPAV, la infección por el virus del Nilo Occidental y otros enterovirus (incluidos EV-A71 y EV-D68), así como el síndrome de Gui-

**Tabla 276.1** Diagnóstico diferencial de la parálisis flácida aguda

SITIO, TRASTORNO, FACTOR O AGENTE	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	COMIENZO DE LA PARÁLISIS	PROGRESIÓN DE LA PARÁLISIS	SÍNTOMAS Y SIGNOS SENSITIVOS	DISMINUCIÓN O AUSENCIA DE REFLEJOS TENDINOSOS PROFUNDOS	PARÁLISIS RESIDUAL	PLEOCITOSIS
CÉULAS DEL ASTA ANTERIOR DE LA MÉDULA ESPINAL							
Poliomielitis (salvaje y PPAV)	Parálisis	Periodo de incubación de 7-14 días (intervalo: 4-35 días)	24-48 horas hasta el comienzo de la parálisis completa; proximal → distal, simétrica	No	Sí	Sí	Meningitis aséptica (leucocitosis polimorfonuclear moderada a los 2-3 días) Como en la poliomielitis
Enterovirus no polio (incluyendo EV-A71, EV D88)	Enfermedad mano-pie-boca, meningitis aséptica, conjuntivitis aguda hemorrágica, posiblemente parálisis flácida epidémica idiopática	Como en la poliomielitis	Como en la poliomielitis	No	Sí	Sí	
Virus del Nilo Occidental	Meningitis, encefalitis	Como en la poliomielitis	Como en la poliomielitis	Como en la poliomielitis	No	Sí	Sí
OTROS VIRUS NEURROTROPOS							
Virus de la rabia	Erucción vesicular exantemática	De meses a años	Aguda, simétrica, ascendente	Sí	Sí	No	±
Virus de la varicela-zóster		Periodo de incubación de 10-21 días	Aguda, simétrica, ascendente	Sí	±	±	Sí
Virus de la encefalitis japonesa		Periodo de incubación de 5-15 días	Aguda, proximal, simétrica	±	±	±	Sí
SÍNDROME DE GUILAIN-BARRÉ							
Poliradiculoneuropatía inflamatoria aguda	Infección previa, debilidad facial bilateral	De horas a 10 días	Aguda, simétrica, ascendente (de días a 4 semanas)	Sí	Sí	±	No
Neuropatía axonal motora aguda	Parálisis generalizada fulminante, debilidad facial bilateral, afectación de la lengua	De horas a 10 días	1-6 días	No	Sí	±	No

<b>NEURITIS CIÁTICA TRAUMÁTICA AGUDA</b>								
Inyección glútea intramuscular	Aguda, asimétrica	De horas a 4 días	Completa, miembro afectado	Sí	Sí	±	No	
Mielitis transversa aguda	Infección previa por <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Schistosoma</i> , otros parásitos o virus	Hipotonia aguda simétrica de miembros inferiores	De horas a días	Sí	Sí, pronto	±	Sí	
Absceso epidural	Cefalea, dolor de espalda, hipersensibilidad raquídea local, meningismo	Completa	Completa	Sí	Sí	±	Sí	
Compresión de la médula, traumatismo		Completa	De horas a días	Sí	Sí	±	±	
<b>NEUROPATÍAS</b>								
Exotoxina de <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	En los casos graves, parálisis del paladar, visión borrosa	Incubación de 1-8 semanas (parálisis de 8-12 semanas tras el comienzo de la enfermedad)	Incubación de 18-36 horas	Rápida, descendente, ± simétrica	±	±	±	
Toxina de <i>Clostridium botulinum</i>	Dolor abdominal, diplopía, pérdida de acomodación, midriasis	Periodo de latencia de 5-10 días	Aguda, simétrica, ascendente	No	No	No	No	
Parálisis por picadura de garrapatas	Síntomas oculares			No	No	No	No	
<b>ENFERMEDADES DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR</b>								
Miastenia grave	Debilidad, fatigabilidad, diplopía, ptosis, disartria	Multifocal	No	No	No	No	No	
<b>TRASTORNOS MUSCULARES</b>								
Polimiositis	Neoplasia, enfermedad autoinmunitaria	Subaguada, proximal → distal Pseudoparálisis	Semanas a meses De horas a días	No No	Sí No	No	No	
Miositis vírica						No	No	
<b>TRASTORNOS METABÓLICOS</b>								
Parálisis periódica hipopotasémica		Músculos proximales de los miembros y respiratorios	Posprandial súbita	No	Sí	±	No	
<b>DEBILIDAD ADQUIRIDA EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS</b>								
Polineuropatía de la enfermedad crítica	Miembros flácidos y debilidad respiratoria	Aguda, después de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica/ sepsis	De horas a días	±	Sí	±	No	

Modificada de Marx A, Glass JD, Sutter RW. Differential diagnosis of acute flaccid paralysis and its role in poliomyelitis surveillance, *Epidemiol Rev* 22:298-316, 2000.

llain-Barré, la mielitis transversa y la parálisis traumática. En el **síndrome de Guillain-Barré**, que es el más difícil de distinguir de la poliomielitis, la parálisis suele ser simétrica y son habituales las alteraciones sensitivas y los signos del tracto piramidal, algo que no ocurre en la poliomielitis. La fiebre, la cefalea y los signos meníngeos son menos marcados, y en el LCR hay pocas células, pero se detecta una concentración elevada de proteínas. La **mielitis transversa** progresó con rapidez, en horas o días, y causa una parálisis simétrica aguda de los miembros inferiores, con anestesia e hipoesfesia simultáneas. Son frecuentes los signos neurovegetativos de hipotermia en los miembros afectados y existe disfunción vesical. El LCR suele ser normal. La **neuritis traumática** se produce desde pocas horas hasta unos días después del traumatismo, es asimétrica, tiene carácter agudo y afecta solo a un miembro. En la extremidad afectada hay disminución o ausencia del tono muscular y de los reflejos tendinosos profundos con dolor en el glúteo. El LCR es normal.

Los procesos que causan pseudoparálisis no se presentan con rigidez de nuca-espinal o pleocitosis, y comprenden: traumatismo no reconocido, sinovitis transitoria (tóxica), osteomielitis aguda, fiebre reumática aguda, escorbuto y sífilis congénita (pseudoparálisis de Parrot).

## TRATAMIENTO

Puesto que no existen fármacos antivirales específicos para la poliomielitis, el tratamiento es de soporte. Está destinado a limitar la progresión de la enfermedad, prevenir las deformidades esqueléticas y preparar al niño y la familia para el tratamiento prolongado necesario y para la incapacidad permanente, si parece probable que ocurra. Los pacientes con formas de poliomielitis no paralíticas o paralíticas leves pueden tratarse en su domicilio. Durante la fase aguda de la enfermedad, están contraindicados todos los procedimientos quirúrgicos y las inyecciones intramusculares, sobre todo en la primera semana, debido a que pueden inducir una progresión de la enfermedad.

### Poliomielitis abortiva

Suele ser suficiente el tratamiento sintomático con analgésicos, sedantes, dieta apetitosa y reposo en cama, hasta que la temperatura del niño sea normal durante varios días. Es deseable evitar el ejercicio durante las 2 semanas siguientes, y 2 meses más tarde se deben hacer exploraciones neurológicas y musculoesqueléticas cuidadosas para detectar cualquier afectación menor.

### Poliomielitis no paralítica

El tratamiento de esta forma es similar al de la forma abortiva; en especial, está indicado el alivio de las molestias causadas por tensión y espasmo de los músculos del cuello, el tronco y las extremidades. Los analgésicos son más eficaces cuando se combinan con la aplicación de compresas calientes durante 15-30 minutos cada 2-4 horas. A veces son útiles los baños en agua caliente. Es deseable una cama firme, que se puede improvisar en el domicilio colocando tablas o una lámina de contrachapado debajo del colchón. Se debe usar una férula o un reposapiés para mantener los pies en ángulo recto con las piernas. Puesto que las molestias y los espasmos musculares pueden continuar durante varias semanas, incluso en la forma no paralítica, pueden ser necesarias las compresas calientes y la fisioterapia suave. Estos pacientes también deben someterse a exploraciones exhaustivas 2 meses después de la recuperación aparente, para detectar defectos residuales menores que podrían causar problemas posturales en el futuro.

### Poliomielitis paralítica

La mayoría de los pacientes con la forma paralítica requiere hospitalización y es deseable el reposo físico completo en un entorno tranquilo durante las primeras 2-3 semanas. La **alineación corporal correcta** es necesaria para que el enfermo esté cómodo y para evitar una deformidad esquelética excesiva. Mediante el uso de tableros, bolsas de arena y, en ocasiones, férulas ligeras, se consigue una posición neutra, con los pies en ángulo recto respecto a las piernas, las rodillas ligeramente flexionadas y las caderas y la columna rectas. La postura se debe cambiar cada 3-6 horas. Están indicados los **movimientos activos y pasivos** tan pronto como desaparezca el dolor. Las compresas calientes húmedas pueden aliviar el dolor y el espasmo de los músculos. Solo se deben administrar opiáceos y sedantes si no existe afectación de la ventilación, actual o inminente. El estreñimiento es habitual y hay que prevenir la impactación fecal. Cuando se produce parálisis vesical, un estimulante parasimpático, como el betanecol, puede inducir la micción en 15-30 minutos; algunos pacientes no responden a este fármaco y otros lo hacen con náuseas, vómitos y palpitaciones. La paresia vesical pocas veces dura más de unos cuantos días. Si el betanecol fracasa, se deben probar la compresión manual de la vejiga y el efecto psicológico del agua corriente. Si es necesario el sondaje, se tendrá cuidado para prevenir las infecciones del

aparato urinario. Se empleará una dieta agradable, con ingesta relativamente alta de líquidos, a menos que el paciente tenga vómitos. Se suministrará sal adicional si la temperatura ambiental es alta o si la aplicación de compresas calientes induce sudoración. La anorexia es frecuente al principio. La dieta y la ingesta de líquido adecuadas se pueden mantener mediante la colocación de un catéter venoso central. El ortopeda y el rehabilitador deben evaluar a estos pacientes en una fase lo más temprana posible de la evolución y deberían ocuparse de su tratamiento antes de que se produzcan deformidades fijas.

El tratamiento de la poliomielitis bulbar pura se dirige a mantener la vía respiratoria y evitar el riesgo de inhalación de saliva, alimentos o vómitos. El drenaje por gravedad de las secreciones acumuladas se favorece en posición prona con la cabeza baja (los pies de la cama elevados 20-25 grados) y la cara girada hacia un lado. Los pacientes con debilidad de los músculos de la respiración o la deglución deben ser atendidos en posición lateral o en semiprona. Es preferible usar sondas de aspiración con puntas rígidas o semirrígidas para la aspiración directa oral y faríngea, y para la aspiración nasofaríngea se pueden emplear sondas blandas y flexibles. El equilibrio hidroelectrolítico se conserva mejor mediante infusión intravenosa, puesto que la alimentación oral o con sonda puede provocar vómitos los primeros días. Además de la vigilancia estrecha para detectar posibles signos de insuficiencia respiratoria, la presión arterial se debe medir al menos dos veces al día, ya que la hipertensión no es infrecuente y en ocasiones conduce a encefalopatía hipertensiva. Los pacientes con poliomielitis bulbar pura pueden requerir traqueotomía por parálisis de las cuerdas vocales o constricción de la hipofaringe; la mayoría de los enfermos que se recuperan sufre poca afectación residual, aunque algunos presentan una disfagia leve y fatiga vocal ocasional, con disartria.

El trastorno de la ventilación se debe reconocer pronto; la ansiedad, la inquietud y el cansancio progresivos constituyen indicaciones precoces para una intervención preventiva. La traqueotomía está indicada en algunos pacientes con poliomielitis bulbar pura, parálisis de la musculatura respiratoria espinal o parálisis bulboespinal, puesto que esos enfermos suelen ser incapaces de toser, a veces durante muchos meses. Con frecuencia se precisa la ventilación mecánica.

## COMPLICACIONES

La poliomielitis paralítica se puede asociar a numerosas complicaciones. Durante la fase aguda o de convalecencia, puede producirse una dilatación gástrica aguda brusca, que aumenta la dificultad respiratoria; están indicadas la aspiración gástrica inmediata y la aplicación externa de bolsas de hielo. Las melenas lo bastante graves como para requerir transfusión se pueden deber a erosiones intestinales superficiales, únicas o múltiples; la perforación es infrecuente. Durante la fase aguda es habitual la hipertensión leve, que dura algunos días o semanas y que probablemente se relaciona con lesiones de los centros vasorreguladores en el bulbo y, en especial, con hipoventilación. En las fases avanzadas, la inmovilización puede dar lugar a hipertensión junto con hipercalcemia, nefrocincosis y lesiones vasculares. La visión borrosa, la cefalea y una sensación de mareo asociada a hipertensión deben considerarse signos premonitorios de crisis comiciales francas. Las irregularidades cardíacas son infrecuentes, aunque no son raras las anomalías electrocardiográficas sugerentes de miocarditis. En ocasiones se produce un edema agudo de pulmón, sobre todo en pacientes con hipertensión arterial. La hipercalcemia se debe a la descalcificación esquelética que comienza poco después de la inmovilización y causa hipercalciuria, que a su vez predispone a la formación de cálculos urinarios, sobre todo en presencia de estasis e infección de la orina. La única medida preventiva es la ingesta abundante de líquidos.

## PRONÓSTICO

La evolución de la poliomielitis inaparente, de la forma abortiva y de los síndromes de meningitis aséptica siempre es buena, sin secuelas a largo plazo y con una mortalidad casi nula. La evolución de la enfermedad paralítica está determinada principalmente por el grado y la intensidad de la afectación del SNC. En la poliomielitis bulbar grave, la mortalidad puede llegar al 60%, mientras que en la afectación bulbar menos grave y/o la poliomielitis espinal, la mortalidad varía entre el 5 y el 10%, generalmente debido a causas distintas a la infección por poliovirus.

La parálisis máxima ocurre 2-3 días después del comienzo de la fase paralítica de la enfermedad, con estabilización seguida por un retorno gradual de la función muscular. La fase de recuperación suele durar alrededor de 6 meses, tras los cuales las parálisis que persistan serán permanentes. De forma general, la parálisis es más frecuente en varones durante la infancia y en las mujeres durante la edad adulta. La mortalidad y el grado de discapacidad aumentan después de la pubertad. El embarazo se asocia con mayor riesgo

de enfermedad paralítica. La amigdalectomía y las inyecciones intramusculares pueden aumentar el riesgo de adquisición de enfermedad bulbar o localizada, respectivamente. Se han citado el incremento de la actividad física, el ejercicio y el cansancio durante la fase precoz de la enfermedad como factores de mayor riesgo de enfermedad paralítica. Por último, se ha demostrado con claridad que los poliovirus de tipo 1 tienen mayor tendencia a producir poliomielitis natural y los de tipo 3 a producir PPAV.

### Síndrome pospolio

Después de un intervalo de 30-40 años, hasta el 30-40% de las personas que sobrevivieron a la poliomielitis paralítica en la infancia puede experimentar dolor muscular y exacerbación de la debilidad existente o desarrollar paresia o nuevas parálisis. Esta entidad, denominada *síndrome pospolio*, solo se ha descrito en personas infectadas en la época en la que existían las cepas salvajes de poliovirus. Una duración mayor del intervalo desde la infección aguda por poliovirus, la presencia de afectación residual permanente después de la recuperación de la enfermedad aguda y el sexo femenino son factores de riesgo para este síndrome.

### PREVENCIÓN

La vacunación es el único método eficaz para prevenir la poliomielitis. Las medidas higiénicas ayudan a limitar la diseminación de la infección entre los niños pequeños, pero la inmunización es necesaria para controlar la transmisión en todos los grupos de edad. Se ha demostrado la eficacia tanto de la vacuna de poliovirus inactivado (VPI), cuyos métodos de producción han mejorado respecto de los que se usaban al principio y que a veces se denomina VPI potenciada, como de la vacuna con virus vivos atenuados administrada por vía oral (VPO), para prevenir la infección por poliovirus y la poliomielitis paralítica. Ambas vacunas inducen la producción de anticuerpos frente a las tres cepas de poliovirus. La VPI induce títulos séricos más elevados de anticuerpos IgG, pero la VPO asocia un aumento significativo de la inmunidad mediante IgA en la mucosa de la orofaringe y el tracto gastrointestinal, lo que limita la replicación de las cepas salvajes de poliovirus en esos lugares. La transmisión de los virus salvajes por diseminación fecal está limitada en los receptores de VPO. La inmunogenicidad de la VPI no se ve afectada por la presencia de anticuerpos maternos, y la VPI carece de efectos adversos. La vacuna con virus vivos puede experimentar una reversión a la neurovirulencia cuando se multiplica en el tracto gastrointestinal humano, y puede causar PPAV en los niños vacunados o en sus contactos. El riesgo global para los receptores es de 1 caso por cada 750.000 lactantes inmunizados en Estados Unidos hasta 1 caso por cada 143.000 lactantes inmunizados en India. El riesgo de parálisis en los receptores con inmunodeficiencia de linfocitos B puede ser unas 6.800 veces más alto que en los individuos normales. No se ha demostrado que la infección por el VIH dé lugar a una excreción a largo plazo del virus. A partir de enero de 2000 se ha recomendado la vacunación sistemática de los niños en Estados Unidos solo con VPI, con cuatro dosis a los 2, 4, 6-18 meses y a los 4-6 años.

En 1988, la Asamblea Mundial de la Salud decidió intentar la erradicación mundial de la poliomielitis para el año 2000, y se han hecho progresos notables en la consecución de este objetivo. Con tal fin, la OMS usó cuatro estrategias básicas: inmunización sistemática, celebración de «Días Nacionales de Inmunización» (DNI), vigilancia de la parálisis flácida aguda e inmunización de «barrido». Esta intervención ha logrado una disminución superior al 99% del número de casos de poliomielitis; a principios de 2002, solo quedaban 10 países endémicos en el mundo. El año 2012 fue cuando se declararon menos casos de poliomielitis y el virus era endémico solamente en tres países (Afganistán, Pakistán y Nigeria). En India no ha habido ningún niño paralizado con el virus de la polio salvaje de tipo 2 desde febrero de 2011. El último caso de infección por el virus de la polio salvaje de tipo 3 se produjo en Nigeria en noviembre de 2012, y el último caso de infección por virus de la polio salvaje de tipo 2 ocurrió en India en octubre de 1999. Esta progresión impulsó a que la asamblea de la OMS de mayo de 2013 recomendase el desarrollo de un *Plan Estratégico Final de Erradicación de la Poliomielitis* para el periodo 2013-2018. Este plan incluía la retirada de la VPO trivalente (VPOt) con VPO bivalente (VPOb) en todos los países para 2016 y la introducción de una dosis inicial de VPI seguida de la sustitución de la VPOb con VPI en todos los países para el año 2019. Mientras se use la VPO existirá la posibilidad de que el virus de la polio derivado de la vacuna (VPDV) adquiera el fenotipo neurovirulento y las características de transmisión de los virus de la polio de tipo salvaje. La aparición del VPDV-VPO obedece a la replicación continua en personas inmunodeficientes (VPDV-i) o mediante la circulación en poblaciones con una cobertura vacunal baja (VPDVc). El riesgo era mayor con la cepa de tipo 2. Entre 2000 y 2012, el 90% de los 750 casos de parálisis por VPDVc y el 40% de PPAV fueron producidos por cepas del tipo 2. En la actualidad, el 90% de todos los brotes de VPDVc se debe a cepas de este tipo. Entre el 17 de abril y el 1 de mayo de 2016, 155

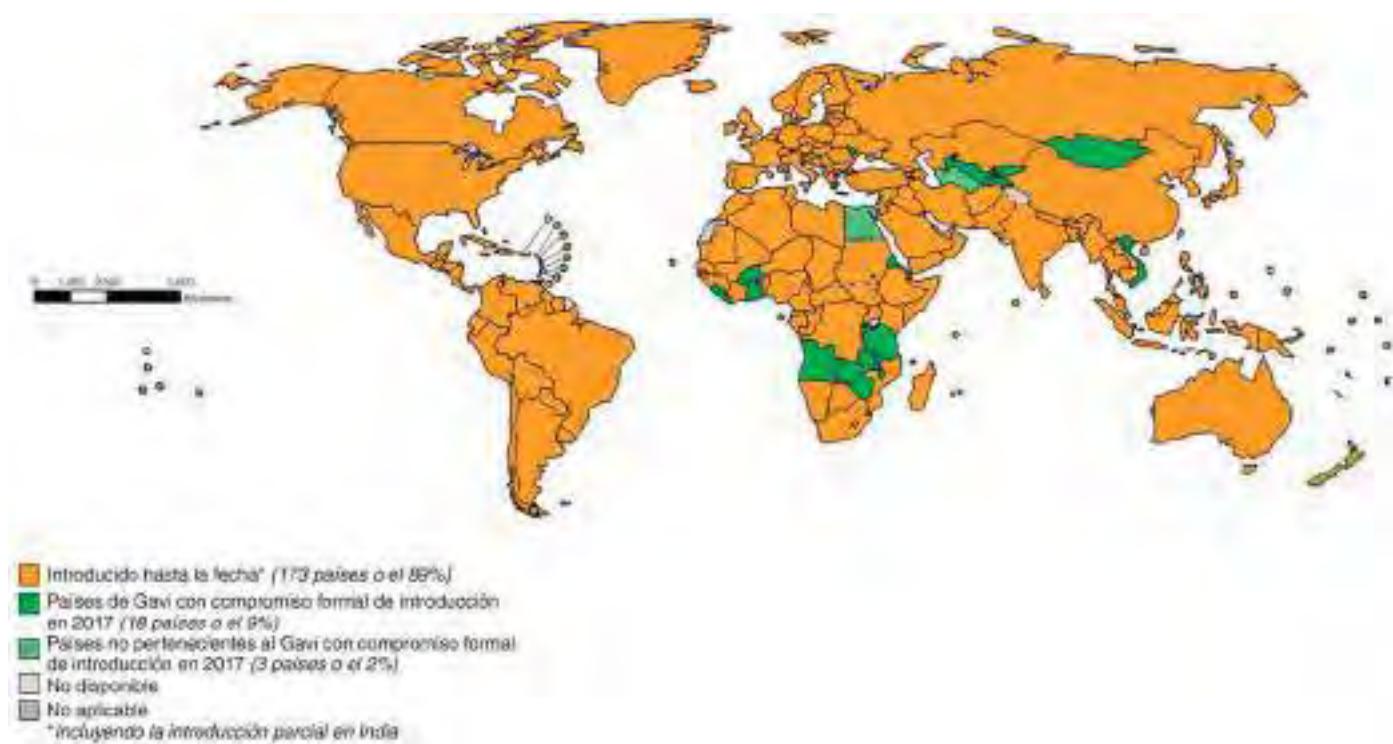
países y territorios en el mundo pasaron de utilizar la VPOt a la VPOb. La VPOt ya no se utiliza a nivel mundial en ninguna actividad de inmunización rutinaria o complementaria.

En la actualidad existen varios países considerados como prioridad global, dado que se enfrentan con dificultades para la erradicación de la enfermedad. Los poliovirus aún son endémicos en Pakistán, Afganistán y Nigeria. En estos tres países hay varias razones del fracaso a la hora de erradicar la polio. El rechazo de las iniciativas de vacunación contra el virus de la poliomielitis y la calidad de las campañas en áreas de estos países donde la seguridad está comprometida siguen siendo las principales dificultades a las que se enfrentan en 2019. Después de una reunión de un comité de emergencia en noviembre de 2018 que revisó los datos sobre el WPV1 y el VPDVc, la OMS hizo nuevas recomendaciones para los viajeros internacionales a ciertos países y los CDC las aprobaron. Ha habido un aumento del WPV1 (21 casos en Afganistán y Nigeria y 12 en Pakistán en 2018). Además, los brotes de VPDVc2 en Siria, Somalia, Kenia, República Democrática del Congo, Níger y Mozambique, de VPDVc1 en Papúa-Nueva Guinea y de VPDVc3 en Somalia, con la propagación de VPDVc2 entre Somalia y Kenia y entre Níger y Níger, ponen de manifiesto que la cobertura vacunal sistemática sigue siendo muy deficiente en muchas zonas de estos países. La propagación continua debido a la escasa inmunidad de grupo y ahora la propagación internacional representan una amenaza significativa para los esfuerzos de erradicación. El comité recomendó que, en los países con WPV1, VPDVc1 o VPDVc3 con riesgo potencial de propagación internacional, todos los residentes y visitantes de larga duración (es decir, más de 4 semanas) de todas las edades recibieran una dosis de VPOb o VPI entre 4 semanas y 12 meses antes de viajar a estos países (actualmente Afganistán, Pakistán, Nigeria, Papúa-Nueva Guinea y Somalia). A estos viajeros se les debe proporcionar un Certificado Internacional de Vacunación Profiláctica para registrar su vacuna contra la polio y una prueba de servicio de vacunación. Se ha aconsejado a estos países que restrinjan en el punto de salida el viaje internacional de cualquier residente que carezca de documentación de vacunación completa, ya sea por aire, mar o tierra. En el caso de los países infectados con VPDVc2 con riesgo potencial de propagación internacional (República Democrática del Congo, Kenia, Níger y Somalia a partir de enero de 2019), se debe alentar a los visitantes a seguir estas recomendaciones (no obligatorias).

En octubre de 2016, el VPDVc2 fue aislado de las aguas residuales en diferentes partes de India, muy probablemente debido al uso de VPOt, que todavía se utilizaba en los dispensarios privados y no fue destruido como se ordenó. Esto ilustra los peligros de la mera utilización de la VPOb. La OMS ha ordenado que los lactantes de todos los países que aún utilizan la VPOb reciban una dosis de VPI, para ofrecer protección contra el virus de la poliomielitis de tipo 2. Todos los países han cumplido con este requisito; véase la figura 276.1 para la situación en noviembre de 2016. A este respecto, estudios recientes realizados en India han demostrado que, siguiendo el curso de la vacuna antipoliomielítica oral, la VPI refuerza la inmunidad serológica y de la mucosa que dura al menos 11 meses. Se calcula que entre 12 y 24 meses después de la retirada de la vacuna Sabin antipoliomielítica de tipo 2, el mundo habrá erradicado la circulación del virus de la poliomielitis de tipo 2 en los seres humanos. El cambio de VPOb a VPI en todo el mundo está previsto que ocurra poco después. Estos esfuerzos pueden verse obstaculizados debido a la incapacidad global de producir VPI en un volumen lo suficientemente grande como para cubrir los 128 millones de bebés que nacen anualmente en el mundo. Este problema fue una crisis durante la introducción mundial sincronizada de la VPOb, cuando varios países (p. ej., India) tuvieron que utilizar dos dosis fraccionadas de VPI (dosis de  $\frac{1}{5}$ ) administradas por vía intradérmica. Para aumentar la escala de la producción de la VPI en países como India, Brasil y China, se ha desarrollado la VPI utilizando las cepas Sabin del poliovirus en Japón y China. Esto mitiga los estrictos requisitos para el cultivo de poliovirus de tipo salvaje que normalmente se requieren para la producción de VPI. Otras estrategias incluyen el desarrollo de adyuvantes para la VPI que podrían reducir potencialmente las cantidades de抗原 necesarias para cada dosis.

En países donde la VPOb está incluida en la vacunación sistemática, lo mejor es que se siga al menos de una dosis de VPI o dos dosis de VPI fraccionada intradérmica. Esta estrategia imita la experiencia estadounidense y de Hungría en la que no se detectaban PPAV después de la estrategia secuencial de VPI seguida de VPO. La OMS debe coordinar la interrupción global sincrónica del uso de VPO, pero la experiencia reciente en los países del cuerno de África y en Israel/Cisjordania sugiere que la detención de la transmisión de los virus de la polio salvaje de tipo 1 en los tres países endémicos es de vital importancia si vamos a dejar de usar la VPO.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*



**Fig. 276.1** Países identificados por la Organización Mundial de la Salud como usuarios de la vacuna VPI hasta la fecha e introducciones planificadas de acuerdo con el estatus de elegibilidad de Gavi. Base de datos OMS/VPI a partir del 7 de noviembre de 2016. Organización Mundial de la Salud, 2016. (Por cortesía de la Organización Mundial de la Salud. Disponible en: [http://www.who.int/immunization/diseases/poliomyelitis/endgame\\_objective2/en/](http://www.who.int/immunization/diseases/poliomyelitis/endgame_objective2/en/). Consultado el 6 de junio de 2017.)

## Capítulo 277

# Enterovirus no polio

Kevin Messacar y Mark J. Abzug

El género *Enterovirus* contiene un gran número de patógenos virales que se propagan a través de vías digestivas y respiratorias causantes de una amplia gama de enfermedades en pacientes de todas las edades. Muchas de las manifestaciones afectan predominantemente a lactantes y niños pequeños

### ETIOLOGÍA

Los enterovirus son virus monocatenarios de sentido positivo sin cubierta, pertenecientes a la familia Picornaviridae, así llamada por agrupar virus pequeños de ARN. También son miembros de esta familia los rinovirus, los virus de la hepatitis A y los parechovirus. Los subgrupos originales de enterovirus humanos (poliovirus [v. cap. 276], coxsackievirus y echovirus) se diferenciaron en función de sus patrones de replicación en cultivos tisulares y en animales (tabla 277.1). Los enterovirus se han reclasificado recientemente a partir de las secuencias de nucleótidos y de aminoácidos, dando lugar a cuatro especies, los poliovirus y los enterovirus humanos A-D. Los tipos específicos de enterovirus se identifican por diferencias antigenicas y de secuencia genética, y los enterovirus descubiertos después de 1970 están clasificados por especie y número (p. ej., enterovirus D68 y A71). Aunque se han descrito más de 100 tipos diferentes, solo 10-15 de ellos son los responsables de la mayoría de las enfermedades. Ninguna enfermedad enterovírica se asocia con un único serotipo específico, aunque ciertas manifestaciones guardan una relación preferente con serotipos específicos. *Los parechovirus humanos estrechamente relacionados pueden provocar presentaciones clínicas similares a las asociadas con los enterovirus.*

### EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones enterovíricas son frecuentes y tienen una distribución mundial. En climas templados se produce un pico epidémico anual durante el verano y el otoño, aunque existe cierto grado de transmisión durante todo

el año. Los enterovirus son responsables del 33-65% de las enfermedades febriles agudas y del 55-65% de las hospitalizaciones por sospecha de sepsis en lactantes durante el verano y el otoño en Estados Unidos. En áreas tropicales y semitropicales, los enterovirus circulan normalmente durante todo el año. En general, solo unos pocos serotipos lo hacen de forma simultánea. Se pueden producir infecciones por serotipos diferentes en la misma estación. Los factores relacionados con un aumento de la incidencia y/o de la gravedad son: edad joven, sexo masculino, exposición a niños, higiene deficiente, hacinamiento y nivel socioeconómico bajo. Más del 25% de las infecciones sintomáticas por enterovirus se producen en niños menores de 1 año. La lactancia materna reduce el riesgo de infección, probablemente gracias a anticuerpos específicos de origen materno.

Los humanos son el único reservorio natural conocido para los enterovirus humanos. Los seres humanos se contagian de una persona a otra por las rutas fecal-oral y respiratoria, aunque los serotipos que ocasionan la conjuntivitis hemorrágica aguda pueden propagarse por vía aérea. El virus puede transmitirse verticalmente, desde la madre al recién nacido antes del nacimiento, durante el periodo perinatal o, posiblemente, a través de la lactancia. Los enterovirus pueden sobrevivir en superficies del entorno, lo que permite su transmisión a través de fómites. Asimismo, se pueden aislar con frecuencia en fuentes de agua residuales y en el suelo húmedo. Aunque la contaminación del agua potable, las piscinas, los estanques o los depósitos hospitalarios puede ser responsables de la transmisión en ocasiones, es más probable que se trate del resultado de la infección humana, en lugar de ser su causa. La transmisión se produce dentro de familias (riesgo de contagio de un 50% o más de los contactos domésticos susceptibles si un familiar se infecta), guarderías, áreas de juego, campamentos de verano, orfanatos y guarderías hospitalarias; durante los brotes epidémicos en guarderías se pueden producir infecciones secundarias graves. El cambio de pañales es un factor de riesgo para la diseminación, mientras que el lavado de manos disminuye el contagio. Se ha sugerido también la transmisión por mordedura de garrapata.

Ha habido brotes epidémicos extensos de infecciones por enterovirus, como epidemias de meningitis (echovirus 4, 6, 9, 13 y 30), epidemias del síndrome de mano-pie-boca asociadas con afectación grave del sistema nervioso central (SNC) y/o enfermedad cardiopulmonar por enterovirus A71, en Asia y Australia; brotes graves de enfermedad boca-mano-pié causados por el virus coxsackie A6 en Estados Unidos y Reino Unido; brotes de enterovirus humano D68 que producen afectación respiratoria asociada con

**Tabla 277.1** Clasificación de los enterovirus humanos

Familia	Picornaviridae
Género	Enterovirus
Subgrupos*	Poliovirus, serotipos 1-3 Virus coxsackie A, serotipos 1-22, 24 (el 23 se ha reclasificado como echovirus 9) Virus coxsackie B, serotipos 1-6 Echovirus, serotipos 1-9, 11-27, 29-33 (los echovirus 10 y 28 se han reclasificado como no enterovirus; el echovirus 34 se ha reclasificado como coxsackie A 24; los echovirus 22 y 23 se han reclasificado en el género Parechovirus) Serotipos de enterovirus numerados (el enterovirus 72 se ha reclasificado como virus de la hepatitis A)

\*Los enterovirus humanos pueden clasificarse en cuatro especies, basándose en su secuencia de nucleótidos y de aminoácidos (enterovirus humanos A-D).

mielitis flácida aguda en Estados Unidos y Europa; brotes de conjuntivitis hemorrágica aguda causados por enterovirus D70 y virus coxsackie A24, por virus coxsackie A24 variante en otras regiones tropicales y de climas templados, así como brotes de uveítis. La reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) y la secuenciación genómica ayudan a identificar los brotes y demuestran el carácter común de las cepas epidémicas (dependiendo del brote), las diferencias entre cepas epidémicas y cepas prototípicas más antiguas, los cambios de los subgrupos de virus circulantes a lo largo del tiempo, la cocirculación de múltiples linajes genéticos, las coinfecciones con serotipos de enterovirus diferentes y la asociación entre diferentes genogrupos específicos y/o sustituciones genéticas con sus correspondientes características clínicas y epidemiológicas. Estos análisis han demostrado que los enterovirus experimentan recombinación y deriva genética, que pueden provocar cambios en la secuencia genómica y en la antigenicidad, así como una gran diversidad genética. Por ejemplo, la aparición de nuevos subgenotipos de enterovirus A71 pueden contribuir a los brotes secuenciales y al aumento de la circulación.

El periodo de incubación suele ser de 3-6 días, excepto en la conjuntivitis hemorrágica aguda, que tiene un periodo de incubación de 1-3 días. Los niños infectados, tanto sintomáticos como asintomáticos, con frecuencia eliminan enterovirus cultivables a través del sistema respiratorio durante menos de 1-3 semanas, mientras que la liberación fecal continúa hasta 7-11 semanas. El ARN viral puede excretarse por las mucosas durante el mismo tiempo o incluso más.

## PATOGENIA

Las macromoléculas de la superficie celular, incluidos el receptor para poliovirus, la integrina VLA-2 (antígeno de activación muy tardío 2), el factor acelerador de la desintegración/proteína reguladora del complemento (DAF/CD55), la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), ICAM-5 y el receptor del virus coxsackie-adenovirus, actúan como receptores virales. Además, el ácido siálico de la célula epitelial respiratoria sirve como receptor para enterovirus D68, enterovirus D70 y variantes de coxsackie A24, y receptores *scavenger* humanos de clase B2 (SCARB2), el ligando 1 de la selectina P humana y DC-SIGN son receptores para enterovirus A71. Después de que el enterovirus se adhiere a su receptor en la superficie celular, un cambio de conformación en las proteínas de la cápside superficial libera un factor hidrofóbico que facilita la penetración y la decapsidación con liberación del ARN vírico en el citoplasma. A continuación, se traduce el ARN de sentido positivo, con síntesis de una poliproteína que se fragmenta por proteasas codificadas en la poliproteína. Varias proteínas producidas después guían la síntesis de ARN de sentido negativo, que actúa como una plantilla para la replicación de nuevo ARN de sentido positivo. El genoma tiene una longitud de alrededor de 7.500 nucleótidos e incluye una región 5' no codificante muy conservada, relevante para la eficacia de la replicación, y una región poliA 3', también muy conservada, que flanquea una región continua que codifica proteínas víricas. El extremo 5' está unido de forma covalente a una pequeña proteína viral (VPg), necesaria para el inicio de la síntesis del ARN. Existe una variación significativa en las regiones genómicas que codifican las proteínas estructurales (con la consiguiente variabilidad de la antigenicidad). Tras la replicación, se produce la escisión adicional de proteínas y el ensamblaje en viriones icosaédricos de 30 nm. Entre las cuatro proteínas estructurales (VP1-VP4) de la cápside vírica, la VP1 es el principal determinante de la especificidad de serotipo. En el virión también existen proteínas reguladoras adicionales, como una ARN polimerasa dependiente de ARN y proteasas. La lisis de una célula 5-10 horas después de su infección libera entre  $10^4$ - $10^5$  viriones.

Después de la adquisición oral o respiratoria, la replicación inicial para la mayoría de los enterovirus ocurre en la faringe y el intestino, posiblemente dentro de las células M de la mucosa. La estabilidad ácida de la mayoría de

los enterovirus favorece la supervivencia en el tracto gastrointestinal. Dos o más enterovirus pueden invadir y replicarse en el tracto gastrointestinal simultáneamente, pero la interferencia debida a la replicación de tipo 1 a menudo dificulta el crecimiento del tipo heterólogo. La replicación inicial de la mayoría de enterovirus en la faringe y el intestino se sigue, al cabo de días, por la multiplicación en el tejido linfóide, como las amígdalas, las placas de Peyer y los ganglios linfáticos regionales. Una viremia primaria transitoria (**viremia menor**) origina una diseminación hasta partes más distantes del sistema reticuloendotelial, incluidos el hígado, el bazo, la médula ósea y los ganglios linfáticos lejanos. Las respuestas inmunitarias del huésped pueden limitar la replicación y la progresión fuera del sistema reticuloendotelial y originar una infección subclínica. La infección clínica se produce si la replicación progresiva en dicho sistema, y el virus se propaga por medio de una viremia secundaria mantenida (**viremia mayor**) a órganos diana, como el SNC, el corazón y la piel. *El tropismo hacia estos órganos está determinado, en parte, por el serotipo infeccioso.* Algunos enterovirus, como el enterovirus D68, pueden ser ácido-lábiles y se unen a los receptores de ácido siálico en las células epiteliales respiratorias del tracto respiratorio superior e inferior y causan principalmente enfermedades respiratorias. Las respuestas de las citocinas pueden contribuir al desarrollo de enfermedades respiratorias por estos virus. También se ha demostrado una viremia temprana transitoria después de una infección por enterovirus respiratorio D68.

Los enterovirus pueden lesionar una amplia variedad de órganos y sistemas, como el SNC, el corazón, el hígado, los pulmones, el páncreas, los riñones, los músculos y la piel, debido a necrosis y a la respuesta inflamatoria. Las **infecciones del SNC** se suelen asociar con pleocitosis del líquido cefalorraquídeo (LCR), compuesta por macrófagos y linfocitos T activados, y por una respuesta inflamatoria meníngea mixta. La afectación parenquimatosa puede observarse en la sustancia blanca y la sustancia gris cerebrales, el cerebro, los ganglios basales, el tronco del encéfalo y la médula espinal; puede existir inflamación linfocítica o mixta, perivascular y parenquimatosas, gliosis, degeneración celular y neuronofagocitosis. En varios brotes epidémicos, la **encefalitis** por enterovirus A71 se ha caracterizado por afectación grave del tronco del encéfalo, la sustancia gris de la médula espinal, el hipotálamo y los núcleos subtalámicos y dentados. Se suele complicar con edema pulmonar, hemorragia pulmonar y/o neumonitis intersticial, que se atribuyen a lesión del tronco del encéfalo, hiperactividad simpática, mioclonos, ataxia y respuestas inflamatorias sistémica y del SNC (incluida la expresión de citocinas y quimiocinas). Se ha postulado la reactividad cruzada inmunológica como uno de los mecanismos responsables del daño neurológico y de las secuelas posteriores a la infección por enterovirus A71.

La **miocarditis** por enterovirus se caracteriza por infiltrados inflamatorios mixtos, perivasculares e intersticiales, así como por lesión miocítica, que pueden estar mediados por mecanismos citolíticos virales (p. ej., escisión de distrofina o factor de respuesta sérico) y por el sistema inmunitario tanto innato como adaptativo. La inflamación crónica puede persistir tras la desaparición del virus.

La capacidad de producir infección persistente por parte de los enterovirus es controvertida. La infección persistente se ha implicado en casos de miocardiopatía dilatada y de infarto de miocardio, pero se ha demostrado la presencia de ARN y/o antígenos enterovíricos en tejidos cardíacos en algunas series de casos, pero no en otros. Las infecciones por enterovirus, como el coxsackievirus B4, durante la gestación o después de ella, se han considerado desencadenantes para el desarrollo de autoanticuerpos contra las células beta y de diabetes tipo 1, o ambas, en huéspedes con predisposición genética. También se ha sugerido la infección persistente en el páncreas, el intestino o las células mononucleares de la sangre periférica, con efectos immunomoduladores a distancia, pero los datos no son concluyentes. Asimismo, la infección persistente por estos virus se ha relacionado con varias enfermedades, incluyendo la esclerosis lateral amiotrófica, el síndrome

de Sjögren, el síndrome de fatiga crónica y tumores del aparato digestivo. La infección temprana por enterovirus se asoció con un menor riesgo de desarrollar leucemia linfocítica y leucemia mieloide en un gran estudio de cohortes retrospectivo taiwanés.

Las **infecciones neonatales** graves pueden producir necrosis, hemorragia, inflamación, endotelitis y enfermedad venooclusiva hepáticas, infiltrados inflamatorios mixtos, edema y necrosis en el miocardio; inflamación, hemorragia, gliosis, necrosis y lesión de la sustancia blanca; inflamación, hemorragia, trombosis y necrosis pulmonares, del páncreas y de las glándulas suprarrenales, así como coagulación intravascular diseminada. Las infecciones intrauterinas se caracterizan por placentitis e infección de múltiples órganos fetales, como el corazón, los pulmones y el cerebro.

El desarrollo de anticuerpos neutralizantes circulantes específicos de tipo parece representar el aspecto fundamental de la respuesta inmunitaria que media la prevención contra las infecciones enterovíricas y la recuperación de estas. Se producen anticuerpos IgM, seguidos por anticuerpos IgA e IgG de larga duración, así como IgA secretora, que media la inmunidad mucosa. Aunque la reinfección local del aparato gastrointestinal es posible, la replicación suele ser limitada y no se asocia con enfermedad. Los experimentos *in vitro* y con animales sugieren que los anticuerpos heterotípicos pueden potenciar la enfermedad causada por un serotipo distinto. También hay pruebas que sugieren que concentraciones inferiores a las neutralizantes de anticuerpos específicos de serotipos pueden potenciar la infección por enterovirus A71 dependiente de anticuerpos. La defensa innata y celular (macrófagos y linfocitos T citotóxicos) podrían desempeñar un papel destacado en la recuperación de la infección. La respuesta celular alterada al enterovirus A71, incluido el consumo de linfocitos T y de las células citolíticas, se ha asociado a meningoencefalitis grave con o sin edema pulmonar.

La **hipogammaglobulinemia y la agammaglobulinemia predisponen a las infecciones graves, con frecuencia crónicas, por enterovirus**. De modo similar, los recién nacidos infectados durante el período perinatal que carecen de anticuerpos maternos específicos de tipo frente al virus infeccioso se encuentran en riesgo de sufrir una enfermedad grave. La enfermedad por enterovirus A71 aumenta después de los 6 meses de edad, cuando disminuyen los valores de anticuerpos maternos específicos de serotipo. Otros factores de riesgo de enfermedad significativa por enterovirus son una edad joven, inmunosupresión (posttransplante o enfermedad linfoide maligna) y, según estudios en modelos animales y/o ciertas observaciones epidemiológicas, el ejercicio, la exposición al frío, la desnutrición y el embarazo. Algunos genes específicos del HLA, polimorfismos génicos de la respuesta inmunitaria (p. ej., interleucina 10 e interferón  $\gamma$ ), así como los valores bajos de vitamina A se han asociado con la susceptibilidad al enterovirus A71 y el desarrollo de enfermedades graves.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas son muy variadas, desde una infección asintomática o enfermedad febril o respiratoria indiferenciada en la mayoría de los pacientes hasta cuadros graves menos frecuentes, como meningoencefalitis, miocarditis y sepsis neonatal. La mayoría de los pacientes que liberan virus son asintomáticos o presentan una enfermedad muy leve, aunque pueden actuar como fuente importante para la diseminación de la infección. La enfermedad sintomática suele ser más frecuente en niños pequeños.

## Enfermedad febril inespecífica

La enfermedad febril inespecífica es la manifestación sintomática más frecuente de las infecciones enterovíricas, sobre todo en lactantes y niños pequeños. Son difíciles de diferenciar clínicamente de infecciones graves, como la infección del tracto urinario, la bacteriemia y la meningitis bacteriana, que a menudo requieren hospitalización con pruebas diagnósticas y la administración de un tratamiento empírico en los lactantes de menor edad por sospecha de infección bacteriana.

La enfermedad suele comenzar con la aparición brusca de fiebre, en general de 38,5-40 °C, malestar general e irritabilidad. Los síntomas asociados son letargo, anorexia, diarrea, náuseas y vómitos, molestias abdominales, exantema, faringitis y síntomas respiratorios. Los niños mayores pueden presentar cefalea y mialgias. Los signos en la exploración suelen ser inespecíficos y pueden consistir en conjuntivitis leve, eritema leve de la faringe y linfadenopatía cervical. Es posible que se produzca meningitis, pero muchas veces faltan las características clínicas específicas, como hallazgos meníngeos o fontanela anterior abultada, distintivas de los casos con y sin meningitis en lactantes. La fiebre dura una media de 3 días y en ocasiones es bifásica. La duración de la enfermedad suele ser de 4-7 días, aunque puede oscilar entre 1 día y más de 1 semana. Por lo general, el recuento de leucocitos y otras pruebas de laboratorio habituales son normales, aunque puede observarse neutropenia transitoria. En un pequeño número de lactantes se ha observado una infección simultánea por enterovirus y bacterias, pero es infrecuente.

La enfermedad por enterovirus se puede asociar con una amplia variedad de manifestaciones cutáneas, como erupciones maculosas, maculopapulosas, urticariales, vesiculosa y petequiales. Se han descrito casos raros de púrpura trombocitopénica idiopática y pitiriasis rosácea. En general, la frecuencia de manifestaciones cutáneas guarda una relación inversa con la edad. Los serotipos frecuentemente asociados con exantemas son los echovirus 9, 11, 16 y 25, los virus coxsackie A 2, 4, 6, 9 y 16 y los virus coxsackie B 3-5, así como el enterovirus A71. En ocasiones se pueden recuperar virus de lesiones cutáneas vesiculosas.

## Enfermedad de mano-pie-boca

La **enfermedad de mano-pie-boca** es uno de los síndromes exantemáticos más característicos, y en la mayoría de los casos se debe a virus coxsackie A16, a veces en brotes numerosos, pero también se puede deber a enterovirus A71, virus coxsackie A 5, 6, 7, 9 y 10, virus coxsackie B 2 y 5 y a algunos echovirus. Suele ser una enfermedad leve, con o sin febrícula. Cuando la boca está afectada, la orofaringe se inflama y contiene vesículas dolorosas diseminadas por la lengua, la mucosa bucal, la pared faríngea posterior, el paladar, la encía y/o los labios (fig. 277.1), que se pueden ulcerar y dejar lesiones superficiales de 4-8 mm con eritema adyacente. También pueden aparecer lesiones maculopapulosas, vesiculosas y/o pustulosas en los dedos de las manos y de los pies, los pies, las nalgas y las ingles (v. figs. 277.1 y 277.2). Suelen aparecer lesiones cutáneas en las manos y los pies, y son más comunes en las superficies dorsales, aunque también se encuentran a nivel palmoplantar. Las lesiones en manos y pies son generalmente blandas, vesículas de 3-7 mm que se resuelven en alrededor de 1 semana. Por lo general, las lesiones de las nalgas no se convierten en vesículas. Los exantemas vesiculosos diseminados descritos como **eczema coxsackium**



**Fig. 277.1** A, Ampollas ovales en las palmas de un niño con la enfermedad de mano-pie-boca (infección por el virus coxsackie A16). B, Ampollas ovales en los pies de un niño con la enfermedad de mano-pie-boca. C, Erosión de la lengua en un niño con la enfermedad de mano-pie-boca. (De Weston WL, Lane AT, Morelli JG: Color textbook of pediatric dermatology, ed 3, St. Louis, 2002, Mosby, p. 109.)



**Fig. 277.2** Enfermedad mano-pie-boca atípica. Exantema vesiculoampolloso en la nalga derecha y la parte posterior del muslo. (De Waldman A, Thomas L, Thacker S, et al: Vesiculobullous eruption as an atypical hand, foot, and mouth presentation, J Pediatr 179:273, 2016, Fig. B.)

pueden complicar un eczema previo. El virus coxsackie A16, en particular, es responsable de complicaciones relativamente graves de la enfermedad mano-pie-boca atípica (y herpangina), que afectan a los adultos y los niños, caracterizadas por fiebre, exantema generalizado (cara, zonas proximales de las extremidades y el tronco, además de las manos, los pies y las nalgas), dolor, deshidratación y descamación de las palmas y las plantas (fig. 277.2). Tras las infecciones por el virus coxsackie A6 y otros virus coxsackie se ha observado **onicomadesis** (descamación ungual). La enfermedad de mano-pie-boca causada por enterovirus A71 puede estar asociada a afectación neurológica y cardiopulmonar, sobre todo en los niños pequeños (v. más adelante en la sección «Manifestaciones neurológicas»). La enfermedad mano-pie-boca causada por el virus coxsackie A16 también puede estar ocasionalmente asociada con complicaciones como la encefalitis, la parálisis flácida aguda, la miocarditis, la pericarditis y el shock.

### Herpangina

La **herpangina** se caracteriza por un comienzo súbito de fiebre, faringitis, disfagia y lesiones dolorosas características en la pared faríngea posterior. La temperatura oscila entre normal y 41 °C, y tiende a ser mayor en los pacientes más jóvenes. Es posible que aparezcan cefalea y dolor de espalda en niños mayores, y en el 25% de los casos se producen vómitos y dolor abdominal. Las lesiones características, que aparecen en los pilares amigdalinos anteriores, el paladar blando, la úvula, las amígdalas, la pared faríngea posterior y, en ocasiones, las superficies bucales posteriores son vesículas y úlceras pequeñas, de 1-2 mm, que aumentan de tamaño durante 2-3 días, hasta llegar a 3-4 mm, y están rodeadas por anillos eritematosos de un diámetro de hasta 10 mm. El número de lesiones puede ser de 1 a más de 15, pero frecuentemente es de alrededor de 5. El resto de la faringe tiene un aspecto normal o muy poco eritematoso. La mayoría de los casos son leves y cursan sin complicaciones. Sin embargo, puede producirse deshidratación debido a la disminución de la ingesta oral y a veces se asocian con meningitis aséptica u otros cuadros más graves. En general, la fiebre dura 1-4 días y los síntomas se resuelven en 3-7 días. Hay varios enterovirus que pueden causar herpangina, como el enterovirus A71, aunque los virus coxsackie A son los implicados con más frecuencia.

### Manifestaciones respiratorias

Los síntomas respiratorios, como faringitis y coriza, suelen acompañar a las infecciones enteroviricas y, en algunos casos, dominan el cuadro clínico. Pueden encontrarse síntomas respiratorios de vías altas, sibilancias, exacerbación del asma, apnea, dificultad respiratoria, neumonía, otitis media,

bronquiolitis, laringotraqueobronquitis, parotiditis y faringoamigdalitis, en ocasiones con exudado. Las infecciones de vías respiratorias bajas son más prevalentes en pacientes inmunocomprometidos. Se han observado cada vez más brotes y agrupamientos de casos de afectación respiratoria grave, con neumonía y sibilancias (tanto en niños con antecedentes de asma como en niños sanos) asociados a varias estirpes de enterovirus D68.

La **pleurodinia (enfermedad de Bornholm)**, causada sobre todo por virus coxsackie B 3, 5, 1 y 2 y echovirus 1 y 6, es una entidad clínica epidémica o esporádica caracterizada por dolor torácico paroxístico debido a miositis con afectación de los músculos de la pared abdominal y torácica. Durante las epidemias, que se producen cada 10-20 años, afecta a niños y adultos, pero la mayoría de los casos ocurre en personas menores de 30 años de edad. Al malestar general, las mialgias y la cefalea, les sigue un comienzo súbito de fiebre y dolor pleurítico espasmódico, que se suele localizar en el tórax o el abdomen superior, y se agrava con la tos, el estornudo, la respiración profunda u otros movimientos. Los espasmos duran desde pocos minutos hasta varias horas, y el dolor puede ser intenso, con respiraciones a menudo rápidas, superficiales y ruidosas, lo que sugiere neumonía o inflamación pleural. Durante los episodios de dolor se nota un roce de fricción pleural en menos del 10% de los pacientes. Las radiografías de tórax suelen ser normales, pero en ocasiones se aprecian infiltrados pulmonares o derrames pleurales. El dolor localizado en el abdomen suele ser espasmódico, lo que sugiere un cólico, obstrucción intestinal, apendicitis o peritonitis. El dolor suele durar 3-6 días, pero puede persistir hasta semanas. Los síntomas pueden producirse siguiendo un patrón bifásico o, menos frecuentemente, de forma recurrente, con menos fiebre en las recurrencias. La pleurodinia se puede asociar con meningitis, orquitis, miocarditis o pericarditis.

En los pacientes con encefalitis por enterovirus A71 puede aparecer un edema no cardiógeno o hemorragia pulmonar y/o neumonitis intersticial potencialmente mortales.

### Manifestaciones oculares

Las epidemias de **conjuntivitis hemorrágica aguda** suelen deberse a enterovirus D70 y al virus coxsackie A24/A24 variante. Las epidemias son explosivas y se caracterizan por un alto grado de contagio, se extienden sobre todo por contacto ojo-mano-fomito-ojo. Los niños de edad escolar, los adolescentes y los adultos de 20-50 años de edad experimentan las tasas de ataque más altas. La enfermedad se caracteriza por un comienzo súbito de dolor ocular intenso asociado con fotofobia, visión borrosa, lagrimo, eritema y congestión de las conjuntivas, edema palpebral, linfadenopatía preauricular y, en algunos casos, hemorragias subconjuntivales y queratitis punteada superficial. La hemorragia subconjuntival es el sello distintivo de los casos de enterovirus D70 (más del 70%), pero es más rara en las infecciones por virus coxsackie. El exudado ocular es inicialmente seroso, pero en caso de infección bacteriana secundaria se convierte en mucopurulento. Los síntomas sistémicos, como la fiebre y la cefalea, se producen en más del 20% de los casos; a veces aparece un cuadro clínico sugestivo de fiebre faringoconjuntival. La recuperación suele ser completa en cuestión de 1-2 semanas. En ocasiones hay polirradiculoneuropatía o parálisis flácida aguda tras la infección por enterovirus D70. En la etiología de la queratoconjuntivitis se han visto implicados en ocasiones otros enterovirus.

La **uveítis epidémica y esporádica** en lactantes causada por los subtipos de enterovirus 11 y 19 puede asociarse a complicaciones graves, como destrucción del iris, cataratas y glaucoma. Los enterovirus se han implicado en algunos casos de coriorretinitis, uveoretinitis, neuritis óptica y maculopatía idiopática aguda unilateral.

### Miocarditis y pericarditis

Los enterovirus producen alrededor del 25-35% de los casos de miocarditis y pericarditis con causa identificada (v. caps. 466 y 467). Los virus coxsackie B son la causa más habitual, aunque también pueden estar implicados los coxsackie A y los echovirus. Los adolescentes y los adultos jóvenes (en especial, los varones físicamente activos) se ven afectados de forma desproporcionada. La miopericarditis puede ser la manifestación dominante de la enfermedad o formar parte de un cuadro diseminado, como sucede en los recién nacidos. La enfermedad oscila desde formas relativamente leves a graves. Los síntomas de las vías respiratorias altas suelen preceder a la fatiga, disnea, dolor torácico, insuficiencia cardiaca congestiva y arritmias. Las presentaciones pueden asemejarse a las del infarto de miocardio; en otros casos, la enfermedad debutá con muerte súbita (incluido un síndrome de muerte súbita aparente del lactante). Un roce de fricción pericárdico indica la afectación del pericardio. La radiografía de tórax suele mostrar cardiomegalia y el ecocardiograma puede confirmar la dilatación ventricular, la contractilidad disminuida, el

derrame pericárdico o ambos. El electrocardiograma a menudo muestra anomalías del segmento ST, de la onda T y/o del ritmo, y las enzimas miocárdicas suelen estar elevadas en suero. La mortalidad aguda de la miocarditis por enterovirus es del 0-4%. La recuperación es completa, sin incapacidad residual en la mayoría de los pacientes. En ocasiones puede producirse una miocardiopatía crónica, microaneurismas ventriculares inflamatorios o pericarditis constrictiva. El papel de la infección enterovírica persistente en la miocardiopatía dilatada crónica es controvertido. La infección por enterovirus se ha implicado en la aparición de complicaciones cardíacas tardías después de un trasplante de miocardio y crisis coronarias agudas, como infarto de miocardio, endocarditis y miocardiopatía del periparto. La disfunción cardiopulmonar observada en las epidemias de enterovirus A71 se ha producido sobre todo sin signos de miocarditis y puede tener un origen neurológico; sin embargo, también se han descrito casos de miocarditis verdadera.

### Manifestaciones gastrointestinales y genitourinarias

Los síntomas gastrointestinales, como emesis (sobre todo en los casos con meningitis), diarrea, que pocas veces es grave, y dolor abdominal, son frecuentes, aunque no suelen ser características dominantes. Se ha observado diarrea, hematoquecia, neumatisis intestinal y enterocolitis necrosante en lactantes prematuros infectados durante epidemias en unidades neonatales. Se ha implicado a la infección por enterovirus como una causa de gastritis aguda y crónica, invaginación, inflamación intestinal crónica en pacientes con hipogammaglobulinemia, de hepatitis esporádica en niños sanos, hepatitis grave en recién nacidos y pancreatitis que puede dar lugar a una insuficiencia pancreática exocrina transitoria.

Los virus coxsackie B son la segunda causa de orquitis, más frecuente en adolescentes, por detrás tan solo del virus de la parotiditis. La enfermedad suele ser bifásica; después de la fiebre y la pleurodynia o la meningitis, a las 2 semanas aparece una orquitis, a menudo con epididimitis. Los enterovirus también se han implicado en casos de nefritis y nefropatía IgA.

### Manifestaciones neurológicas

Los enterovirus son la causa más frecuente de **meningitis** vírica en las poblaciones inmunizadas contra la parotiditis y suponen más del 90% de los casos en los que se identifica el patógeno causal. La meningitis es especialmente habitual en lactantes, sobre todo en los menores de 3 meses, y a menudo en epidemias comunitarias. Los serotipos identificados de forma habitual son los virus coxsackie B 2-5, echovirus 4, 6, 7, 9, 11, 13, 16 y 30, y los enterovirus D70 y D71. La mayoría de los casos en lactantes y niños pequeños son leves y cursan sin signos meníngeos específicos, mientras que la rigidez de nuca es evidente en más de la mitad de los niños mayores de 1-2 años. Existe fiebre en el 50-100% de los casos, y puede estar acompañada de irritabilidad, malestar general, cefalea, fotofobia, náuseas, vómitos, anorexia, letargo, hipotonía, exantema, tos, rinorrea, faringitis, diarrea y/o migrañas. Algunos cuadros son bifásicos, con fiebre y síntomas inespecíficos durante algunos días y reaparición posterior de la fiebre con signos meníngeos unos días después. La fiebre se suele resolver en 3-5 días, y los otros síntomas en lactantes y niños pequeños, al cabo de 1 semana. En adultos, los síntomas tienden a ser más intensos y duraderos. Los hallazgos en el LCR comprenden pleocitosis (en general, menos de 500 leucocitos/mm<sup>3</sup>, pero, en ocasiones, hasta 1.000-8.000 leucocitos/mm<sup>3</sup>, entre los que a menudo predominan los polimorfonucleares durante las primeras 48 horas y los mononucleares más adelante), niveles de glucosa normales o ligeramente bajos (un 10% por debajo de 40 mg/dl) y concentraciones de proteínas normales o ligeramente aumentadas (en general, menos de 100 mg/dl). *Los parámetros del LCR son normales en más de la mitad de los lactantes a pesar de la detección de enterovirus en el LCR y podrían también ser normales en niños mayores poco después del inicio de la enfermedad.* En alrededor del 10% de los niños pequeños se producen complicaciones agudas, como crisis convulsivas simples y complejas, obnubilación, hipertensión intracraneal, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, ventriculitis, arteriopatía cerebral transitoria y coma. El pronóstico a largo plazo es bueno en la mayoría de los niños con meningitis, incluso en aquellos con complicaciones agudas.

Los enterovirus también producen al menos el 10-20% o más de las **encefalitis** con causa identificada. Los serotipos implicados con frecuencia comprenden los echovirus 3, 4, 6, 9 y 11, los virus coxsackie B 2, 4 y 5, coxsackie A9 y el enterovirus A71. Después de los síntomas inespecíficos iniciales, la encefalitis progresiona a un cuadro de encefalopatía caracterizado por confusión, debilidad, letargo y/o irritabilidad. Los síntomas suelen ser generalizados, aunque en ocasiones se pueden encontrar signos focales como crisis convulsivas motoras focales, hemicoreea, ataxia cerebe-

losa aguda, afasia, síntomas extrapiramidales y/o anomalías radiológicas localizadas. Es frecuente la presencia de signos meníngeos e índices de LCR similares a los de la meningitis por enterovirus, lo que lleva a la caracterización de la mayoría de los casos como **meningoencefalitis**. La gravedad oscila desde una alteración del nivel de conciencia hasta el coma y el estado de descerebración; los cuadros más graves pueden ir seguidos de secuelas neurológicas a largo plazo (epilepsia, debilidad, parálisis de pares craneales, espasticidad, retraso psicomotor e hipoacusia) o del fallecimiento. En pocas ocasiones se han observado casos de infección persistente o recidivante.

Las epidemias en Asia y Australia por el enterovirus A71, y en menor medida por el virus coxsackie A16, se han caracterizado por la presencia de manifestaciones neurológicas. Muchos de los niños afectados presentaban enfermedad de mano-pie-boca, algunos tenían herpangina y otros no mostraban manifestaciones mucocutáneas. Los síndromes neurológicos observados en algunos de los niños fueron meningitis, meningoencefalitis, **parálisis flácida aguda**, síndrome de Guillain-Barré, mielitis transversa, encefalomielitis diseminada aguda, ataxia cerebelosa, síndrome de opsoclono-mioclono, hipertensión intracraneal benigna y **encefalitis troncoencefálica (rombencefalitis)** con afectación del mesencéfalo, la protuberancia y el bulbo). La rombencefalitis por enterovirus A71 se caracteriza por mioclonia, vómitos, ataxia, nistagmo, temblor, anomalías de los pares craneales y disfunción neurovegetativa, con observación de las lesiones del tronco del encéfalo, el tálamo y el cerebelo en la RM. Aunque en algunos casos la enfermedad fue leve y reversible, en otros se observó una progresión rápida a edema y hemorragia pulmonar no cardiogénica (presuntamente neurogénica), insuficiencia cardiopulmonar, *shock* y coma. Se ha comunicado una mortalidad alta, sobre todo en niños menores de 5 años, y en especial en menores de 1 año. Se han descrito déficits neurológicos entre los niños supervivientes, como hipovenitilación central, disfunción bulbar, retraso del neurodesarrollo, defectos cerebelosos, síntomas relacionados con déficit de atención/hiperactividad, así como debilidad persistente en las extremidades y atrofia muscular, sobre todo en los pacientes que tuvieron insuficiencia cardiopulmonar o parálisis flácida aguda durante su enfermedad aguda. Aunque los casos más graves se han asociado a enterovirus A71, otros serotipos de enterovirus han dado lugar a cuadros clínicos parecidos (p. ej., virus coxsackie A16 y B5, echovirus 7).

Los pacientes con **déficit de anticuerpos o inmunodeficiencias combinadas** (incluida la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, la leucemia linfocítica aguda y el trasplante) y los pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20 presentan riesgo de **meningoencefalitis crónica por enterovirus** o, con menor frecuencia, aguda. La primera es más frecuente y se caracteriza por anomalías persistentes del LCR, detección de virus durante años en LCR o en tejido cerebral y encefalitis recidivante con o sin deterioro neurológico progresivo, con deterioro insidioso intelectual o de la personalidad, alteración del nivel de conciencia, crisis convulsivas, debilidad motora e hipertensión intracraneal. Aunque la enfermedad puede tener altibajos, los déficits suelen ser progresivos y, en último término, pueden resultar mortales o causar secuelas a largo plazo. También puede aparecer un **síndrome similar a la dermatomiositis**, hepatitis, artritis o miocarditis, así como una infección diseminada. La frecuencia de la meningoencefalitis enterovírica crónica ha disminuido gracias a la sustitución profiláctica de anticuerpos con inmunoglobulina intravenosa en dosis elevadas en pacientes agammaglobulinémicos.

Varios enterovirus no polio, incluyendo los enterovirus D68, D70, A71, los virus coxsackie A7 y A24 y coxsackie B, así como varios echovirus, se han asociado a **parálisis flácida aguda** con debilidad motora por la afectación de las células del asta anterior. **Mielitis flácida aguda** es un término que se utiliza para designar el síndrome clínico de debilidad aguda de las extremidades flácidas con anomalías en la RM longitudinal en la materia gris de la médula espinal. Las anomalías neurológicas son precedidas comúnmente por una enfermedad prodromática respiratoria o gastrointestinal febril alrededor de 1 semana antes del comienzo. El compromiso de las extremidades tiende a ser asimétrico y varía de una a cuatro extremidades, con una gravedad que va de una debilidad leve a una parálisis completa. Se ha descrito una disfunción de los nervios craneales, incluida la parálisis bulbar, y una insuficiencia respiratoria que requiere asistencia respiratoria, similar a la poliomielitis por poliovirus, en los casos de mielitis flácida aguda asociada con el enterovirus D68. La afectación sensorial, la encefalopatía, las convulsiones y los cambios en la imagen supratentorial son poco comunes. Se pueden observar mejoras funcionales con el tiempo, pero con frecuencia persiste la atrofia muscular con debilidad de las extremidades y algún grado de discapacidad.

Otros síndromes neurológicos consisten en ataxia cerebelosa, mielitis transversa, síndrome de Guillain-Barré (incluyendo la variante de

Miller-Fisher) y la polineuropatía axonal, encefalomieltitis diseminada aguda, neuritis periférica, neuritis óptica, hipoacusia súbita, acúfenos o trastornos del oído interno como la neuritis vestibular, así como otras neuropatías craneales.

### Miositis y artritis

Aunque la presencia de mialgia es habitual, solo en pocas ocasiones se ha comunicado la existencia de signos directos de afectación muscular, con rabdomiolisis, tumefacción muscular, miositis focal y polimiositis. Se puede observar un síndrome similar a la dermatomiositis y artritis en los pacientes con hipogammaglobulinemia infectados por enterovirus. Es infrecuente que los enterovirus causen artritis en huéspedes sanos.

### Infecciones neonatales

Las infecciones neonatales son relativamente frecuentes, con una incidencia de enfermedad clínica comparable o superior a la de las infecciones neonatales sintomáticas por virus del herpes simple, citomegalovirus y estreptococo del grupo B. La infección suele deberse a virus coxsackie B 2-5 y echovirus 6, 9, 11 y 19, aunque se han implicado muchos serotipos de enterovirus en los últimos años, como el coxsackie B1 y el echovirus 30. Los enterovirus pueden adquirirse por vía vertical antes, durante o después del parto (incluida la posible transmisión por la lactancia materna), así como de forma horizontal de otros miembros de la familia, o por transmisión en unidades neonatales (esporádica o epidémica). La infección intrauterina se puede asociar con muerte fetal, anasarca fetal no inmunitario y enfermedad neonatal, además de haberse relacionado con anomalías congénitas, prematuridad, crecimiento intrauterino retardado y bajo peso al nacer, secuelas del neurodesarrollo, enfermedad y fallecimiento neonatales inexplicados, así como aumento del riesgo de diabetes tipo 1 y esquizofrenia.

La mayoría de infecciones neonatales son asintomáticas, y las manifestaciones clínicas van desde una enfermedad febril benigna hasta un cuadro multisistémico grave. La mayoría de los recién nacidos afectados nace a término y estaba previamente bien. Los antecedentes maternos suelen revelar una enfermedad vírica reciente antes o inmediatamente después del parto, con fiebre y dolor abdominal. Los síntomas neonatales pueden aparecer a veces ya en el primer día de vida; en general, la enfermedad grave comienza dentro de las dos primeras semanas de vida. Las anomalías frecuentes comprenden fiebre o hipotermia, irritabilidad, letargo, anorexia, exantema (por lo general, maculopapuloso, en ocasiones petequial o papulovesiculoso), ictericia, síntomas respiratorios, apnea, hepatomegalia, distensión abdominal, vómitos, diarrea e hipoperfusión. En la mayoría de los pacientes, la evolución es benigna, la fiebre desaparece en una media de 3 días y los otros síntomas en alrededor de 1 semana. En ocasiones se observa un curso bifásico. Una minoría de los pacientes tiene una enfermedad grave, dominada por cualquier combinación de sepsis, meningoencefalitis, miocarditis, hepatitis, coagulopatía y neumonitis. La presencia de crisis convulsivas focales o complejas, abombamiento de la fontanela, rigidez de nuca o disminución del nivel de conciencia puede sugerir una meningoencefalitis. Se puede sospechar una miocarditis, muchas veces asociada a la infección por virus coxsackie B, en casos de taquicardia, disnea, cianosis y cardiomegalia. La hepatitis y la neumonitis se asocian más frecuentemente con una infección por echovirus, aunque pueden ocurrir con virus coxsackie B. En recién nacidos prematuros, puede predominar la clínica gastrointestinal. Las pruebas complementarias pueden revelar leucocitosis, trombocitopenia, pleocitosis del LCR, trastornos de la sustancia blanca del SNC, aumento de los niveles de transaminasas y de bilirrubina, coagulopatía, infiltrados pulmonares y cambios electrocardiográficos.

Las posibles complicaciones de la enfermedad neonatal grave comprenden necrosis del SNC y compromiso neurológico generalizado o focal, arritmias, insuficiencia cardiaca congestiva, infarto de miocardio y pericarditis, necrosis e insuficiencia hepáticas, coagulopatía con hemorragia intracranial y en otros órganos, necrosis y hemorragia de las suprarrenales y neumonitis de evolución rápida e hipertensión pulmonar. Pocas veces se encuentran miositis, artritis, enterocolitis necrosante, secreción inadecuada de hormona antidiurética, síndrome hemofagocítico con linfohistiocitosis, insuficiencia de la médula ósea y muerte súbita. La mortalidad entre los pacientes con enfermedad grave es significativa y, en la mayoría de los casos, guarda relación con hepatitis, complicaciones hemorrágicas, miocarditis o neumonitis.

La mayoría de los supervivientes de una infección neonatal grave experimenta una resolución progresiva de la disfunción hepática y cardíaca, aunque pueden desarrollarse trastornos cardíacos residuales en forma de una miocarditis calcificada crónica y aneurisma ventricular. La meningoencefalitis se puede asociar con secuelas, como alteraciones del habla y el lenguaje, defectos cognitivos, espasticidad, hipotonía o debilidad, trastornos convulsivos, microcefalia o hidrocefalia y anomalías oculares. Sin embargo, la mayoría de los supervivientes no parecen sufrir secuelas a largo plazo. Los

factores de riesgo de enfermedad grave comprenden el comienzo de esta durante los primeros días de vida, enfermedad materna justo antes o después del parto, prematuridad, sexo masculino, infección por echovirus 11 o virus coxsackie B, positividad del cultivo virológico, ausencia de anticuerpos neutralizantes contra el virus infeccioso e indicios de hepatitis grave y/o enfermedad multisistémica.

### Receptores de trasplante y pacientes con cáncer

En los receptores de trasplante de células progenitoras y de órganos sólidos se han descrito infecciones enterovíricas graves y/o prolongadas, como neumonía progresiva, diarrea grave, pericarditis, insuficiencia cardíaca, meningoencefalitis y enfermedad diseminada. Además, se han comunicado casos de linfohistiocitosis hemofagocítica, meningitis, encefalitis y miocarditis en niños con cáncer y en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales anti-CD20. En ambos grupos, estas infecciones muestran una mortalidad elevada.

### DIAGNÓSTICO

Los datos indicativos de una infección por enterovirus consisten en hallazgos característicos, como las lesiones de la enfermedad de mano-pie-boca o de herpangina, una estacionalidad concordante, brote comunitario conocido y exposición a enfermedad compatible con enterovirus. En el recién nacido, los antecedentes maternos de fiebre, malestar general y/o dolor abdominal cerca del parto, durante la estación de enterovirus, son sugestivos.

Tradicionalmente, la infección por enterovirus se ha confirmado con cultivos virales con una combinación de líneas celulares. La sensibilidad del cultivo es del orden del 50-75% y aumenta si se cultivan muestras de varios sitios (p. ej., LCR más muestras de orofaringe o recto en los niños con meningitis). En recién nacidos se ha observado una sensibilidad significativa (30-70%) cuando se cultivan muestras de sangre, orina y LCR, además de frotis de las mucosas. Una limitación principal del cultivo es la incapacidad de la mayoría de los virus coxsackie A para crecer en él. El rendimiento del cultivo también puede estar limitado por la presencia de anticuerpos neutralizantes en las muestras de pacientes, la manipulación incorrecta de estas o la insensibilidad de las líneas celulares usadas. El cultivo es relativamente lento y, por lo general, se requieren 3-8 días para detectar el crecimiento. En general, el cultivo de un enterovirus en la muestra tomada en cualquier lugar se puede considerar una prueba de infección reciente; sin embargo, el aislamiento en el recto o en las heces también puede reflejar una excreción más remota. De modo similar, el aislamiento en muestras de una zona mucosa puede sugerir una asociación con la enfermedad, mientras que el aislamiento a partir de muestras de un lugar normalmente estéril (LCR, sangre o un tejido) proporciona una prueba más concluyente de relación causal. La identificación del serotipo mediante tinción de anticuerpos específicos del serotipo o mediante neutralización de la cepa viral solo suele ser necesaria para la investigación de brotes epidémicos, ante alguna manifestación patológica inusual, para el seguimiento o para distinguir entre enterovirus no polio y poliovirus (de tipo vacunal o salvaje).

El análisis directo de ácidos nucleicos ha reemplazado el cultivo debido a su mayor sensibilidad y resultados más rápidos. La detección mediante RT-PCR de áreas muy conservadas del genoma enterovírico identifica la mayoría de los enterovirus, en LCR, suero, orina y exudados conjuntival, nasofaríngeo, orofaríngeo, traqueal y rectal, así como heces, muestras de sangre seca y tejidos como miocardio, hígado y cerebro. Sin embargo, los parechovirus estrechamente relacionados no son detectados por la mayoría de cebadores de la RT-PCR de enterovirus. La sensibilidad y la especificidad de la RT-PCR son elevadas, con resultados disponibles en tan solo 1 hora. Se han desarrollado análisis en tiempo real de PCR cuantitativa y de PCR anidada, con una mayor sensibilidad, así como análisis de PCR múltiple con contenido de enterovirus y análisis de amplificación basada en la secuencia de ácidos nucleicos (NASBA), amplificación isotérmica basada en bucles de transcripción inversa, PCR de cultivos enriquecidos y PCR basada en micromatrizes. Los resultados de la PCR en muestras de LCR de niños con meningitis y en pacientes hipogammaglobulinémicos con meningoencefalitis crónica suelen ser positivos, incluso en los casos con cultivos negativos. Se ha demostrado que la PCR sistemática en el análisis de LCR de lactantes y niños pequeños con sospecha de meningitis durante la temporada de enterovirus disminuye el número de pruebas diagnósticas, la duración de la estancia en el hospital, el uso de antibióticos y el coste global. La PCR de aspirados traqueales de niños con miocarditis muestra una buena concordancia con las muestras miocárdicas. En los recién nacidos y en los lactantes de menor edad enfermos, la PCR del suero y la orina logra un rendimiento mayor que el cultivo. La carga viral en los

neonatos se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, y el ácido nucleico viral puede persistir en la sangre de los recién nacidos sumamente graves hasta 2 meses.

El análisis de secuencia de ácidos nucleicos amplificados puede usarse para la identificación serotípica y el análisis filogenético, así como para establecer un nexo de transmisión entre los casos. También se han desarrollado análisis de PCR específicos de serotipo (enterovirus A71, enterovirus D68 y virus coxsackie A16). En el caso del enterovirus A71, el rendimiento de muestras distintas al LCR o la sangre (frotis orofaríngeo, nasofaríngeo, rectal, de vesículas y del tejido del SNC) es mayor que el de las muestras de LCR y la sangre, que pocas veces son positivas para el virus. El enterovirus D68 se detecta más fácilmente en muestras respiratorias (es decir, lavado nasal o hisopo nasofaríngeo) en comparación con las muestras de heces/rectales o LCR. Cabe destacar que los análisis de PCR múltiple respiratoria disponibles en el mercado generalmente son incapaces de distinguir los enterovirus (incluido el enterovirus D68) de los rinovirus. También se han diseñado análisis de detección de抗原s frente a serotipos específicos, como el enterovirus A71 con anticuerpos monoclonales.

Las infecciones enterovíricas se pueden detectar serológicamente al observar un aumento en el suero o el LCR de los títulos de anticuerpos neutralizantes, fijadores del complemento, por análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) o de otros anticuerpos específicos de tipo, o mediante detección de anticuerpos IgM específicos de serotipo. Sin embargo, las pruebas serológicas exigen una sospecha diagnóstica del serotipo causante de la infección o una prueba con una elevada reactividad cruzada. La sensibilidad y la especificidad pueden ser bajas, y en ocasiones existe una reactividad cruzada entre los serotipos. En general, excepto para los estudios epidemiológicos o en los casos graves con signos característicos de serotipo (p. ej., el enterovirus 71), la serología es menos útil que el cultivo vírico o la detección de ácidos nucleicos.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de las infecciones enterovíricas varía en función de la presentación clínica (tabla 277.2).

Los **parechovirus humanos**, miembros de la familia Picornaviridae, son los causantes de numerosas manifestaciones similares a las de los enterovirus no polio. Son virus ARN pequeños que se clasificaban originalmente como echovirus. Se han identificado 19 parechovirus que infectan a humanos; los serotipos 1 y 3 son los principales causantes de infección sintomática. Las epidemias por parechovirus aparecen en la misma estación que las infecciones por enterovirus, con un patrón bienal de circulación en Europa. Se han descrito brotes en el entorno de las guarderías. En los lactantes pequeños, los parechovirus pueden causar una enfermedad similar a la sepsis, similar a la enfermedad por enterovirus, y son una causa común y poco reconocida de meningoencefalitis viral. Los lactantes con infección del SNC por parechovirus pueden mostrar, con mayor frecuencia que los infectados por echovirus, ausencia de pleocitosis en el LCR. También hay una mayor incidencia de anomalías en la RM de la materia blanca y déficits en el desarrollo neurológico a largo plazo con la encefalitis por parechovirus en

comparación con la encefalitis por enterovirus. Rara vez se han identificado parechovirus en casos de hepatitis o miocarditis. Las infecciones en niños mayores a menudo no se reconocen o causan enfermedades febriles, respiratorias o gastrointestinales agudas y benignas con pocos hallazgos específicos.

En los lactantes con sospecha de infección enterovírica debe considerarse también la posibilidad de una infección por parechovirus, ya que ambas son indistinguibles. La presencia de un cuadro clínico de exantema característico que afecta a las extremidades con eritema palmoplantar o leucopenia periférica en un contexto de fiebre alta durante la temporada de verano y otoño también debe hacer que se considere la infección por parechovirus. El diagnóstico de la infección por parechovirus se confirma mediante la PCR específica para parechovirus humanos en el LCR, la sangre, las heces y las muestras orofaríngeas o nasofaríngeas.

## TRATAMIENTO

El tratamiento es de soporte, dado que no existe un tratamiento específico de las infecciones por enterovirus. Los recién nacidos y los lactantes de menor edad con enfermedad febril inespecífica, así como los niños con meningitis, requieren con frecuencia evaluaciones diagnósticas para descartar una infección bacteriana o por el virus del herpes simple, así como su hospitalización para realizar las pruebas. Los recién nacidos con enfermedad grave, los lactantes y los niños con manifestaciones de la enfermedad preocupantes (p. ej., miocarditis, enfermedad neurológica y/o cardiopulmonar por enterovirus A71, insuficiencia respiratoria por enterovirus D68 y miliatitis flácida aguda) pueden requerir medidas de soporte cardiorrespiratorio. La milrinona se ha sugerido como un fármaco especialmente útil en caso de afectación cardiopulmonar grave por enterovirus A71. En recién nacidos con insuficiencia hepática o cardíaca progresiva se ha empleado el trasplante de ambos órganos.

Se ha indicado el uso de inmunoglobulina como tratamiento de infecciones enterovíricas, por dos razones principales: la respuesta inmunitaria humoral a los enterovirus es una defensa clave contra la infección, y la falta de anticuerpos neutralizantes representa un factor de riesgo para sufrir una infección sintomática. Los productos de inmunoglobulinas contienen anticuerpos neutralizantes frente a muchos de los serotipos circulantes habituales, aunque los títulos varían con el serotipo y en los diferentes productos. Se han comunicado casos aislados sin grupo control de utilización de inmunoglobulina intravenosa o de plasma materno obtenido durante la convalecencia para tratar a recién nacidos con enfermedad grave con resultados variables. El único ensayo controlado aleatorizado que se ha publicado fue demasiado pequeño para demostrar beneficios clínicos significativos, aunque los recién nacidos que recibieron inmunoglobulina con títulos neutralizantes altos contra sus propias cepas tuvieron períodos más breves de viremia y viruria. Se ha usado la inmunoglobulina intravenosa e intraventricular para tratar a pacientes hipogammaglobulinémicos con meningoencefalitis enterovírica crónica, así como por vía intravenosa en pacientes oncológicos que tenían infecciones graves, con éxito variable. La inmunoglobulina intravenosa y los corticoides se han usado en pacientes con enfermedad neurológica asociada tanto al enterovirus A71 como al

**Tabla 277.2** Diagnóstico diferencial de las infecciones por enterovirus

MANIFESTACIONES CLÍNICAS	PATÓGENOS BACTERIANOS	PATÓGENOS VÍRICOS
Enfermedad febril inespecífica	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, <i>Neisseria meningitidis</i>	Virus de la gripe, virus del herpes humano 6 y 7, parechovirus humano
Exantemas/enantemas	Estreptococo del grupo A, <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>N. meningitidis</i>	Virus del herpes simple, adenovirus, virus de la varicela-zóster, virus de Epstein-Barr, virus del sarampión, virus de la rubéola, virus del herpes humano 6 y 7, parechovirus humano
Enfermedad respiratoria/conjuntivitis	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> (no tipificable y tipo b), <i>N. meningitidis</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i>	Adenovirus, virus de la gripe, virus respiratorio sincitial, virus parainfluenza, rinovirus, metapneumovirus humano, coronavirus
Miocarditis/pericarditis	<i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i> tipo b, <i>M. pneumoniae</i>	Adenovirus, virus de la gripe, parvovirus, citomegalovirus
Meningitis/encefalitis	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> tipo b, <i>N. meningitidis</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>Bartonella henselae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i>	Virus del herpes simple, virus del Nilo Occidental, virus de la gripe, adenovirus, virus de Epstein-Barr, virus de la parotiditis, virus de la coriomeningitis linfocítica, arbovirus, parechovirus humano
Infecciones neonatales	Estreptococos del grupo B, bacilos entéricos gramnegativos, <i>L. monocytogenes</i> , <i>Enterococcus</i>	Virus del herpes simple, adenovirus, citomegalovirus, virus de la rubéola, parechovirus humano

enterovirus D68 y a otros. Este uso combinado ha demostrado modificar el perfil de citocinas tras su administración en pacientes con encefalitis troncoencefálica por el enterovirus A71. En modelos animales se han obtenido resultados prometedores administrando títulos altos de inmunoglobulina frente al enterovirus A71 y actualmente se están llevando a cabo ensayos clínicos en regiones con enfermedad epidémica por este virus. Se han desarrollado y evaluado anticuerpos monoclonales contra el enterovirus A71 *in vitro* y en modelos animales. En un estudio retrospectivo se sugirió que el tratamiento de una supuesta miocarditis viral con inmunoglobulina se asociaba con una mejoría de la evolución, aunque en ese estudio no se hicieron diagnósticos virológicos. La evaluación de los corticoides, la ciclosporina y otros fármacos inmunosupresores en pacientes con miocarditis no ha proporcionado resultados concluyentes. Se han descrito casos aislados de tratamiento satisfactorio de la miocarditis enterovírica con interferón  $\alpha$ , y el interferón  $\beta$  se asoció a la eliminación del virus y a una mejoría de la función cardiaca en pacientes con miocardiopatía crónica asociada con la persistencia del enterovirus o del genoma de adenovirus. La actividad del interferón  $\alpha$  frente a enterovirus 71 se ha demostrado en modelos animales y en estudios *in vitro*, pero la potencia del interferón es variable.

Se están evaluando antivirales específicos que actúan sobre varias etapas clave del ciclo vital de los enterovirus, como la adhesión, la penetración, la decapsidación, la traducción, el procesamiento proteico, la actividad proteasa y la replicación. Los fármacos en desarrollo comprenden compuestos químicos con actividad farmacológica, ARN de interferencia pequeños y productos de sentido contrario de tipo ADN, análogos de nucleósidos purínicos, péptidos sintéticos, inhibidores enzimáticos de vías de transducción de señales, inductores de interferón y compuestos derivados de plantas. El pleconarilo inhibe la adhesión y decapsidación de los picornavirus (enterovirus y rinovirus). El uso de este fármaco oral se ha asociado con una pequeña aceleración de la resolución de los síntomas en algunos ensayos clínicos con niños y adultos diagnosticados de meningitis por enterovirus, así como con una resolución clínica ligeramente más rápida de las infecciones del tracto respiratorio superior por picornavirus. La experiencia en estudios sin grupo control sugiere posibles beneficios terapéuticos en las infecciones de alto riesgo. Se está realizando un ensayo clínico aleatorizado en recién nacidos con hepatitis grave, coagulopatía y/o miocarditis, en el que se sugieren posibles beneficios virológicos y clínicos del tratamiento. El pocapavir, un agente con un mecanismo de acción similar que se está desarrollando para el tratamiento de las infecciones por virus de la poliomielitis, se ha utilizado en un pequeño número de casos de sepsis grave por enterovirus neonatal. El vapendavir es otro inhibidor de la adhesión que se encuentra en ensayos clínicos para infecciones por rinovirus y tiene actividad *in vitro* contra los enterovirus (incluido el enterovirus A71), pero no ha entrado en los ensayos clínicos para infecciones por enterovirus. El pleconarilo, el pocapavir y el vapendavir no están actualmente disponibles para su uso clínico.

El diseño y la evaluación de posibles agentes terapéuticos frente al enterovirus A71 y enterovirus D68 son una prioridad. Los retos para el tratamiento de enterovirus A71 incluyen una actividad genotípica cruzada limitada de los compuestos candidatos y la elevada tasa de mutagenicidad que favorece la aparición de resistencias. La lactoferrina y la ribavirina han demostrado actividad en modelos *in vitro* y/o animales. Los agentes en investigación rupintrivir y V-7404, que inhiben la 3C-proteasa conservada entre muchos enterovirus y esencial para la infecciosidad, tienen una elevada actividad *in vitro*, incluso contra el enterovirus A71 y el enterovirus D68. El DAS181 es un fármaco en investigación, inhalado, con actividad de sialidasa que tiene actividad *in vitro* contra cepas de enterovirus D68 de reciente circulación. El antidepresivo fluoxetina interacciona con la proteína 2C del enterovirus y tiene actividad *in vitro* contra los enterovirus del grupo B y D; se ha utilizado anecdóticamente para la encefalitis crónica por enterovirus asociada a la agammaglobulinemia y la mielitis flácida aguda asociada al enterovirus D68. Un estudio retrospectivo no demostró eficacia en esta última situación.

## COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO

En la gran mayoría de las infecciones por enterovirus, el pronóstico es excelente. La morbilidad y la mortalidad se relacionan sobre todo con miocarditis, síndromes neurológicos, infecciones neonatales graves e infecciones en huéspedes inmunodepriorizados.

## PREVENCIÓN

La primera línea de defensa es la prevención de la transmisión a través de la higiene, como el lavado de manos. Se debe evitar compartir utensilios y recipientes para beber, así como otros posibles fomites, y proceder a la desinfección de las superficies contaminadas. También es de suma utilidad evitar los entornos en los que hay probabilidades de exposición. La cloración adecuada del agua potable y de las piscinas puede ser esencial. Se deben tomar precauciones de contacto para todos los pacientes con infecciones por

enterovirus en el entorno hospitalario; también se deben incluir precauciones de contagio por gotas para los pacientes con patología respiratoria y, posiblemente, con infección por enterovirus A71. Se ha demostrado que las técnicas de control de la infección, como el aislamiento por cohortes, son eficaces para limitar los brotes epidémicos en las guarderías. La administración profiláctica de inmunoglobulina o plasma de convaleciente se ha utilizado en algunas epidemias en guarderías. Las intervenciones simultáneas para controlar la infección dificultan la determinación de la eficacia de esas estrategias.

Las embarazadas a punto de dar a luz deben evitar el contacto con personas que tengan una posible infección por enterovirus. Si una mujer gestante desarrolla un cuadro clínico atribuible a enterovirus, se aconseja no realizar un parto urgente, a menos que se tema un compromiso fetal o que no se pueda excluir una urgencia obstétrica. Por el contrario, puede ser ventajoso prolongar el embarazo y dar tiempo a que el feto adquiera de forma pasiva anticuerpos protectores de origen materno. No se han hecho pruebas sobre la administración profiláctica de inmunoglobulina (o plasma de madre convaleciente) a recién nacidos hijos de madres con infecciones por enterovirus.

La reposición de anticuerpos de mantenimiento con dosis altas de inmunoglobulina intravenosa en pacientes diagnosticados de hipogammaglobulinemia ha reducido la incidencia de meningoencefalitis por enterovirus crónica, aunque se producen infecciones esporádicas. Las vacunas inactivadas para prevenir las infecciones por enterovirus A71 han demostrado ser seguras y eficaces (más de un 90% contra la enfermedad de mano-pie-boca por enterovirus A71 y más de un 80% contra la enfermedad grave por enterovirus A71) en la fase 3 de los ensayos clínicos. Las vacunas inactivadas contra el enterovirus A71 han sido aprobadas para la prevención de la enfermedad grave de mano-pie-boca en China y están siendo estudiadas en otros países asiáticos. Otras estrategias de vacunación contra el enterovirus A71 están siendo investigadas, incluyendo la subunidad VP1 de la cápside basada en la proteína, el ADN y vacunas de vector, vacunas peptídicas combinadas, vacunas vivas atenuadas, partículas similares al virus, lactancia enriquecida con proteínas de la cápside del enterovirus VP1 o lactoferrina y el uso de vectores virales recombinantes capaces de expresar interferón  $\gamma$ . Entre los retos para el diseño de vacunas frente al enterovirus A71 están la circulación de múltiples tipos de enterovirus A71, la deriva antigenica, la recombinación viral y la posible reactividad cruzada inmunológica con el tejido cerebral.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Capítulo 278 Parvovirus

William C. Koch

Los parvovirus son virus monocatenarios de ADN de tamaño pequeño que infectan a varias especies animales, como mamíferos, aves e insectos. Como grupo, estos virus comprenden varios patógenos animales relevantes. Hay cinco tipos diferentes de parvovirus que infectan a los seres humanos: los dependovirus, también denominados virus asociados a adenov (AAV), el parvovirus B19 (B19V), el bocavirus humano (HBoV), el parvovirus 4 (PARV4) y el bufavirus humano (HBuV). El B19V y el HBoV son los dos únicos parvovirus conocidos patógenos para los seres humanos. De ellos, el B19V es el mejor estudiado y el de mayor relevancia clínica de los parvovirus humanos, y es la causa del eritema infeccioso o quinta enfermedad. El bocavirus humano se ha descrito recientemente y constituye uno de los patógenos humanos emergentes.

## ETIOLOGÍA

Los cinco parvovirus humanos se diferencian lo suficiente entre sí como para representar cinco géneros distintos dentro de la familia Parvoviridae. El B19V es un miembro del género *Erythroparvovirus*. El virus se compone de una cápside proteica icosaédrica sin envoltura, que contiene un genoma de ADN monocatenario de alrededor de 5,5 kb de longitud. Este virus es relativamente resistente al calor y a los disolventes. Desde el punto de vista antigenico, es distinto de otros parvovirus de mamíferos y existe un solo serotipo conocido, y se han descrito tres genotipos diferentes. El genoma relativamente pequeño del parvovirus no codifica una ADN polimerasa, de modo que requiere factores de la célula huésped presentes en la fase S tardía

o la coinfección con otro virus para replicar su ADN. El B19V se puede propagar eficazmente *in vitro* solo en células progenitoras eritropoyéticas CD36<sup>+</sup> derivadas de médula ósea humana, sangre del cordón umbilical o sangre periférica.

El HBoV es un miembro del género *Bocaparvovirus*, y fue aislado por primera vez de muestras nasofaríngeas de niños con infecciones respiratorias en el año 2005. Se identificó usando la amplificación aleatoria de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y mediante métodos de secuenciación diseñados específicamente para detectar secuencias virales previamente desconocidas. El análisis de las secuencias génicas demostró semejanzas entre los parvovirus bovino y canino, y por este motivo se denominó bocavirus humano. Más tarde se identificaron otros tres HBoV en muestras de heces que se denominaron HBoV tipos 2, 3 y 4, junto a la cepa respiratoria aislada inicialmente, el HBoV1. La estructura de la cápside del HBoV y el tamaño del genoma son similares a los del B19V, pero la organización y la replicación genómica son diferentes (aunque no se ha caracterizado por completo hasta la fecha). El HBoV no puede propagarse en medios de cultivo celulares convencionales, pero ha crecido en sistemas de cultivo de células epiteliales de las vías respiratorias humanas pseudoestratificadas.

Los AAV son miembros del género *Dependoparvovirus* y fueron los primeros parvovirus en detectarse en los seres humanos. Inicialmente se consideraron contaminantes en preparados de adenovirus, y de ahí su designación como AAV. Más tarde fueron aislados directamente de muestras tisulares humanas y actualmente se conocen varios serotipos de AAV que infectan a seres humanos. Su ciclo vital es exclusivo y puede adoptar dos vías: 1) una infección lítica con replicación del ADN viral y producción de nuevos virus o 2) mediante integración viral en el ADN de la célula huésped. En presencia de un virus «colaborador», por lo general un adenovirus o un virus herpes, el AAV puede replicar su ADN, produce cápsides y libera nuevos viriones mediante lisis celular. En ausencia de infección de un virus colaborador, el genoma del AAV se integra en el ADN de la célula huésped. Esta característica ha suscitado interés por la posibilidad de que el AAV pueda convertirse en vector potencial para terapia génica. La infección por AAV en el ser humano es frecuente, si bien no hay ninguna asociación patológica conocida y tampoco hay pruebas de patogenicidad, por lo que en este capítulo no hablaremos más de este virus.

El PARV4 se identificó por primera vez en 2005 a partir de la sangre de un adulto con un «síndrome viral agudo», drogadicto por vía intravenosa y coinfectado con el virus de la hepatitis C. Posteriormente se ha aislado el virus en donantes de sangre y en plasma donado en varios países diferentes. Parece estar presente en aproximadamente el 3% de la sangre donada en Estados Unidos y en el 4% de las reservas de plasma. Actualmente no se ha demostrado ninguna asociación patológica ni síntomas clínicos asociados a la infección por este virus. Del mismo modo, el BuV es un parvovirus que se ha descubierto recientemente y que infecta a los seres humanos, pero su papel como patógeno es aún desconocido. Se identificó por primera vez en 2012 en las heces de niños de menos de 5 años con diarrea aguda. El BuV es miembro del género *Protoparvovirus*, y el PARV4 ha sido asignado a un nuevo género de parvovirus, *Tetraparvovirus*. Estamos a la espera de profundizar en el estudio de la epidemiología y de la relevancia clínica de ambos virus.

## EPIDEMIOLOGÍA

### Parvovirus B19

Las infecciones por parvovirus B19V son frecuentes y de distribución mundial. Las infecciones con síntomas clínicos, como el exantema del eritema infeccioso y las crisis aplásicas transitorias, son más frecuentes en niños de edad escolar y el 70% de los casos se produce a los 5-15 años de edad. Hay una incidencia máxima a finales del invierno y en primavera, aunque se dan infecciones esporádicas durante todo el año. La seroprevalencia aumenta con la edad; un 40-60% de los adultos muestra datos de infección previa.

La transmisión del B19V se produce por vía respiratoria, supuestamente a través de la difusión de gotitas grandes, por diseminación vírica nasofaríngea. La tasa de transmisión es del 15-30% entre los contactos domésticos susceptibles; infecta a las madres con más frecuencia que a los padres. En los brotes epidémicos de eritema infeccioso en las escuelas de educación primaria, las tasas de ataque secundario varían entre el 10 y el 60%. También se producen brotes nosocomiales, con tasas de ataque secundario del 30% entre los trabajadores sanitarios susceptibles.

Aunque la diseminación respiratoria es el principal modo de transmisión, el B19V se puede transmitir a través de la sangre y de hemoderivados, como se ha documentado en niños con hemofilia que recibían factor de coagulación de donantes múltiples. Dada la resistencia del virus a los disolventes, la transmisión por fomites puede ser significativa en el contexto de las guarderías y en otros grupos, pero todavía no se ha descrito.

### Bocavirus humano

La mayoría de los estudios publicados han utilizado métodos moleculares para detectar el ADN del HBoV en secreciones respiratorias, muestras fecales, sangre y otros tejidos. Puede detectarse ADN del HBoV (HBoV1) en secreciones respiratorias de niños hospitalizados con infecciones de las vías respiratorias bajas (IVRB) agudas. Su prevalencia es mayor en niños de menos de 2 años, y parece asociarse a enfermedades respiratorias que cursan con sibilancias. Sin embargo, puede aislarse de secreciones respiratorias de niños asintomáticos y a menudo puede observarse como una coinfección con otros patógenos respiratorios comunes de niños de esta edad, como el virus respiratorio sincitial, el metapneumovirus humano y el rinovirus. Esto ha generado cierta confusión sobre el cometido patogénico del HBoV en las IVRB agudas, incluyendo el dilema de su posible persistencia en las secreciones tiempo después de una infección subclínica o si requiere la presencia de un virus colaborador. Se han realizado pocos estudios serológicos y epidemiológicos en los que se sugiere que la infección es frecuente en niños menores de 5 años. Los estudios más recientes aportan pruebas de que el virus es patógeno, sobre todo en niños menores de 2 años con sibilancias e IVRB, ya que posiblemente el HBoV sea el único virus aislado en dichos pacientes y es más probable que tenga una respuesta de anticuerpos aguda cuando se combina con pruebas de anticuerpos. Cuando se usa PCR cuantitativa, los títulos virales son mucho más elevados en los casos sintomáticos.

El ADN del HBoV (HBoV2, HBoV3 y HBoV4) se ha detectado también en muestras fecales en estudios procedentes de otros países, pero aún está por determinar su papel en la etiología de la gastroenteritis viral.

## PATOGENIA

### Parvovirus B19

El principal objetivo de la infección por B19V es la línea celular eritroide, en concreto los precursores eritroides próximos a la fase de pronormoblasto. La infección vírica produce lisis celular, lo que conduce a una reducción progresiva de los precursores eritroides y a una parada transitoria de la eritropoyesis. Parece ser que el virus no tiene efectos sobre la línea de células mieloides. El tropismo por las células eritroides se relaciona con el antígeno del grupo sanguíneo P de los eritrocitos, que es el receptor celular primario para el virus y también puede encontrarse en células endoteliales, placentarias y del miocardio fetal. La trombocitopenia y la neutropenia son frecuentes, pero su patogenia se desconoce.

La infección experimental de voluntarios sanos con B19V produjo una enfermedad bifásica. Entre 7-11 días después de la inoculación, los sujetos presentaban viremia y excreción vírica nasofaríngea, con fiebre, malestar y ronquera. Sus recuentos de reticulocitos descendieron hasta niveles indetectables, pero solo se observó un descenso leve, sin relevancia clínica, de la concentración sérica de hemoglobina. Los síntomas se resolvieron y los niveles de hemoglobina en suero se normalizaron al aparecer los anticuerpos específicos. Varios sujetos presentaron un exantema asociado con artralgias 17-18 días después de la inoculación. Algunas manifestaciones de la infección por B19V, como las crisis aplásicas transitorias, parecen ser un resultado directo de la infección vírica, mientras que otras, como el exantema y la artritis, puede que sean **fenómenos postinfecciosos** relacionados con la respuesta inmunitaria. La biopsia cutánea de pacientes con eritema infeccioso muestra edema de la epidermis y un infiltrado mononuclear perivascular, compatibles con un proceso inmunitario.

Las personas con **anemia hemolítica crónica** y recambio acelerado de los eritrocitos son muy susceptibles a las alteraciones leves de la eritropoyesis. La infección por B19V causa una detención transitoria de la producción de eritrocitos y una reducción brusca de la hemoglobina plasmática, que con frecuencia requiere transfusión. El recuento de reticulocitos desciende hasta niveles indetectables, lo que refleja la lisis de precursores eritroides infectados. La inmunidad humoral es crucial para controlar la infección. La inmunoglobulina M (IgM) específica aparece al cabo de 1-2 días, seguida por IgG anti-B19V, que conduce al control de la infección, con restauración de la reticulocitosis y aumento de los niveles séricos de hemoglobina.

Las personas con **alteraciones de la inmunidad humoral** presentan un mayor riesgo de infección más grave o persistente por B19V, que se suele manifestar como aplasia eritrocitaria crónica, aunque también se han descrito casos de neutropenia, trombocitopenia e insuficiencia medular. Los niños que reciben quimioterapia para tratar una leucemia u otros tipos de cáncer, los pacientes con inmunodeficiencia congénita o adquirida (incluido el SIDA) y los receptores de trasplantes tienen un riesgo de infecciones crónicas por B19V.

Las infecciones de los **fetos** y de los **recién nacidos** son algo parecidas a las de los huéspedes inmunodeprimidos. El B19V se asocia con anasarca fetal no inmunitario y mortinatos en mujeres con primoinfección, pero

no parece ser teratogénico. Como la mayoría de los parvovirus de mamíferos, el B19V puede cruzar la placenta y causar infección fetal durante la primoinfección materna. Los efectos citopáticos de los parvovirus se ven sobre todo en eritroblastos de la médula ósea y en focos de hematopoyesis extramedular en el hígado y el bazo. Es posible que la infección fetal ocurra ya a las 6 semanas de gestación, cuando los eritroblastos aparecen por primera vez en el hígado fetal; después del 4.º mes de gestación, la hematopoyesis cambia a la médula ósea. En algunos casos, la infección fetal causa una anemia fetal profunda, con la subsiguiente insuficiencia cardíaca de alto gasto (v. cap. 124). Aparece **hidrops (anasarca) fetal**, que se asocia con frecuencia a la muerte del feto. También puede existir un efecto directo del virus sobre el tejido miocárdico, que contribuye a la insuficiencia cardíaca. Sin embargo, la mayoría de las infecciones durante el embarazo culminan en un parto a término normal. Se ha publicado que algunos de esos lactantes asintomáticos tienen una infección posnatal crónica por B19V, de significado desconocido.

### Bocavirus humano

Hasta la fecha no se han caracterizado a fondo los mecanismos de replicación del HBoV ni su patogenia. El crecimiento del HBoV en cultivo tisular es difícil, si bien, como ya hemos señalado, se ha cultivado el virus en células epiteliales respiratorias primarias. Parece ser que el foco de replicación principal del virus es el aparato respiratorio, ya que es allí donde se ha detectado el virus con más frecuencia y con un número de copias más elevado. También se ha encontrado el HBoV1 ocasionalmente en el suero, lo que sugiere el potencial de diseminación generalizada, y en las heces, pero el número de copias es sumamente bajo. Por el contrario, los tipos 2-4 del HBoV se localizan predominantemente en las heces, pero se desconocen los tipos de células huésped.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

### Parvovirus B19

Muchas infecciones son asintomáticas. Los niños infectados suelen presentar eritema infeccioso, y los adultos, en especial las mujeres, experimentan muchas veces una poliartrropatía aguda, con o sin exantema.

### Eritema infeccioso (quinta enfermedad)

La manifestación más frecuente de la infección por el parvovirus B19V es el eritema infeccioso, también denominado *quinta enfermedad*. Se trata de un proceso exantemático de la infancia benigno y autolimitado.

El periodo de incubación del eritema infeccioso es de 4-28 días (media de 16-17 días). La fase prodrómica es leve y consiste en febrícula en el 15-30% de los casos, cefalea y síntomas de infección leve de las vías respiratorias altas. El dato característico del eritema infeccioso es el exantema típico, que cursa en tres fases, aunque no siempre se pueden distinguir. La fase inicial se caracteriza por rubefacción facial eritematoso, con frecuencia descrita como un **aspecto de «mejillas abofeteadas»** (fig. 278.1). El exantema se extiende con rapidez o de forma simultánea al tronco y a la zona proximal de las extremidades como un eritema macular difuso en la segunda fase. El aclaramiento central de las lesiones maculares se produce rápidamente y da al exantema un **aspecto reticulado, en encaje** (fig. 278.2). Se respetan las palmas y las plantas, y tiende a ser más notable en las superficies de extensión. Los niños afectados permanecen sin fiebre y no tienen aspecto de enfermos; algunos de ellos tienen petequias. Los niños mayores y los adultos suelen referir un prurito leve. El exantema se resuelve de forma espontánea, sin descamación, pero tiende a desaparecer y reaparecer durante 1-3 semanas. Puede recidivar con la exposición a la luz solar, el calor, el ejercicio y el estrés. También se describen adenopatías y exantemas vesiculares, purpúricos o papulosos atípicos.

### Artropatía

La artritis y la artralgia pueden aparecer de forma aislada o asociadas a otras manifestaciones. Los síntomas articulares son mucho más frecuentes en adultos y adolescentes mayores infectados por B19V. Afecta a las mujeres con más frecuencia que a los hombres. En una gran epidemia de quinta enfermedad, el 60% de los adultos y el 80% de las mujeres adultas refirieron síntomas articulares. Dichos síntomas oscilan desde poliartralgias difusas con rigidez matinal hasta la artritis franca. Las articulaciones más afectadas son las manos, muñecas, rodillas y tobillos, pero se ha descrito la afectación de casi cualquier articulación. Los síntomas articulares tienen un carácter autolimitado y, en la mayoría de los pacientes, se resuelven antes de 2-4 semanas. Algunos enfermos pueden exhibir un curso prolongado, de muchos meses, lo que sugiere una artritis reumatoide. En algunos de ellos se ha des-



**Fig. 278.1** Eritema infeccioso. Eritema bilateral de las mejillas, que se asemeja a un aspecto de «mejillas abofeteadas». (De Paller AS, Macini AJ: Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology, ed 3, Philadelphia, 2006, Elsevier Saunders, p. 431.)



**Fig. 278.2** Eritema infeccioso. Eritema reticulado en la extremidad superior en un paciente con eritema infeccioso. (De Paller AS, Macini AJ: Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology, ed 3, Philadelphia, 2006, Elsevier Saunders, p. 431.)

crito la positividad transitoria del factor reumatoide, pero sin destrucción articular.

### Crisis aplásica transitoria

La parada transitoria de la eritropoyesis y la reticulocitopenia absoluta debidas a la infección por B19V causan un descenso súbito de la hemoglobina plasmática en las personas con enfermedades hemolíticas crónicas. Esta aplasia eritrocitaria o las crisis aplásicas transitorias inducidas por el B19V ocurren en pacientes con todos los tipos de hemólisis crónica y/o con un recambio eritrocitario rápido, como en la drepanocitosis, la talasemia, la esferocitosis hereditaria y la deficiencia de piruvato cinasa. En contraste con los niños diagnosticados solo de eritema infeccioso, los pacientes con crisis aplásicas tienen aspecto de enfermedad, con fiebre, malestar general y letargo, y muestran signos y síntomas de anemia profunda, como palidez, taquicardia y taquipnea. Pocas veces existe exantema. El periodo de incubación de la crisis aplásica transitoria es más breve que el del eritema infeccioso, porque la crisis coincide con la viremia. Los niños con drepanocitosis también pueden tener crisis dolorosas simultáneas por oclusión vascular, lo que confunde aún más la presentación clínica.

### Personas inmunodeprimidas

Los pacientes con alteraciones de la inmunidad humoral presentan un riesgo de sufrir infecciones crónicas por parvovirus B19V. La anemia crónica es la manifestación más frecuente, acompañada a veces de neutropenia, trombocitopenia o mielosupresión completa. Se observan infecciones crónicas en personas que reciben quimioterapia oncológica,

en pacientes que están recibiendo tratamiento inmunosupresor para trasplantes y en personas con inmunodeficiencias congénitas, SIDA y defectos funcionales de la producción de IgG, incapaces de generar anticuerpos neutralizantes.

### Infección fetal

La primoinfección materna se asocia con hídrops fetal no inmunitario y muerte fetal intrauterina; el riesgo de muerte fetal después de la infección se estima en un 2 a 5%. El mecanismo de la enfermedad fetal parece ser una aplasia eritrocitaria inducida por el virus, en un periodo durante el que la fracción eritroide fetal se está expandiendo con rapidez. Esta situación provoca anemia intensa, insuficiencia cardíaca de alto gasto e hídrops fetal. Se ha detectado ADN vírico en abortos infectados. El segundo trimestre parece ser el periodo más sensible, pero se han descrito muertes fetales en todas las fases de la gestación. Si se sospecha la infección materna por B19V, la ecografía fetal y la medición de la velocidad máxima del flujo sistólico de la arteria cerebral media son procedimientos sensibles y no invasivos para diagnosticar la anemia y el hídrops fetales. La mayoría de los lactantes con infección intrauterina nacen a término con normalidad, incluso algunos de los que mostraban signos ecográficos de hídrops. Algunos de estos lactantes pueden adquirir una infección posnatal crónica o persistente por B19V de significado clínico desconocido. En unos pocos casos se ha descrito una anemia congénita asociada con infección intrauterina por B19V, a veces después del cuadro de hídrops intrauterino. Este proceso puede simular otras formas de anemia hipoplásica congénita (p. ej., síndrome de Blackfan-Diamond). La infección fetal por B19V no se ha relacionado con otros defectos congénitos, pero sí con algunas lesiones óseas. El B19V solo es una de las muchas causas de hídrops fetal (v. cap. 124.2).

### Miocarditis

La infección por B19V se ha asociado con casos de miocarditis en fetos, lactantes, niños y algunos adultos. El diagnóstico se ha basado con frecuencia en hallazgos sugestivos de infección por B19V simultánea, pero en muchos casos se ha demostrado la presencia de ADN de B19V en el tejido cardiaco. Se sabe que las células miocárdicas fetales expresan el receptor para el virus B19V (antígeno P), por lo que la miocarditis asociada con el virus es plausible. En los pocos casos en los que se comunicó la histología, se describió un infiltrado de predominio linfocítico. La evolución es variable, desde la recuperación completa hasta la miocardiopatía crónica y la parada cardíaca mortal. Aunque la miocarditis relacionada con el B19V parece ser poco frecuente, es posible que existan datos suficientes para considerar el B19V como una causa potencial de miocarditis linfocítica, sobre todo en lactantes y en personas inmunodeprimidas.

### Otras manifestaciones cutáneas

Se han descrito varias erupciones cutáneas atípicas asociadas con la infección por B19V. La mayoría de ellas son de naturaleza petequial o purpúrica, y con frecuencia se encuentran signos de vasculitis en los casos en los que se han realizado biopsias. Entre estos exantemas, el **síndrome papuloso-purpúrico en «guantes y calcetines» (SPPGC)** parece bien establecido en la bibliografía dermatológica como claramente asociado con la infección por B19V (fig. 278.3). El SPPGC se caracteriza por fiebre, prurito y edema-eritema doloroso en las zonas distales de las extremidades, con una distribución definida en «guantes y calcetines», tras lo cual aparecen petequias acras y lesiones orales. El síndrome es autolimitado y se resuelve en pocas semanas. El SPPGC se describió en un principio en adultos jóvenes, aunque más tarde se han publicado algunos casos en niños. En los casos relacionados con infección por B19V, la erupción se acompaña de pruebas serológicas de infección aguda. También han sido notificadas petequias generalizadas.

### Bocavirus humano

Se han publicado varios estudios en los que se menciona una asociación entre la infección de las vías respiratorias y la infección por el HBoV demostrada mediante PCR de secreciones respiratorias, y sobre todo de secreciones nasofaringeas. Las manifestaciones clínicas en dichos estudios han oscilado desde síntomas respiratorios leves hasta neumonía. Sin embargo, el papel del HBoV1 como patógeno se ha visto dificultado por la detección del virus en niños asintomáticos y por la frecuente detección de otros virus respiratorios en las mismas muestras. No obstante, los estudios en los que se ha incluido alguna combinación de PCR cuantitativa, PCR sérica y serología han sido mucho más convincentes sobre el papel del HBoV1 como patógeno humano. El uso de la PCR cuantitativa también parece que permite distinguir entre la infección por el HBoV1 (y sibilancias) y una propagación viral prolongada,



**Fig. 278.3** Fotografías que muestran el exantema petequial en las extremidades (A) notablemente delimitado en los tobillos (B) en un niño de 6 años. (De Perez N, Dehee A, Michel Y, et al: Papular-purpuric gloves and socks syndrome associated with B19V infection in a 6-year-old child, J Clin Virol 44:167-169, 2009, Fig. 1.)

ya que los pacientes con títulos virales más altos parecen tener más probabilidades de manifestar síntomas, de presentar viremia y de poder aislar el HBoV1 sin otros virus.

Se ha detectado ADN del HBoV2 en las heces del 3-25% de los niños con gastroenteritis, aunque a menudo con otros virus entéricos. También se ha detectado ADN de los HBoV de tipo 2, 3 y 4 en las heces de individuos sanos asintomáticos. Hasta la fecha, hay pocos datos que relacionen los HBoV2, HBoV3 o HBoV4 con la gastroenteritis u otras afecciones clínicas. Se necesitan más estudios para determinar si los HBoV se asocian a algunos casos de gastroenteritis infantil.

### DIAGNÓSTICO

#### Infección por parvovirus B19

El diagnóstico de eritema infeccioso se suele basar en la presentación clínica del exantema típico y en pocas ocasiones requiere confirmación virológica. De modo similar, el diagnóstico de una crisis aplásica transitoria típica en un niño con drepanocitosis suele establecerse en función de la clínica, sin confirmación virológica específica.

Existen pruebas serológicas para diagnosticar la infección por B19V. Las IgM específicas contra el B19V aparecen con rapidez tras la infección y persisten durante 6-8 semanas. Las IgG anti-B19V son útiles como marcadores de infección pasada o de inmunidad, mientras que la IgM anti-B19V es el mejor marcador de infección reciente/aguda en una sola muestra plasmática; la seroconversión de los anticuerpos IgG anti-B19V en muestras de suero pareadas se puede usar también para confirmar la infección reciente. La demostración de IgG anti-B19V en ausencia de IgM, incluso aunque el título sea alto, no es diagnóstica de infección reciente.

El diagnóstico serológico no es fiable en pacientes inmunodeprimidos, y en ellos hay que usar procedimientos para detectar el ADN vírico. Dado que el virus no puede aislarse en cultivo celular estándar, el diagnóstico requiere métodos para detectar las partículas o el ADN del virus, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o la hibridación con ácido nucleico. Estas pruebas no están disponibles de forma generalizada fuera de los centros de investigación o de los laboratorios de referencia. El diagnóstico prenatal de hídrops fetal inducido por B19V se puede realizar mediante detección de ADN vírico en la sangre fetal o en el líquido amniótico por dichos métodos.

#### Infecciones por bocavirus humano

Las infecciones por el HBoV1 no pueden distinguirse de otras infecciones respiratorias virales solamente por la clínica. El ADN del HBoV puede detectarse mediante métodos de PCR y actualmente están incluidos en varios análisis de PCR de múltiples virus respiratorios disponibles en el mercado. La PCR cuantitativa resulta de gran ayuda para distinguir entre una infección aguda de la propagación viral persistente, ya que un número

de copias mayor (más de  $10^4$  genomas de HBoV1/ml) guarda relación con la enfermedad aguda, si bien dicha prueba no está disponible en todos los laboratorios. Asimismo, se han diseñado métodos serológicos para detectar anticuerpos IgM e IgG específicos, pero su disponibilidad tampoco está generalizada y existen problemas de reactividad cruzada entre anticuerpos frente a los diversos tipos de HBoV. El método más fiable para diagnosticar una infección por HBoV1 sería la detección del ADN viral en el suero mediante PCR y en muestras respiratorias mediante PCR cuantitativa, con la detección simultánea de IgM o una respuesta de IgG diagnóstica en muestras pareadas.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

### Parvovirus B19

El exantema del eritema infeccioso se debe diferenciar del de la rubéola, el sarampión, las infecciones enterovíricas y las reacciones a fármacos. Con aparición de exantema y artritis en niños mayores se debe considerar el diagnóstico de artritis reumatoide juvenil, lupus eritematoso sistémico, enfermedad del suero y otros trastornos del tejido conjuntivo.

### Bocavirus humano

Las enfermedades respiratorias y las sibilancias ocasionadas por el HBoV1 no pueden distinguirse clínicamente de otras infecciones respiratorias virales frecuentes, en especial del virus respiratorio sincitial, el metapneumovirus humano, el rinovirus, el enterovirus D68 y el virus parainfluenza. La infección por el HBoV1 parece ser prácticamente indistinguible de la infección por el virus respiratorio sincitial y el metapneumovirus, ya que los síntomas clínicos y los intervalos de edad suelen solaparse.

## TRATAMIENTO

### Parvovirus B19

No existe un tratamiento antiviral específico para el B19V. Se ha usado con algún éxito la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) comercializada para tratar los episodios de anemia e insuficiencia de la médula ósea relacionados con el B19V en niños inmunodeprimidos. La administración de anticuerpos específicos puede facilitar la eliminación del virus, pero no siempre son necesarios, puesto que la interrupción de la quimioterapia citotóxica, con la restauración posterior de la función inmunitaria, suele ser suficiente. Cuando no se considera probable una mejoría del estado inmunitario, como ocurre en pacientes con SIDA, la administración de IGIV puede proporcionar solo una remisión temporal y en ocasiones requiere reinfusiones periódicas. En pacientes con SIDA se han descrito casos de eliminación de la infección por B19V después de iniciar un tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) sin el uso de IGIV.

No se han publicado estudios con grupo control respecto a la posología de IGIV en la aplasia eritrocitaria inducida por B19V. En múltiples casos notificados y en series clínicas limitadas se observó un tratamiento exitoso de la anemia grave secundaria a infección crónica por el B19V utilizando varios regímenes diferentes de IGIV. Habitualmente se recomienda una dosis inicial de 400 mg/kg/día durante 5 días. La dosis y la duración del tratamiento con IGIV debe ajustarse en función de la respuesta al tratamiento.

Se han tratado con éxito fetos infectados por B19V con anemia e hidrops mediante transfusiones intrauterinas de hematíes, aunque esta medida conlleva riesgos significativos. Una vez diagnosticado el hidrops fetal, con independencia de la causa sospechada, debe derivarse a la madre a un centro de tratamiento fetal para realizar más evaluaciones, a causa del elevado riesgo de complicaciones graves (v. cap. 124.2).

### Bocavirus humano

No existe ningún tratamiento antiviral específico disponible. Se recomienda el tratamiento sintomático de las IVRB y de la neumonía en función de la gravedad de la clínica. En los niños con enfermedades sibilantes causadas específicamente por la infección por el HBoV1 no hay datos que respalden la respuesta al tratamiento broncodilatador.

## COMPLICACIONES

### Parvovirus B19

El eritema infeccioso se suele acompañar de artralgias o artritis en adolescentes y adultos, que pueden persistir después de la resolución del exantema. El B19V puede causar púrpura trombocitopénica. La afectación neurológica, incluida la presencia de meningitis aséptica, encefalitis y neuropatía periférica, se ha descrito en personas sanas e inmunodeprimidas. En niños con drepanocitosis puede incrementarse la incidencia de ictus tras las crisis aplásicas transitorias inducidas por B19V. El B19V también provoca un síndrome hemofagocítico asociado con la infección, por lo general en pacientes inmunodeprimidos.

### Bocavirus B19

No hay estudios sobre complicaciones de la infección por HBoV1. La neumonía y las sibilancias de origen viral pueden complicarse con hipoxia e infecciones bacterianas secundarias.

## PREVENCIÓN

### Parvovirus B19

No es probable que los niños con eritema infeccioso contagien la infección en el momento de la presentación, ya que el exantema y la artropatía son fenómenos inmunitarios postinfecciosos. El aislamiento y la exclusión de la escuela o de la guardería son medidas innecesarias e ineficaces después del diagnóstico.

Los niños con aplasia eritrocitaria inducida por el B19V, incluidas las crisis aplásicas transitorias, son contagiosos al principio y muestran una viremia más intensa. La mayoría de estos niños requieren transfusiones y cuidados de soporte hasta que se estabiliza su situación hematológica. Es necesario su aislamiento en el hospital para evitar el contagio de pacientes susceptibles y del personal. El aislamiento debe continuar durante al menos 1 semana y hasta la desaparición de la fiebre, y estos pacientes no deben ser cuidados por mujeres embarazadas. La exclusión de las embarazadas de lugares de trabajo en los que puedan entrar en contacto con niños con eritema infeccioso (p. ej., los colegios de enseñanza primaria y secundaria) no se recomienda como política general, ya que no es probable que esto reduzca el riesgo. No existen datos que apoyen la administración de IGIV como profilaxis postexposición en embarazadas o en niños inmunodeprimidos. En la actualidad, no se dispone de vacuna, aunque este tema está investigándose.

### Bocavirus humano

No hay estudios sobre la prevención de la transmisión de esta infección. En el contexto hospitalario deben observarse las precauciones estándar para limitar la prevención del virus. Como el HBoV1 causa infecciones respiratorias y puede detectarse en las secreciones respiratorias, a veces en títulos sumamente altos, deben considerarse las medidas para limitar el contacto con las secreciones respiratorias, como el aislamiento de contacto y de las gotas respiratorias en los niños pequeños con muchos síntomas. No existe ninguna vacuna y tampoco se han mencionado otras medidas preventivas.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Capítulo 279

# Virus del herpes simple

Lawrence R. Stanberry

Existen dos tipos de virus del herpes simple (VHS) íntimamente relacionados, el VHS tipo 1 (VHS-1) y el VHS tipo 2 (VHS-2), que causan varias enfermedades, dependiendo de la localización anatómica donde se inicie la infección, el estado inmunitario del huésped y de si se trata de una primoinfección o de una recidiva. Las infecciones habituales afectan a la piel, el ojo, la cavidad oral y el aparato genital. Las infecciones tienden a ser leves y autolimitadas, excepto en los pacientes inmunodeprimidos y en los recién nacidos, en quienes la infección puede ser grave y potencialmente mortal.

La **primoinfección** se produce en las personas que no han tenido una infección previa por el VHS-1 ni por el VHS-2. Dado que estas personas son seronegativas para el VHS y que no tienen inmunidad preexistente contra el virus, las primoinfecciones suelen ser graves. La **primoinfección no primaria** se produce en personas que ya pasaron una infección por uno de los VHS (p. ej., el VHS-1) y que se infectan por vez primera por el otro tipo de VHS (en este caso, el VHS-2). Como la inmunidad frente a un tipo de VHS proporciona cierta protección cruzada contra la enfermedad causada por el otro tipo de VHS, las primoinfecciones no primarias tienden

a ser menos graves que las auténticas infecciones primarias. Durante las primoinfecciones primaria y no primaria, el VHS establece una infección latente en las neuronas de los ganglios sensitivos regionales. El virus se mantiene en este estado de latencia durante toda la vida del huésped, pero se puede reactivar de forma periódica y provocar una **infección recidivante**. Las infecciones recidivantes sintomáticas tienden a ser menos graves y de menor duración que las primoinfecciones. Las infecciones recidivantes asintomáticas son muy frecuentes y no provocan molestias físicas, aunque los pacientes que las padecen son contagiosos y pueden transmitir el virus a personas susceptibles. Se puede producir una reinfección con una nueva cepa del VHS-1 o VHS-2 en una localización anatómica infectada previamente (p. ej., el aparato genital), pero es relativamente infrecuente, lo que sugiere que la inmunidad del huésped (tal vez la inmunidad local específica de cada localización) debida a la infección inicial protege contra la reinfección exógena.

## ETIOLOGÍA

El VHS contiene un genoma de ADN bicatenario de alrededor de 152 kb que codifica al menos 84 proteínas. El ADN se encuentra en el interior de una cápside icosaedrahédrica, que está rodeada por una cubierta externa compuesta por una bicapa lipídica, que contiene al menos 12 glucoproteínas virales. Estas glucoproteínas son las principales dianas de la inmunidad humoral, mientras que otras proteínas no estructurales son dianas destacadas de la inmunidad celular. Dos proteínas codificadas, la ADN polimerasa y la timidina cinasa, son dianas de los fármacos antivirales. El VHS-1 y el VHS-2 tienen una composición genética parecida, con una amplia homología del ADN y las proteínas. Una diferencia significativa entre ambos virus radica en los genes de la glucoproteína G, que se han utilizado para desarrollar una nueva generación de pruebas serológicas comerciales precisas y específicas de tipo, que pueden emplearse para discriminar si un paciente se ha infectado por el VHS-1, el VHS-2 o ambos.

## EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones por el VHS son ubicuas y no existen variaciones estacionales en cuanto al riesgo de infección. El único huésped natural es el ser humano, y el modo de transmisión es el contacto directo entre superficies mucocutáneas. No se han documentado transmisiones accidentales a partir de objetos inanimados, como asientos de retretes.

Todas las personas infectadas albergan una infección latente y desarrollan infecciones recidivantes, que pueden ser sintomáticas o pasar desapercibidas, y presentan una contagiosidad periódica. Esto ayuda a explicar la amplia prevalencia del VHS.

El VHS-1 y el VHS-2 tienen la misma capacidad de provocar una infección inicial en cualquier localización anatómica, pero difieren en su capacidad de causar infecciones recidivantes. El VHS-1 tiene una mayor propensión a causar infecciones recidivantes orales, mientras que en el VHS-2 se trata de infecciones genitales. Por este motivo, la infección por el VHS-1 suele deberse al contacto con secreciones orales contaminadas, mientras que la debida al VHS-2 suele estar causada por contacto anogenital.

Las tasas de seroprevalencia del VHS son mayores en los países en vías de desarrollo y en los grupos socioeconómicos más desfavorecidos, aunque en las naciones desarrolladas se observan tasas elevadas de infecciones por el VHS-1 y el VHS-2, al igual que en personas de los estratos socioeconómicos más favorecidos. Las infecciones incidentales por el VHS-1 son más frecuentes durante la infancia y la adolescencia, pero también se encuentran en etapas posteriores de la vida. Los datos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES) estadounidense, realizada entre 1999 y 2004, mostraron un incremento uniforme de la prevalencia del VHS-1 con la edad, que aumentó del 39% en adolescentes de 14-19 años al 65% en personas mayores de 40-49 años. La seroprevalencia del VHS-1 no se vio influida por el sexo, pero la tasa era mayor en americanos de origen mexicano (80,8%), seguida por afroamericanos no hispanos (68,3%) y blancos no hispanos (50,1%). En la encuesta NHANES llevada a cabo entre 2007 y 2010 se observó una prevalencia global del VHS-2 del 15,5%, con un aumento continuo con la edad desde el 1,5% a los 14-19 años hasta el 25,6% en el grupo de 40-49 años. La tasa era mayor en las mujeres que en los hombres (20,3 y 10,6%, respectivamente) y variaba en función de la raza y del grupo étnico, con una seroprevalencia global del 41,8% en afroamericanos, un 11,3% en estadounidenses de origen mexicano y un 11,3% en personas de raza blanca. Los factores modificables que predecían a una seropositividad para el VHS-2 eran un menor nivel educativo, la pobreza, el consumo de cocaína y un mayor número de parejas sexuales a lo largo de la vida. Diferentes estudios hallaron que tan solo un 10-20% de las personas seropositivas para el VHS-2 refería antecedentes de herpes

genital, lo que pone de relieve la naturaleza asintomática de la mayoría de las infecciones por VHS.

En un estudio longitudinal realizado durante 3 años en mujeres adolescentes (12-15 años) del Medio Oeste de Estados Unidos, se encontró que el 44% eran seropositivas para el VHS-1 y el 7% para el VHS-2 al comenzar el estudio. Al final de este, el 49% eran seropositivas para el VHS-1 y el 14% para el VHS-2. Las tasas de ataque, basadas en el número de casos por 100 personas-años, fueron de 3,2 para la infección por el VHS-1 entre todas las participantes y de 4,4 para las que referían tener relaciones sexuales. Este estudio indica que las mujeres jóvenes con actividad sexual tienen una tasa de ataque elevada de herpes genital y sugiere que esta forma de herpes debería tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de cualquier mujer joven que refiera síntomas genitourinarios recidivantes. En este estudio, las participantes que ya tenían anticuerpos contra el VHS-1 mostraban una tasa de ataque significativamente menor para la infección por el VHS-2, y las que se infectaban tenían menos probabilidad de sufrir una enfermedad sintomática que las que comenzaron el estudio con seronegatividad para el VHS. La infección previa por el VHS-1 parece proporcionar a las mujeres adolescentes cierta protección frente a la infección con el VHS-2 y, si se infectan por el VHS-2, la inmunidad previa para el VHS-1 parece proteger frente al desarrollo de un herpes genital sintomático.

El **herpes neonatal** es una infección infrecuente pero potencialmente mortal del feto o, sobre todo, del recién nacido. No es una enfermedad de declaración obligatoria en la mayoría de los estados de Estados Unidos, por lo que no existen datos epidemiológicos fiables acerca de su frecuencia en la población general. En el condado de King (Washington), la incidencia estimada de herpes neonatal fue de 2,6 casos por cada 100.000 nacidos vivos a finales de la década de 1960, de 11,9 casos de 1978 a 1981 y de 31 casos de 1982 a 1999. Este aumento de los casos de herpes neonatal es comparable al incremento de casos de herpes genital. La tasa estimada de herpes neonatal es de 1 por cada 3.000-5.000 nacidos vivos, una cifra superior a las infecciones de transmisión sexual de declaración obligatoria adquiridas en el período perinatal, como la sífilis congénita o la conjuntivitis gonocócica. Más del 90% de los casos se debe a una transmisión maternofetal. El riesgo de transmisión es máximo durante una primoinfección primaria o no primaria (30-50%) y es mucho menor cuando la exposición se produce durante una infección recidivante (menos del 2%). El tratamiento de supresión viral del VHS no elimina de forma consistente la posibilidad de infección neonatal. Los lactantes nacidos de madres infectadas tanto con el VIH como con el VHS-2 también tienen un mayor riesgo de adquirir el VIH en comparación con los nacidos de madres positivas para el VIH que no están infectadas con el VHS-2. Se estima que alrededor del 25% de las mujeres embarazadas están infectadas con el VHS-2 y alrededor del 2% de las gestantes adquieren la infección por el VHS-2 durante el embarazo.

El VHS es una causa destacada de encefalitis mortal esporádica en niños y adultos. En Estados Unidos, la tasa de hospitalización anual de encefalitis herpética se ha calculado en  $10,3 \pm 2,2$  casos/millón en neonatos,  $2,4 \pm 0,3$  casos/millón en niños y  $6,4 \pm 0,4$  casos/millón en adultos.

## PATOGENIA

En los huéspedes inmunocompetentes, la patogenia de la infección por el VHS supone una replicación viral en la piel y las mucosas, seguida de la replicación y diseminación en el tejido neural. La infección vírica suele empezar en una puerta de entrada cutánea, como la cavidad oral, la mucosa genital, la conjuntiva ocular o en soluciones de continuidad de los epitelios queratinizados. El virus se replica a nivel local, lo que causa la muerte celular y a veces produce unas respuestas inflamatorias sintomáticas que facilitan el desarrollo de las vesículas y úlceras herpéticas características. El virus también penetra en las terminaciones nerviosas y se disemina más allá de la puerta de entrada, hasta los ganglios sensitivos, por transporte intraneuronal. El virus se replica en algunas neuronas sensitivas y los viriones de la progenie se envían por mecanismos de transporte intraneuronal de vuelta a la periferia, donde se liberan a partir de las terminaciones nerviosas y se replican aún más en la piel o en las superficies mucosas. El movimiento del virus a través de este arco neural es la principal causa del desarrollo de las lesiones herpéticas características, aunque la mayoría de las infecciones por el VHS no alcanza el umbral necesario para provocar una enfermedad reconocible desde el punto de vista clínico. Aunque muchas neuronas sensitivas se infectan de un modo productivo durante la infección inicial, en algunas neuronas infectadas no se produce inicialmente una replicación viral. En estas neuronas, el virus establece una **infección latente**, trastorno en el que el genoma viral persiste en el núcleo neuronal en un estado casi de inactividad metabólica. De forma

intermitente durante la vida del huésped, se pueden producir cambios indefinidos en las neuronas con infección latente, lo que inicia la replicación del virus. Esto sucede a pesar de que el huésped haya establecido varias respuestas humorales y celulares que permitieron un control satisfactorio de la infección inicial. Cuando se reactiva la neurona latente, los virus de la progenie se producen y se transportan por las fibras nerviosas de vuelta a los sitios cutáneos en zonas vecinas a la infección inicial, donde tiene lugar una replicación adicional y se producen infecciones recidivantes. Estas pueden ser sintomáticas (con lesiones herpéticas típicas o atípicas) o asintomáticas. En cualquier caso, el virus se libera en el sitio donde se produce la replicación cutánea y puede transmitirse a las personas susceptibles que entran en contacto con la localización o las secreciones contaminadas. La latencia y la reactivación son mecanismos por los que el virus se mantiene satisfactoriamente en la población humana.

La **viremia**, o diseminación hematogena del virus, no parece tener un papel destacado en las infecciones por el VHS en los huéspedes inmunocompetentes, pero puede producirse en recién nacidos, en personas con eczema y en niños con malnutrición grave. También se observa en pacientes con depresión o defecto de la inmunidad celular, como en la infección por el VIH o en algunos tratamientos inmunosupresores. La viremia puede causar una diseminación del virus a órganos viscerales, como el hígado y las suprarrenales. La diseminación hematogena del virus al sistema nervioso central (SNC) parece suceder solo en recién nacidos.

La patogenia de la infección por el VHS en recién nacidos se complica por su relativa inmadurez inmunológica. La fuente del virus en las infecciones neonatales suele ser la madre, aunque no de forma exclusiva. La transmisión suele producirse durante el parto, aunque se ha documentado que se produce incluso en partos por cesárea con membranas intactas. Las puertas de entrada más habituales son la conjuntiva, el epitelio de la mucosa nasal y oral, así como las soluciones de continuidad y abrasiones de la piel que se producen por el uso de electrodos de cuero cabelludo o por partos con fórceps. La instauración precoz de tratamiento antiviral puede limitar la replicación del virus al sitio de inoculación (piel, ojo o boca), aunque el virus también puede extenderse desde la nariz a las vías respiratorias y provocar neumonía, desplazarse por transporte intraneuronal al SNC y originar encefalitis, o diseminarse por vía hematogena a los órganos viscerales y al cerebro. Los factores que pueden influir en la infección neonatal por el VHS son el tipo de virus, la puerta de entrada, el inóculo de virus al que se expone el niño, la edad gestacional y la presencia de anticuerpos derivados de la madre específicos contra el virus que provoca la infección. La infección latente se establece durante la infección neonatal, y los supervivientes pueden presentar infecciones cutáneas y neurales recidivantes. La infección persistente del SNC puede influir en el desarrollo neurológico del lactante.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las características distintivas de las infecciones habituales por el VHS son las vesículas y las úlceras cutáneas superficiales. Las infecciones clásicas se presentan con vesículas pequeñas, de 2-4 mm, que pueden estar rodeadas por una base eritematosa. Pueden persistir durante unos días antes de evolucionar a unas úlceras superficiales mínimamente eritematosas. La fase vesiculosa tiende a persistir más tiempo si están afectados los epitelios queratinizados, y es breve (a veces fugaz) cuando la infección se localiza en mucosas húmedas. Dado que las infecciones por el VHS son habituales y que su historia natural está influida por muchos factores, como la puerta de entrada, el estado inmunitario del huésped y de si se trata de una infección inicial o recidivante, las manifestaciones típicas pocas veces son habituales. La mayoría de las infecciones son asintomáticas o no se identifican, y es frecuente que existan presentaciones no clásicas, como pequeñas fisuras cutáneas y pequeñas lesiones eritematosas sin vesículas.

### Infecciones orofaríngeas agudas

La **gingivoestomatitis herpética** suele afectar sobre todo a niños de 6 meses a 5 años, pero puede abarcar todo el rango de edades. Es un trastorno sumamente doloroso, con un inicio súbito de dolor bucal, babeo, rechazo de la comida y la bebida, y fiebre de hasta 40-40,6 °C. Las encías presentan una intensa tumefacción y pueden aparecer vesículas en toda la cavidad oral (encías, labios, lengua, paladar, amígdalas y faringe) y en la piel perioral (fig. 279.1). Las vesículas pueden presentar una distribución más extensa de lo que suele verse en la herpangina enterovírica. Durante la fase inicial de la enfermedad, puede haber exudados amigdalinos sugestivos de una faringitis bacteriana. Las vesículas suelen estar presentes solo durante unos pocos días antes de progresar a la formación de úlceras



**Fig. 279.1** Vesículas y erosiones periorales agrupadas en un lactante con gingivoestomatitis herpética. (De Schachner LA, Hansen RC, editors: Pediatric dermatology, ed 3, Philadelphia, 1988, Mosby, p. 1078.)

superficiales induradas que pueden estar cubiertas por una membrana amarillo-grisácea. Es frecuente que existan adenopatías dolorosas a la palpación a nivel submandibular, submaxilar y cervical. Puede haber halitosis debido al sobrecrecimiento de bacterias anaerobias orales. Sin tratamiento, la enfermedad se resuelve en 7-14 días, aunque las adenopatías pueden persistir durante varias semanas.

En los niños mayores, adolescentes y estudiantes universitarios, la infección inicial por el VHS puede manifestarse como una faringitis y amigdalitis, en lugar de como una gingivoestomatitis. La fase vesiculosa suele haber pasado cuando el paciente consulta con el médico, y los síntomas y signos pueden ser indistinguibles de los de una faringitis estreptocócica, con fiebre, malestar general, cefalea, dolor faríngeo y placas blancas en las amígdalas. La evolución de la enfermedad suele ser más prolongada que la de la faringitis estreptocócica no tratada.

### Herpes labial

La manifestación más frecuente de las infecciones *recidivantes* por VHS-1 la constituyen las **ampollas febres** o **calenturas**. La localización más habitual del herpes labial es el borde bermejillón del labio, aunque pueden aparecer lesiones en la nariz, la barbilla, la mejilla o la mucosa oral. Los pacientes mayores refieren sensaciones de quemazón, hormigueo, prurito o dolor 3-6 horas (pocas veces hasta 24-48 horas) antes de que surjan las lesiones herpéticas. La lesión suele comenzar como un pequeño grupo de pápulas eritematosas que progresan en unas horas para formar una vesícula pequeña con una pared fina. Las vesículas pueden formar úlceras superficiales o convertirse en pustulosas. Las úlceras duran poco tiempo, se secan y forman una costra. La curación completa sin cicatrización, con reepitelización de la piel ulcerada, suele producirse en 6-10 días. Algunos pacientes presentan linfadenopatías locales, pero no síntomas constitucionales.

### Infecciones cutáneas

En los niños o adolescentes sanos, las infecciones cutáneas por el VHS suelen deberse a un traumatismo cutáneo con macro- o microabrasiones y la exposición a secreciones infecciosas. Esta situación suele producirse jugando o en deportes de contacto, como la lucha (**herpes del gladiador**) o el rugby (**herpes de la melé**). Una infección cutánea inicial da lugar a una infección latente que después provoca infecciones recidivantes en el sitio de la infección inicial o cerca de este. A menudo, la erupción herpética está precedida de dolor, sensación de quemazón, prurito u hormigueo desde unas horas o días antes. Al igual que el herpes labial, las lesiones comienzan como un grupo de pápulas eritematosas que progresan a vesículas, pústulas, úlceras y costras, que después se curan sin cicatrización en 6-10 días. Aunque el herpes labial suele originar una lesión única, la infección cutánea por el VHS da lugar a varias lesiones independientes y afecta a una superficie mayor. Puede haber adenopatías regionales, pero pocas veces se encuentran síntomas sistémicos. Las recidivas se asocian en ocasiones con edema local y linfangitis o neuralgia local.

El término **panadizo herpético** suele aplicarse a la infección por el VHS de los dedos de las manos o de los pies, aunque en sentido estricto



**Fig. 279.2** Herpes simple, infección de la punta de los dedos (panadizo). (De Schachner LA, Hansen RC, editors: Pediatric dermatology, ed 3, Philadelphia, 1988, Mosby, p. 1079.)



**Fig. 279.3** Infección herpética cutánea diseminada en un niño con un eczema subyacente (eczema herpético).

se refiere a la infección por el VHS de la paroniquia. En la edad pediátrica, se observa sobre todo en los lactantes y niños pequeños que se chupan el pulgar o los otros dedos de la mano y que presentan una infección oral sintomática o subclínica por el VHS-1 (fig. 279.2). En ocasiones, los adolescentes desarrollan un panadizo herpético por el VHS-2 debido a la exposición a secreciones genitales infecciosas. El inicio de la infección está marcado por la presencia de prurito, dolor y eritema 2-7 días después de la exposición. La cutícula se vuelve eritematosa y dolorosa a la palpación, y puede parecer que contiene pus, aunque si se punciona se obtiene poco líquido. Se desaconseja puncionar la lesión, pues suele prolongar la recuperación y aumenta el riesgo de infección bacteriana secundaria. Las lesiones y el dolor asociado suelen persistir unos 10 días, seguidos de una rápida mejoría y una recuperación completa en 18-20 días. Es frecuente encontrar adenopatías regionales, y puede haber linfangitis y neuralgia. A diferencia de otras infecciones herpéticas recidivantes, los panadizos herpéticos recidivantes suelen ser tan dolorosos como la primoinfección, pero suelen durar menos tiempo.

Las infecciones cutáneas por el VHS pueden ser graves o potencialmente mortales en los pacientes con trastornos cutáneos, como el eczema (eczema herpético), el pénfigo, las quemaduras, la enfermedad de Darier o después de la renovación cutánea con láser. Las lesiones suelen ser ulcerativas y de un aspecto inespecífico, aunque en la piel sana adyacente pueden verse vesículas típicas (fig. 279.3). Si no se tratan, pueden progresar a una infección diseminada y al fallecimiento. Las infecciones recidivantes son habituales, pero suelen ser menos graves que la infección inicial.

### Herpes genital

La infección genital por el VHS es frecuente en los adolescentes que tienen relaciones sexuales y en adultos jóvenes, pero hasta el 90% de las personas infectadas *ignora* que lo está. La infección puede deberse a una transmisión genital-genital (habitualmente, por el VHS-2) u oral-genital (generalmente, por el VHS-1). Las personas sintomáticas y asintomáticas excretan periódicamente virus por vía anogenital, por lo que pueden transmitir la infección a sus parejas sexuales o, en el caso de las mujeres embarazadas, a su recién nacido. El herpes genital primario clásico puede estar precedido por un periodo breve de sensación de quemazón local e hipersensibilidad dolorosa antes de que aparezcan las vesículas en las superficies mucosas o en la piel queratinizada de la zona genital y a veces alrededor del ano o en las nalgas y los muslos. Las vesículas en las superficies mucosas duran poco tiempo y se rompen, lo que da lugar a unas úlceras superficiales y dolorosas, cubiertas por un exudado amarillo-grisáceo y rodeadas por un borde eritematoso. Las vesículas situadas en el epitelio queratinizado persisten varios días antes de progresar al estadio pustuloso, y después se forman costras.

Los pacientes pueden desarrollar uretritis y disuria lo bastante graves como para provocar una retención de orina, así como una linfadenopatía inguinal y pélvica dolorosa bilateral. Las mujeres pueden presentar un exudado vaginal acuoso, y los hombres un exudado uretral mucoide transparente. Es frecuente que exista un dolor local significativo y síntomas sistémicos, con fiebre, cefalea y mialgias. Se estima que en un 15% de los casos aparece una meningitis aséptica. La evolución del herpes genital primario clásico es de 2-3 semanas desde el inicio hasta la curación completa.

La mayoría de los pacientes con un herpes genital primario clásico presentará al menos una infección recidivante en el año siguiente. El herpes genital recidivante suele ser menos grave y de menor duración que la primoinfección. Algunos pacientes sufren un pródromo sensitivo con dolor, sensación de quemazón y hormigueo en la zona donde acaban por desarrollarse las vesículas. Las infecciones anogenitales recidivantes asintomáticas por VHS son frecuentes, y todas las personas seropositivas para el VHS-2 parecen excretar periódicamente virus a partir de la región anogenital. *La mayoría de las transmisiones sexuales y materno-neonatales del virus se debe a episodios de excreción asintomática.*

Las infecciones genitales causadas por el VHS-1 y el VHS-2 son indistinguibles, pero el VHS-1 causa muchos menos episodios posteriores de infección recidivante; por tanto, saber cuál es el virus causante de la infección tiene un valor pronóstico significativo. La infección genital por el VHS incrementa el riesgo de adquirir la infección por el VIH.

En pocas ocasiones se identifican infecciones genitales por el VHS en niños pequeños y preadolescentes. Aunque esto debería generar una sospecha sobre un posible maltrato sexual, se han documentado casos de autoinoculación, en los que un niño se ha transmitido de forma inadvertida virus de las secreciones orales contaminadas a sus propios genitales.

### Infecciones oculares

Las infecciones oculares por el VHS pueden afectar a la conjuntiva, la córnea o la retina y pueden ser primarias o recidivantes. La conjuntivitis o queratoconjuntivitis suele ser unilateral y a menudo se asocia a blefaritis y a una adenopatía preauricular dolorosa. La conjuntiva tiene un aspecto edematoso, pero pocas veces existe un exudado purulento. Pueden observarse lesiones vesiculosas en los márgenes palpebrales y en la piel periorbitaria. Los pacientes suelen tener fiebre. Si no se trata, la infección suele resolverse en 2-3 semanas. Es inusual que exista una afectación corneal evidente, pero cuando ocurre puede originar úlceras con un aspecto dendrítico o geográfico. La extensión al estroma es inusual, aunque es más probable que se produzca en pacientes tratados de forma inadvertida con corticoides. Cuando se produce, puede asociarse a edema, cicatrices y perforación corneales. Las infecciones recidivantes

tienden a afectar al estroma subyacente y las recidivas reiteradas pueden provocar una cicatrización corneal progresiva y lesiones que pueden o causar ceguera.

Las infecciones retinianas son infrecuentes, y son más probables en los lactantes con herpes neonatal y en las personas inmunodeprimidas con infecciones diseminadas por el VHS.

### Infecciones del sistema nervioso central

La encefalitis por el VHS es la causa principal de encefalitis esporádica no epidémica en niños y adultos estadounidenses. Se trata de una infección aguda necrosante que suele afectar a la corteza frontal y/o temporal y al sistema límbico y, después del periodo neonatal, casi siempre se debe al VHS-1. La infección puede presentarse con signos inespecíficos, como fiebre, cefalea, rigidez de nuca, náuseas, vómitos, crisis comiciales generalizadas y alteración del nivel de conciencia. Las lesiones de la corteza frontal o temporal, o del sistema límbico, pueden originar signos más indicativos de una encefalitis por el VHS, como anosmia, amnesia, conducta peculiar, afasia motora y otros cambios del habla, alucinaciones y crisis comiciales focales. La infección no tratada progresa a coma y al fallecimiento en el 75% de los casos. El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) suele mostrar un número moderado de células mononucleares y leucocitos polimorfonucleares, una hiperproteinorraquia moderada y una glucorraquia normal o algo disminuida. A menudo existe un número moderado de eritrocitos. El VHS también se ha asociado con encefalitis autoinmune (v. cap. 616.4).

El VHS también provoca meningitis aseptica y es la causa más frecuente de meningitis aseptica recidivante (**meningitis de Mollaret**).

### Infecciones en personas inmunodeprimidas

Se pueden producir infecciones graves y potencialmente mortales por el VHS en pacientes con inmunodepresión, como los recién nacidos, las personas con una malnutrición grave, pacientes con inmunodeficiencia primaria o secundaria (como el SIDA) y los que reciben pautas inmunosupresoras, sobre todo para el tratamiento del cáncer o en los trasplantes de órganos. Las infecciones mucocutáneas, como las mucositis y las esofagitis, son las más frecuentes, aunque sus presentaciones pueden ser atípicas y dar lugar a lesiones que aumentan despacio de tamaño, se ulceran, se vuelven necróticas y se extienden a los tejidos más profundos. Otras infecciones por el VHS son las traqueobronquitis, neumonitis e infecciones anogenitales. Una infección diseminada puede provocar una presentación similar a una sepsis, con afectación hepática y suprarrenal, coagulopatía intravascular diseminada y *shock*.

### Infecciones perinatales

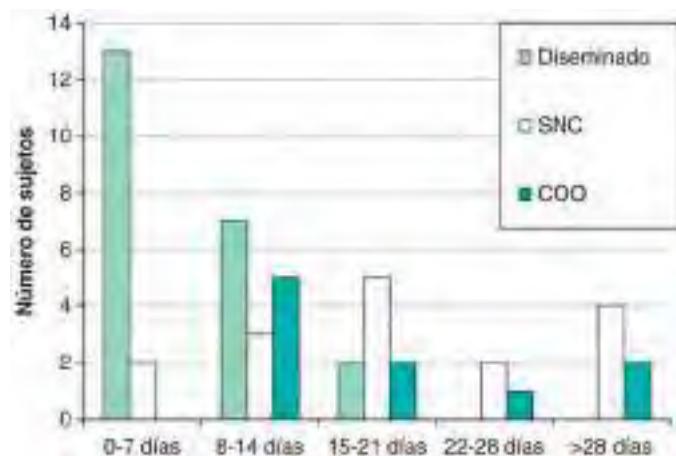
La infección por el VHS puede adquirirse en la vida intrauterina, durante el parto o en el periodo neonatal. Las infecciones intrauterinas y puerperales están bien descritas, pero son infrecuentes. La transmisión puerperal puede proceder de la madre o de otro adulto con una infección no genital (por lo general, por el VHS-1), como un herpes labial. La mayoría de los casos de herpes neonatal se deben a la infección y transmisión desde la madre, por lo general durante el paso por un canal del parto infectado de una madre con un herpes genital asintomático. La transmisión se ha documentado en niños nacidos por cesárea. Menos del 30% de las madres de un lactante con herpes neonatal tiene antecedentes de herpes genital. El riesgo de infección es mayor en los lactantes nacidos de madres con una primo-infección genital (más del 30%) en comparación con la infección genital recidivante (menos del 2%). El uso de electrodos de cuero cabelludo también puede aumentar el riesgo. Se han publicado algunos casos infrecuentes de herpes neonatal asociado a las circuncisiones rituales de niños judíos, pero solamente con el contacto oral ritual del lugar de la circuncisión.

Se cree que la infección neonatal por el VHS casi nunca es asintomática. Su presentación clínica refleja el momento de la infección, la puerta de entrada y la extensión de la diseminación. Los lactantes con **infección intrauterina** suelen tener vesículas cutáneas o cicatrices, signos oculares como coriorretinitis y queratoconjuntivitis, y microcefalia o hidranencefalia, que están presentes en el momento del parto. Pocos de ellos sobreviven sin tratamiento, y los que lo logran suelen tener secuelas graves. Los que se infectan durante el parto o en el periodo puerperal presentan alguno de los tres patrones patológicos siguientes: 1) enfermedad localizada en la piel, los ojos o la boca; 2) encefalitis con o sin enfermedad cutánea, ocular u oral (COO), o 3) infección diseminada que afecta a varios órganos, como el cerebro, los pulmones, el hígado, el corazón, las suprarrenales y la piel (fig. 279.4). Aproximadamente, el 20% aparece entre las 5 y 9 semanas de edad.

Los lactantes con enfermedad COO suelen desarrollar el trastorno a los 5-11 días de vida y tienen, por lo general, unas cuantas vesículas pequeñas, sobre todo en la zona de la presentación o en las localizaciones de traumatismos, como los sitios de colocación de electrodos de cuero cabelludo. Si no se tratan, la enfermedad COO puede progresar hasta una encefalitis o una enfermedad diseminada.

Los lactantes con encefalitis suelen presentar signos clínicos sugestivos de meningitis bacteriana a los 8-17 días de vida, como irritabilidad, letargo, alimentación deficiente, hipotonía y crisis comiciales. La fiebre es relativamente infrecuente y solo alrededor del 60% tiene vesículas cutáneas (fig. 279.5). Sin tratamiento, el 50% de los lactantes con encefalitis fallece, y la mayoría de los que sobrevivan tendrá secuelas neurológicas graves.

Los lactantes con infecciones diseminadas por el VHS suelen enfermar a los 5-11 días de vida. Su cuadro clínico es similar a la sepsis bacteriana, con hiper- o hipotermia, irritabilidad, tomas escasas y vómitos. También pueden presentar dificultad respiratoria, cianosis, crisis apneicas, ictericia, exantema purpúrico y signos de infección del SNC; las crisis comiciales



**Fig. 279.4** Virus del herpes simple (VHS). Edad de presentación por tipo de enfermedad del VHS. (De Curfman AL, Glissmeyer EW, Ahmad FA, et al: Initial presentation of neonatal herpes simplex virus infection, J Pediatr 172:121-126, 2016, p. 124.)



**Fig. 279.5** Lesiones vesiculoso-pustulosas en la cara de un recién nacido con infección por el virus del herpes simple. (De Kohl S: Neonatal herpes simplex virus infection, Clin Perinatol 24:129-150, 1997.)

son frecuentes. En alrededor del 75% de los casos se observan vesículas cutáneas. Si no se trata, la infección provoca shock y coagulación intravascular diseminada; alrededor del 90% de estos lactantes fallece, y la mayoría de los que sobreviven tiene secuelas neurológicas graves.

Los lactantes con herpes neonatal cuyas madres recibieron fármacos antivirales contra el herpes en las semanas previas al parto pueden debutar más tarde que sus homólogos no tratados, aunque aún no se ha aclarado si la evolución natural de la infección de estos lactantes es diferente.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico de una infección por el VHS, en especial de las que son potencialmente mortales y del herpes genital, debería confirmarse mediante pruebas de laboratorio, preferiblemente por aislamiento del virus o del ADN viral mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Los signos histológicos o las pruebas de imagen pueden respaldar el diagnóstico, pero no deberían sustituir a las pruebas específicas del virus. Los análisis de inmunoglobulina M (IgM) contra el virus son especialmente poco fiables, y la demostración de un aumento de cuatro veces o más de los títulos de IgG específica del VHS entre las muestras séricas aguda y de la fase de convalecencia solo tiene utilidad retrospectiva.

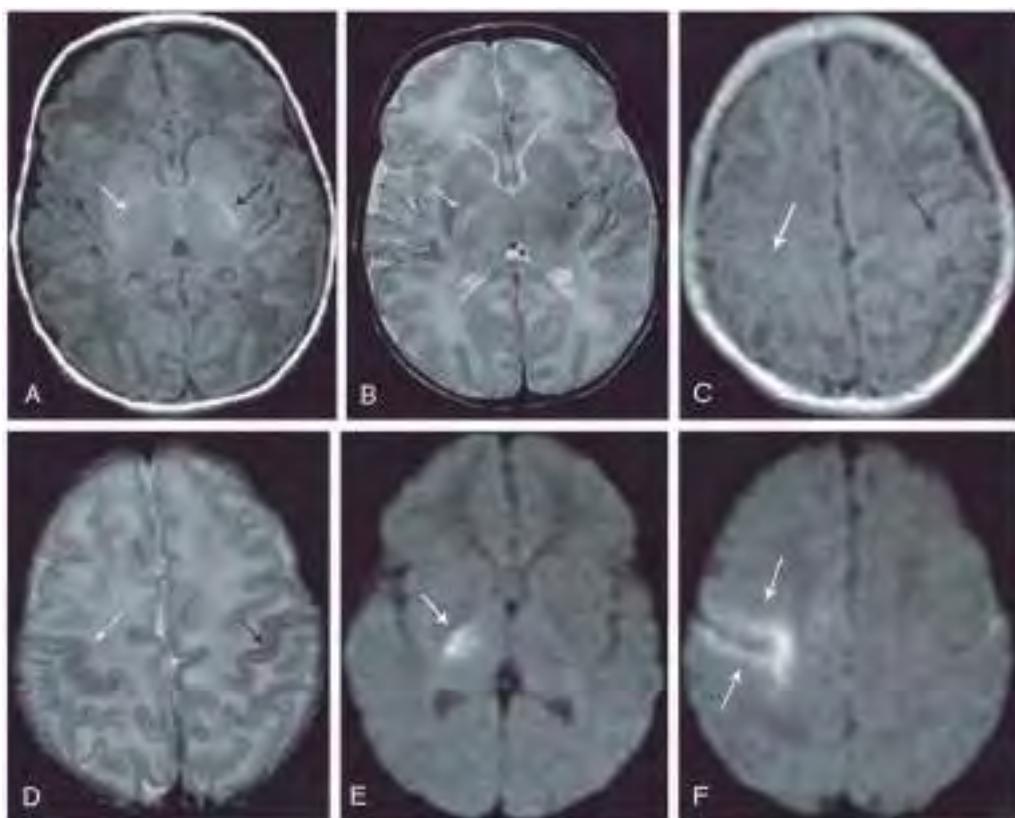
El mayor rendimiento para el cultivo del virus se logra cuando se rompe una vesícula sospechosa de ser herpética y se frota con fuerza la base de la lesión para obtener líquido y células. El cultivo de las lesiones secas y costrosas suele tener un rendimiento bajo. Aunque no es tan sensible como el cultivo viral, la detección directa de los antígenos del VHS puede realizarse con rapidez y tiene una especificidad muy buena. El uso de métodos de amplificación de ADN como la PCR para detectar el ADN del VHS es muy sensible y específico, y en ocasiones puede realizarse con rapidez. Es la prueba de elección para estudiar el LCR cuando se sospeche una encefalitis por el VHS.

La evaluación de los recién nacidos en quienes se sospeche una infección por el VHS debería incluir la realización de cultivos de las lesiones sospechosas, así como de frotis oculares y orales, y PCR del LCR y la sangre. El estudio de la elevación de enzimas hepáticas en los recién nacidos puede aportar datos indirectos de diseminación del VHS hacia órganos viscerales. El cultivo o la detección antigenica deberían utilizarse para evaluar las lesiones asociadas con una sospecha de herpes genital agudo. Las pruebas de anticuerpos específicos de tipo del VHS-2 son útiles para evaluar a adolescentes o adultos jóvenes con relaciones sexuales que tengan antecedentes de signos y síntomas urogenitales recidivantes inespecíficos inexplicados, pero son menos útiles para el cribado general en poblaciones en las que las infecciones por el VHS-2 tengan una baja prevalencia.

Dado que la mayoría de las pruebas diagnósticas del VHS tarda al menos unos días en completarse, el tratamiento no se debería aplazar, sino que debería iniciarse de forma precoz para asegurar el máximo beneficio terapéutico.

## PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

La mayoría de las infecciones autolimitadas por el VHS provoca pocas modificaciones en las pruebas analíticas rutinarias. Las infecciones mucocutáneas pueden causar una leucocitosis moderada con neutrofilia. En la meningoencefalitis por el VHS puede haber un aumento de las células mononucleares y las proteínas en el LCR, la glucosa puede ser normal o reducida y puede haber eritrocitos. El electroencefalograma y la RM cerebral pueden mostrar anomalías del lóbulo temporal en la encefalitis por el VHS después del periodo neonatal. La encefalitis en el periodo neonatal tiende a ser más global y no se limita al lóbulo temporal (fig. 279.6). La infección diseminada puede provocar una elevación de las enzimas hepáticas, trombocitopenia y anomalías de la hemostasia.



**Fig. 279.6** Afectación del tracto corticoespinal y del tálamo en un lactante de 2 semanas. **A**, RM de una imagen axial potenciada en T1 que muestra una pérdida sutil de la hipointensidad en T1 correspondiente a mielinización de la rama posterior de la cápsula interna derecha (flecha blanca). La hipointensidad en T1 en la rama posterior izquierda de la cápsula interna está mantenida (flecha negra). **B**, Imagen potenciada en T2 que muestra hallazgos parecidos a los observados en la imagen potenciada en T1. Imágenes axiales potenciadas en T1 (**C**) y en T2 (**D**) a través del vértice que muestran márgenes sutiles de la corteza alrededor del surco central derecho (flecha blanca) comparado con el aspecto normal del lado izquierdo (flecha negra). **E** y **F**, imágenes potenciadas en difusión con restricción más extensa de la difusión en la rama posterior de la cápsula interna derecha y del tálamo lateral (flechas), y en las circunvoluciones pre- y poscentral (flechas). (De Bajaj M, Mody S, Natarajan G: Clinical and neuroimaging findings in neonatal herpes simplex virus infection, J Pediatr 165:404-407, 2014, Fig. 1.)

## TRATAMIENTO

En el capítulo 272 puede consultarse más información sobre los principios del tratamiento antiviral.

Se dispone de tres fármacos antivirales en Estados Unidos (aciclovir, valaciclovir y famciclovir) para el tratamiento de las infecciones por el VHS. Todos ellos están disponibles en forma oral, pero solo el aciclovir lo está en suspensión. El aciclovir tiene la peor biodisponibilidad, por lo que requiere una dosología más frecuente. El valaciclovir, profármaco del aciclovir, y el famciclovir, profármaco del penciclovir, tienen una biodisponibilidad oral muy buena y se administran una o dos veces al día. El aciclovir y el penciclovir también están disponibles en forma tópica, pero estas preparaciones proporcionan pocos beneficios o ninguno a los pacientes que tienen infecciones mucocutáneas recidivantes por el VHS. El aciclovir es el único con formulación intravenosa. El comienzo precoz del tratamiento proporciona los máximos beneficios terapéuticos. Los tres fármacos tienen un perfil de seguridad excepcional y su uso es seguro en pacientes pediátricos. *Las dosis deben modificarse en pacientes con insuficiencia renal.*

La resistencia al aciclovir y al penciclovir es infrecuente en personas inmunocompetentes, pero aparece en pacientes inmunodeprimidos. Las cepas del virus deberían analizarse para evaluar la sensibilidad a los fármacos en las personas inmunodeprimidas cuya infección por el VHS no responde o empeora cuando se administra aciclovir. El foscarnet y el cidofovir se han utilizado en el tratamiento de las infecciones por el VHS provocadas por mutantes resistentes al aciclovir.

La trifluridina y el ganciclovir tópicos se utilizan en el tratamiento de la queratitis herpética.

Los pacientes con herpes genital también requieren un asesoramiento para abordar los aspectos psicosociales, como la posible estigmatización, y para ayudarlos a comprender la historia natural y el tratamiento de esta infección crónica.

## Infecciones mucocutáneas agudas

En la gingivoestomatitis, la administración de aciclovir oral (15 mg/kg/dosis v.o. cinco veces al día durante 7 días, máximo 1 g/día) en las primeras 72 horas del inicio de los síntomas reduce la gravedad y la duración de la enfermedad. La odinofagia asociada puede limitar la ingesta oral en los lactantes y niños, lo que supone un riesgo de deshidratación. Debería estimularse la ingesta mediante el uso de bebidas frías, helados y yogur.

En el **herpes labial**, el tratamiento oral es mejor que los antivirales tópicos. Para tratar las recidivas en adolescentes, el valaciclovir oral (2.000 mg v.o. dos veces al día durante 1 día), el aciclovir (200-400 mg v.o. cinco veces al día durante 5 días) o el famciclovir (1.500 mg v.o. en dosis única) acortan la duración del episodio. El uso diario a largo plazo de aciclovir oral (400 mg v.o. dos veces al día) o de valaciclovir (500 mg v.o. al día) se ha empleado para evitar las recidivas cuando estas son frecuentes o graves.

Varias publicaciones de casos aislados sugieren que el tratamiento del **herpes del gladiador** con aciclovir oral (200 mg v.o. cinco veces al día durante 7-10 días) o valaciclovir (500 mg v.o. dos veces al día durante 7-10 días) cuando aparezcan los primeros signos del brote puede acortar la evolución de la recidiva. En los pacientes con antecedentes de herpes del gladiador recidivante, se ha descrito que la profilaxis diaria a largo plazo con valaciclovir (500-1.000 mg/día) evita las recidivas.

No se dispone de ensayos clínicos que valoren el beneficio del tratamiento antiviral del **panadizo herpético**. El aciclovir oral en dosis altas (1.600-2.000 mg/día v.o. divididos en dos o tres dosis durante 10 días) al aparecer los primeros signos de la enfermedad aborta algunas recidivas y reduce la duración de otras en los adultos.

En un ensayo clínico en adultos se ha establecido la eficacia del aciclovir oral (200 mg v.o. cinco veces al día durante 5 días) en el tratamiento del **eczema herpético**; sin embargo, las infecciones graves deben tratarse con aciclovir intravenoso. Las infecciones orales-faciales por el VHS pueden reactivarse después de la renovación facial con láser y causar una enfermedad extensa y cicatrizal. Se ha descrito que el inicio del tratamiento en adultos el día previo al procedimiento con valaciclovir (500 mg v.o. dos veces al día durante 10-14 días) o famciclovir (250-500 mg v.o. dos veces al día durante 10 días) es eficaz para evitar las infecciones. Las infecciones por el VHS en **pacientes quemados** pueden ser graves o potencialmente mortales y se han tratado con aciclovir intravenoso (10-20 mg/kg/día i.v. divididos cada 8 horas).

Los fármacos antivirales no son eficaces para el tratamiento del **eritema multiforme** asociado al VHS, pero se ha demostrado que su uso diario, como en la profilaxis del herpes labial, previene las *recidivas* del eritema multiforme.

## Herpes genital

Los pacientes pediátricos, y por lo general los adolescentes o los adultos jóvenes en quienes se sospeche un primer episodio de herpes genital, deberían tratarse con fármacos antivirales. El tratamiento de la infección inicial reduce la gravedad y la duración de la enfermedad, pero no tiene efecto sobre la frecuencia de las infecciones recidivantes posteriores. Las opciones terapéuticas en los adolescentes consisten en aciclovir (400 mg v.o. tres veces al día durante 7-10 días), famciclovir (250 mg v.o. tres veces al día durante 7-10 días) o valaciclovir (1.000 mg v.o. dos veces al día durante 7-10 días). La opción del valaciclovir dos veces al día evita el tratamiento durante las horas escolares. En los niños más pequeños puede usarse la suspensión de aciclovir en dosis de 10-20 mg/kg/dosis cuatro veces al día, sin exceder la dosis de los adultos. El primer episodio de herpes genital puede ser muy doloroso, por lo que suele estar indicado el uso de analgésicos. Todos los pacientes con herpes genital deberían recibir asesoramiento para ayudarlos a afrontar los aspectos psicosociales y para comprender la naturaleza crónica de su enfermedad.

Existen tres opciones estratégicas respecto al tratamiento de las infecciones recidivantes. La elección debe guiarse por varios factores, como su frecuencia y gravedad, el impacto psicológico sobre el paciente y las preocupaciones por la transmisión a una pareja sexual susceptible. La primera opción consiste en no aplicar tratamiento alguno, la segunda opción es aplicar un tratamiento episódico y la tercera se basa en el tratamiento supresor a largo plazo. En el **tratamiento episódico**, la medicación debería iniciarse cuando aparezcan los primeros signos de un brote. Las opciones recomendadas para el tratamiento episódico en los adolescentes son el famciclovir (1.000 mg v.o. dos veces al día durante 1 día), el aciclovir (800 mg v.o. tres veces al día durante 2 días) o el valaciclovir (500 mg v.o. dos veces al día durante 3 días). El tratamiento supresor a largo plazo ofrece la ventaja de que evita la mayoría de los brotes, mejora la calidad de vida del paciente respecto al impacto psicosocial del herpes genital y, en el caso del valaciclovir diario, también reduce (aunque no elimina) el riesgo de transmisión sexual a una pareja sexual susceptible. Las opciones de **tratamiento supresor a largo plazo** son el aciclovir (400 mg v.o. dos veces al día), el famciclovir (250 mg v.o. dos veces al día) y el valaciclovir (500-1.000 mg v.o. al día).

## Infecciones oculares

Las infecciones por el VHS pueden provocar ceguera. El tratamiento debería incluir una consulta con un oftalmólogo.

## Infecciones del sistema nervioso central

Los pacientes que hayan superado el periodo neonatal y que tengan encefalitis herpética deberían recibir un tratamiento precoz con aciclovir intravenoso (10 mg/kg i.v. cada 8 horas administrados en 1 hora durante 14-21 días). Puede que se requiera aplicar tratamiento de la hipertensión intracranal, de las crisis comiciales y del compromiso respiratorio.

## Infecciones en personas inmunodeprimidas

Las infecciones mucocutáneas y diseminadas graves por el VHS en pacientes inmunodeprimidos deberían tratarse con aciclovir intravenoso (30 mg/kg al día en tres dosis divididas durante 7-14 días) hasta que haya pruebas de su resolución. La administración oral de aciclovir, famciclovir o valaciclovir se ha utilizado en el tratamiento de las infecciones menos graves por el VHS y para la supresión de las recidivas durante los períodos de inmunosupresión significativa. En algunas ocasiones se produce una resistencia farmacológica en pacientes inmunodeprimidos y, en las personas cuya infección por el VHS no responde al tratamiento farmacológico con antivirales, debería realizarse un análisis de la sensibilidad de sus cepas aisladas. Los virus resistentes al aciclovir también suelen serlo al famciclovir, pero pueden ser sensibles al foscarnet o al cidofovir.

## Infecciones perinatales

Todos los lactantes con una infección probada o sospechada por el VHS deberían comenzar de forma precoz un tratamiento con dosis altas de aciclovir intravenoso (60 mg/kg/día i.v. divididos cada 8 horas). El tratamiento puede interrumpirse en los lactantes en quienes se demuestre la ausencia de infección mediante pruebas de laboratorio. Los lactantes con una enfermedad por el VHS limitada a la piel, los ojos y la boca deberían recibir tratamiento durante 14 días; mientras que en aquellos con una enfermedad diseminada o del SNC, la duración debería ser de 21 días. Los pacientes que reciben tratamiento en dosis altas deberían ser monitorizados para vigilar la aparición de neutropenia.

El **tratamiento supresor con aciclovir** por vía oral durante los 6 meses posteriores a la conclusión del tratamiento intravenoso mejora el desarrollo neurológico de los lactantes con infección del SNC y previene las recidivas cutáneas en los lactantes, con independencia del patrón de la enfermedad.

Los lactantes deberían recibir 300 mg/m<sup>2</sup> por dosis, tres veces al día durante 6 meses. El recuento absoluto de neutrófilos debe vigilarse a las 2 y a las 4 semanas de haber iniciado el tratamiento, y después mensualmente.

## PRONÓSTICO

La mayoría de las infecciones por el VHS son autolimitadas, duran desde unos días (infecciones recidivantes) a 2-3 semanas (primoinfecciones) y se curan sin cicatrices. El herpes oral-facial recidivante en pacientes sometidos a dermoabrasión o a renovación facial con láser puede ser grave y originar cicatrices. El herpes genital, debido a que es una infección de transmisión sexual, puede ser estigmatizante y tener consecuencias psicológicas mucho mayores que sus efectos fisiológicos. Algunas infecciones por el VHS pueden ser graves y, si no se aplica un tratamiento antiviral precoz, tener consecuencias serias. Los trastornos potencialmente mortales son el herpes neonatal, la encefalitis herpética y las infecciones por el VHS en pacientes inmunodeprimidos o quemados y en lactantes y niños con malnutrición grave. El herpes ocular recidivante puede provocar cicatrices corneales y ceguera.

## PREVENCIÓN

La transmisión de la infección se produce mediante la exposición al virus, tanto por contacto de piel con piel o con secreciones contaminadas. Un lavado adecuado de las manos y el uso de guantes en los casos apropiados proporcionan a los profesionales sanitarios una protección excelente contra la infección por el VHS en el puesto de trabajo. Los profesionales sanitarios con un herpes oral-facial o panadizo herpético activos deberían tomar precauciones, sobre todo al ocuparse de pacientes de alto riesgo, como recién nacidos, personas inmunodeprimidas y todos aquellos con enfermedades cutáneas crónicas. Los pacientes y los progenitores deberían recibir consejos sobre las prácticas higiénicas adecuadas, como el lavado de manos y la evitación del contacto con lesiones y secreciones durante los brotes de herpes activo. En las escuelas y guarderías deberían limpiarse los juguetes comunes y el material deportivo (esterillas) al menos a diario después de su uso. Los deportistas con infecciones herpéticas activas que participen en deportes de contacto, como la lucha libre y el rugby, deberían excluirse de la práctica deportiva o de los juegos hasta la curación completa de las lesiones. El herpes genital puede prevenirse evitando el contacto genital-genital y oral-genital. El riesgo de adquirir un herpes genital puede limitarse, pero no eliminarse, mediante el uso adecuado y con regularidad de preservativos. La circuncisión masculina se asocia con una disminución del riesgo de infección genital por el VHS. El riesgo de transmitir una infección genital por el VHS-2 a una pareja sexual susceptible puede reducirse, pero no eliminarse, mediante el uso diario de valaciclovir oral por parte de la pareja infectada.

En las **mujeres embarazadas con herpes genital activo** en el momento del parto, el riesgo de transmisión de la madre al niño puede reducirse, pero no eliminarse, si el parto se realiza por cesárea. El riesgo de herpes genital recidivante y, por tanto, la necesidad de parto por cesárea puede reducirse, pero no eliminarse, en las mujeres embarazadas con antecedentes de herpes genital mediante el uso diario de las formas orales de aciclovir, valaciclovir o famciclovir oral durante las últimas 4 semanas de gestación, lo que constituye el tratamiento recomendado por el American College of Obstetrics and Gynecology. Se han documentado casos de herpes neonatal en lactantes que han nacido mediante cesárea, así como en lactantes nacidos de madres que han sido tratadas adecuadamente con antivirales activos frente al herpes durante el último mes de embarazo. Por dicho motivo, el antecedente de parto mediante cesárea o de tratamiento antiviral a término no descarta la posibilidad del herpes neonatal.

Los lactantes nacidos por vía vaginal de mujeres con un *primer episodio* de herpes genital tienen un *riesgo muy elevado* de adquirir la infección por el VHS. Deberían obtenerse cultivos de la nasofaringe, la boca, la conjuntiva, el recto y del ombligo en el momento del parto y a las 12-24 horas de vida (algunos expertos recomiendan añadir pruebas de superficie de PCR). Otros expertos también recomiendan realizar PCR del VHS en sangre. Algunos expertos recomiendan que estos lactantes reciben un tratamiento profiláctico con aciclovir durante al menos 2 semanas. Otros aplican el tratamiento si aparecen signos clínicos o si los cultivos realizados a las 12-24 horas de vida son positivos. Los lactantes nacidos de mujeres con antecedentes de *herpes genital recidivante* tienen un riesgo bajo de desarrollar herpes neonatal. En este contexto, los progenitores deberían recibir información sobre los signos y síntomas de la infección neonatal por el VHS y se les debería instruir para que soliciten asistencia sin demora ante la primera sospecha de infección. En caso de duda, los lactantes deberían ser evaluados y realizar cultivos de la superficie (y PCR) en busca de herpes neonatal, así como PCR en sangre y LCR; se recomienda

comenzar el tratamiento con aciclovir intravenoso hasta que los cultivos y los resultados de la PCR sean negativos o hasta que pueda encontrarse otra explicación de los signos y los síntomas.

Las infecciones genitales recidivantes por el VHS pueden prevenirse con el uso diario de aciclovir, valaciclovir o famciclovir oral, fármacos que se han utilizado para prevenir las recidivas del herpes oral-facial (labial) y cutáneo (del gladiador). El aciclovir oral e intravenoso también se ha utilizado para prevenir las infecciones recidivantes por el VHS en los pacientes inmunodeprimidos. Asimismo, se ha descrito que el uso de protectores solares es eficaz para prevenir el herpes oral-facial recidivante en los pacientes con antecedentes de enfermedad recidivante inducida por el sol.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Capítulo 280

# Infecciones por virus de la varicela-zóster\*

Philip S. LaRussa, Mona Marin  
y Anne A. Gershon

El virus de la varicela-zóster (VVZ) causa infecciones primarias, latentes y por reactivación. La primoinfección se manifiesta como varicela y conduce al establecimiento de una infección latente de por vida en las neuronas de los ganglios sensitivos. La reactivación de la infección latente causa el herpes zóster. Aunque suele ser una enfermedad leve de la infancia, la varicela puede causar una morbimortalidad considerable en niños por lo demás sanos; aumenta la morbimortalidad en lactantes inmunocompetentes, adolescentes, adultos y personas inmunodeprimidas; predispone a infecciones graves por estreptococos del grupo A y *Staphylococcus aureus*. Puede aparecer una enfermedad con manifestaciones más leves entre personas vacunadas (varicela incidental). La varicela y el herpes zóster pueden tratarse con fármacos antivirales. La primoinfección clínica se puede prevenir mediante inmunización con la vacuna viva atenuada de la varicela. Están disponibles dos vacunas para el herpes zóster para personas de 50 años y mayores para potenciar su inmunidad frente al VVZ, con el fin de reducir las tasas de herpes zóster y su complicación principal, la neuralgia postherpética dolorosa. Una es una vacuna con una subunidad recombinante como adyuvante (no viva) y la otra es una vacuna viva que contiene la misma cepa de VVZ utilizada en la vacuna contra la varicela, pero con mayor potencia.

## ETIOLOGÍA

El VVZ es un virus herpes humano neurotrópico, semejante en ciertos aspectos al virus del herpes simple. Los VVZ tienen cubierta y un genoma de ADN bicatenario que codifica 71 proteínas, algunas de las cuales son dianas de la inmunidad celular y humoral.

## EPIDEMIOLOGÍA

Antes de la introducción de la vacuna en Estados Unidos en 1995, la varicela era una infección de declaración obligatoria, prácticamente universal, que afectaba a casi todos los niños de Estados Unidos. La mayoría pasaba la enfermedad antes de los 15 años, y menos del 5% de los adultos seguía siendo susceptible. Este patrón de infección a edades más jóvenes es típico de todos los países de climas templados. En áreas tropicales, los niños adquieren la varicela a mayor edad y se da una proporción de casos mayor entre adultos. En Estados Unidos, antes de la introducción de la vacuna de la varicela, las epidemias anuales de varicela se producían en invierno y primavera, y causaban alrededor de 4 millones de casos, 11.000-15.000 hospitalizaciones y 100-150 fallecimientos cada año. La varicela es una enfermedad más grave en los lactantes, adultos y personas inmunode-

\*Los hallazgos y conclusiones de este informe son los de sus autores y no representan necesariamente la posición oficial de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) del Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos.

primidas, que presentan tasas más elevadas de complicaciones y mortalidad que los niños sanos. Dentro de los hogares, la transmisión del VVZ a las personas susceptibles se produce con una frecuencia del 65-86%; el contacto más casual, por ejemplo entre los compañeros de clase, se asocia con tasas de ataque más bajas entre los niños susceptibles. Los pacientes con varicela pueden ser contagiosos desde 24-48 horas antes de aparecer el exantema hasta que las vesículas se transforman en costras, en general 3-7 días después del comienzo del exantema, lo que resulta coherente con la evidencia de que el VVZ se propaga mediante la aerosolización del virus en las lesiones cutáneas; la propagación a partir de las secreciones orofaríngeas puede producirse, pero en mucho menor grado. Las personas susceptibles también pueden adquirir la varicela por contacto íntimo y directo con adultos o con otros niños que tengan herpes zóster, de nuevo a partir de la aerosolización del virus de las lesiones cutáneas.

Desde la aplicación del programa de vacunación contra la enfermedad en 1996, la morbilidad de la varicela ha sufrido una disminución considerable en Estados Unidos. En 2006, antes de la implantación del programa de dos dosis, la cobertura vacunal de la vacunación con una sola dosis era del 90% y los casos de varicela habían disminuido un 90-91% desde 1995 en los lugares donde se realizaba una vigilancia activa. Los ingresos por varicela se habían reducido un 84% en comparación con las cifras previas a la vacunación. Los fallecimientos habían descendido un 88% de 1990-1994 a 2005-2007; y en menores de 20 años, el descenso en la mortalidad fue del 97%. La disminución de la morbilidad se produjo en todos los grupos de edad, incluidos los menores de 12 meses no candidatos para la vacunación, lo que indica que existe protección frente a la exposición por los efectos indirectos de la vacunación. Aunque la incidencia específica por edad se ha reducido en todos los grupos, la mediana de edad en el momento de la infección ha aumentado y ahora es más frecuente en niños que están en los cursos superiores de la enseñanza elemental que en preescolares. Este cambio epidemiológico destaca la relevancia de ofrecer la vacuna a todos los niños, adolescentes y adultos susceptibles. La continua aparición de infecciones intercurrentes, generalmente de características clínicas leves, así como de brotes en regiones en las que la cobertura vacunal consistía en una sola dosis, junto con la prueba de que una sola dosis tiene una eficacia aproximada del 85% contra la totalidad de varicela, hizo que desde 2006 se adoptaran programas de vacunación sistemática infantil con dos dosis y dosis de recuerdo en todas las personas sin pruebas de inmunidad. Entre 2006 y 2014, la incidencia de varicela disminuyó otro 85% adicional y se declararon menos brotes. Las hospitalizaciones relacionadas con la varicela disminuyeron en un 38% durante el periodo de dos dosis (hasta el 2012). En general, desde los años anteriores a la vacunación, la incidencia de la varicela disminuyó en un 97% y las hospitalizaciones en un 93% hasta el 2014 y el 2012, respectivamente.

El **herpes zóster** se debe a la reactivación del VVZ latente. Es poco frecuente en la infancia y su incidencia no muestra variación estacional. El zóster no se produce tras exposición a un paciente con varicela; la exposición a esta activa la respuesta inmunitaria celular frente al virus en pacientes previamente infectados, lo que reduce la probabilidad de reactivación del virus latente. El riesgo durante toda la vida de sufrir herpes zóster en las personas con antecedentes de varicela es de al menos el 30%, y el 75% de los casos ocurre en mayores de 45 años. Pocas veces aparece en niños sanos menores de 10 años, excepto en los lactantes con infección intrauterina o durante el primer año de vida, que tienen un mayor riesgo de presentar zóster en los primeros años. El herpes zóster en niños por lo demás sanos tiende a ser más leve que la enfermedad de los adultos y se asocia con menos frecuencia a dolor agudo y generalmente no está asociado a neuralgia postherpética. El herpes zóster se da más a menudo, en ocasiones varias veces, en los niños que reciben tratamiento inmunosupresor por neoplasias malignas o por otras enfermedades, y en los infectados por el VIH, y puede ser grave. El virus atenuado en la vacuna de la varicela puede establecer una infección latente y reactivarse como herpes zóster. Sin embargo, el riesgo de desarrollar un herpes zóster posterior es menor tras la vacunación que después de pasar la infección natural por el VVZ, tanto en niños sanos como inmunodeprimidos. Aunque la vacuna del VVZ tipo Oka está atenuada, la gravedad del zóster causado por la cepa Oka parece ser similar a la producida por el VVZ de tipo natural o salvaje; algunos informes indicaron características clínicas más leves entre los receptores de la vacuna, pero sin ser estadísticamente significativas. Los niños vacunados que desarrollan zóster pueden tener una enfermedad producida por la vacuna o por el VVZ salvaje, debido a la varicela intercurrente o a la infección subclínica de algunas personas vacunadas con el VVZ salvaje que se produce en algún momento después de la inmunización.

## PATOGENIA

La primoinfección (**varicela**) se debe a la inoculación del virus en la mucosa de las vías respiratorias altas y en el tejido linfoide amigdalino. Durante la primera parte del periodo de incubación de 10-21 días, el virus se replica en el tejido linfoide local y se extiende a los linfocitos T, produciendo una viremia que disemina el virus hasta la piel, donde la inmunidad innata controla la replicación del VVZ durante unos días. Después de superar la inmunidad innata de la piel, se desarrollan lesiones cutáneas generalizadas a medida que finaliza el periodo de incubación. Las respuestas inmunitarias adaptativas del huésped limitan la replicación vírica y facilitan la recuperación del paciente. En niños inmunodeprimidos, el fracaso de las respuestas inmunitarias adaptativas, en especial de las respuestas celulares, permite la replicación vírica continuada, que puede dar lugar a una infección diseminada, con las consiguientes complicaciones de infección en los pulmones, el hígado, el encéfalo y otros órganos. La infección latente se desarrolla durante el periodo de incubación o de la propia enfermedad. El VVZ se transporta de forma retrógrada a través de los axones sensitivos hasta los ganglios de las raíces dorsales de toda la médula espinal y a los ganglios de los pares craneales. La latencia también puede desarrollarse por la viremia, infectando los ganglios espinales y de los pares craneales, así como los ganglios del sistema nervioso autónomo, que no presentan proyecciones a la piel, incluyendo el sistema nervioso entérico del intestino. La latencia del VVZ se produce tan solo en neuronas ganglionares. La **reactivación** posterior del VVZ latente provoca **herpes zóster**, que normalmente se manifiesta como un exantema vesiculoso que presenta una distribución unilateral según los dermatomas. La reactivación del VVZ también puede producirse sin exantema; ejemplos de ello son el dolor dermatológico unilateral sin exantema (**zóster sin herpes**), la meningitis aséptica y la enfermedad gastrointestinal (zóster entérico). Durante el herpes zóster, las neuronas y las células satélite de los ganglios asociados pueden sufrir cambios necróticos. Las lesiones cutáneas de la varicela y el herpes zóster comparten la misma histopatología y en ambas existen partículas infecciosas del VVZ. La varicela desencadena una inmunidad humorar y celular que ofrece una alta protección contra la reinfección sintomática. La supresión de la inmunidad celular contra el VVZ se correlaciona con un mayor riesgo de reactivación del VVZ en forma de herpes zóster.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La varicela es una enfermedad exantématica febril aguda, que era habitual en los niños estadounidenses antes de los programas de vacunación infantil universal. Su gravedad es variable, pero suele ser autolimitada. Se puede asociar con complicaciones graves, como sobreinfección bacteriana, especialmente por estafilococos y estreptococos del grupo A, neumonía, encefalitis, trastornos hemorrágicos, infección congénita e infección perinatal potencialmente mortal. El herpes zóster es poco frecuente en niños y, generalmente, causa síntomas cutáneos localizados, aunque se puede diseminar en los pacientes inmunodeprimidos.

### Varicela en individuos no vacunados

La enfermedad suele comenzar 14-16 días después de la exposición, aunque el periodo de incubación puede oscilar entre 10 y 21 días. La varicela subclínica es infrecuente; casi todas las personas susceptibles expuestas presentan un exantema, aunque en los casos leves puede pasar desapercibido. Pueden existir síntomas prodrómicos, en especial en los niños mayores y en adultos. La fiebre, el malestar, la anorexia, la cefalea y, en ocasiones, el dolor abdominal leve pueden aparecer 24-48 horas antes de comenzar el exantema. La hipertermia suele ser moderada, por lo general de 37,8-38,9 °C, aunque puede llegar a los 41 °C; la fiebre y otros síntomas sistémicos persisten durante los primeros 2-4 días después del comienzo del exantema.

Las lesiones de la varicela suelen aparecer primero en el cuero cabelludo, la cara o el tronco. El exantema inicial consiste en máculas eritematosas muy pruriginosas, que se convierten en pápulas y después en vesículas llenas de líquido claro, cuyo enturbiamiento y umbilikación comienzan a las 24-48 horas. Mientras las lesiones iniciales se encuentran en la fase de costras, aparecen otras nuevas en el tronco y después en las extremidades; esta presencia simultánea de lesiones en varias fases de evolución es característica de la varicela (fig. 280.1). La distribución del exantema es predominantemente central o centripeta, observándose la mayor concentración de lesiones en el tronco y en las zonas proximales de las extremidades. También son frecuentes las lesiones ulceradas, que afectan a la mucosa de la orofaringe y a la vagina; en muchos niños aparecen vesículas en los párpados y las conjuntivas, aunque pocas veces se produce afectación corneal y enfermedad ocular grave. El número medio de lesiones de la varicela es de alrededor de 300, pero los niños



**Fig. 280.1** A, Lesiones de varicela en personas no vacunadas, con la característica disposición en «franjas» o en grupos; la presencia simultánea de lesiones en diversos estadios evolutivos es típica. B, Las lesiones de la varicela intercurrente suelen ser maculopapulares y las vesículas son menos frecuentes; la enfermedad suele ser leve, con menos de 50 lesiones. (A, Por cortesía de los Centers for Disease Control and Prevention [CDC]; B, Por cortesía de los CDC y del Dr. John Noble Jr.).

sanos pueden presentar desde menos de 10 hasta más de 1.500. En los casos producidos por diseminación doméstica secundaria y en los niños de más edad suele existir un número mayor de lesiones y pueden seguir apareciendo nuevos grupos de lesiones durante más de 7 días. El exantema puede ser mucho más extenso en niños con trastornos cutáneos como eczemas o quemaduras solares recientes. La hipo- o hiperpigmentación de los sitios donde se asentaban las lesiones persiste durante días o semanas en algunos niños, pero la cicatrización intensa es inusual, a menos que las lesiones se sobreinfecten de forma secundaria.

El **diagnóstico diferencial** de la varicela abarca los exantemas vesiculosos causados por otros microorganismos infecciosos, como virus del herpes simple, enterovirus, viruela de los simios, rickettsiosis exantemática y *S. aureus*, reacciones a fármacos, herpes zóster diseminado, dermatitis de contacto y picaduras de insectos (especialmente la varicela intercurrente). La varicela intensa es la enfermedad que se confundía con más frecuencia con la viruela antes de la erradicación de esta última.

### Exantemas variceliformes en individuos vacunados

Los exantemas variceliformes que aparecen después de la vacunación pueden deberse al virus salvaje, a la cepa vacunal del virus o a otras etiologías (p. ej., picaduras de insectos, virus coxsackie). Durante los días 0-42 tras la vacunación, la probabilidad de que aparezca un exantema por el virus salvaje o por la cepa vacunal varía en función del programa vacunal de cada país. En las primeras fases de un programa vacunal, el exantema en las dos primeras semanas sigue debiéndose en su mayoría al virus salvaje, lo cual refleja que la exposición a la varicela antes de la vacunación podía conferir protección. El exantema que aparece 14-42 días después de la vacunación puede ser consecuencia del virus salvaje o de las cepas vacunales, lo que refleja exposición e infección antes de la protección derivada de la vacunación o un incidente adverso de la vacunación (exantema asociado a la vacuna), respectivamente. A medida que siga disminuyendo la incidencia de la varicela por el virus salvaje gracias a los programas de vacunación, también disminuirá la circulación del VVZ salvaje, y los exantemas en el intervalo de los primeros 42 días tras la vacuna cada vez serán menos frecuentes por el virus salvaje. Se ha producido la propagación del VVZ vacunal desde una persona vacunada con lesiones en la piel, pero es poco común. La enfermedad resultante en los contactos es asintomática o extremadamente leve con solo unas pocas lesiones vesiculares. No se ha descrito la reversión clínica del virus de la vacuna a la virulencia.

La **enfermedad intercurrente** es la varicela que aparece en personas vacunadas más de 42 días antes del comienzo del exantema y se debe al **VVZ de tipo salvaje**. Una dosis de vacuna contra la varicela tiene una eficacia del 98% para prevenir la varicela moderada a grave, y su eficacia es del 82% (intervalo de confianza [IC] 95%: 79-85%; rango: 44-100%) para prevenir todas las enfermedades tras la exposición al virus salvaje. Esto significa que, después de una exposición cercana al VVZ, como puede suceder en un contacto en el entorno domiciliario o en un brote en el colegio o la guardería, casi 1 de cada 5 niños que recibieron una dosis de vacuna puede experimentar varicela intercurrente. La exposición al VVZ también puede dar lugar a una infección asintomática en el niño previamente inmunizado. El exantema de la enfermedad intercurrente suele ser atípico y de predominio maculopapuloso; la presencia de vesículas es menos frecuente y la enfermedad suele tener carácter leve, con menos

de 50 lesiones, menor duración del exantema, menos complicaciones y fiebre escasa o nula. Sin embargo, alrededor del 25-30% de los casos intercurrentes no son leves y tienen signos clínicos más parecidos a los producidos por la infección por cepas salvajes. Los casos intercurrentes son en general **menos contagiosos** que la infección por el virus salvaje en el entorno domiciliario, pero la contagiosidad varía de forma proporcional al número de lesiones: la varicela intercurrente típica (menos de 50 lesiones) presenta un 33% de contagiosidad en comparación con los casos de tipo salvaje, mientras que los casos intercurrentes con 50 lesiones o más son igual de contagiosos que aquellos debidos al virus salvaje. Por tanto, los niños con enfermedad intercurrente deben considerarse potencialmente contagiosos y no deben acudir al colegio hasta que las lesiones hayan alcanzado la fase de costras o, si no existen vesículas, hasta que dejen de aparecer nuevas lesiones. Se ha documentado transmisión desde casos intercurrentes en el hogar, la guardería y el colegio.

Dos dosis de vacuna para la varicela confieren mayor protección que una dosis. Un ensayo clínico estimó que la eficacia para prevenir la enfermedad con dos dosis de vacuna es del 98%; el cálculo baja al 92% (IC 95%: 88-95%; rango: 84-98%) en las condiciones de la práctica clínica diaria. La implantación de dos dosis de forma rutinaria en Estados Unidos redujo sustancialmente los brotes en las escuelas que se producían entre los niños que habían recibido solo una dosis. Se han descrito casos de varicela intercurrente en personas que habían recibido dos dosis de vacuna. Sin embargo, estas personas eran menos propensas a tener una enfermedad intercurrente que quienes habían recibido una sola dosis de vacuna. Otros datos sugieren que la varicela intercurrente puede atenuarse aún más entre los receptores de dos dosis de vacuna.

### Varicela neonatal

*La mortalidad es especialmente alta en los recién nacidos de madres susceptibles que contraen la varicela cerca del momento del parto.* Los lactantes cuyas madres desarrollan la varicela desde 5 días antes del parto hasta 2 días después de este tienen un riesgo elevado de sufrir una varicela grave. El lactante adquiere la infección por vía transplacentaria como resultado de la viremia materna, que puede producirse hasta 48 horas antes del exantema materno. El exantema del lactante suele aparecer hacia el final de la 1.<sup>a</sup> semana hasta el comienzo de la 2.<sup>a</sup> semana de vida (aunque puede producirse incluso desde el segundo día). Dado que la madre aún no ha desarrollado una respuesta significativa de anticuerpos, el lactante recibe una dosis amplia de virus sin el efecto moderador de los anticuerpos anti-VVZ maternos. Si la madre desarrolla la varicela más de 5 días antes del parto, seguirá pasando los virus al niño cuyo parte es inminente, pero la infección se atenúa debido a la transmisión de anticuerpos maternos específicos contra el VVZ a través de la placenta. Este efecto moderador de los anticuerpos maternos se produce si el parto tiene lugar después de las 30 semanas de gestación, cuando la inmunoglobulina G (IgG) materna puede atravesar la placenta. *Las recomendaciones para la administración de inmunoglobulina antivariélica zóster (IGVZ) reflejan las diferencias en el riesgo de los lactantes expuestos.* Los recién nacidos cuyas madres sufren varicela entre 5 días antes y 2 días después del parto deben recibir un vial de IGVZ lo antes posible tras el parto. Aunque la varicela neonatal puede darse en alrededor de la mitad de estos lactantes a pesar de la IGVZ, es más leve que sin administración de inmunoglobulina. Todos los lactantes prematuros nacidos antes de las 28 semanas de gestación de madres con varicela activa en el momento del parto (aunque el exantema materno lleve presente más de 1 semana) deben recibir IGVZ. Si la IGVZ no se encuentra disponible, la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) puede ofrecer cierto efecto protector (aunque los títulos de anticuerpos específicos de la varicela pueden variar de un lote a otro). Puesto que la varicela adquirida durante el periodo perinatal puede comprometer la vida del lactante, este debe ser tratado con aciclovir (10 mg/kg i.v. cada 8 horas) cuando aparezcan las lesiones. La varicela neonatal también puede seguir a la exposición posparto de un lactante nacido de una madre susceptible al VVZ, aunque la frecuencia de complicaciones disminuye con rapidez en las semanas posteriores al nacimiento. Las recomendaciones para la administración de IGVZ se describen en la sección de profilaxis postexposición. Los lactantes con varicela extrahospitalaria que desarrollan formas graves de la enfermedad, en especial aquellos con complicaciones como neumonía, hepatitis o encefalitis, también deben recibir aciclovir intravenoso (10 mg/kg i.v. cada 8 horas). Los lactantes con varicela neonatal que reciben un tratamiento antiviral precoz presentan un pronóstico excelente.

### Síndrome de varicela congénita

Se puede producir una transmisión *intrauterina* del VVZ, pero debido a que la mayoría de los adultos en climas templados son inmunes, esta

complicación es inusual. Cuando las embarazadas contraen varicela al principio de la gestación, los expertos estiman que se infecta hasta un 25% de los fetos, aunque, por fortuna, la enfermedad clínica en el lactante es infrecuente: el síndrome de varicela congénita se produce en alrededor del 0,4% de los recién nacidos de madres con varicela antes de la semana 13 de gestación y en alrededor del 2% de los lactantes si las madres tuvieron varicela de la semana 13 a la 20 de gestación. En raras ocasiones se han descrito casos de síndrome de varicela congénita en lactantes de madres infectadas después de la 20.<sup>a</sup> semana de gestación, y el último de ellos se ha producido a las 28 semanas del embarazo. Antes de que se dispusiera de la vacuna en Estados Unidos, se estimaba que había 44 casos anuales de varicela congénita. El síndrome de varicela congénita se caracteriza por lesiones cicatrizales con distribución similar al zóster, hipoplasia de miembros y secuelas neurológicas (microcefalia, atrofia cortical, crisis comiciales y retraso mental), oculares (coriorretinitis, microftalmia y cataratas), renales (hidrouréter e hidronefrosis) y del sistema nervioso autónomo (vejiga neurógena, disfagia y neumonías por aspiración). Es frecuente que los lactantes con síndrome de varicela congénita presenten bajo peso al nacer. La mayoría de los estigmas se puede atribuir a la lesión que el virus induce sobre el sistema nervioso, aunque no se conoce con exactitud la razón por la que ciertas regiones del cuerpo se ven preferentemente afectadas durante la infección fetal. La lesión cutánea característica se ha denominado «cicatriz», que tiene forma en zigzag con distribución dermatómica. A menudo se asocia a atrofia de la extremidad afectada (fig. 280.2). Muchos lactantes con manifestaciones graves del síndrome de varicela congénita (atrofia y cicatrización de un miembro) presentan deficiencias neurológicas considerables. En otros casos no hay ni anomalías cutáneas ni de los miembros, pero el lactante puede mostrar cataratas o incluso una aplasia extensa de todo el encéfalo.

Se han descrito casos infrecuentes de anomalías fetales tras el desarrollo de herpes zóster en la madre; no está claro si estos se pueden considerar verdaderos síndromes de varicela congénita y, en el caso de que así fuera, la incidencia de este resultaría excepcional. El herpes zóster materno se asociaba a síndrome de varicela congénita típico en un caso, pero la madre tenía herpes zóster diseminado (a las 12 semanas de gestación).

El diagnóstico de fetopatía por el VVZ se basa sobre todo en los antecedentes de varicela durante la gestación junto con la presencia de las anomalías características en el recién nacido. El virus no se puede cultivar en el recién nacido afectado, pero es posible detectar ADN vírico en muestras tisulares mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Debido a que muchos lactantes con síndrome de varicela congénita desarrollan zóster antes del primer año, puede ser posible aislar el VVZ del exantema. Alternativamente, el uso de la PCR para identificar el ADN del VVZ en

el líquido vesicular o en las costras de las lesiones del zóster en dicho lactante puede ser diagnóstico. Algunos lactantes presentan anticuerpos IgM específicos contra el VVZ en la sangre del cordón umbilical, aunque estos títulos descienden con rapidez después del parto y puede que sean positivos de forma inespecífica. La biopsia de vellosidades coriónicas y la recogida de sangre fetal para la detección de anticuerpos, virus o ADN vírico se han usado para intentar diagnosticar la infección fetal y la embriopatía. No se ha definido la utilidad de estas pruebas para el tratamiento de los pacientes y el asesoramiento familiar. Puesto que esas pruebas no pueden distinguir entre infección y enfermedad, su utilidad principal puede ser el efecto tranquilizador que proporcionan cuando son negativas. La ecografía puede ser de utilidad para tratar de identificar atrofia en las extremidades, la cual es frecuente en el síndrome de varicela congénita. Un título persistentemente positivo de IgG anti-VVZ después de los 12-18 meses de edad es un indicador fiable de infección prenatal en los niños asintomáticos, al igual que el desarrollo de zóster en el primer año de vida sin evidencia de infección posnatal.

La IGVZ se suele administrar a las embarazadas susceptibles expuestas a la varicela para modificar la gravedad de la enfermedad materna, aunque no se sabe con certeza si esa medida modifica la infección en el feto, si bien algunos datos sugieren que también puede ser beneficiosa para este. De modo similar, se puede administrar aciclovir a la embarazada con varicela grave. Un registro prospectivo del uso de aciclovir en el primer trimestre ha demostrado que la aparición de defectos congénitos es semejante a la observada en la población general. El aciclovir es un fármaco de clase B durante la gestación y solo debería considerarse cuando el beneficio para la madre supere al riesgo potencial para el feto. La eficacia del tratamiento con este fármaco en las mujeres embarazadas para prevenir o modificar la gravedad de la varicela congénita no se conoce; aun así, su uso se debe plantear con el fin de proteger a la madre de una enfermedad grave. Por último, dado que la lesión causada por la infección fetal debida a VVZ no progresó después del parto, no está indicado el tratamiento antiviral de los lactantes con síndrome de varicela congénita.

## COMPLICACIONES

Pueden aparecer complicaciones de la infección por el VVZ (varicela o zóster), y son más frecuentes en los pacientes inmunodeprimidos. En niños por lo demás sanos, la hepatitis por varicela transitoria asintomática es relativamente frecuente. Se produce trombocitopenia leve en el 1-2% de los niños con varicela y se puede asociar con petequias. La púrpura, las vesículas hemorrágicas, la hematuria y la hemorragia digestiva son complicaciones poco comunes que pueden tener consecuencias graves. Otras complicaciones de la varicela, algunas de ellas infrecuentes, son: ataxia cerebelosa, encefalitis, neumonía, nefritis, síndrome nefrótico, síndrome hemolítico-urémico, artritis, miocarditis, pericarditis, pancreatitis, orquitis y necrosis aguda de la retina. En las poblaciones vacunadas, se espera un descenso del número y de las tasas de las complicaciones relacionadas con la varicela. Los casos esporádicos de complicaciones graves relacionadas con la varicela en personas vacunadas son infrecuentes (meningitis, neumonía, mielitis transversa aguda, encefalitis [un caso mortal en un niño aparentemente inmunocompetente] y sepsis). La varicela intercurrente grave puede producirse en personas sanas, pero los casos parecen ser más frecuentes entre personas inmunocomprometidas a las que normalmente no se les recomienda recibir la vacuna de la varicela.

Además, la reducción de las hospitalizaciones y de los fallecimientos relacionados con la varicela en Estados Unidos desde la aplicación del programa de vacunación contra esta infección constituye una evidencia que respalda la reducción de las complicaciones graves de esta enfermedad gracias a la vacuna. Antes de la introducción de la vacuna se producían anualmente en Estados Unidos unos 105 fallecimientos (siendo la varicela una de las causas subyacentes); durante el periodo 2008-2011, la media anual de fallecimientos por varicela fue de 17. Tanto en la era previa a la vacuna como en la posterior, la mayoría de los fallecimientos (más del 80%) se habían producido en personas sin enfermedades de alto riesgo previas.

## Infecciones bacterianas

Las infecciones bacterianas secundarias de la piel, por lo general por estreptococos del grupo A y *S. aureus*, pueden producirse en niños con varicela. Varían desde el impétigo hasta la celulitis, la linfadenitis y los abscesos subcutáneos. El eritema en la base de una vesícula nueva es una manifestación precoz de infección bacteriana secundaria. La reaparición de la fiebre 3-4 días después del exantema inicial también puede indicar una infección bacteriana secundaria. La varicela es un factor de riesgo bien descrito para



**Fig. 280.2** Recién nacido con síndrome de varicela congénita. Se aprecian malformaciones graves en ambas extremidades inferiores y cicatrices en la zona izquierda del abdomen.

las infecciones invasivas graves por estreptococos del grupo A, que pueden culminar en el fallecimiento. Las infecciones más invasivas, como varicela gangrenosa, sepsis bacteriana, neumonía, artritis, osteomielitis, celulitis y fascitis necrosante, causan gran parte de la morbimortalidad de la varicela en niños por lo demás sanos. Las enfermedades mediadas por toxinas bacterianas (p. ej., el síndrome de shock tóxico) también pueden complicar la varicela. El uso de la vacuna contra la varicela se ha asociado a una disminución sustancial de las invasiones bacterianas invasivas relacionadas con dicha enfermedad.

### Encefalitis y ataxia cerebelosa

La encefalitis (1/50.000 casos de varicela en niños no vacunados) y la ataxia cerebelosa aguda (1/4.000 casos de varicela en niños no vacunados) son complicaciones neurológicas de la varicela bien descritas; la morbilidad por complicaciones del sistema nervioso central (SNC) es más elevada entre los pacientes menores de 5 años o mayores de 20 años. La meningoencefalitis se caracteriza por rigidez de nuca, alteración del nivel de conciencia y crisis convulsivas. En los pacientes con ataxia cerebelosa, hay una aparición gradual de trastornos de la marcha, nistagmo y disartria. Los síntomas neurológicos suelen comenzar 2-6 días después del inicio del exantema, pero pueden ocurrir durante el periodo de incubación o tras la resolución del exantema. La recuperación clínica suele ser rápida, en 24-72 horas, y por lo general completa. Aunque la encefalitis hemorrágica grave, análoga a la causada por el virus del herpes simple, constituye una complicación muy infrecuente en niños con varicela, las consecuencias son similares a las de la encefalitis herpética. El síndrome de Reye (disfunción hepática con hipoglucemias y encefalopatía) relacionado con la varicela y otras infecciones víricas como la gripe es infrecuente desde que no se emplean salicilatos como antipiréticos en estas situaciones (v. cap. 384).

### Neumonía

La neumonía varicelosa es una complicación grave que causa gran parte de la mayor morbimortalidad en los adultos y otras poblaciones de alto riesgo, aunque la neumonía también puede complicar la varicela en niños pequeños. Los síntomas respiratorios, que pueden consistir en tos, disnea, cianosis, dolor torácico pleurítico y hemoptisis, suelen comenzar 1-6 días después del inicio del exantema. El tabaquismo se ha descrito como un factor de riesgo para la neumonía grave que aparece como complicación de la varicela. La frecuencia de neumonía varicelosa puede ser mayor en las parturientas.

### Varicela progresiva

La varicela progresiva, con afectación visceral, coagulopatía, hemorragia grave y desarrollo continuo de nuevas lesiones vesiculares después de 7 días, es una complicación grave de la primoinfección por el VVZ. Esta forma grave puede estar precedida por dolor abdominal intenso (que puede reflejar la afectación de los ganglios linfáticos mesentéricos o del hígado) y aparición de vesículas hemorrágicas en adolescentes y adultos por lo demás sanos, niños inmunodeprimidos, mujeres embarazadas y recién nacidos. Aunque es infrecuente en niños sanos, el riesgo de varicela progresiva es más elevado en niños con trastornos congénitos de la inmunidad celular y en aquellos con neoplasias malignas, sobre todo si han recibido quimioterapia durante el periodo de incubación y el recuento absoluto de linfocitos es menor de 500 células/mm<sup>3</sup>. La mortalidad de los niños que adquirieron la varicela durante el tratamiento de una neoplasia maligna y que no recibieron fármacos antivirales es de alrededor del 7%, y todas las muertes relacionadas con la varicela se producen dentro de los 3 días siguientes al diagnóstico de **neumonía** por varicela. Los niños que adquieren la enfermedad tras un trasplante de órgano también presentan riesgo de infección progresiva por el VVZ. En pacientes pediátricos que están recibiendo dosis bajas de corticoides sistémicos a largo plazo no parece que aumente el riesgo de varicela grave, pero la varicela progresiva sí aparece en pacientes tratados con dosis altas de corticoides y también se ha descrito en pacientes que reciben tratamiento con corticoides inhalatorios, así como en pacientes asmáticos que toman ciclos cortos múltiples de corticoterapia sistémica. Se han descrito signos clínicos inusuales de varicela, como un aspecto hiperqueratósico peculiar de las lesiones y la formación continua de nuevas lesiones durante semanas o meses en niños con **infección por VIH** terminal no tratada. La vacunación de niños infectados por el VIH que tienen un recuento de linfocitos T CD4<sup>+</sup> mayor o igual al 15%, así como la de niños con leucemia y tumores de órganos sólidos en remisión y cuya quimioterapia ha finalizado o puede ser interrumpida 2 semanas antes de la inmunización, ha reducido este problema. Desde la instauración del programa de vacunación universal en Estados Unidos, muchos niños que, por enfermedad o por un tratamiento sufren inmunosupresión más adelante,

se encuentran protegidos frente a este virus; además, la disminución de la incidencia de varicela hace que los niños inmunodeprimidos tengan menos probabilidades de exponerse a la varicela.

### Herpes zóster

El herpes zóster se manifiesta en forma de lesiones vesiculares que se agrupan en uno o, con menos frecuencia, dos dermatomas adyacentes (fig. 280.3). En los ancianos, el herpes zóster suele comenzar con dolor urente o prurito seguido de la aparición de grupos de lesiones cutáneas en un patrón dermatómico. Casi la mitad de los ancianos con herpes zóster sufre complicaciones; la más frecuente de ellas es la neuralgia postherpética, un trastorno doloroso que afecta a los nervios a pesar de la resolución de las lesiones cutáneas herpéticas. Alrededor del 4% de los pacientes sufre un segundo episodio de herpes zóster; pocas veces ocurren tres o más episodios. A diferencia del herpes zóster en los adultos, en los niños es inusual que se asocie a dolor localizado, hiperestesia, prurito, febrícula u otras complicaciones. En los niños, el exantema es leve, con lesiones nuevas que van apareciendo durante unos días (fig. 280.4); los síntomas de neuritis aguda son mínimos y suelen resolverse por completo en 1-2 semanas. Al contrario de lo que sucede en los adultos, la neuralgia postherpética es infrecuente en los niños. Se ha descrito un mayor riesgo de herpes zóster en etapas iniciales de la infancia, entre los niños que adquirieron la infección por el VVZ en la etapa intrauterina o en el primer año de vida.

*Los niños inmunodeprimidos pueden sufrir un cuadro de herpes zóster más grave, similar al de los adultos, incluida la neuralgia postherpética. Los pacientes con inmunodepresión también pueden presentar una enfermedad cutánea diseminada similar a la varicela, con o sin exantema*



**Fig. 280.3** Herpes zóster que afecta al dermatoma lumbar. (De Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors: Principles and practice of infectious diseases, ed 6, Philadelphia, 2005, Elsevier, p. 1783.)



**Fig. 280.4** Múltiples grupos de vesículas en el brazo de un niño con herpes zóster. (De Weston WL, Lane AT, Morelli JG: Color textbook of pediatric dermatology, ed 3, Philadelphia, 2002, Mosby, Fig. 8-28.)

dermatomérico inicial, así como diseminación visceral con neumonía, hepatitis, encefalitis y coagulación intravascular diseminada. Los niños con inmunodepresión grave, en especial aquellos con infección avanzada por el VIH, pueden sufrir una enfermedad cutánea inusual, crónica o recidivante, retinitis o afectación del SNC sin exantema. La prueba de un riesgo menor de herpes zóster en los niños vacunados con leucemia, comparados con los que han tenido la varicela, sugiere que el virus de la vacuna se reactiva con menos frecuencia que el VVZ de tipo salvaje. Un estudio de niños vacunados infectados con el VIH no encontró casos de zóster 4,4 años después de la inmunización, lo cual fue significativamente diferente a la tasa en niños que habían tenido la varicela. Los estudios realizados hasta la fecha señalan que el riesgo de herpes zóster en los niños sanos vacunados puede ser menor que el de los niños que tuvieron la varicela de tipo salvaje, aunque se necesitarán muchos más años de seguimiento para determinar si este menor riesgo se mantiene en las personas de edad avanzada, que son los que presentan el máximo riesgo de herpes zóster. El riesgo de herpes zóster en niños sanos después de dos dosis de vacuna de la varicela no se ha evaluado.

## DIAGNÓSTICO

La varicela y el herpes zóster se diagnostican normalmente por el aspecto clínico. Las pruebas de laboratorio no se han considerado necesarias para el diagnóstico ni el tratamiento de los niños sanos con varicela o herpes zóster. Sin embargo, a medida que la incidencia de la enfermedad disminuya hasta niveles bajos, será necesaria la confirmación de laboratorio de todos los casos de varicela. La naturaleza atípica de la varicela intercurrente, en la que existe una mayor proporción de exantemas papulosos en lugar de vesiculosos, planteará dificultades diagnósticas.

La leucopenia es típica durante las primeras 72 horas desde el inicio del exantema, seguida por una linfocitosis relativa y absoluta. Los resultados de las pruebas de función hepática también suelen (75%) aumentar ligeramente. Los pacientes con complicaciones neurológicas de la varicela o con herpes zóster no complicado presentan pleocitosis linfocítica leve y un aumento ligero o moderado de la concentración de proteínas en el líquido cefalorraquídeo; la glucorraquia suele ser normal.

Suele ser esencial lograr un diagnóstico de laboratorio rápido del VVZ en los pacientes de alto riesgo, y puede tener relevancia para controlar la infección, sobre todo en los casos de varicela intercurrentes con presentaciones leves o atípicas. La confirmación de las infecciones por el VVZ se puede obtener en la mayoría de los laboratorios de hospitales de referencia y en todos los laboratorios sanitarios estatales estadounidenses. El VVZ se puede identificar con rapidez (15-20 minutos) mediante análisis de fluorescencia directa de células de lesiones cutáneas (contenido vesicular), mediante pruebas de amplificación de PCR (líquido vesicular, costras) en horas o días, en función de la disponibilidad, y en 48-72 horas mediante cultivos celulares rápidos con tinción específica inmunofluorescente (técnica de vial tipo *shell*). En ausencia de vesículas o costras, pueden recogerse raspados de las lesiones maculopapulosas para someterlas a PCR o análisis de fluorescencia directa. Pueden recolectarse virus infecciosos mediante métodos de cultivo tisular; dichos métodos exigen una experiencia concreta y el virus puede tardar días o semanas en crecer. De las pruebas disponibles, la PCR es la de mayor sensibilidad, y permite distinguir entre el virus salvaje y las cepas vacunales. En análisis de fluorescencia directa es específico y menos sensible que la PCR, pero cuando está disponible permite establecer un diagnóstico rápido. Aunque es posible detectar células gigantes multinucleadas mediante tinciones inespecíficas (**frotis de Tzanck**), estas pruebas tienen poca sensibilidad y no diferencian entre VVZ y VHS. La identificación de cepas (genotipificación) permite diferenciar la forma salvaje de la vacunal en un niño vacunado, aunque solo está disponible en laboratorios de referencia muy especializados. Los análisis de laboratorio de las lesiones no pueden distinguir entre la varicela y el herpes zóster diseminado. Los anticuerpos IgG contra el VVZ pueden detectarse con varios procedimientos, y un aumento de cuatro veces o más en su título también confirma la infección aguda (aunque esto obliga a un retraso de 2-3 semanas para recoger una muestra durante la fase de convalecencia); en las personas vacunadas, las pruebas comercializadas no son lo suficientemente sensibles para detectar siempre los anticuerpos después de la vacunación y puede que no se produzca el aumento por cuatro en el título de IgG. Asimismo, la determinación de IgG frente al VVZ puede ser útil para precisar la situación inmunitaria de las personas con antecedentes desconocidos o dudosos de varicela. Sin embargo, se debe tener cuidado al interpretar las pruebas de inmunidad frente al VVZ, especialmente en pacientes inmunocomprometidos después de una exposición cercana al VVZ. Debido a la posibilidad de resultados falsos positivos, es preferible confiar en la información clínica que en la de laboratorio y, en caso de duda, asumir que el individuo es susceptible a

la varicela y proceder en consecuencia. La determinación de anticuerpos IgM contra el VVZ no tiene utilidad para el diagnóstico clínico, puesto que los métodos disponibles comercialmente no son fiables y la cinética de la respuesta de IgM no está bien definida. Se dispone de análisis fiables de IgM específica del VVZ en algunos laboratorios de referencia, como un análisis de captura de IgM en el laboratorio nacional del VVZ de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Las pruebas serológicas no son útiles para el diagnóstico inicial del herpes zóster, pero un aumento grande en el título de IgG en el título convaleciente en presencia de exantema zóster atípico es una confirmación. Como sucede con cualquier prueba de laboratorio, un resultado negativo para varicela debe contemplarse en el contexto de las manifestaciones clínicas. Los médicos deben aplicar el sentido común para decidir cuál es la mejor alternativa terapéutica.

## TRATAMIENTO

El tratamiento antiviral modifica el curso tanto de la varicela como del herpes zóster. La resistencia a los fármacos antivirales es infrecuente en el VVZ, pero ha ocurrido en niños con infección por el VIH y otros estados de inmunodepresión en los que las recurrencias de infecciones por el VVZ han condicionado varios ciclos de tratamiento antiviral. El foscarnet y el cidofovir pueden ser de utilidad para el tratamiento de las infecciones por el VVZ resistentes al aciclovir, pero se recomienda consultar con un especialista en enfermedades infecciosas.

### Varicela

El único fármaco antiviral disponible en forma líquida y aprobado para su uso pediátrico es el aciclovir. Dado su perfil de seguridad y su eficacia demostrada en el tratamiento de la varicela, se puede aceptar su uso en todos los niños, adolescentes y adultos con esta infección. Sin embargo, la American Academy of Pediatrics no lo recomienda de forma sistemática para tratar la varicela no complicada en niños por lo demás sanos, debido al beneficio mínimo, el coste del fármaco y el riesgo bajo de complicaciones de la varicela. El aciclovir oral (20 mg/kg/dosis; máximo, 800 mg/dosis), en cuatro dosis al día durante 5 días, se puede emplear para tratar la varicela en individuos con un aumento del riesgo para desarrollar una varicela moderada a grave: personas no embarazadas mayores de 12 años y en niños mayores de 12 meses que sufren trastornos crónicos cutáneos o pulmonares, en personas que reciben corticoides a corto plazo, intermitentes o en forma de aerosol, en los tratados con salicilatos a largo plazo y posiblemente en los casos secundarios ocurridos entre los contactos domésticos. Para aumentar su eficacia, el tratamiento se debe iniciar lo antes posible, preferiblemente en las 24 horas siguientes al comienzo del exantema, ya que su beneficio clínico es menor si se retrasa más de 72 horas desde su aparición. La administración de aciclovir no interfiere en la inducción de inmunidad frente al VVZ. El aciclovir se ha usado con éxito para tratar la varicela en mujeres embarazadas. Algunos expertos recomiendan el uso de famaciclovir y de valaciclovir en niños mayores que puedan ingerir comprimidos. Estos fármacos son sumamente activos contra el VVZ por el mismo mecanismo que el aciclovir y se absorben mejor por vía oral que el aciclovir. El valaciclovir (20 mg/kg/dosis; máximo de 1.000 mg/dosis, tres veces al día durante 5 días) está aprobado para tratar la varicela en niños de 2 a menos de 18 años de edad, y tanto el valaciclovir como el famaciclovir están aprobados para el tratamiento del herpes zóster en los adultos. La dosis oral de valaciclovir para adultos es de 1 g tres veces al día. Los pacientes que reciben estos antivirales deben estar bien hidratados y, para un uso prolongado, la función renal y el recuento de leucocitos (especialmente los neutrófilos) deben ser monitorizados frecuentemente. Los síntomas adversos más comunes durante el tratamiento con valaciclovir son neurológicos (dolor de cabeza, agitación, mareos) y gastrointestinales (náuseas, dolor abdominal).

El **tratamiento intravenoso** está indicado en la enfermedad grave y para la varicela en un paciente inmunodeprimido (incluso si se comenzó más de 72 horas después del comienzo del exantema). Cualquier paciente con signos de infección diseminada por el VVZ, como neumonía, hepatitis grave, trombocitopenia o encefalitis, debe recibir tratamiento de inmediato. La administración de aciclovir intravenoso (500 mg/m<sup>2</sup> i.v. cada 8 horas) dentro de las 72 horas siguientes a la aparición de los síntomas iniciales disminuye la probabilidad de varicela progresiva y de diseminación visceral en los pacientes de alto riesgo. El tratamiento se continúa durante 7-10 días o hasta que no hayan aparecido lesiones nuevas durante 48 horas. No está recomendado retrasar el tratamiento antiviral en personas de alto riesgo hasta que se demuestre con claridad la aparición prolongada de lesiones nuevas, puesto que la diseminación visceral se produce durante el mismo periodo de tiempo.

Se ha detectado VVZ resistente al aciclovir, sobre todo en niños con infección por el VIH. Estos pacientes deben tratarse con foscarnet intravenoso (120 mg/kg/día en tres dosis diarias durante 3 semanas). En caso de insuficiencia renal, se debe adaptar la posología. Se han descrito casos de resistencia al foscarnet con su uso prolongado. En estas situaciones también es de utilidad el cidofovir. Dada la creciente toxicidad del foscarnet y del cidofovir, estos dos fármacos deben instaurarse en colaboración con un especialista en enfermedades infecciosas.

### Herpes zóster

Los fármacos antivirales son eficaces para tratar el herpes zóster. En los adultos sanos, el aciclovir (800 mg v.o. cinco veces al día durante 5 días), el famciclovir (500 mg v.o. cada 8 horas durante 7 días) y el valaciclovir (1.000 mg v.o. cada 8 horas durante 7 días) reducen la duración de la enfermedad pero no previenen el desarrollo de neuralgia postherpética. En los niños por lo demás sanos, el herpes zóster es una enfermedad menos grave y pocas veces se produce una neuralgia postherpética. Por tanto, no siempre es necesario administrar un fármaco antiviral a niños con herpes zóster no complicado, aunque algunos expertos aconsejan el aciclovir oral (20 mg/kg/dosis; máximo, 800 mg/dosis) para acortar la duración de la enfermedad. Es fundamental iniciar cuanto antes la terapia antiviral, pues más allá de las 72 horas tras el inicio del exantema cutáneo la eficacia es menor.

En contraste, el herpes zóster en **niños inmunodeprimidos** puede ser grave y la enfermedad diseminada puede resultar mortal. Los pacientes con riesgo elevado de enfermedad diseminada deben recibir aciclovir (500 mg/m<sup>2</sup> o 10 mg/kg i.v. cada 8 horas). El aciclovir, el famciclovir o el valaciclovir por vía oral son una opción para los pacientes inmunodeprimidos con herpes zóster no complicado y que estén considerados de riesgo bajo de diseminación visceral. La neuritis por herpes zóster debe tratarse con los analgésicos adecuados.

El uso de corticoides en el herpes zóster infantil no se recomienda.

### PRONÓSTICO

La varicela primaria tiene una mortalidad de 2-3 por cada 100.000 casos y las tasas más bajas de letalidad corresponden a los niños de 1-9 años (alrededor de 1 fallecimiento por cada 100.000 casos). En comparación con esos grupos de edad, los lactantes presentan un riesgo de fallecimiento cuatro veces mayor, que se convierte en 25 veces mayor entre los adultos. Las complicaciones más frecuentes entre estos pacientes eran la neumonía, las complicaciones del SNC, las infecciones secundarias y los trastornos hemorrágicos. La mortalidad de la primoinfección no tratada en niños inmunodeprimidos era del 7% en la década de 1960. En la era del tratamiento antiviral y con un mejor tratamiento de soporte, el pronóstico ha mejorado con el tratamiento administrado de forma precoz en el curso de la enfermedad, pero aún se producen muertes.

El herpes zóster en niños sanos tiene un pronóstico excelente y suele ser un cuadro autolimitado. Los niños inmunodeprimidos pueden manifestar síntomas graves y, en ocasiones, mortales.

### PREVENCIÓN

Es difícil prevenir la transmisión del VVZ, pues las personas infectadas pueden ser contagiosas durante 24-48 horas antes de que aparezca el exantema. El herpes zóster es menos infeccioso que la varicela; sin embargo, se han comunicado casos de transmisión incluso en ausencia de contacto directo con el paciente. Son esenciales las prácticas de control de la infección, como el cuidado de los pacientes infectados en habitaciones aisladas con sistemas de filtración de aire. En todos los trabajadores sanitarios se debe documentar la inmunidad frente a la varicela (**tabla 280.1**). Los trabajadores sanitarios no vacunados sin otros datos de inmunidad y que hayan tenido una exposición estrecha al VVZ deberían ser apartados de su trabajo durante 8-21 días tras la exposición, dado que son potencialmente infecciosos durante ese periodo.

### Vacuna

La varicela es una enfermedad que se puede prevenir mediante vacuna. Esta contiene VVZ vivos atenuados (cepa Oka) y puede administrarse de forma subcutánea. En Estados Unidos, la vacunación contra la varicela se recomienda de forma sistemática con una pauta de dos dosis en niños sanos, a los 12-15 meses y a los 4-6 años. La administración de la segunda dosis antes de los 4-6 años es aceptable, pero debe ser al menos 3 meses después de la primera dosis. Está indicada la administración de un recuerdo con una segunda vacuna en aquellos niños y adolescentes que solo recibieron una dosis. Se recomienda administrar dos dosis a todas las personas sin pruebas de inmunidad. El intervalo mínimo aconsejado entre las dos dosis

**Tabla 280.1**

Constancia probada de inmunidad a la varicela

La inmunidad a la varicela se considera probada en cualquiera de los siguientes casos:

- Documentación de la vacunación contra la varicela a la edad apropiada:
  - Edad preescolar (igual o mayor de 12 meses): una dosis
  - Escolares, adolescentes y adultos: dos dosis\*
- Prueba de laboratorio de inmunidad<sup>†</sup> o confirmación de enfermedad con pruebas de laboratorio
- Nacimiento en Estados Unidos antes de 1980<sup>‡</sup>
- Diagnóstico o verificación de antecedentes de varicela por un profesional sanitario<sup>§</sup>
- Diagnóstico o verificación de antecedentes de herpes zóster por un profesional sanitario

\*Para niños que recibieron su primera dosis de vacuna con menos de 13 años y el intervalo entre las dos dosis fue de 28 días o más, la segunda dosis se considera válida.

<sup>†</sup>Se pueden utilizar análisis comerciales para determinar la inmunidad inducida por la enfermedad, pero carecen de sensibilidad para detectar el 100% de la inmunidad inducida por la vacuna (es decir, pueden proporcionar resultados falsos negativos).

<sup>‡</sup>Para trabajadores sanitarios, embarazadas y personas inmunodeprimidas nacidas antes de 1980, este criterio no es válido como prueba de inmunidad.

<sup>§</sup>La verificación de los antecedentes puede realizarse por cualquier trabajador sanitario (enfermera, auxiliar de clínica o médico). En las personas que refieran antecedentes de casos atípicos o leves, se recomienda la evaluación por un médico y debería buscarse uno de los siguientes datos: 1) relación epidemiológica con un caso de varicela típico o con un caso confirmado por pruebas de laboratorio o 2) confirmación con pruebas de laboratorio, si se realizaron durante la enfermedad aguda. Si no se dispone de esta información, el antecedente de la enfermedad no es válido, pues otras infecciones pueden simular una varicela leve atípica.

será de 3 meses en niños de hasta 12 años y de 4 semanas para el resto. La administración de la vacuna de la varicela antes de que pasen 4 semanas de la administración de la vacuna contra el sarampión-parotiditis-rubéola (SPR) se ha asociado a un mayor riesgo de enfermedad intercurrente, por lo que se recomienda que las vacunas se administren de forma simultánea en sitios distintos o separadas al menos por 4 semanas. La vacuna de la varicela puede administrarse en forma de vacuna monovalente (para todas las personas sanas de 12 meses de edad o más) o como la vacuna tetravalente sarampión-parotiditis-rubéola-varicela (SPRV) (en niños desde los 12 meses a los 12 años).

La vacuna de la varicela está contraindicada en personas con antecedentes de reacción anafiláctica a cualquiera de los componentes de la vacuna; embarazadas; personas con defectos de la inmunidad celular, incluidos los que tienen leucemia, linfoma y otras neoplasias malignas que afectan a la médula ósea o al sistema linfático; personas que reciben tratamiento inmunosupresor y personas con antecedentes familiares de inmunodeficiencia congénita o hereditaria en parientes de primer grado, a menos que se demuestre competencia inmunitaria en el receptor de la vacuna. Los niños con inmunodeficiencias humorales aisladas pueden recibir la vacuna de la varicela. La vacuna monovalente de la varicela se ha estudiado en ensayos clínicos en niños con leucemia linfocítica aguda y con ciertos tumores sólidos en remisión, pero esta práctica no está recomendada, excepto en un entorno de investigación. La vacuna contra la varicela puede administrarse a pacientes con leucemia, linfoma u otras enfermedades malignas cuya enfermedad esté en remisión, que hayan recuperado la inmunocompetencia y cuya quimioterapia haya terminado por lo menos hace 3 meses.

La vacunación debería considerarse en niños infectados por el VIH con un recuento de linfocitos T CD4<sup>+</sup> superior o igual al 15%. Estos niños deben recibir dos dosis de vacuna, separadas por 3 meses. Las directrices específicas para vacunar a estos niños deberían revisarse antes de la vacunación. Los datos señalan que la vacuna de la varicela tiene una eficacia muy elevada para prevenir el herpes zóster entre los niños infectados con el VIH. La vacuna SPRV no debería usarse como sustituto en los niños infectados por el VIH.

Dos vacunas del zóster están aprobadas para utilizarlas con el fin de prevenir la reactivación del herpes zóster y de disminuir la frecuencia de la neuralgia postherpética en individuos de 50 años o más, y se prefiere la vacuna recombinante a la vacuna viva. La vacuna del zóster no está indicada para el tratamiento del zóster o de la neuralgia postherpética.

## Efectos secundarios de la vacuna

La vacuna de la varicela es segura y se tolera bien. La incidencia de molestias locales observadas en los tres primeros días tras la vacunación fue ligeramente superior después de la segunda dosis a las mostradas después de la primera (25% frente al 22%). Se describió un exantema variceliforme asociado a la vacuna en el 1-5% de los vacunados sanos (6-10 lesiones eritematosas papulovesiculares), con una incidencia máxima en los días 8-21 tras la vacuna. Las reacciones adversas graves secundarias claramente a la cepa vacunal son infrecuentes y consisten en neumonía, hepatitis, herpes zóster recurrente, exantema grave y cuatro casos mortales. La transmisión del virus de la vacuna a los contactos susceptibles es un incidente sumamente infrecuente en receptores sanos de la vacuna (11 casos de 9 vacunas, todos ellos en presencia de exantema en el vacunado). La vacuna SPRV se asocia a un riesgo mayor de crisis comiciales febris 5-12 días después de la administración de la primera dosis en niños de 12-23 meses, comparada con la administración simultánea de las vacunas SPR y de la varicela (1 crisis comicial febril adicional por cada 2.500 niños vacunados).

## Profilaxis postexposición

La administración de la vacuna a niños sanos en los primeros 3-5 días tras la exposición (es preferible que sea lo antes posible) es eficaz para prevenir o modificar la varicela. En la actualidad, la vacuna contra la varicela se recomienda para el uso postexposición y para el control de los brotes. La administración de aciclovir oral al final del periodo de incubación puede modificar la varicela posterior en los niños sanos, aunque su uso para esta indicación no se recomienda hasta que puedan realizarse más pruebas.

La profilaxis postexposición con títulos altos de inmunoglobulina antivaricela-zóster (IGVZ) se recomienda en niños inmunodeprimidos, mujeres embarazadas y recién nacidos expuestos a la varicela. Desde 2012, el producto aprobado para su uso en Estados Unidos es VariZIG. VariZIG es comercialmente adquirible en una amplia red de distribuidores especializados en Estados Unidos (lista disponible en [www.varizig.com](http://www.varizig.com)). La dosis recomendada es de 1 vial (125 unidades) por cada 10 kg de peso (máximo, 625 unidades), salvo en niños de 2 kg o menos de peso, que deberían recibir 0,5 viales. La dosis debe administrarse por vía intramuscular lo antes posible, pero mantiene su eficacia hasta los 10 días posteriores a la exposición.

Los recién nacidos cuyas madres presenten varicela entre 5 días antes y 2 días después del parto deben recibir un vial de VariZIG (0,5 viales en aquellos de 2 kg o menos de peso y 1 vial para aquellos que pesan más de 2 kg). VariZIG también está indicado en las mujeres embarazadas y en personas inmunodeprimidas sin inmunidad demostrada, en lactantes prematuros hospitalizados nacidos antes de 28 semanas de gestación (o peso menor de 1.000 g) expuestos a la varicela en el periodo neonatal, con independencia de la inmunidad materna, y en los lactantes prematuros nacidos después de 28 semanas de gestación expuestos a la varicela y cuyas madres no tenían evidencia de inmunidad. Los pacientes que hayan recibido VariZIG deben ser monitorizados estrechamente y tratados con aciclovir, si es necesario, una vez que aparezcan lesiones.

El contacto íntimo entre un paciente de alto riesgo susceptible y una persona con herpes zóster también representa una indicación para la profilaxis con VariZIG. La administración de anticuerpos pasivos o el tratamiento no reducen el riesgo de herpes zóster ni alteran el curso clínico de la varicela ni del herpes zóster cuando se aplican después de comenzar los síntomas.

Aunque se han aprobado preparados de IGIV combinados que contienen anticuerpos anti-VVZ, los títulos varían de un lote a otro. En las situaciones en las que no es posible la administración de VariZIG, puede administrarse IGIV (400 mg/kg una vez en los 10 días siguientes a la exposición). Los pacientes inmunodeprimidos que han recibido una dosis alta de IGIV (más de 400 mg/kg) para otras indicaciones en las 2-3 semanas previas a la exposición al VVZ pueden presentar anticuerpos séricos frente al VVZ.

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

## Capítulo 281

# Virus de Epstein-Barr

Jason B. Weinberg

La mononucleosis infecciosa es el síndrome clínico mejor conocido de los causados por el virus de Epstein-Barr (VEB). Se caracteriza por síntomas somáticos sistémicos, sobre todo cansancio, malestar general, fiebre, dolor de garganta y linfadenopatía generalizada. Descrita en un principio como **fiebre glandular**, su nombre actual procede de la linfocitosis mononuclear, con linfocitos de aspecto atípico, que acompaña a la enfermedad.

## ETIOLOGÍA

El VEB es un virus ADN bicatenario que pertenece a los virus herpes gamma; provoca más del 90% de los casos de mononucleosis infecciosa. Se han caracterizado dos tipos distintos de VEB, el tipo 1 y el tipo 2 (también denominados tipos A y B), que tienen una homología de secuencia del 70-85%. El tipo 1 es más prevalente en todo el mundo, aunque el tipo 2 es más común en África que en Estados Unidos y en Europa. Ambos tipos provocan una infección latente persistente durante toda la vida. Se han documentado infecciones duales con ambos tipos en personas inmunodeprimidas. El VEB-1 provoca la transformación del crecimiento *in vitro* de los linfocitos B con más eficacia que el VEB-2, pero no se han identificado manifestaciones patológicas ni diferencias clínicas específicas de cada tipo.

Hasta el 5-10% de los cuadros pseudomononucleósicos se debe a una primoinfección causada por otros agentes patógenos, particularmente citomegalovirus, pero también patógenos como *Toxoplasma gondii*, adenovirus, virus de la hepatitis y VIH. No se conoce la causa exacta de la mayoría de estos cuadros pseudomononucleósicos VEB-negativos.

## EPIDEMIOLOGÍA

El VEB infecta a más del 95% de la población mundial. Se transmite fundamentalmente a través de las secreciones orales. Entre los niños, la transmisión puede producirse al intercambiar saliva entre ellos, tal y como sucede entre los niños que asisten a guarderías. El VEB se excreta de forma mantenida en las secreciones orales durante más de 6 meses después de la infección aguda y posteriormente lo sigue haciendo de forma intermitente toda la vida. Hasta el 20-30% de las personas sanas infectadas por el VEB excreta el virus en un momento determinado. El VEB se encuentra también en el aparato genital masculino y femenino, y algunos estudios sugieren la posibilidad de que se pueda diseminar por contacto sexual. El contacto no íntimo, las fuentes medioambientales y los fomites no contribuyen a la transmisión del VEB.

En los países en vías de desarrollo y en los grupos socioeconómicos desfavorecidos de los países desarrollados, la infección por el VEB suele ocurrir durante la lactancia y la primera infancia. En África central, casi todos los niños están infectados a los 3 años de edad. Entre las poblaciones más acaudaladas en los países industrializados, la mitad de la población se infecta hacia los 6-8 años, y aproximadamente un 30% de las infecciones se producen en la adolescencia y la primera parte de la vida adulta. En Estados Unidos, la seroprevalencia aumenta con la edad, desde cerca del 54% hacia los 6-8 años hasta el 83% para los de 18-19 años. La seroprevalencia en cada grupo de edad es sustancialmente superior en los estadounidenses de origen mexicano, y también es mayor en los de raza negra no hispanos que en los de raza blanca no hispanos. Las diferencias más grandes están determinadas por los ingresos familiares, por lo que la seroprevalencia es más alta en los de ingresos más bajos.

La epidemiología de las manifestaciones de la enfermedad de mononucleosis infecciosa guarda relación con la edad de adquisición de la infección por el VEB. La primoinfección por VEB durante la infancia suele ser asintomática o con síntomas leves indistinguibles de otras infecciones infantiles. La primoinfección en los adolescentes y adultos se manifiesta en el 30-50% de los casos por la **tríada clásica de astenia, faringitis y linfadenopatías generalizadas**, que constituyen las principales manifestaciones clínicas de la mononucleosis infecciosa. Es un síndrome que se puede encontrar a cualquier edad, pero suele pasar desapercibido antes de los 4 años, época en la que la mayoría de las infecciones por el VEB son asintomáticas, o después de los 40 años, cuando el VEB ya ha infectado a la mayoría de las personas. Se desconoce la incidencia verdadera del síndrome, pero se estima que afecta a 20-70 por cada 100.000 personas al año. Entre los adultos jóvenes, la incidencia aumenta hasta alrededor de 1 por cada 1.000 personas al año. La prevalencia de los indicios serológicos de haber sufrido una infección

por el VEB aumenta con la edad; casi todos los adultos de Estados Unidos son seropositivos.

### PATOGENIA

Después de la transmisión por medio de la saliva a la cavidad oral, el VEB infecta las células epiteliales de la boca y los linfocitos B amigdalares, aunque no está claro qué células son el objetivo inicial primario. Durante la replicación vírica se produce la viremia y la diseminación de los linfocitos B infectados a la sangre periférica y por todo el sistema reticuloendotelial, incluyendo el hígado y el bazo. Las manifestaciones clínicas de la mononucleosis infecciosa, que se deben a la respuesta inmunitaria del huésped ante la infección por el VEB, se producen tras un periodo de 6 semanas de incubación después de una infección aguda. Los linfocitos atípicos que se detectan frecuentemente en pacientes con mononucleosis infecciosa son principalmente linfocitos T CD8. La activación de los linfocitos T CD8 policlonales se produce de forma precoz durante el periodo de incubación que sigue a la infección, mientras que la expansión de los linfocitos T CD8 específicos del VEB se detecta más cerca del momento de la aparición de los síntomas. Las células *natural killer* (NK) también se expanden en frecuencia y número después de la infección, particularmente un subgrupo de células NK CD56<sup>dim</sup> CD16<sup>+</sup>, que es más efectivo que otros subgrupos de células NK para reconocer las células infectadas. La respuesta inmune del huésped es eficaz en reducir rápidamente la carga viral del VEB, aunque se puede detectar la eliminación persistente de altos niveles de virus en la orofaringe hasta 6 meses. La eliminación intermitente desde la orofaringe se produce durante varios años después de la infección primaria.

El VEB, como los demás virus herpes, establece una infección latente durante toda la vida, después de la infección primaria. El virus permanece latente principalmente en los linfocitos B de memoria. El genoma del virus persiste como episoma en el núcleo de una célula infectada y se replica con la división celular. La integración vírica en el genoma celular no es típica. Durante la latencia, solo se producen unas pocas proteínas víricas, entre ellas los antígenos nucleares determinados por el VEB (EBNA). Estas proteínas son esenciales para mantener el episoma vírico durante el estado latente. La reactivación con replicación vírica tiene una tasa baja en poblaciones de células con infección latente y es responsable de la excreción vírica intermitente en las secreciones orofaríngeas de las personas infectadas. Es poco probable que la reactivación esté acompañada de síntomas clínicos distintivos.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El periodo de incubación de la mononucleosis infecciosa en los adolescentes es de 30-50 días. En los niños puede ser más corto. La mayoría de los casos de primo-infección por el VEB en lactantes y niños pequeños son asintomáticos. En los pacientes mayores, el comienzo de la enfermedad suele ser insidioso y vago. Los pacientes pueden referir malestar general, cansancio, fiebre aguda o prolongada (más de 1 semana), cefalea, dolor faríngeo, náuseas, dolor abdominal y mialgia. Este periodo prodrómico puede durar 1-2 semanas. La esplenomegalia puede ser tan rápida como para causar molestias e hipersensibilidad en el hipocondrio izquierdo, lo que puede ser el motivo de la consulta.

La exploración física se caracteriza por adenopatías generalizadas (en el 90% de los casos), esplenomegalia (en el 50%) y hepatomegalia (en el 10%). Las adenopatías son más frecuentes en las cadenas cervicales anteriores y posteriores, así como en los ganglios submandibulares, y menos en los ganglios axilares e inguinales. La linfadenopatía epitroclear sugiere en especial una mononucleosis infecciosa. Aunque es frecuente que las enzimas hepáticas estén elevadas, la hepatitis sintomática o la ictericia no son frecuentes. Resulta típica la esplenomegalia hasta 2-3 cm por debajo del borde costal (15-65% de los casos), mientras que el agrandamiento masivo es inhabitual.

Las molestias en la faringe se acompañan a menudo de faringitis moderada o intensa, con hipertrofia notable de las amígdalas y a veces con exudados (fig. 281.1). Se suelen observar petequias en la unión de las porciones dura y blanda del paladar. La faringitis es similar a la propia de una infección estreptocócica. Entre los demás signos clínicos se pueden hallar exantemas y edema palpebral. Los exantemas suelen ser maculopapulosos y se han descrito en el 3-15% de los pacientes. Los pacientes con mononucleosis infecciosa tratados con ampicilina o amoxicilina, al igual que con otros betalactámicos, pueden experimentar un «exantema por ampicilina» (fig. 281.2). Este exantema vasculítico morbiliforme tiene un probable origen inmunológico y se resuelve sin tratamiento específico. El VEB también puede asociarse con el **síndrome de Gianotti-Crosti**, un exantema simétrico de las mejillas con múltiples



**Fig. 281.1** Amigdalitis con formación de membranas en la mononucleosis infecciosa. (Por cortesía de Alex J. Steigman, MD.)



**Fig. 281.2** Exantema inducido por amoxicilina en la infección del virus de Epstein-Barr. Exantema maculopapular morbiliforme en la pierna, que apareció poco después de comenzar el tratamiento con amoxicilina. El exantema es típico en pacientes tratados con amoxicilina o ampicilina en el contexto de la infección por el virus de Epstein-Barr. (De Norman SD, Murray IA, Shetty D, et al: Jaundice, abdominal pain, and fever in a young woman, Lancet 390:1713-1714, 2017, Fig. A, p. 1713.)

pápulas eritematosas que pueden formar placas y que persisten 15-50 días. El exantema parece una dermatitis atópica y puede surgir también en las extremidades y las nalgas.

### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de sospecha de mononucleosis infecciosa se puede establecer por la presencia de síntomas clínicos clásicos, con linfocitosis atípica en sangre periférica. El diagnóstico suele confirmarse mediante pruebas serológicas, bien con anticuerpos heterófilos o mediante anticuerpos específicos del VEB.

### Diagnóstico diferencial

El VEB es la causa más frecuente de mononucleosis infecciosa. Las enfermedades similares a la mononucleosis infecciosa se pueden deber a una primo-infección por otros agentes infecciosos, como el citomegalovirus, *T. gondii*, adenovirus y el VIH. La faringitis estreptocócica puede originar dolor faríngeo y adenopatías cervicales indistinguibles de las originadas por la mononucleosis infecciosa, pero no se asocia generalmente con hepatosplenomegalia. En alrededor del 5% de los casos de mononucleosis infecciosa relacionada con el VEB, los cultivos de muestras faríngeas son positivos para estreptococos del grupo A; este hallazgo representa el estado de portador faríngeo de estreptococos. La falta de mejoría de un paciente con faringitis estreptocócica al cabo de 48-72 horas debe provocar la sospecha de mononucleosis infecciosa. También deben considerarse las neoplasias hematológicas en un paciente con un síndrome pseudomononucleósico infeccioso, particularmente cuando se aprecian adenopatías y hepatomegalia.

plenomegalia y los resultados de una evaluación inicial de laboratorio no sean consistentes con una etiología infecciosa.

### Diagnóstico de laboratorio

La mayoría de pacientes (más del 90%) presenta leucocitosis de 10.000-20.000 células/mm<sup>3</sup> y por lo menos dos terceras partes de esas células son linfocitos; los linfocitos atípicos suelen representar el 20-40% del número total. Las células atípicas son linfocitos T maduros que han experimentado activación antigenética. Comparados al microscopio con los linfocitos normales, los **linfocitos atípicos** son más grandes, con núcleos también mayores colocados de forma excéntrica, con indentaciones y plegados, y con una relación núcleo/citoplasma más baja. Aunque los linfocitos atípicos se pueden ver en muchas otras infecciones asociadas a linfocitosis, el grado más alto de linfocitosis atípica se observa generalmente en la infección por el VEB. Se produce trombocitopenia leve, de hasta 50.000-200.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>, en más del 50% de los pacientes, pero solo en pocas ocasiones se asocia a púrpura. Se observa una elevación leve de las transaminasas hepáticas en alrededor del 75% de los casos no complicados, pero suele ser asintomática y sin ictericia.

### Detección de anticuerpos heterófilos

Los **anticuerpos heterófilos** son anticuerpos de inmunoglobulina M (IgM) de reacción cruzada que aglutinan los eritrocitos de los mamíferos, pero no son específicos del VEB.

Las pruebas de detección de anticuerpos heterófilos, como la prueba **monospot**, son positivas en el 90% de los casos de mononucleosis infecciosa relacionados con el VEB que se dan en adolescentes y adultos durante la 2.<sup>a</sup> semana de la enfermedad, pero solo se detectan en el 50% de los casos de niños menores de 4 años. Las pruebas pueden permanecer positivas durante más de 12 meses. La tasa de falsos positivos es baja, generalmente por debajo del 10%. Una prueba de anticuerpos heterófilos positiva en un paciente con manifestaciones clínicas clásicas de mononucleosis apoya firmemente el diagnóstico. Sin embargo, debido a la naturaleza inespecífica de la prueba de anticuerpos heterófilos, cuando sea necesario un diagnóstico preciso debe realizarse la prueba de anticuerpos específicos para el VEB.

### Detección de anticuerpos específicos contra el VEB

Si la prueba de anticuerpos heterófilos es negativa y se sospecha una infección por el VEB, está indicada la prueba de anticuerpos específicos contra el VEB. La medición de anticuerpos contra las proteínas del VEB, incluyendo el antígeno de la cápside viral (VCA), antígenos nucleares determinados por el VEB (EBNA) y el antígeno precoz (EA), se utiliza con mayor frecuencia (fig. 281.3 y tabla 281.1). La fase aguda de la mononucleosis infecciosa se caracteriza por respuestas rápidas de anticuerpos IgM e IgG frente al VCA en todos los casos y por una respuesta IgG frente al EA en la mayoría de los pacientes. La respuesta de IgM al VCA es transitoria, pero puede detectarse durante al menos 4 semanas y a veces hasta 3 meses. La respuesta IgG frente al VCA suele alcanzar su máximo avanzada la fase aguda, con una ligera

disminución a lo largo de las semanas o meses siguientes, y después persiste toda la vida a un nivel relativamente estable.

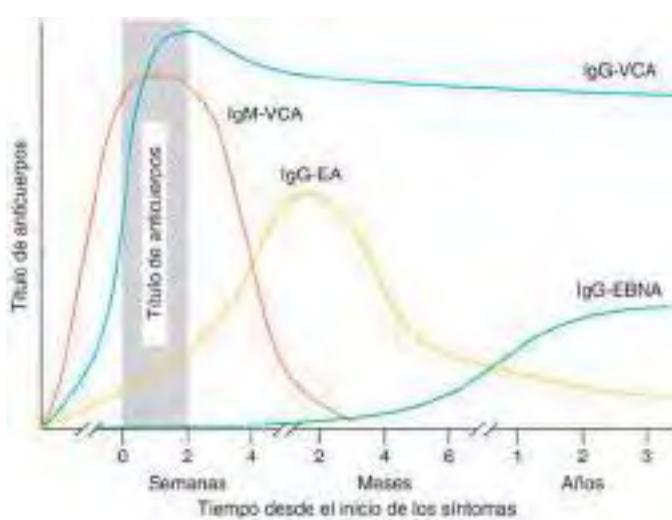
Los anticuerpos IgG anti-EA se suelen detectar durante varios meses, pero pueden persistir o detectarse de manera intermitente, a niveles bajos, durante muchos años. Los anticuerpos contra el componente de tinción difusa del EA (EA-D) se encuentran de forma transitoria en el 80% de los pacientes en la fase aguda de la mononucleosis infecciosa, y alcanzan títulos altos en los pacientes con carcinoma nasofaríngeo. Los anticuerpos contra el componente del EA restringido al citoplasma (EA-R) aparecen de modo transitorio en la convalecencia de la mononucleosis infecciosa, y suelen alcanzar títulos altos en los pacientes con linfoma de Burkitt asociado al VEB. En la fase terminal de la enfermedad pueden verse superados por los títulos de anticuerpos contra el EA-D. También se pueden encontrar niveles altos de anticuerpos contra el EA-D o el EA-R en pacientes immunodeprimidos con infección persistente por el VEB y replicación vírica activa. Los anticuerpos anti-EBNA son los últimos que aparecen en la mononucleosis infecciosa, y lo hacen de modo gradual 3-4 meses después del comienzo de la enfermedad, para persistir a niveles bajos toda la vida. La ausencia de anti-EBNA cuando existen otros anticuerpos implica una infección reciente, mientras que su detección significa que la infección se produjo al menos 3-4 meses antes. La amplia gama de respuestas de anticuerpos individuales y los diversos métodos de laboratorio a veces pueden dificultar la interpretación del perfil de los anticuerpos. La presencia de anticuerpos IgM contra el VCA proporciona la prueba serológica más útil y específica para el diagnóstico de infección aguda por el VEB, y suele bastar para confirmar el diagnóstico.

### Detección del ADN viral

El ADN del VEB puede detectarse y el número de copias del genoma viral cuantificarse en sangre total, en células mononucleares de sangre periférica (CMSP) y en plasma usando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real. El ADN del VEB puede detectarse en CMSP y en el plasma de pacientes con mononucleosis infecciosa durante un breve periodo de tiempo después de la aparición de los síntomas y en CMSP durante un periodo de tiempo prolongado. Sin embargo, la detección del ADN del VEB no suele ser necesaria para diagnosticar la mononucleosis infecciosa en pacientes inmunocompetentes con manifestaciones típicas de la enfermedad. Por el contrario, las mediciones seriadas del número de copias del genoma del VEB se utilizan a menudo después de un trasplante de órgano sólido o de células progenitoras hematopoyéticas como vigilancia de la enfermedad linfoproliferativa postrasplante (ELP). Un número de copias del genoma del VEB muy alto o en aumento constante sugiere un mayor riesgo de ELP, aunque el diagnóstico definitivo se basa generalmente en la biopsia de tejido. La frecuencia y duración de la monitorización del número de copias del genoma del VEB está determinada por el tiempo desde el trasplante y los factores de riesgo como el tipo de trasplante y el grado de inmunosupresión. La medición del número de copias del genoma del VEB puede ser útil para monitorizar la respuesta al tratamiento de la ELP. La medición del número de copias del genoma del VEB también puede usarse como cribado y para determinar el pronóstico de algunas neoplasias asociadas con el VEB, como el carcinoma nasofaríngeo y el linfoma de Hodgkin.

### COMPLICACIONES

Muy pocos pacientes con mononucleosis infecciosa presentan complicaciones. La rotura esplénica, ya sea espontánea o después de un traumatismo leve, puede producirse en aproximadamente el 0,1% de los casos, pero rara vez es mortal. La obstrucción de las vías respiratorias debida a la inflamación del tejido linfoide orofaringeo se produce en menos del 5% de los casos. Se han descrito muchos trastornos neurológicos relacionados con la mononucleosis infecciosa por el VEB. La cefalea es un síntoma común, pero la meningitis



**Fig. 281.3** Cinética de las respuestas de los anticuerpos a los antígenos del virus de Epstein-Barr (VEB) en la mononucleosis infecciosa. EA, antígeno precoz; EBNA, antígenos nucleares determinados por el VEB; IgG, inmunoglobulina G; IgM, inmunoglobulina M; VCA, antígeno de la cápside viral.

**Tabla 281.1** Correlación entre estado clínico y respuestas serológicas a la infección por el VEB

ESTADO CLÍNICO	IgM-VCA	IgG-VCA	IgG-EA	IgG-EBNA
Susceptible	-	-	-	-
Primoinfección aguda	+	+	+/-	-
Primoinfección reciente	+/-	+	+/-	+/-
Infeción remota	-	+	+/-	+

EA, antígeno precoz (componente de tinción difusa del antígeno precoz, EA-D); EBNA, antígenos nucleares determinados por el VEB; IgG, inmunoglobulina G; IgM, inmunoglobulina M; VCA, antígeno de la cápside viral; VEB, virus de Epstein-Barr.

o encefalitis sintomática es infrecuente. Pueden producirse en el 1-5% de los casos manifestaciones neurológicas más graves, como crisis comiciales y ataxia. La distorsión de la percepción de los tamaños, las formas y las relaciones espaciales, denominada **síndrome de Alicia en el país de las maravillas (metamorfopsia)**, puede constituir un síntoma de presentación. Algunos informes sugieren una asociación entre la mononucleosis infecciosa y el posible desarrollo de esclerosis múltiple. Las anomalías hematológicas como la anemia hemolítica leve, la trombocitopenia y la neutropenia son relativamente comunes, pero la anemia aplásica, la trombocitopenia grave y la neutropenia grave son poco frecuentes. Otras complicaciones poco comunes incluyen miocarditis, neumonía intersticial, pancreatitis, parotiditis y orquitis.

Los pacientes con respuestas inmunes alteradas ante una infección primaria, como los individuos con **linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH)** primaria o secundaria, pueden desarrollar complicaciones graves, potencialmente mortales, con la infección primaria del VEB. Los pacientes con otras inmunodeficiencias primarias que presentan una falta de control de la infección por el VEB y/o respuestas inflamatorias anómalas ante la infección presentan riesgo de manifestaciones graves de la infección por el VEB, a menudo con mononucleosis infecciosa fulminante, viremia crónica, disgammaglobulinemia y linfoproliferación. Las inmunodeficiencias más comúnmente relacionadas con la infección grave por el VEB tienden a ser aquellas que afectan a aspectos de la función de las células NK, los linfocitos T y los linfocitos NKT. Algunos ejemplos incluyen el síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X (LPX), que es producido por mutaciones en los genes que codifican la proteína asociada a la molécula de señalización de activación linfocítica (MSAL) o el inhibidor de la apoptosis ligado al cromosoma X (IAPX); inmunodeficiencia ligada al cromosoma X con déficit de magnesio, infección por el VEB y neoplasia (XMEN), producida por mutaciones en el MAGT1, que codifica una proteína transportadora de magnesio; y deficiencias en la cinasa de células T inducible por IL-2 (ITK), CD27 o CD70.

## ONCOGÉNESIS

La infección por el VEB, el primer virus humano asociado con malignidad, representa hasta el 2% de los cánceres en todo el mundo. La manipulación de las células infectadas por el VEB para establecer y mantener la latencia puede conducir a la transformación y la oncogénesis. El VEB se asocia con neoplasias linfáticas, como el linfoma de Burkitt, el linfoma de Hodgkin, la leucemia agresiva de células NK, el trastorno linfoproliferativo de las células T y NK y las neoplasias de células epiteliales como el carcinoma nasofaríngeo y el carcinoma gástrico.

El **linfoma de Burkitt endémico** es el cáncer infantil más frecuente en África oriental y Nueva Guinea. Estas regiones son holoendémicas para el paludismo por *Plasmodium falciparum* y tienen una alta tasa de infección por el VEB desde edades tempranas. Se cree que la exposición constante al paludismo actúa como un mitógeno para los linfocitos B, lo que contribuye a la proliferación policonal de los linfocitos B con infección por el VEB, impide el control por parte de los linfocitos T de la población de linfocitos B infectados y aumenta el riesgo de desarrollar linfoma de Burkitt. Aproximadamente, el 98% de los casos de linfoma de Burkitt endémico contienen el genoma del VEB, en comparación con solo el 20% de los casos no endémicos (esporádicos) de linfoma de Burkitt en otras áreas del mundo.

La incidencia de **linfoma de Hodgkin** alcanza el máximo durante la niñez en los países en vías de desarrollo y durante la primera parte de la vida adulta en los países desarrollados. La infección por el VEB aumenta entre dos y cuatro veces el riesgo de linfoma de Hodgkin, y el riesgo de desarrollarlo alcanza su máximo 2,4 años después de la mononucleosis infecciosa. El VEB se asocia con más del 50% de los casos del linfoma de Hodgkin de celularidad mixta y con alrededor del 25% de los casos del subtipo esclerosante nodular, mientras que es infrecuente en la forma con predominio linfocítico de esta enfermedad. Los estudios inmunohistoquímicos han localizado el VEB en las células de Reed-Sternberg y en sus variantes, que son las células malignas patognomónicas de la enfermedad de Hodgkin.

Muchos síndromes de inmunodeficiencia congénita o adquirida se asocian con una mayor incidencia de linfoma B relacionado con el VEB, sobre todo de linfomas del sistema nervioso central y de leiomiosarcomas. Entre las inmunodeficiencias congénitas que predisponen a los procesos linfoproliferativos relacionados con el VEB, se incluyen el síndrome LPX, la inmunodeficiencia variable común, la ataxia-telangiectasia, el síndrome de Wiskott-Aldrich y el síndrome de Chédiak-Higashi. Los pacientes con inmunodeficiencias adquiridas como resultado de quimioterapia antineoplásica, inmunosupresión después de un trasplante de órgano sólido o de médula ósea, o infección por el VIH, tienen mayor riesgo de sufrir una enfermedad linfoproliferativa relacionada con el VEB. Los linfomas pueden ser focales o difusos y, desde el punto de vista anatomoabiológico, suelen ser

policlonales, aunque pueden ser monoclonales. La ELP asociada con el VEB puede producirse después de un trasplante de órgano sólido y, con menor frecuencia, un trasplante alogénico de médula ósea. Los factores de riesgo más importantes para la ELP son el grado de inmunosupresión de linfocitos T y el estado serológico del VEB del receptor.

## TRATAMIENTO

No existe un tratamiento específico para la mononucleosis infecciosa. Los pilares del tratamiento son reposo, una ingesta adecuada de líquidos y nutrientes, y las medidas sintomáticas para tratar la fiebre, las molestias de garganta y el malestar general. El reposo en cama solo es necesario si el paciente presenta cansancio extremo. Tan pronto como se aprecie una mejoría sintomática definida, hay que animar al paciente a reanudar sus actividades normales. Puesto que un traumatismo abdominal cerrado puede predisponer a la rotura del bazo, se debe desaconsejar la participación en deportes de contacto y actividades deportivas extenuantes durante las 2-3 primeras semanas de enfermedad, o mientras persista la esplenomegalia.

*No se recomienda el tratamiento antiviral.* Aunque los análogos de los nucleósidos como el aciclovir inhiben la replicación viral *in vitro* y disminuyen la duración de la eliminación viral orofaríngea en pacientes con mononucleosis infecciosa, no se ha demostrado que no proporcionen un beneficio clínico consistente en los pacientes con mononucleosis infecciosa o enfermedades malignas asociadas al VEB. Los ciclos cortos de corticoides pueden ayudar en algunas complicaciones seleccionadas de la mononucleosis infecciosa, como la obstrucción de la vía aérea, pero no hay datos suficientes que apoyen el uso de corticoides para controlar los síntomas típicos de la mononucleosis infecciosa. La inmunoterapia adoptiva que implica la infusión de linfocitos T citotóxicos específicos del VEB ha mostrado ser prometedora en los primeros ensayos para los receptores de trasplantes con ELP y para otros pacientes con malignidades asociadas al VEB.

## PRONÓSTICO

El pronóstico respecto a la recuperación completa es excelente. Los síntomas principales suelen durar 2-4 semanas, seguidos de una recuperación gradual en los 2 meses posteriores al inicio de los síntomas. La linfadenopatía cervical y la fatiga pueden resolverse lentamente. El cansancio prolongado y debilitante y la sensación de malestar general pueden ser variables durante varias semanas o hasta 6 meses, y son síntomas comunes, incluso en casos sin otras complicaciones. Es conocida la persistencia ocasional del cansancio durante varios años después de sufrir mononucleosis infecciosa. En la actualidad no existen pruebas convincentes que relacionen la infección por el VEB ni la reactivación de la infección con el síndrome de fatiga crónica.

## PREVENCIÓN

La vacunación contra el VEB sería una estrategia atractiva para prevenir la enfermedad aguda (mononucleosis infecciosa) y complicaciones como neoplasias asociadas al VEB. Los ensayos clínicos recientes que utilizaron estrategias dirigidas a la glucoproteína de envoltura del VEB gp350 demostraron cierta protección contra la mononucleosis infecciosa sintomática, aunque la vacunación no previno la infección del VEB. Actualmente no hay ninguna vacuna contra el VEB aprobada para uso clínico.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Capítulo 282 Citomegalovirus

William J. Britt

El citomegalovirus (CMV) humano es ubicuo en la población, y los individuos que se infectan permanecen infectados de por vida, con liberación intermitente de virus infecciosos desde las superficies mucosas. La mayoría de las infecciones por el CMV son asintomáticas en los individuos normales, pero es una causa importante de morbilidad, y en algunos casos de mortalidad, en los huéspedes inmunodeprimidos. El CMV sigue siendo una causa bien reconocida de enfermedad en el recién nacido después de sufrir una

infección intrauterina (CMV congénito) y en los receptores de aloinjertos sometidos a inmunosupresión tras el trasplante. El CMV se convirtió en la infección oportunista más frecuente en pacientes con VIH/SIDA antes de la aparición de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA). Pueden observarse casos de infecciones masivas por el CMV en pacientes tratados con inmunosupresores biológicos, como los anticuerpos antifactor de necrosis tumoral. En cada una de estas situaciones clínicas, la asociación de la enfermedad con la infección por el CMV se ha relacionado con valores altos de replicación viral y de afectación orgánica terminal, habitualmente tras la diseminación del virus. Por el contrario, probablemente existe otro grupo de estados patológicos asociado a los efectos crónicos de la infección persistente por el CMV que reflejan la respuesta inflamatoria robusta inducida por este virus. En dichas asociaciones se han incluido la arteriopatía coronaria, la vasculopatía del trasplante y la pérdida de aloinjerto cardíaco, la esclerosis tubular y la pérdida de aloinjerto renal, las exacerbaciones de la enfermedad intestinal inflamatoria y posiblemente algunos cánceres, como el glioblastoma. Además, continúa el debate sobre el papel del CMV en la senescencia inmunitaria y la disminución de la respuesta inmunitaria observada en el envejecimiento. No se sabe con certeza si la evidencia definitiva vinculará directamente al CMV con estos estados de la enfermedad, pero está claro que la comprensión de la compleja biología de las infecciones por el CMV, incluido el control mediado por el virus de las consiguientes respuestas del huésped a la infección con este virus, proporcionará una nueva perspectiva de cada una de estas enfermedades.

## EL VIRUS Y SUS INTERACCIONES CON EL HUÉSPED

El CMV es el mayor de los virus herpes, con un tamaño estimado de 190 nm, con un genoma de ADN bicatenario de 230 kb, aproximadamente un 50% más grande que el genoma del virus del herpes simple y que codifica más de 200 marcos abiertos de lectura, que incluyen 100 proteínas exclusivas de los viriones y un número indeterminado de proteínas no estructurales. La replicación viral se produce en el núcleo de las células infectadas, seguida del ensamblaje viral tanto en el núcleo como en el citoplasma. La estructura del virus es la típica de los virus herpes y consta de una envoltura compleja compuesta de membrana derivada de la célula huésped tachonada de glucoproteínas del virión, una zona amorfa entre la envoltura y la cápside denominada capa de tegumento, y una cápside icosaédrica que contiene el ADN del virión. La capa de tegumento es sumamente inmunógena e induce respuestas de inmunidad adaptativa sólidas, como linfocitos T citotóxicos CD8<sup>+</sup> específicos del CMV que parecen desempeñar un cometido clave en el control de la replicación del CMV en el huésped infectado. Los componentes proteicos de la envoltura viral también son inmunógenos y parece que inducen respuestas de anticuerpos protectoras que han sido relacionadas con la neutralización del virus. Parece que el CMV se replica *in vivo* en casi todos los tejidos y tipos celulares, mientras que la replicación productiva del virus *in vitro* (producción de progenie infecciosa) se produce fundamentalmente en células derivadas del tejido epitelial y la dermis. La bibliografía de 1990 sugería que cada cepa del CMV aislado de individuos sin relación epidemiológica era singular desde el punto de vista genético, un hallazgo que sugiere la existencia de un número infinito de virus distintos en la población humana. Esta observación ha sido validada con tecnologías de secuenciación de nueva generación, y han proporcionado evidencia de que el CMV existe como formas con diversidad genética dentro de un individuo. Estos hallazgos han confirmado que, durante la replicación, la síntesis de ADN del CMV está cargada de tasas de error mucho más elevadas que las que los estudios anteriores habrían predicho y/o potenciales eventos de recombinación si las células permisivas están infectadas con poblaciones de virus genéticamente diversas. Por tanto, las exposiciones repetidas al CMV a lo largo del tiempo podrían llevar a la adquisición de una colección de variantes del CMV, ya que la reinfección de los individuos infectados previamente por cepas nuevas del CMV parece habitual. Estas observaciones han conducido a que muchos investigadores argumenten que el CMV debe expresar un arsenal de funciones de evasión inmunitaria para poder esconderse de la inmunidad protectora del huésped. Esta relación entre el huésped y el virus se ilustra mejor por el hecho de que un individuo con una infección persistente a lo largo de los años pueda mantener una carga viral estable, respuestas de anticuerpos antivirales inquebrantables y, en algunos individuos, hasta un 15% del total de la actividad de los linfocitos T citotóxicos (LTC) CD8<sup>+</sup> en sangre periférica dedicada al reconocimiento de las células infectadas por el CMV, lo que sugiere que se ha establecido una relajación entre la replicación del virus y la inmunidad antiviral innata y adaptativa del huésped. En consecuencia, el CMV persiste eficazmente en un huésped infectado durante toda la vida mientras induce la activación inmunitaria crónica. Esta última característica de la biología de la infección por el

CMV ha permitido establecer un vínculo entre el CMV y muchas de las enfermedades crónicas que se han asociado con este virus ubicuo.

## EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones por el CMV pueden adquirirse a través de varios contextos: 1) exposición en la comunidad, 2) transmisión nosocomial y 3) infección intrauterina. La exposición en la comunidad se mantiene durante toda la vida y guarda relación con la exposición al CMV que se desprende de las superficies mucosas, como la saliva, las secreciones genitales y la orina. Los picos de exposición ocurren durante la infancia y en la adolescencia y en los primeros años de la vida adulta, y en estos últimos casos se debe, presumiblemente, a la actividad sexual. Las rutas de infección más frecuentes en los lactantes de menor edad son la exposición perinatal a secreciones genitales infectadas durante el parto y la ingestión de leche materna que contiene CMV. La lactancia materna es la vía de transmisión más frecuente en la primera infancia. La ingestión de leche materna de madres seropositivas da lugar a tasas de infección en aproximadamente el 60% de los lactantes. La infección es más frecuente durante los primeros meses de lactancia materna, pero el riesgo se mantiene durante todo el periodo de lactancia. Los lactantes infectados a través de la leche materna excretan virus por la saliva y la orina durante períodos prolongados de meses a años, de modo que sirven de reservorio del virus para propagarse a otros lactantes, niños o adultos. Después de este periodo de exposición intensa al CMV durante el primer año de vida, la infección en el resto de la infancia y en los primeros años de la adolescencia depende de exposiciones concretas, como la incorporación a grupos de niños en guarderías o el contacto con hermanos de edades parecidas infectados. Hasta el 50% de los lactantes de menor edad y de los niños que acuden a instalaciones asistenciales puede excretar el virus, y dicha fuente puede condicionar la aparición de cuadros en niños que acuden a los mismos centros, y en algunos casos en los profesionales adultos que trabajan en ellos. Además, una vez infectados en un centro asistencial, los lactantes pueden transmitir el virus a sus padres y hermanos, proporcionando así un mecanismo para la propagación del CMV dentro de la comunidad. El CMV se transmite durante la infancia y los primeros años de la edad adulta a través de la exposición con la saliva y la orina. Sin embargo, como se ha mencionado anteriormente, en la adolescencia y los primeros años de la vida adulta hay un pico de infección que presumiblemente se asocia al contacto sexual. La infección por el CMV se considera una enfermedad de transmisión sexual, y una gran cantidad de datos ha mostrado un aumento en la tasa de infección en la población sexualmente activa, así como en la transmisión entre parejas con CMV discordante. En resumen, la exposición a niños pequeños y la exposición sexual representan los factores de riesgo más consistentes para la adquisición de la infección por CMV.

Las infecciones nosocomiales por el CMV están bien descritas y están asociadas a la exposición a hemoderivados que contienen el virus o, con menos frecuencia, a través del trasplante de aloinjerto después de un trasplante de un órgano procedente de un donante infectado por el virus. Antes de las mejoras realizadas en los bancos de sangre que limitaban la cifra de leucocitos en las transfusiones sanguíneas y de la detección más eficiente de donantes infectados por el CMV, la transmisión del CMV a través de transfusiones de sangre no era inusual y guardaba una relación estrecha con el volumen de sangre transfundido. Las infecciones adquiridas mediante transfusión a menudo daban lugar a cuadros sintomáticos, con datos analíticos de hepatitis y trombocitopenia en los niños y los adultos. En los recién nacidos que carecen de anticuerpos frente al CMV por haber nacido de madres sin seroinmunidad al CMV o en casos de prematuridad extrema, pueden desarrollarse infecciones graves y en ocasiones mortales. Del mismo modo, los pacientes inmunodeprimidos que recibían sangre infectada por el CMV también corrían riesgo de desarrollar una infección grave, independientemente de su exposición previa al CMV. Las metodologías que reducen más eficientemente los leucocitos contaminantes y el uso de hemoderivados de donantes seronegativos para el CMV han disminuido de un modo notable la incidencia de infecciones por este virus asociadas a la transfusión. Finalmente, también se ha descrito la transmisión del CMV a través de aloinjertos infectados, y las infecciones surgidas por los CMV transferidos en el aloinjerto son una causa importante de morbilidad el periodo inicial y tardío tras el trasplante. Las infecciones graves y las pérdidas de injertos se asocian, sobre todo, a desigualdades entre el donante y el receptor, como ocurre si el donante tiene un antecedente de infección por el CMV (donante seropositivo) y el receptor no se ha visto expuesto al virus (receptor seronegativo; hay una discordancia D + /R - ). Incluso con una terapia antiviral eficaz para modificar las infecciones por el CMV en el periodo inicial posterior al trasplante, la infección por el CMV sigue ligada a una disfunción del injerto a largo plazo y con pérdida del injerto, un problema de especial relevancia en los receptores de trasplantes cardíacos y pulmonares.

La **infección congénita por el CMV** (presente en el momento de nacer) aparece como consecuencia de la transmisión intrauterina del virus. Las tasas de infección congénita publicadas en Estados Unidos oscilan entre el 0,4 y el 1%, con quizás una mejor estimación de aproximadamente un 0,4% basada en un estudio multicéntrico de gran envergadura. En algunas regiones de Asia y África pueden ser de hasta el 2%. Aunque el mecanismo de transmisión sigue siendo un área activa de investigación, parece que el CMV se transfiere al feto en desarrollo a través de la disseminación hematogena del virus hasta la placenta, seguida presumiblemente de una transferencia del virus libre de células hasta el sistema sanguíneo fetal. La tasa de transmisión al feto es de aproximadamente el 30% en las mujeres con primoinfeción durante la gestación; las infecciones intrauterinas aparecen también en mujeres previamente inmunes (infección no primaria), aunque con una tasa menor, del orden del 1-2%. Esta última tasa es una estimación, ya que se desconoce el número de mujeres previamente inmunes que experimentan una infección activa durante el embarazo. Es importante señalar que, aunque la tasa de transmisión del CMV es más frecuente después de la primoinfeción materna, el número total de lactantes infectados congénitamente nacidos de mujeres con infecciones no primarias en la mayoría de los grupos de población es tres o cuatro veces mayor que los casos resultantes de una primoinfeción materna. Esto es especialmente evidente en África, Sudamérica y Asia, donde la seroinmunidad materna al CMV suele superar el 95%. Es interesante señalar que estos grupos de población presentan también las tasas más altas de infecciones congénitas por el CMV. La fuente de la infección no primaria también es, en cierto sentido, controvertida. En los primeros artículos se sugería que la infección no primaria se originaba por la reactivación (recurrencia) de la infección vírica en mujeres seroinmunes, mientras que las referencias bibliográficas más recientes han demostrado que la reinfección por cepas diferentes del CMV desde el punto de vista genético se produce en mujeres previamente infectadas y estos virus recién adquiridos pueden transmitirse al feto en desarrollo. En algunos estudios, las tasas de reinfección llegan a casi el 15-20%, con tasas anuales en torno al 25%. Así pues, la inmunidad al CMV no es ni de cerca protectora, aunque se ha deducido a partir de los datos epidemiológicos existentes que puede modificar el riesgo de transmisión al feto en desarrollo.

### Mecanismos de la enfermedad asociada a las infecciones por citomegalovirus

Los mecanismos de la enfermedad asociados a las infecciones por el CMV siguen sin definirse para la mayoría de síndromes clínicos que aparecen tras la infección por este virus. Varios motivos han contribuido a la falta global de conocimientos de la patogenia de las infecciones por el CMV, entre los que se encuentran: 1) la naturaleza asintomática de las infecciones en casi todos los individuos inmunocompetentes; 2) la complejidad de los procesos patológicos subyacentes en los huéspedes inmunodeprimidos, que confunde a menudo la asignación de manifestaciones específicas de la infección por el CMV, 3) el tropismo específico de cada especie del CMV humano y, quizás lo más importante, 4) las limitaciones inherentes a los estudios de observación en humanos. La estricta especificidad de la mayoría de los CMV ha sido una limitación importante en el desarrollo de modelos animales que recapitulen detenidamente las infecciones por el CMV humano. Sin embargo, se han desarrollado modelos en primates no humanos, conejillos de indias y roedores para abordar aspectos específicos de la biología de los CMV. Aunque el CMV se replica en un número limitado de tipos celulares *in vitro*, pueden demostrarse inclusiones, antígenos y ácidos nucleicos del CMV en casi todos los sistemas orgánicos y en casi todos los tipos celulares en los individuos con infecciones diseminadas graves. El virus no muestra tropismo por una célula o un sistema orgánico concreto *in vivo*. La disseminación hematogena se ha relacionado principalmente con virus asociados a células, y normalmente suelen detectarse cifras notables de virus en el plasma, solamente en los huéspedes gravemente inmunodeprimidos con una alta carga viral total de sangre. Es posible recuperar virus y ADN viral de los neutrófilos, los monocitos y las células endoteliales presentes en sangre periférica. Cifras de replicación viral altas pueden dar lugar a patología terminal en determinados órganos, secundaria a un daño celular directo por parte del virus. Estas manifestaciones de las infecciones por el virus parecen deberse a una replicación incontrolada del virus y a la disseminación secundaria a defectos en las respuestas inmunitarias innata y adaptativa al CMV. En algunos casos se han observado manifestaciones clínicas en pacientes sin cifras significativas de replicación viral, lo que sugiere la posibilidad de mecanismos indirectos, como respuestas inmunopatológicas al CMV. Dicho mecanismo era claramente operativo en pacientes con vitritis de recuperación inmunitaria, una respuesta patológica mediada por los linfocitos T contra el CMV en los pacientes con VIH/SIDA con retinitis por el CMV que aparecía tras la reconstitución de sus respuestas de linfocitos T específicas del virus después de la terapia antirretroviral activa. Asimismo,

el grado de replicación viral no se ha relacionado estrechamente con varias enfermedades crónicas asociadas al parecer al CMV, una observación que concuerda con los mecanismos indirectos de enfermedad, como las respuestas inmunopatológicas. Estos mecanismos están mejor descritos en los modelos animales de la enfermedad del CMV humano.

Desde las primeras observaciones en los pacientes con infecciones invasivas por el CMV en receptores de aloinjertos se comprobó que los tratamientos inmunosupresores que alteraban la función de los linfocitos T predisponían a estos pacientes a padecer infecciones graves. Estas observaciones, que se describieron por primera vez en la década de 1970, fueron confirmadas en múltiples estudios durante la siguiente década. La prueba concluyente de este mecanismo la proporcionó un estudio clínico en el que se demostraba que la expansión *in vitro* de linfocitos T citotóxicos específicos del CMV podía limitar la infección invasiva en los receptores de trasplantes de células hematopoyéticas. Otras infecciones invasivas, como la retinitis y la colitis en los pacientes con VIH/SIDA y recuentos muy bajos de linfocitos T CD4+, también demostraban claramente la importancia de las respuestas de los linfocitos T y de las infecciones invasivas por el CMV. Otros estudios en receptores de trasplantes de órganos sólidos (TOS) han demostrado que la transferencia pasiva de inmunoglobulinas con títulos altos de anticuerpos anti-CMV proporcionan cierto grado de protección frente a la enfermedad invasiva, dato que concuerda con el papel propuesto de los anticuerpos antivirales como limitadores de la disseminación del CMV y de la enfermedad en modelos animales de infecciones invasivas por el CMV. La importancia de las respuestas inmunitarias innatas, como las células *natural killer* (NK) y los linfocitos T γδ como limitadores de las infecciones invasivas, se ha documentado en modelos animales representativos, aunque las pruebas definitivas para un papel crucial en la resistencia a las infecciones por el CMV en seres humanos son limitadas. Finalmente, parece que algunas moléculas efectoras, como el interferón γ, desempeñan un papel importante en el control de las infecciones locales por el CMV en modelos animales, pero aún no se ha demostrado experimentalmente un cometido similar en seres humanos.

El control de la infección aguda por CMV depende claramente de la eficacia de la respuesta inmunitaria adaptativa; sin embargo, no basta con una respuesta sólida de los linfocitos T para eliminar al virus del huésped infectado, ya que este persiste durante toda la vida del huésped, bien como una infección crónica de baja intensidad o bien como una infección latente con una transcripción limitada de regiones específicas de su genoma. La incapacidad del huésped para eliminar por completo al CMV sigue sin comprenderse del todo, pero la gran cantidad de funciones de evasión inmunitaria codificadas por el virus probablemente contribuya a la amortiguación de la respuesta inmunitaria innata y adaptativa. Entre estas funciones están: 1) la inhibición de las funciones de apoptosis y necroptosis de las células infectadas, 2) la inhibición de las respuestas reguladas por el interferón, 3) la inhibición de la activación de las células NK, 4) la regulación a la baja de la expresión del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de clase I, la inhibición de la función del MHC de clase II y 5) los mecanismos que limitan el reconocimiento de anticuerpos de proteínas de la envoltura, como el enmascaramiento con hidratos de carbono de los sitios de reconocimiento de anticuerpos y la extensa variación en las secuencias de aminoácidos en las proteínas de la envoltura del virión. Aunque cabría esperar que cada una de estas funciones tuviese efectos limitados sobre la eliminación del virus por parte del sistema inmunitario debido a la redundancia de las actividades antivirales del anfitrión, al actuar conjuntamente probablemente le proporcionen una ventaja al virus que condicionaría su persistencia. Se ha demostrado la importancia de estas funciones de evasión en modelos animales, y también que funciones específicas de evasión inmunitaria facilitan la disseminación y persistencia del virus y la reinfección con virus genéticamente similares, así como reinfecciones con nuevas cepas de virus en animales con inmunidad frente al CMV existente.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la infección por el CMV reflejan el nivel de replicación del virus y la afectación del órgano diana. Las manifestaciones de infecciones invasivas por el CMV se han relacionado más frecuentemente con síndromes que podrían estar asociados con una infección primaria, definida como una infección en un individuo sin inmunidad al virus. Las infecciones crónicas por el CMV que se han asociado con síndromes de la enfermedad casi siempre tienen manifestaciones concurrentes de las causas subyacentes de la enfermedad primaria, lo que confunde el papel del CMV en el proceso de la enfermedad primaria y su contribución a los síndromes clínicos en estos pacientes.

### Paciente normal

En la inmensa mayoría de los pacientes con infecciones agudas por el CMV no hay síntomas ni datos clínicos específicos. Cuando la infección

es sintomática, los datos clínicos de la infección aguda se asemejan más frecuentemente con los del síndrome pseudomononucleósico, con fatiga y en ocasiones adenopatía cervical. Se ha notificado que hasta el 20% de los casos de mononucleosis con anticuerpos heterófilos negativos podrían atribuirse al CMV. En la analítica podría destacar una elevación leve de las transaminasas y una disminución del recuento de plaquetas.

### Huésped inmunodeprimido

La presentación clínica de la infección por el CMV en los huéspedes inmunodeprimidos suele reflejar la magnitud de la inmunodeficiencia. Aquellos con una inmunodepresión intensa, como los receptores de trasplante de células hematopoyéticas (TCH), pueden debutar con una infección diseminada y síntomas clínicos que reflejan enfermedad en varios sistemas orgánicos, como hígado, pulmones, aparato digestivo y, de forma menos frecuente, el sistema nervioso central (SNC). En los casos con una inmunodepresión menos intensa, como los receptores de TOS, la infección por el CMV puede manifestarse con fiebre, anomalías hematológicas como trombocitopenia y una disfunción hepatocelular leve. A diferencia de los receptores de riñón e hígado, los receptores de corazón y pulmón tienen más riesgo de desarrollar manifestaciones graves de la infección por el CMV, presumiblemente porque el órgano transplantado es un lugar donde se replica el virus, provoca enfermedad y disfunción potencialmente mortal. Antes de la difusión de los antivirales como profilaxis para los receptores de aloinjertos, la enfermedad clínica solía desarrollarse entre 30-60 días después del trasplante. En la actualidad, la profilaxis antiviral prolongada prácticamente ha eliminado la enfermedad por el CMV en el periodo posttrasplante precoz en la mayoría de los TOS, si bien pueden verse manifestaciones tardías de la infección por el CMV tras la suspensión de la profilaxis antiviral. Estas manifestaciones tardías son más problemáticas en los receptores de TCH, ya que pueden indicar defectos en la función del injerto, que condicionan la aparición de infecciones invasivas por el CMV. Finalmente, parece que la función del injerto a largo plazo está influenciada por la infección por el CMV. Este hecho se ha estudiado sobre todo en los receptores de riñón, y algunos investigadores consideran que representa una causa significativa de disfunción y pérdida crónica del injerto. Quizás el impacto más drástico de la infección por el CMV al final del periodo posterior al trasplante se pueda observar en los receptores de trasplantes de corazón, donde parece que el CMV desempeña un papel importante en la esclerosis vascular del trasplante, una vasculopatía de las coronarias del aloinjerto que provoca la pérdida del corazón transplantado.

### Infección congénita

La infección congénita por el CMV puede manifestarse en forma de infecciones sintomáticas (tabla 282.1) en cerca del 10% de los recién nacidos infectados, mientras que el 90% de los lactantes infectados *estará asintomático* en el periodo neonatal y pueden ser identificados solo por los programas de detección de recién nacidos. No es frecuente que haya una

**afectación multiorgánica grave**, y solo se produce en menos del 5% de los lactantes con infecciones congénitas por el CMV. La clínica de los lactantes con infecciones congénitas sintomáticas por el CMV puede consistir en hepatoesplenomegalia, exantema petequial, ictericia y microcefalia. Estos síntomas fueron utilizados en los trabajos de la historia natural para clasificar a los lactantes dentro de los grupos con infecciones sintomáticas o asintomáticas; sin embargo, recientemente varios autores han incluido el retraso del crecimiento intrauterino como un dato de infección congénita sintomática para el CMV. La analítica es coherente con los hallazgos clínicos, e incluye hiperbilirrubinemia directa, elevación de las transaminasas hepáticas, trombocitopenia y datos anómalos en la ecografía o tomografía computarizada craneal. Cuando se obtiene líquido cefalorraquídeo (LCR) puede demostrarse la encefalitis por la elevación del número de mononucleares y, en algunos casos, por la elevación del contenido de proteínas en el LCR. En menos del 10% de los lactantes con infección sintomática se apreciará coriorretinitis. Finalmente, como la pérdida de audición es la secuela más frecuente a largo plazo que se asocia a la infección congénita por el CMV, la incapacidad del lactante para pasar la prueba de cribado auditivo neonatal debe alertar a los profesionales sanitarios de la posibilidad de una infección congénita por el CMV. La pérdida de audición en los lactantes de más edad y en los niños pequeños también debería alertar al médico sobre la posibilidad de dicha infección, ya que aproximadamente el 50% de los lactantes con pérdida auditiva asociada a infección congénita por el CMV pasará el examen de cribado auditivo inicial, pero en los meses siguientes o en la fase inicial de la infancia irá perdiendo audición. Es importante destacar que la pérdida de audición puede ser progresiva en bebés con hipoacusia secundaria a infecciones congénitas por el CMV. Por último, el diagnóstico de la infección congénita por el CMV debe realizarse en las primeras 2-3 semanas de vida, y no se puede suponer que la infección congénita por el CMV sea la causa de la hipoacusia en los lactantes de más edad sin pruebas de infección por el CMV en el periodo neonatal.

Un aspecto importante del tratamiento clínico de los lactantes con infección congénita por el CMV consiste en diseñar un plan de seguimiento. Como las secuelas permanentes se limitan a trastornos del SNC, el seguimiento a largo plazo debería constar de una valoración adecuada del desarrollo y de la función neuromuscular en los lactantes infectados, remitiéndolos a los especialistas específicos cuando sea preciso. Aproximadamente, el 11% de los lactantes infectados desarrollará pérdida auditiva, y en algunos casos la hipoacusia progresará durante la lactancia. Así pues, es obligatorio someterlos a pruebas auditivas y de seguimiento. Otras secuelas, como la pérdida visual, son infrecuentes, pero las pruebas de visión y las exploraciones oculares integrales deberían incluirse en el plan asistencial de lactantes con infección por el CMV congénita.

### Infección perinatal

Las infecciones perinatales pueden adquirirse durante el parto o tras la ingestión de leche materna que contenga CMV. En la práctica totalidad de los casos, las infecciones perinatales no se han asociado a ninguna manifestación clínica de infección y, quizás lo que resulta más importante, no se han asociado a ninguna secuela a largo plazo. En casos infrecuentes, como en la transmisión del CMV a través de la leche materna a los lactantes extremadamente prematuros, o en los lactantes nacidos de madres no inmunes, la infección perinatal puede dar lugar a infecciones diseminadas graves con afectación terminal de determinados órganos y en ocasiones con el fallecimiento del paciente. Estas infecciones más graves parecen desarrollarse en lactantes que carecen de anticuerpos antivirales adquiridos por vía transplacentaria, bien por una prematuridad extrema o bien porque la madre carecía de anticuerpos contra el CMV. Sin embargo, faltan pruebas definitivas que apoyen esta explicación.

### DIAGNÓSTICO

En los individuos inmunocompetentes, el diagnóstico de la infección por el CMV exige la demostración de la primoinfección. La reactividad serológica al CMV se mantiene durante toda la vida tras la primoinfección; por tanto, la presencia de anticuerpos de inmunoglobulina G (IgG) contra el CMV no proporciona pruebas de infección aguda. Además, la reactividad de la IgM para el CMV puede detectarse durante períodos prolongados tras la infección aguda y no puede usarse para calcular de un modo fiable la duración de la infección. Del mismo modo, la recuperación del virus de líquidos corporales, como saliva u orina, no permite diagnosticar por sí sola una infección por el CMV, ya que los individuos con infección persistente pueden propagar los virus de forma intermitente. En el huésped inmunodeprimido, es frecuente que pueda recuperarse el CMV en ausencia de datos de una infección invasiva. Así pues, la asignación al CMV como causa de la enfermedad en esta población de pacientes debe hacerse con precaución, debiendo

**Tabla 282.1** Hallazgos en lactantes con infección congénita sintomática por citomegalovirus

HALLAZGOS	LACTANTES (%)
<b>HALLAZGOS CLÍNICOS</b>	
Prematuridad (<37 semanas)	24
Ictericia (bilirrubina directa >2 mg/dl)	42
Petequias	54
Hepatoesplenomegalia	19
Púrpura	3
Microcefalia	35
CIR	28
Un hallazgo clínico	41
Dos hallazgos clínicos	59
<b>DATOS DE LABORATORIO</b>	
ALT elevada (>80 IU/ml)	71
Trombocitopenia (<100.000 k/mm <sup>3</sup> )	43
Hiperbilirrubinemia directa (>2 mg/dl)	54
Anomalías en la TC craneal	42

Hallazgos en 70 lactantes con infección congénita sintomática por el CMV identificados mediante un programa de cribado en recién nacidos para lactantes con infección congénita por el CMV en los hospitales de la Universidad de Alabama a lo largo de un intervalo de unos 20 años.

ALT, alanina aminotransferasa; CIR, crecimiento intrauterino retardado; CMV, citomegalovirus.

considerar también otras causas potenciales de estos síntomas y signos clínicos. Los análisis serológicos tienen un valor limitado en los receptores de trasplantes por el impacto de la inmunosupresión sobre las respuestas de anticuerpos en el receptor del aloinjerto. Además, los anticuerpos de IgM pueden producirse después de una infección no primaria en estos pacientes. Las determinaciones secuenciales de la carga viral mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en líquidos corporales relevantes, como la sangre, y las determinaciones del ADN del CMV en tejido de biopsia, pueden ser de gran valor para establecer que el CMV es la causa de la enfermedad en los receptores de aloinjertos. La detección histopatológica de las células características con cuerpos de inclusión en ojo de búho es poco sensible, pero puede orientar hacia un diagnóstico de infección invasiva por el CMV. La adición de inmunohistoquímica para la detección de proteínas codificadas por el CMV y/o de hibridación *in situ* para la detección de ácidos nucleicos de CMV ha mejorado considerablemente la detección histológica del CMV en muestras de tejido.

### Infecciones congénitas

El diagnóstico de las infecciones congénitas por el CMV obliga a recuperar el virus en fase de replicación, los ácidos nucleicos virales, o ambos, en las primeras 2-3 semanas de vida. Entre las fuentes de virus y de ácidos nucleicos virales están la orina, la saliva y la sangre. Los métodos de detección son el cultivo viral sistemático, combinado con inmunofluorescencia y PCR. Aunque la cuantificación del virus en diferentes muestras puede sugerir la probabilidad de secuelas a largo plazo, como hipacusia en un grupo de recién nacidos infectados, el valor pronóstico para cada individuo sigue siendo limitado. Se ha dedicado un gran esfuerzo a identificar análisis de cribado que pudieran ser idóneos para estas poblaciones de recién nacidos. El interés inicial se centró en las manchas de sangre seca, ya que estas muestras se recogen diariamente como componente de los programas de cribado en el recién nacido. Desafortunadamente, los estudios han indicado que la sensibilidad de las manchas de sangre es demasiado baja para ser considerada útil como cribado. En contraste, el cribado neonatal en la saliva tiene una sensibilidad y una especificidad demostradas, y en la actualidad se realiza en algunas instituciones. La identificación de un lactante infectado mediante el cribado de la saliva requiere confirmación, preferiblemente analizando la orina para detectar la presencia del CMV.

Los primeros trabajos sugerían que los lactantes infectados congénitamente podían identificarse mediante la reactividad de la IgM específica del CMV y que cifras elevadas de esta inmunoglobulina guardaban relación con la gravedad de la enfermedad. Los estudios posteriores han confirmado que, aunque esta prueba tiene cierto valor, la limitación de la sensibilidad de la mayoría de los análisis empleados para detectar IgM en el recién nacido también restringen su utilidad clínica.

### Infecciones no congénitas

En los pacientes inmunocompetentes, la demostración de la seroconversión de la IgG específica del CMV o la presencia de anticuerpos IgM específicos para el CMV constituyen una prueba de una infección por el CMV adquirida recientemente. La reactividad de la IgM contra el CMV puede persistir varios meses, dependiendo de la sensibilidad de cada análisis, limitando así el uso de la detección de IgM al momento preciso de la adquisición del CMV. El uso de análisis de avidez de IgG, en el que se extraen anticuerpos que se unen específicamente al CMV con concentraciones crecientes de sustancias caotrópicas, como la urea, se puede aplicar para estimar la duración de la infección. Este análisis se ha utilizado casi de forma exclusiva en el tratamiento de las infecciones por el CMV durante el embarazo para facilitar la definición de las primoinfecciones maternas. La detección del CMV en orina, saliva y sangre, y en muestras de tejido obtenidas de biopsia, puede llevarse a cabo con más fiabilidad mediante PCR, y como pueden cuantificarse los datos, pueden monitorizarse las respuestas al tratamiento. Sin embargo, el cultivo convencional del CMV usando fibroblastos dérmicos humanos, combinados a menudo con detección mediante inmunofluorescencia de los antígenos iniciales inmediatos codificados por el CMV, también sigue siendo una prueba estándar en numerosas instituciones. Las tinciones histológicas sistemáticas permiten detectar las inclusiones nucleares características en las muestras tisulares (ver anteriormente).

### TRATAMIENTO

El tratamiento de los *huéspedes inmunodeprimidos* con enfermedad invasiva por el CMV ha demostrado disminuir la morbilidad en el paciente con infecciones diseminadas por el CMV con afectación orgánica terminal. Esto se ha demostrado en los receptores de trasplante y en los pacientes con VIH/SIDA. Asimismo, la profilaxis antiviral puede limitar el desarrollo de una enfermedad clínicamente importante por el CMV en los receptores de trasplante y es el estándar de cuidado en la mayoría de los centros de tras-

plante. Actualmente hay varios fármacos autorizados para las infecciones por el CMV, como el ganciclovir, el foscarnet y el cidofovir, y todos tienen una toxicidad considerable. Los fármacos más nuevos, como el letermovir, han sido autorizados para su uso en adultos y se espera que las indicaciones para este fármaco se extiendan a la pediatría. En algunos centros de trasplante, un componente de la profilaxis consiste en la administración de títulos altos de inmunoglobulinas contra el CMV. Al principio, cuando el tratamiento de las infecciones por el CMV con agentes antivirales estaba en sus primeras etapas, el tratamiento con inmunoglobulinas mostró que modificaba la progresión natural de la infección en los receptores de hígado y riñón. La eficacia de los antivirales utilizados en profilaxis ha logrado disminuir en el periodo inmediato posterior al trasplante la necesidad de dichos productos biológicos.

Se ha estudiado en varios ensayos clínicos el tratamiento de los **lactantes con infección congénita** con ganciclovir, y un número significativo de lactantes infectados han sido tratados extraoficialmente con este fármaco en casos de infecciones graves. Dos estudios llevados a cabo por el Collaborative Antiviral Study Group (CAGS), financiado por el NIH, ha sugerido que un tratamiento un ciclo de ganciclovir intravenoso durante 6 semanas o con una preparación oral de ganciclovir durante 6 meses podía limitar la hipacusia y posiblemente mejorar los resultados del desarrollo en los lactantes infectados. Se desconocen los resultados a largo plazo de los recién nacidos tratados, por tanto, es difícil interpretar definitivamente estos estudios. Asimismo, los lactantes con una infección perinatal grave por el CMV tras la ingestión de leche materna con enfermedad de un órgano documentada han sido tratados satisfactoriamente con ganciclovir. Actualmente no existen recomendaciones para el tratamiento de los lactantes con infección congénita por el CMV, aunque los resultados de un estudio más amplio que determinará la eficacia del tratamiento en lactantes con infecciones congénitas por el CMV asintomáticas pueden proporcionar datos suficientes para establecer firmemente las pautas de tratamiento.

### PREVENCIÓN

#### Inmunoprofilaxis pasiva

Como se ha descrito en la sección anterior, la transferencia pasiva de anticuerpos contra el CMV se ha utilizado para limitar la enfermedad, pero no la infección en los receptores de aloinjertos. También se ha considerado una estrategia similar para prevenir la transmisión del CMV intrauterina y la enfermedad basada en estudios en modelos animales y datos observacionales limitados que sugieren un papel de los anticuerpos antivirales en la limitación de la enfermedad después de las infecciones por el CMV en el periodo perinatal. Un ensayo sin grupo control sobre la inmunoglobulina humana realizado en 2005 confirió pruebas que sugerían que la transferencia pasiva de anticuerpos anti-CMV a mujeres embarazadas que sufren una primoinfección por el CMV puede limitar la transmisión y la enfermedad. Este estudio tuvo importantes defectos en el diseño, y los hallazgos de este ensayo fueron controvertidos. Un segundo estudio utilizando la misma preparación de inmunoglobulina no pudo demostrar que las inmunoglobulinas proporcionaban protección contra la transmisión intrauterina o la enfermedad. Por tanto, queda por determinar si los anticuerpos anti-CMV de transferencia pasiva pueden modular la infección y la enfermedad después de la exposición intrauterina al CMV. Ha concluido un ensayo multicéntrico más grande, que ha sido patrocinado por los NIH (NICHD), y los resultados de este estudio deberían estar disponibles en un futuro cercano.

#### Inmunoprofilaxis activa

La inmunización activa para la prevención de la infección congénita por el CMV (y en receptores de trasplante) ha sido un objetivo de la investigación biomédica a lo largo de 3 décadas. Se han estudiado varias plataformas vacunales, como los CMV atenuados en fase de replicación como vacunas, vacunas basadas en proteínas, vacunas de CMV en vectores de virus heterólogos y vacunas de ADN. En todos los casos se lograba inducir cierto grado de inmunidad en los voluntarios. Se han llevado a cabo estudios a mayor escala usando vacunas de CMV atenuado con replicación competente y vacunas de proteínas recombinantes complementarias. Las estrategias actuales están dirigidas hacia el desarrollo de un CMV replicativo atenuado adecuado que retenga una inmunogenicidad suficiente para inducir respuestas protectoras. En contraste con el estado actual de las vacunas candidatas con CMV atenuados, se han logrado progresos considerables en el uso de proteínas virales recombinantes complementarias. Una glucoproteína B recombinante complementaria, que es un componente proteico importante de la envoltura y diana de anticuerpos neutralizadores, parece inducir la producción de anticuerpos neutralizadores virales y respuestas proliferativas de linfocitos T CD4<sup>+</sup>. Además, esta vacuna disminuía la adquisición en cerca del 50% en un estudio realizado en mujeres jóvenes. Sin embargo, un examen más a fondo de este ensayo vacunal reveló que la protección duraba muy poco y que la

eficacia de la vacuna no se demostraba convincentemente, dado el pequeño número de individuos del ensayo, a pesar de que era estadísticamente significativa. Un ensayo de seguimiento en mujeres adolescentes utilizando la misma preparación de la vacuna no mostró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre la vacuna y los receptores de placebo. Dado que la población potencial hacia la que puede estar destinada una vacuna satisfactoria es muy amplia, es de prever que en un futuro cercano vayan probándose nuevas vacunas. Finalmente, un problema al que se enfrentarán todos los programas vacunales es si puede aumentarse la inmunidad existente en las mujeres seropositivas hasta un nivel en el que puedan prevenirse los daños de la infección en sus descendientes. La población materna con inmunidad previa al CMV antes de llegar a la edad fértil es responsable del mayor número de lactantes infectados congénitamente en la práctica totalidad de las regiones del mundo. Por tanto, la mera recapitulación de la inmunidad adaptativa adquirida naturalmente al CMV con una vacuna puede no ser suficiente para prevenir la infección congénita por el CMV y/o limitar la enfermedad.

### Asesoramiento

Los estudios de la progresión natural del CMV han demostrado repetidamente que, para la transmisión, se necesita un contacto estrecho, a menudo directo, con el material infectado, como las secreciones orales y las del aparato genitourinario. Aunque solo algunos datos sugieren que el CMV puede transmitirse a través de fomites, la infectividad puede persistir durante horas en determinadas superficies, como los juguetes. La limitación de la exposición a dichas secreciones y la atención a la higiene, como el lavado de las manos, puede restringir de manera espectacular la adquisición del CMV.

El asesoramiento ha demostrado ser sumamente eficaz para prevenir la infección por el CMV en las mujeres en edad fértil. De hecho, los programas de asesoramiento han demostrado ser más eficaces para limitar la infección por este virus durante el embarazo que cualquiera de las vacunas probadas hasta la fecha. La transmisión sexual es una vía de infección importante y, de hecho, la infección por el CMV se encuadra en las enfermedades de transmisión sexual. Debería considerarse la limitación de dicha transmisión a través de la educación y el asesoramiento en todos los individuos sexualmente activos. Finalmente, se ha demostrado que la adquisición del CMV por parte de los trabajadores sanitarios y otros profesionales asistenciales es menor que en individuos de la misma edad de la población general. Cabe destacar que dichos estudios se llevaron a cabo antes de que se implantasen las medidas de precaución universales en la mayoría de los hospitales. Así pues, la educación del paciente, haciendo hincapié en la descripción de las fuentes de los virus infecciosos en las comunidades y en la atención a las medidas de higiene generales, puede reducir de manera espectacular la diseminación del CMV en la comunidad, y particularmente en mujeres en edad fértil.

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

compuestos por una nucleocápside icosaédrica, un tegumento proteico denso y una envoltura lipídica. Dentro de la nucleocápside, el VHH-6 y el VHH-7 contienen un gran ADN bicitenario lineal que codifica más de 80 proteínas específicas.

Inicialmente se identificaron dos serotipos de VHH-6, las variantes A y B del VHH-6. A pesar de compartir genomas muy conservados, con un 90% de identidad de secuencia, las dos variantes se pueden distinguir por polimorfismos de la longitud de los fragmentos de restricción, por la reactividad con los anticuerpos monoclonales, por el tropismo celular diferencial y por su epidemiología. Basándose en esto, el Comité Internacional de Taxonomía de los Virus los reclasificó en 2012 como dos especies diferentes.

La detección del VHH-6A es muy poco frecuente, y la VHH-6B es la cepa predominante en personas sanas e immunodeprimidas según los datos de cultivos celulares y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Los informes anteriores sobre la detección del VHH-6A en niños de África no han sido corroborados en una cohorte grande reciente que utiliza un objetivo de PCR más específico.

### EPIDEMIOLOGÍA

Casi todos los niños adquieren una primoinfección por el VHH-6B con rapidez tras la pérdida de anticuerpos maternos en los primeros meses de la lactancia, de modo que el 95% de los niños está infectado con el VHH-6 a los 2 años. La edad a la que se produce la mayoría de los casos de primoinfección por el VHH-6B es a los 6-9 meses de vida. Las infecciones ocurren de forma esporádica y sin predilección estacional o contacto con otros individuos enfermos. La infección por el VHH-7 también es generalizada, pero se produce más tarde y a un ritmo más lento; solo el 50% de los niños tiene evidencia de infección previa con el VHH-7 a los 3 años. La seroprevalencia alcanza el 75% a los 3-6 años. En un pequeño estudio de niños con primoinfección por el VHH-7, el promedio de edad de los pacientes fue de 26 meses, significativamente mayor que la de los niños con infección aguda por el VHH-6.

Los datos preliminares sugieren que la mayoría de los niños adquieren la primoinfección con VHH-6 de la saliva a través de gotitas respiratorias de adultos o niños mayores asintomáticos. Sin embargo, la infección congénita por el VHH-6 se ha descrito hasta en un 1% de los recién nacidos. Se han identificado dos mecanismos de transmisión vertical del VHH-6: transplacentario y mediante integración cromosómica. El VHH-6 es el único virus herpes humano que se integra en el extremo telomérico de los cromosomas humanos con una frecuencia del 0,2-2,2% de la población y pasa de progenitores a hijos a través de la línea germinal. La integración cromosómica del VHH-7 solo se ha sugerido hasta ahora en un único caso informado. La integración cromosómica se ha identificado como el principal mecanismo por el cual el VHH-6 se transmite de forma vertical y es responsable del 86% de las infecciones congénitas, y un tercio de ellas se debe a la variante A del VHH-6, un porcentaje mucho mayor que en la primoinfección en Estados Unidos. Aún no se han determinado las consecuencias clínicas de esta integración cromosómica o infección transplacentaria por el VHH-6. Sin embargo, se ha demostrado la reactivación del virus VHH-6 cromosómicamente integrado después del trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH). En una serie de lactantes diagnosticados de infección congénita por el VHH-6 no hubo pruebas de enfermedad en el periodo neonatal precoz. Se supone que la infección primaria por el VHH-7 se propaga por la saliva de los individuos asintomáticos. Se ha detectado ADN del VHH-6 y del VHH-7 en las secreciones cervicales de mujeres embarazadas, lo que sugiere un papel adicional para la transmisión perinatal o sexual de estos virus. La leche materna no parece transmitir el VHH-6 ni el VHH-7.

### PATOLOGÍA/PATOGENIA

La primoinfección por el VHH-6B provoca una viremia que puede demostrarse mediante el cultivo conjunto de células mononucleares de sangre periférica del paciente con células mononucleares de sangre de cordón estimuladas por mitógeno. El VHH-6 tiene un efecto citopático reconocible, que consiste en la aparición de células grandes refringentes mononucleadas o multinucleadas con inclusiones intranucleares, intracitoplasmáticas o ambas. Las células infectadas presentan una vida media ligeramente prolongada en los cultivos; sin embargo, *in vivo* predomina la infección lítica. La infección por el VHH-6 también induce apoptosis de linfocitos T. *In vitro*, el VHH-6 puede infectar a una amplia gama de tipos celulares, como linfocitos T primarios, monocitos, linfocitos *natural killer*, células dendríticas y astrocitos. También se ha documentado infección por el VHH-6 de linfocitos B, así como de las líneas celulares epitelial, endotelial y megacariocítica. La microglía, los oligodendrocitos y los astrocitos humanos se han infectado con el VHH-6 *ex vivo*. El amplio tropismo del VHH-6 se relaciona con el reconocimiento del CD46, presente en la superficie de

## Capítulo 283

# Roséola (virus herpes humanos 6 y 7)

Brenda L. Tesini y Mary T. Caserta

Los virus herpes humanos 6 (VHH-6A y VHH-6B) y 7 (VHH-7) causan infecciones ubicas en lactantes y en la primera infancia. El VHH-6B provoca la mayoría de los casos de **roséola del lactante (exantema súbito o sexta enfermedad)**, y se ha asociado a otras enfermedades, como encefalitis, sobre todo en huéspedes immunodeprimidos. Un pequeño porcentaje de los niños con roséola tienen una primoinfección por el VHH-7.

### ETIOLOGÍA

El VHH-6A, el VHH-6B y el VHH-7 son los únicos miembros del género *Roseolovirus* de la subfamilia Betaherpesvirinae de virus herpes humanos. El citomegalovirus humano (CMV) es el otro único β-herpesvirus, y comparte una homología genética limitada con el VHH-6 y el VHH-7. Desde el punto de vista morfológico, todos los virus herpes humanos están

todas las células nucleadas, que constituye un receptor celular del virus, el VHH-6 en particular. El CD134, un miembro de la superfamilia TNRF, es el principal receptor de entrada para el VHH-6B, y podría explicar algunas diferencias del tropismo tisular observado entre el VHH-6A y el VHH-6B. La molécula CD4 ha sido identificada como un receptor para el VHH-7. Se ha demostrado *in vitro* la capacidad del VHH-7 para reactivar el VHH-6 latente, pero sigue sin conocerse si este fenómeno se produce *in vivo*.

La primoinfección por el VHH-6 y el VHH-7 se sigue de un **periodo de latencia o persistencia de por vida** del virus en diversos tejidos. El VHH-6 muestra un verdadero estado de latencia viral en monocitos y macrófagos. Se ha descrito la detección de la replicación del VHH-6 en cultivos de células progenitoras hematopoyéticas CD34<sup>+</sup> primarias, lo que sugiere que la diferenciación celular es un desencadenante de reactivación viral. Esta observación puede ser clínicamente significativa, debido a la posibilidad de que el VHH-6 cause primoinfección o su reactivación durante el TCMH. Además, la infección por el VHH-6 y el VHH-7 puede ser persistente en las glándulas salivales y se puede detectar ADN del VHH-6 y del VHH-7 en la saliva de adultos y niños. El VHH-7 también puede aislarse en cultivos tisulares de saliva, algo que no ocurre con el VHH-6. El ADN del VHH-6 se ha identificado en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de niños durante la primoinfección y después de ella, así como en necropsias de tejidos cerebrales de adultos inmunocompetentes. Esto convierte al sistema nervioso central (SNC) en un sitio adicional destacado de latencia o persistencia viral. El ADN del VHH-7 también se ha encontrado en el tejido del cerebro adulto, pero con una frecuencia significativamente menor.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La roséola del lactante (**exantema súbito o sexta enfermedad**) es una enfermedad aguda autolimitada de la lactancia y la primera infancia. Se caracteriza por la aparición brusca de fiebre alta, que puede acompañarse de irritabilidad. La fiebre suele resolverse después de 72 horas («crisis»), pero puede disminuir de forma gradual durante un día («lisísis»), coincidiendo con la aparición en el tronco de un exantema morbiliforme de color rosa o ligeramente enrojecido y no pruriginoso, de 2-3 mm (fig. 283.1). El exantema suele durar 1-3 días, pero a menudo se describe como evanescente y puede ser visible solo durante horas, extendiéndose desde el tronco hasta la cara y las extremidades. Debido a que su aspecto, localización y duración son variables, no se considera un dato distintivo de esta enfermedad y puede pasarse por alto. Los signos asociados son escasos, pero pueden consistir en congestión leve de la faringe, la conjuntiva palpebral o el tímpano, y en un aumento de tamaño de los ganglios suboccipitales. En los países asiáticos, suele describirse la presencia de úlceras en la unión uvulopalatoglosa (**puntos de Nagayama**) en recién nacidos con roséola.



**Fig. 283.1** Roséola del lactante. Exantema eritematoso, con máculas y pápulas que se blanquean con la presión (A) en un lactante con fiebre alta de 3 días previa al desarrollo del exantema. En una inspección más cercana (B), algunas lesiones muestran un sutil halo periférico de vasoconstricción. (De Paller AS, Mancini AJ, editors: Hurwitz clinical pediatric dermatology, ed 3, Philadelphia, 2006, Elsevier, p. 434.)

La fiebre alta (media de 39,7 °C) es el hallazgo más frecuente asociado con la primoinfección por el VHH-6B. La erupción detectada durante la enfermedad o tras la defervescencia se ha descrito en alrededor del 20% de los niños infectados en Estados Unidos. Otros signos y síntomas adicionales son irritabilidad, inflamación timpánica, rinorrea y congestión, molestias gastrointestinales y encefalopatía. Los síntomas de vías respiratorias bajas, como la tos, se identifican con mucha menos frecuencia en niños con primoinfección por el VHH-6B que en los que tienen otras enfermedades febres. La duración media de la enfermedad debida a primoinfección por el VHH-6B es de 6 días, y el 15% de los niños presenta fiebre durante 6 días o más. La primoinfección por el VHH-6B constituye una carga de enfermedad significativa para el sistema sanitario; en un estudio se ha observado que el 24% de las visitas a los servicios de urgencias correspondientes a lactantes de 6-9 meses se debió a primoinfección por el VHH-6B. Un estudio poblacional sobre la primoinfección por el VHH-6B ha confirmado que un 93% de los recién nacidos tenía síntomas, por lo que eran más propensos a visitar a un médico que los lactantes no infectados. La fiebre era menos frecuente en la infección por el VHH-6B en menores de 6 meses, pero resultó mucho más común en lactantes mayores y niños.

Las manifestaciones clínicas de la infección por el VHH-7 son mucho menos conocidas. Se ha detectado la primoinfección por el VHH-7 en un pequeño número de niños con roséola en los que la enfermedad resultaba indistinguible de la debida al VHH-6B. También se han comunicado casos secundarios de roséola debidos a la infección por el VHH-7. Además, la primoinfección por el VHH-7 puede ser asintomática o causar una enfermedad febril inespecífica de unos 3 días de duración.

## PRUEBAS DE LABORATORIO

Los hallazgos de laboratorio más característicos en niños con primoinfección por el VHH-6B son un recuento más bajo de leucocitos (8.900/mm<sup>3</sup>), linfocitos (3.400/mm<sup>3</sup>) y neutrófilos (4.500/mm<sup>3</sup>) que en niños febres sin primoinfección por el VHH-6B. Se han descrito hallazgos hematológicos similares durante la primoinfección por el VHH-7. La trombocitopenia, la elevación de los niveles séricos de transaminasas y la presencia de linfocitos atípicos también se han descrito de forma esporádica en niños con primoinfección por el VHH-6B.

El análisis del LCR en pacientes con encefalitis atribuida al VHH-6 fue normal o mostró una pleocitosis leve con una ligera hiperproteína-rraquia, sobre todo en las primeras fases de la enfermedad, que progresó con el paso del tiempo. Se han objetivado áreas de señal hiperintensa en RM potenciada en T2 e imágenes FLAIR (recuperación de la inversión de fluido atenuado) en el hipocampo, uncus y amígdala, y se ha observado un aumento del metabolismo en el hipocampo mediante tomografía por emisión de positrones.

## DIAGNÓSTICO

Aunque la roséola suele ser una enfermedad benigna autolimitada, su diagnóstico permite descartar otros trastornos más graves que causan fiebre y exantema. Una historia de 3 días de fiebre alta en un lactante de 10 meses sin datos de toxemia, con exantema maculopapular en el tronco que se blanquea por presión, sugiere su diagnóstico. El diagnóstico específico del VHH-6 no suele ser necesario, salvo si hay manifestaciones clínicas graves o inusuales que podrían mejorar con tratamiento antiviral.

El diagnóstico de la primoinfección por el VHH-6 o el VHH-7 se confirma demostrando la replicación del virus en una muestra de sangre de un paciente que presenta una seroconversión. El cultivo viral es la prueba de referencia para documentar la replicación viral activa. Por desgracia, el cultivo es caro, laborioso y solo está disponible en laboratorios de investigación. Otros métodos utilizados para identificar la replicación activa del VHH-6 son la detección de ADN viral por PCR en *líquidos acelulares* como el plasma y la transcripción inversa-PCR (RT-PCR) en muestras de células mononucleares de sangre periférica (CMSP) diseñadas para detectar la transcripción y producción de proteínas virales. Se suelen publicar trabajos con PCR cuantitativa para determinar el número de copias del genoma del VHH-6 en varias muestras, y se ha comercializado esta técnica. Sin embargo, su papel no está claro, puesto que no se ha establecido el valor específico de ADN que permita discriminar entre pacientes con viremia real de los que tienen un cultivo negativo. Otro factor que complica el uso de análisis moleculares para la detección de replicación activa del VHH-6 es la observación de que los pacientes con integración cromosómica del VHH-6 tienen unas cargas virales persistentemente elevadas de ADN del VHH-6 en el plasma, CMSP y LCR sin que haya enfermedad ni viremia.

Se han descrito y comercializado métodos serológicos para la determinación de las concentraciones de anticuerpos contra el VHH-6 y el VHH-7 en suero o plasma, como los análisis de inmunofluorescencia indirecta, análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), análisis de neutralización e inmunitransferencia. Aunque los anticuerpos IgM se producen al inicio de la infección por el VHH-6, diversos análisis diseñados para medir esta respuesta no han resultado útiles en el diagnóstico de la primoinfección o reactivación. La ausencia de anticuerpos IgG en un lactante mayor de 6 meses, combinada con la presencia de replicación de virus, proporciona una evidencia sólida de primoinfección por el VHH-6 o el VHH-7. Como alternativa, la demostración de seroconversión entre muestras de la fase aguda y de convalecencia confirma la primoinfección, pero carece de utilidad clínica en el contexto agudo. Por desgracia, los análisis serológicos no han resultado fiables para la detección de la reactivación del VHH-6 y tampoco pueden utilizarse para diferenciar entre la infección con las variantes A y B del VHH-6. Además, se ha demostrado una limitada reactividad cruzada de anticuerpos entre el VHH-6 y el VHH-7, lo que complica aún más la interpretación de los análisis serológicos, sobre todo cuando se describen títulos bajos.

### Diagnóstico diferencial

La primoinfección por el VHH-6B o el VHH-7 suele causar una enfermedad febril indiferenciada que puede ser muy difícil de distinguir de otras infecciones víricas comunes de la infancia. Esta distinción también es difícil en las primeras etapas de la roséola, antes incluso del desarrollo de la erupción. Cuando aparece la erupción, la roséola puede confundirse con otras enfermedades exantemáticas de la infancia, sobre todo con sarampión y rubéola. Los niños con **rubéola**, a diferencia de la roséola, a menudo tienen un pródromo caracterizado por febrícula, dolor faríngeo, artralgias y molestias gastrointestinales. En la exploración física se observan ganglios linfáticos notorios en la región suboccipital y retroauricular hasta 1 semana antes de la erupción de la rubéola, que persisten durante la fase de exantema. Además, suele comenzar en la cara y se propaga por el tórax como en el sarampión. A diferencia de la roséola, los síntomas asociados a la infección por el virus del **sarampión** consisten en tos, coriza y conjuntivitis, con fiebre alta coincidiendo con el desarrollo del exantema. La roséola también puede confundirse con la escarlatina, aunque esta última resulta infrecuente en niños menores de 2 años y causa una erupción característica con un tacto similar al papel de lija coincidiendo con la fiebre.

La roséola puede confundirse también con **infecciones por enterovirus** (sobre todo en verano y otoño) o con reacciones de hipersensibilidad a medicamentos. En los niños con fiebre por roséola es frecuente prescribir antibióticos antes de la aparición del exantema, por lo que los niños con erupción cutánea tras la resolución de la fiebre pueden etiquetarse de forma errónea como alérgicos al fármaco.

### COMPLICACIONES

Las crisis comiciales son la complicación más frecuente de la roséola, y aparecen hasta en un tercio de los pacientes. Estas crisis también son la complicación más frecuente en niños con primoinfección por el VHH-6B; se producen en alrededor del 15% de los casos, con un pico de incidencia a los 12-15 meses. Se ha descrito también una mayor frecuencia de crisis comiciales parciales o prolongadas, parálisis postictales y crisis comiciales repetidas que en los niños con convulsiones febriles no asociadas al VHH-6. En un estudio limitado a niños con infección por el VHH-6B y crisis comiciales, el 30% de los pacientes sufrieron crisis prolongadas, el 29% focales y el 38% tuvieron dos o más episodios comiciales. En un estudio prospectivo en niños de 2-35 meses de edad con sospecha de encefalitis o de enfermedad grave con fiebre y crisis comiciales, se observó que el 17% tenía una primoinfección por el VHH-6 o el VHH-7, y el estado epiléptico era la expresión clínica inicial más frecuente. En el 30% de los niños con estado epiléptico febril (EEF) se ha identificado una primoinfección por el VHH-6 o el VHH-7.

También se ha sugerido una asociación entre crisis comiciales e infección reactivada o persistente del SNC por el VHH-6. Los estudios en los que se analizaron muestras de tejido cerebral han implicado al VHH-6 hasta en un 35% de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (ELT), debido a que se han demostrado altas cargas virales en las regiones del lóbulo temporal o el hipocampo. La producción de proteínas del VHH-6 también se ha identificado en un pequeño número de muestras de resección tisular. Los astrocitos primarios obtenidos de estas muestras mostraban niveles indetectables de un transportador de glutamato, lo que sugiere que la pérdida de la capacidad de controlar los niveles de glutamato puede ser un posible mecanismo desencadenante de crisis comiciales recidivantes.

Pruebas adicionales han demostrado un aumento en la regulación de los genes relacionados con la quimiotaxis de los monocitos en la amígdala de los pacientes con ELT y ADN del VHH-6 en las muestras. Contrariamente a estos hallazgos, unos pocos datos clínicos sugieren que puede haber un menor riesgo de crisis comiciales recurrentes tras la primoinfección con el VHH-6 y crisis comiciales febriles que con las crisis secundarias a otras causas. Además, los niños con EEF asociado al VHH-6B y al VHH-7 mostraban características epilépticas parecidas y una proporción similar de anomalías electroencefalográficas y de RM del hipocampo a las de los niños con EEF no asociado a dichos virus, lo cual sugiere una patogenia compartida con otras etiologías del EEF.

Se han descrito casos clínicos y una serie pequeña de pacientes con complicaciones adicionales en niños con primoinfección por el VHH-6B, como encefalitis, desmielinización diseminada aguda, encefalitis autoinmunitaria, cerebelitis aguda, hepatitis y miocarditis. Las secuelas a largo plazo de comienzo tardío, como trastornos del desarrollo y rasgos pseudoautistas, son inusuales en los niños con síntomas del SNC durante la primoinfección por el VHH-6B.

La reactivación del VHH-6 se ha documentado en varias poblaciones diferentes, con o sin enfermedad, mediante el uso de distintos métodos de detección. La mejor prueba de reactivación del VHH-6 se ha obtenido en huéspedes inmunodeprimidos, sobre todo en los pacientes que han sido sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH). Dicha reactivación ocurre en alrededor del 50% de los casos, por lo general 2-4 semanas después del trasplante. Muchas de las complicaciones clínicas vistas tras el trasplante se han asociado a la reactivación del VHH-6B, como fiebre, exantema, retraso del prendimiento de las plaquetas o los monocitos y enfermedad de injerto contra huésped, con grados variables de respaldo bibliográfico. La reactivación del VHH-6 se ha asociado con una peor supervivencia general en comparación con los receptores de TCMH que no experimentaron reactivación.

La reactivación del VHH-6 también se ha citado como causa de encefalitis, tanto en personas sanas como inmunodeprimidas. Se ha descrito un síndrome específico de **encefalitis límbica aguda postrasplante** (ELAP) después de un TCPH, y en especial después del trasplante de células progenitoras del cordón umbilical; se caracteriza por disfunción de la memoria a corto plazo, confusión e insomnio con crisis comiciales clínicas o diagnosticadas mediante monitorización electroencefalográfica continua. Se ha detectado ADN del VHH-6B en el LCR de la mayoría de estos pacientes, con una prueba adicional de reactivación mediante la detección de ADN del VHH-6B en el plasma. Además, las proteínas del VHH-6 se han identificado en astrocitos del hipocampo en una muestra de necropsia, lo que sugiere que había una infección activa por el VHH-6B en el momento del fallecimiento. El diagnóstico de ELAP se asocia a un aumento de la mortalidad y de secuelas neurocognitivas a largo plazo.

### TRATAMIENTO

El tratamiento de los lactantes con roséola es fundamentalmente sintomático. Se debe aconsejar a los progenitores que mantengan una hidratación adecuada y que empleen antipiréticos para disminuir la fiebre, si el niño tiene muchas molestias. El tratamiento antiviral específico no se recomienda en los casos rutinarios de primoinfección por el VHH-6B o el VHH-7, pero puede ser beneficioso ante manifestaciones inusuales o graves, como la encefalitis o la ELAP, ya sea por primoinfección o reactivación, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos. El ganciclovir, el foscarnet y el cidofovir presentan actividad inhibitoria *in vitro* contra el VHH-6 similar a la observada frente al CMV. Las publicaciones de casos clínicos aislados sugieren que los tres fármacos, solos o en combinación, pueden disminuir la replicación viral del VHH-6, como lo demuestra la reducción de la carga viral tanto en plasma como en LCR. Sin embargo, los datos sobre su eficacia son escasos y contradictorios, sin que se disponga de ensayos clínicos aleatorizados que orienten su uso. Además, se ha descrito la existencia de resistencia *in vitro* del VHH-6 a los tres fármacos. A pesar de estos inconvenientes, se ha recomendado la administración de ganciclovir o foscarnet como tratamiento de primera línea durante un mínimo de 3 semanas en pacientes con ELAP. El foscarnet parece ser más activo *in vitro* contra el VHH-7, pero no se dispone de datos clínicos.

### PRONÓSTICO

La roséola suele ser una enfermedad autolimitada con recuperación completa. La mayoría de los niños con primoinfecciones por el VHH-6B y el VHH-7 también se recupera sin secuelas. Aunque las crisis comiciales son una complicación común de la primoinfección con ambos virus, el riesgo de crisis recidivantes no parece ser mayor que con otras causas de convulsiones febriles.

## PREVENCIÓN

Las primoinfecciones por el VHH-6 y el VHH-7 se producen de forma generalizada en todas las poblaciones humanas, y en la actualidad no existe ningún medio capaz de interrumpir su contagio.

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

## Capítulo 284

# Virus herpes humano 8

Brenda L. Tesini y Mary T. Caserta

El virus herpes humano 8 (VHH-8) es un virus oncogénico identificado en muestras tisulares de pacientes con **sarcoma de Kaposi (SK)**. Debido a esta asociación, también se denomina **virus herpes asociado al sarcoma de Kaposi**. El VHH-8 es el responsable etiológico de dos trastornos linfoproliferativos adicionales: el **linfoma de derrame primario (LDP)** y la **enfermedad de Castleman multicéntrica (ECM)**.

## ETIOLOGÍA

El VHH-8 es un virus herpes humano  $\gamma 2$  genéticamente similar al virus de Epstein-Barr. El virus contiene un gran genoma de ADN que codifica 85-95 proteínas específicas. A la infección le siguen los estados virales lítico y latente, con diferentes grados de replicación viral asociada y manifestaciones clínicas características.

## EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la infección por el VHH-8 varía en función tanto de la localización geográfica como de la población afectada, y coincide de forma aproximada con la epidemiología del SK. El VHH-8 es endémico en África y partes de Sudamérica, con tasas de infección de hasta el 30-60% en la adolescencia. Se han observado cifras de seroprevalencia mayores del 20% en la cuenca del Mediterráneo. En contraste, se han detectado tasas de infección del 5% en Norteamérica, Europa central y Asia. Sin embargo, la prevalencia de infección varía con las conductas de riesgo, de modo que se han observado tasas del 30-75% entre los hombres que tienen relaciones homosexuales en Norteamérica y Europa. El ADN del VHH-8 puede detectarse en la saliva, la sangre, el semen y los tejidos. Basándose en estudios epidemiológicos a gran escala y en la alta prevalencia de la excreción del virus en las secreciones orales, se cree que la saliva es el principal modo de transmisión, mientras que otras rutas menos frecuentes de transmisión del VHH-8 son las transfusiones de sangre, así como los trasplantes de médula ósea y de órganos sólidos. La transmisión vertical y a través de la lactancia materna puede ocurrir en las regiones donde el VHH-8 es muy endémico, aunque el riesgo parece ser bajo.

## PATOLOGÍA Y PATOGENIA

El VHH-8 contiene múltiples genes que afectan a la regulación del ciclo celular y a la respuesta inmunitaria del huésped. Las proteínas virales interfieren con la función de las moléculas supresoras tumorales, inducen la expresión de factores proangiogénicos y estimulan la vía de la diana de la rapamicina, que resulta fundamental para el control del crecimiento y del metabolismo celular. El VHH-8 también codifica un homólogo humano de interleucina 6 (IL-6), que puede unirse a los receptores de citocinas y activarlos, así como actuar como un factor de crecimiento autocrino de la célula huésped. Además, las proteínas virales se asocian con la expresión constitutiva del factor nuclear de transcripción KB (NF- $\kappa$ B). Todas estas proteínas son objetivos potenciales de intervenciones terapéuticas.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque la infección subclínica parece ser común, se ha descrito una primoinfección sintomática por el VHH-8 en niños inmunocompetentes. Los pacientes presentan a menudo fiebre y un exantema maculopapuloso o un síndrome pseudomononucleósico. La recuperación completa es

habitual. En los pacientes inmunodeprimidos, la primoinfección se asocia a fiebre, exantema, esplenomegalia, pancitopenia e hiperplasia linfoides, y puede ser bastante grave. Además, los datos preliminares sugieren que la primoinfección asociada a transfusión sanguínea se asocia a un mayor riesgo de mortalidad.

Incluso en regiones con altas tasas de seroprevalencia, el desarrollo de SK es poco frecuente. El SK tiene varias formas clínicas diferentes; en todas aparecen lesiones multifocales angiogénicas derivadas de las células endoteliales vasculares infectadas por el VHH-8. El SK clásico es una enfermedad indolente que suele afectar a hombres ancianos, con lesiones limitadas en la piel de las extremidades inferiores. El SK endémico es más agresivo, afecta a niños y jóvenes, sobre todo en África, y puede tener participación visceral, así como lesiones cutáneas generalizadas (parches, placas o nódulos). El SK postrasplante y el SK relacionado con el SIDA son las formas más graves, con lesiones diseminadas a menudo en el aparato digestivo y los pulmones, con o sin hallazgos cutáneos.

El **LDP** es una enfermedad infrecuente causada por el VHH-8 que afecta sobre todo a pacientes infectados por el VIH. Se debe a una invasión linfomatosa de las superficies serosas de la pleura, el pericardio y el peritoneo. Asimismo, la **ECM** es un trastorno linfoproliferativo inusual caracterizado por anemia, trombocitopenia, linfadenopatía generalizada y síntomas constitucionales. Se suele asociar con la infección por el VHH-8 y con un alto grado de replicación viral.

## DIAGNÓSTICO

Los análisis serológicos, incluido el análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) y la inmunotransferencia, son los métodos diagnósticos principales de la infección por el VHH-8. Sin embargo, estas pruebas tienen una sensibilidad, especificidad y reproducibilidad limitadas, y son sobre todo una herramienta de investigación. Además, se ha descrito la pérdida de anticuerpos con el tiempo (*serorreversión*), lo que complica aún más el diagnóstico serológico. Se dispone de pruebas de inmunohistoquímica y métodos moleculares para la detección del VHH-8 en muestras tisulares y se utiliza para el diagnóstico del SK, el LDP y la ECM, junto con sus manifestaciones clínicas específicas de la enfermedad.

## TRATAMIENTO

El tratamiento del SK, el LDP y la ECM combina varios métodos, como los intentos de control de las proliferaciones malignas con regímenes quimioterapéuticos convencionales y agentes biológicos o tratamientos farmacológicos dirigidos contra vías celulares específicas afectadas por las proteínas del VHH-8. El tratamiento antirretroviral combinado (TAC) supone uno de los pilares profiláticos y terapéuticos de la enfermedad por el VHH-8 en los pacientes infectados por el VIH. Cuando el VIH se asocia a SK, a menudo se usa el TAC para el control de la enfermedad leve (p. ej., cutánea), asociado a quimioterapia cuando el cuadro es más grave. En el SK asociado a trasplante, el tratamiento de primera línea consiste en disminuir la inmunosupresión, asociado a menudo a un cambio de los inhibidores de calcineurina por sirolimús (rapamicina) para bloquear las dianas en los mamíferos de la vía de la rapamicina. En la enfermedad grave también es preciso usar quimioterapia tradicional. No está claro el papel del tratamiento específico contra los virus herpes. El valganciclovir oral disminuye la detección del VHH-8 en la saliva, mientras que el ganciclovir se ha asociado a una disminución de las tasas de desarrollo de SK en individuos infectados por el VIH. Sin embargo, por lo general, los resultados del uso de los antivirales en el tratamiento de la enfermedad establecida han sido desalentadores. El pronóstico del LDP suele ser malo, a pesar del uso de quimioterapia, mientras que el tratamiento con rituximab (anti-CD20) ha resultado altamente exitoso para la ECM. Sin embargo, todavía puede producirse una recaída y el desarrollo de linfoma después del tratamiento. El tratamiento con rituximab también puede empeorar el SK sin fármacos adicionales.

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

## Capítulo 285

# Virus de la gripe\*

Fiona P. Havers y Angela J.P. Campbell

Las infecciones por el virus de la gripe causan una amplia gama de enfermedades respiratorias responsables de una morbilidad significativa en los niños durante las **epidemias estacionales**. La gripe A puede provocar, además, **pandemias globales**, que pueden producirse cuando un **nuevo virus de la gripe A** emerge y se transmite de forma eficiente de persona a persona.

### ETIOLOGÍA

Los virus de la gripe son miembros de la familia Orthomyxoviridae. Se trata de virus grandes de ARN monocatenario en el que se integran tres géneros (tipos): A, B y C. Los tipos A y B son los patógenos humanos principales y provocan enfermedad epidémica. El virus de la gripe tipo C es una causa esporádica de enfermedad de vías respiratorias altas, sobre todo leves. Los virus de la gripe A se dividen a su vez en dos subtipos en función de dos proteínas de superficie que se proyectan a modo de espículas desde la envoltura lipídica, la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA) (fig. 285.1). Las diferentes cepas se identifican en función de sus diferencias antigenicas en sus HA y NA, y reciben su denominación por el área geográfica en la que se aislaron por primera vez, por el número de cepas aisladas y por el año del aislamiento (p. ej., gripe A/Victoria/361/2011 [H3N2]). Los antígenos HA y NA de los virus de la gripe B y C no reciben designaciones de subtipos, ya que la variación entre los antígenos de estos virus es menor. Sin embargo, los virus de la gripe B se pueden dividir a su vez en estirpes; los virus de la gripe B que circulan actualmente pertenecen a la estirpe B/Yamagata o B/Victoria.

### EPIDEMIOLOGÍA

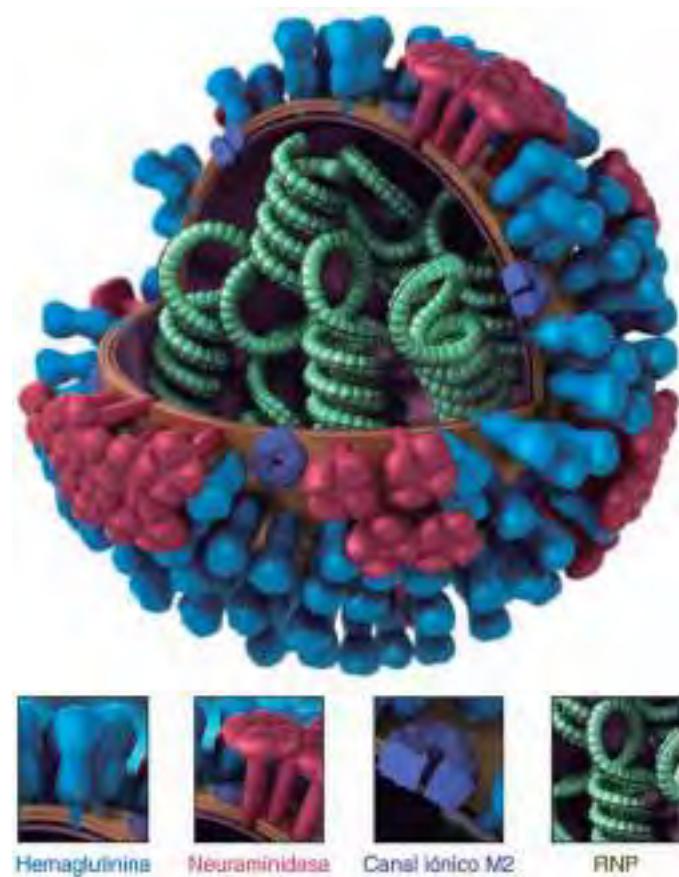
La gripe se transmite normalmente a través de gotitas de las vías respiratorias, aunque también puede transmitirse a través del contacto con las secreciones y con partículas aerosolizadas de pequeño tamaño. El periodo de incubación típico dura entre 1 a 4 días, con una media de 2 días. Los adultos sanos generalmente se consideran potencialmente infecciosos desde un día antes de la aparición de los síntomas hasta 5-7 días después. Los niños con primoinfección de gripe presentan una carga viral mayor y una transmisión del virus más prolongada que los adultos; por tanto, los niños podrían infectar a otros durante un periodo de tiempo más largo. Los brotes de gripe se producen frecuentemente en colegios y en guarderías. Las infecciones nosocomiales por gripe también pueden producirse en los entornos de atención sanitaria, y los brotes en las instalaciones de cuidados de salud de larga estancia y en los hospitales pueden producir una morbilidad significativa.

En Estados Unidos, los virus de gripe estacional pueden detectarse durante todo el año, pero los virus en circulación son más frecuentes en otoño y en invierno. La transmisión dentro de una comunidad es rápida, alcanzando su incidencia máxima a las 2-3 semanas de su introducción.

### Variación antigenica

Los virus de la gripe A y B contienen un genoma que consta de ocho segmentos de ARN monocatenario. Las mutaciones puntuales durante la replicación viral, sobre todo en el gen HA, son responsables de los cambios menores dentro de cada subtipo, dando lugar a cepas gripales nuevas con el mismo tipo de HA. Este fenómeno, denominado **deriva antigenica (drift)**, se da tanto en el virus de la gripe A como en el de la B. La variación en la composición antigenica de las proteínas de superficie del virus de la gripe se produce casi todos los años, lo que confiere una ventaja selectiva a una cepa nueva, condicionando la aparición de epidemias anuales. Por este motivo, la formulación de la vacuna de la gripe se revisa cada año y se actualiza según sea necesario.

De forma menos frecuente pero más drástica, pueden producirse cambios importantes en el subtipo de virus, lo que da lugar a un nuevo subtipo de virus de la gripe A ante el cual la mayoría de las personas tienen poca o ninguna inmunidad. Este proceso se conoce como cambio antigenico, y puede deberse a una reordenación de segmentos génicos virales cuando hay

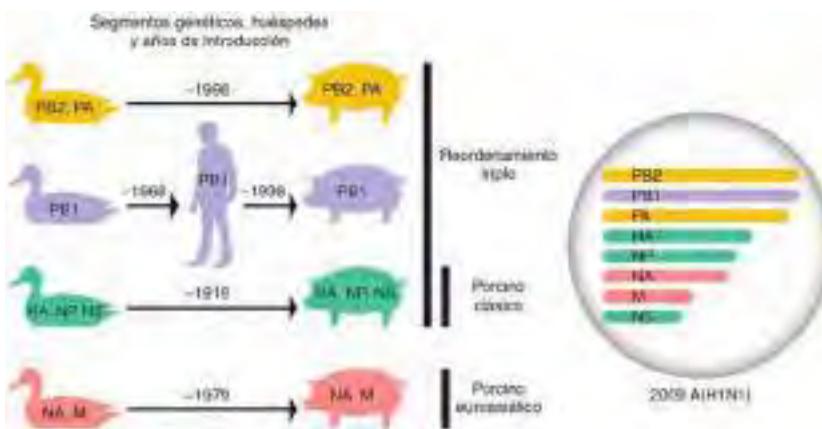


**Fig. 285.1** Representación gráfica del virus de la gripe. La ampliación en la parte inferior de la figura identifica los constituyentes proteicos de superficie: la hemaglutinina, la neuraminidasa, el canal iónico de proteína de matriz (M2) y la ribonucleoproteína (RNP). (De los Centers for Disease Control and Prevention: Public Health Image Library, Imagen n.º 11822. Disponible en: <https://phil.cdc.gov/phil/details.asp>; por cortesía de CDC/Douglas Jordan and Dan Higgins, 2009.)

una infección simultánea por más de una cepa de gripe en un solo huésped, o por adaptación directa de un virus animal a un huésped humano. El cambio antigenico ocurre en el virus de la gripe A, que posee numerosos huéspedes en aves y mamíferos, que actúan como reservorios de las diversas cepas.

Mediante este proceso de **reordenación**, actualmente se conocen 18 proteínas HA y 11 NA potenciales que residen en huéspedes no humanos y que podrían introducirse en ellos, por lo que la protección cruzada inmunitaria contra los virus emergentes podría ser escasa. Una pandemia de gripe A puede aparecer cuando un virus con una HA o una NA nueva accede al interior de una población humana no inmunizada contra él y adquiere la capacidad para transmitirse de forma eficiente y mantenida dentro de dicha población. Se han producido cuatro **pandemias globales** importantes desde 1900: en 1918 causada por el virus de la gripe A (H1N1), en 1957 causada por el virus de la gripe A (H2N2), en 1968 causada por el virus de la gripe A (H3N2) y en 2009 causada por el virus de la gripe A (H1N1) designado como A (H1N1)pdm09. La pandemia más grave de la historia reciente ocurrió en 1918, cuando se estimó que la gripe había matado al menos a 50 millones de personas. Probablemente dicha pandemia se debió al resultado de la adaptación directa de un virus de la gripe aviar a un huésped humano, más que a una reordenación. El virus pandémico de 2009 surgió como consecuencia de un reordenamiento de genes de virus bovino, aviar y humano (fig. 285.2), lo que condujo a la aparición de un virus de la gripe A (H1N1)pdm09 nuevo que se propagó rápidamente desde Norteamérica por todo el mundo y que ha sustituido a los virus H1N1 estacionales que circulaban previamente.

Varios virus de la gripe nuevos, todos ellos originados en animales, han causado brotes de infecciones en seres humanos. El virus de la gripe A aviar (H5N1), una cepa virulenta aviar que se identificó por primera vez en 1997, ha causado más de 800 casos documentados en 16 países, con una tasa de mortalidad mayor del 50%. Otro virus aviar nuevo, el virus A (H7N9), ha provocado más 1.300 casos documentados y también parece muy virulento.



**Fig. 285.2** Orígenes de huésped y de estirpe de los segmentos genéticos del virus de la gripe A (H1N1) de 2009. HA, hemaglutinina; M, gen de la matriz; NA, neuraminidasa; NP, proteína nuclear; NS, gen no estructural; PA, polimerasa ácida; PB1, polimerasa básica 1; PB2, polimerasa básica 2. El color de cada segmento genético en el interior del círculo indica el huésped. (De Garten RJ, Davis CT, Russell CA, et al: Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A/H1N1] influenza viruses circulating in humans, *Science* 325(5937):197-201, 2009.)

**Tabla 285.1** Subtipos de nuevos virus de la gripe A y síndromes clínicos de infecciones en humanos

	VIRUS LPAI	VIRUS HPAI	VIRUS VARIANTES*
Conjuntivitis	H7N2, H7N3, H7N7, H10N7	H7N3, H7N7	H1N1v, H3N2v
Enfermedad del tracto respiratorio superior	H6N1, H7N2, H7N3, H7N9, H9N2, H10N7	H5N1, H5N6, H7N7	H1N1v, H1N2v, H3N2v
Enfermedad del tracto respiratorio inferior, neumonía	H7N2, H7N9, H9N2, H10N8	H5N1, H5N6, H7N7, H7N9	H1N1v, H3N2v
Insuficiencia respiratoria, síndrome de dificultad respiratoria aguda	H7N9, H10N8	H5N1, H5N6, H7N7, H7N9	H1N1v, H3N2v
Fallo multiorgánico	H7N9, H10N8	H5N1, H5N6, H7N7, H7N9	—
Encefalopatía o encefalitis	H7N9	H5N1	—
Resultados mortales†	H7N9, H9N2, H10N8	H5N1, H5N6, H7N7, H7N9	H1N1v, H3N2v

\*Virus variantes de origen porcino.

†Elevada mortalidad en casos comunicados: aproximadamente 40% para LPAI H7N9, aproximadamente 50% para HPAI H5N1 y aproximadamente 70% para HPAI H5N6. HPAI, gripe aviar de elevada patogenicidad; LPAI, gripe aviar de baja patogenicidad.

De Uyeki TM, Katz JM, Jernigan DB: Novel influenza A viruses and pandemic threats, *Lancet* 389:2172-2174, 2017.

Este virus ocasionó su primer brote de infección en seres humanos en China durante la primavera de 2009, produciendo epidemias anuales en los años siguientes en China. Durante las primeras cuatro epidemias anuales, la infección presentó una mortalidad de aproximadamente un 40% de los casos documentados.

Asimismo, nuevas variantes de virus de la gripe A han producido infección en humanos (tabla 285.1). Entre ellos está el virus H3N2v, que causó 372 infecciones humanas confirmadas en Estados Unidos desde 2011 a 2016 y que se transmitieron principalmente a través del contacto con cerdos en las ferias agrícolas. Los virus de la gripe que circulan normalmente en el ganado porcino se designan como virus variantes («vv») cuando se detectan en el hombre, y H3N2v y otros virus variantes, como H1N1v y H1N2v, han infectado a humanos de forma esporádica. A diferencia del virus de la gripe A (H5N1) y del A (H7N9), los virus variantes ocasionan, por lo general, síntomas leves, y se han detectado sobre todo en niños. Sin embargo, ninguno de estos virus muestra una transmisión eficiente y mantenida entre los seres humanos.

### Gripe estacional

Se calcula que entre 11.000-45.000 niños menores de 18 años ingresan anualmente en Estados Unidos como consecuencia de complicaciones asociadas a la gripe estacional, con aproximadamente 6.000-26.000 hospitalizaciones en niños menores de 5 años. Desde 2004, la cifra de casos mortales pediátricos asociados a la gripe ha oscilado desde 37 a 171 durante las épocas de gripe estacional (358 durante la pandemia de 2009 por el H1N1). La gripe afecta de un modo desproporcionado a los niños con determinadas enfermedades crónicas, como trastornos pulmonares, cardíacos, neurológicos y neuromusculares subyacentes. Los niños muy pequeños, y en especial los menores de 2 años, y los niños con enfermedades crónicas tienen más probabilidades de desarrollar complicaciones graves asociadas al cuadro gripe, como neumonía viral y bacteriana, ingreso hospitalario, insuficiencia respiratoria y muerte. Sin embargo, si bien los niños con enfermedades de

base tienen más riesgo de desarrollar complicaciones, muchos niños sanos son ingresados con gripe y casi la mitad de los fallecimientos pediátricos asociados a la gripe son niños sin una enfermedad de base conocida.

La gripe también causa una importante morbilidad en centros ambulatorios. Se estima que provoca entre 600.000 y 2.500.000 visitas médicas ambulatorias cada año en los niños menores de 5 años, y se ha identificado en el 10-25% de las visitas de pacientes ambulatorios entre todos los niños con síntomas respiratorios durante la temporada de gripe. La gripe puede también estar infradiagnosticada. Muchos de los que solicitan una asistencia médica por gripe no han sido sometidos a pruebas de laboratorio y no han sido diagnosticados de dicho cuadro. Cada año circulan simultáneamente tres o cuatro tipos o subtipos de virus gripales, como los virus de la gripe A (H3N2), gripe A (H1N1) y gripe B. En cualquier estación suele predominar el subtipo 1, pero es difícil predecir qué virus será el predominante. Así pues, la vacuna antigripal varía cada año y contiene tres o cuatro antígenos que representan los subtipos esperables.

### PATOGENIA

Los virus de la gripe infectan el epitelio del aparato respiratorio, sobre todo las células epiteliales cilíndricas ciliadas, usando la HA para unirse a los residuos de ácido sialico. Después de que el virus entre en las células, se replica, habitualmente en las 4-6 horas siguientes, y las nuevas partículas virales son ensambladas y liberadas para infectar a las células vecinas. La replicación se mantiene durante 10-14 días con la primoinfección. El virus de la gripe ocasiona una infección lítica del epitelio respiratorio con pérdida de la función ciliar, disminución de la producción de moco y descamación de la capa epitelial. Estos cambios permiten la invasión bacteriana secundaria, bien directamente a través del epitelio o, en el caso del oído medio, mediante la obstrucción del drenaje normal por la trompa de Eustaquio.

Los mecanismos concretos implicados en la finalización de la primoinfección y la protección contra la reinfección son complejos. Parece que la inducción de citocinas que inhiben la replicación viral, como el interferón

y el factor de necrosis tumoral, así como otras defensas del huésped, como las respuestas inmunitarias celulares y las defensas de anticuerpos locales y humorales, tiene un cometido concreto. Y que los anticuerpos de inmunoglobulina A secretores producidos por la mucosa respiratoria constituyen una respuesta eficaz e inmediata durante la infección gripe. Los valores de anticuerpos séricos que inhiben la actividad de la HA suelen detectarse a las 2 semanas de la infección. Estos anticuerpos también se generan con las vacunas, y los títulos altos de inhibición de HA guardan relación con la protección.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La gripe suele iniciarse de forma brusca, con predominio de síntomas sistémicos como fiebre, mialgias, escalofríos, cefalea, malestar general y anorexia. Al comienzo del cuadro también suele aparecer coriza, faringitis y tos seca, pero de forma menos notoria que los síntomas sistémicos. Las manifestaciones respiratorias pueden consistir en trastornos de las vías respiratorias altas, como laringotraqueítis, que pueden progresar hacia las vías bajas, como bronquiolitis o neumonía. El virus de la gripe provoca generalmente manifestaciones sistémicas, como fiebre alta, mialgias, malestar general y cefalea, con más frecuencia que otros virus respiratorios. Algunas manifestaciones clínicas menos frecuentes pueden ser parotiditis y exantema.

Los niños también pueden manifestar dolor abdominal, vómitos y diarrea; en algunos estudios parece que la diarrea se asociaba más con el virus de la gripe A (H1N1) pdm09 que con el virus de la gripe A (H3N2) o con el virus de la gripe B. La gripe es una enfermedad menos característica en los lactantes y los niños pequeños. Los lactantes o los niños pequeños infectados pueden tener fiebre alta y presentar un aspecto tóxico, que obliga a realizar un estudio diagnóstico completo. La duración típica de la enfermedad febril es de 2-4 días. La tos puede perdurar más y suelen observarse signos de disfunción de las vías respiratorias pequeñas semanas más tarde. Dada la gran capacidad de transmisión del virus, otros miembros de la familia o contactos íntimos de la persona infectada suelen experimentar síntomas parecidos.

## COMPLICACIONES

La otitis media y la neumonía son complicaciones frecuentes de la gripe en los niños pequeños. Hasta en el 25% de los casos de gripe documentada desarrollan otitis media aguda. La neumonía que acompaña a la gripe puede ser un proceso viral primario o una infección bacteriana secundaria (como *Staphylococcus aureus*) facilitada por el daño del epitelio respiratorio. La gripe puede producir miosis aguda o rabdomiólisis, caracterizadas por debilidad

y dolor muscular, sobre todo de los músculos de la pantorrilla, y mioglobinuria. Otras complicaciones extrapulmonares son la insuficiencia renal aguda, la miocarditis y la sepsis. Pueden aparecer complicaciones del sistema nervioso central, como encefalitis, mielitis y síndrome de Guillain-Barré, más frecuentes en los niños que en los adultos. El síndrome de Reye, aunque prácticamente ha desaparecido en Estados Unidos, puede ser secundario al uso de salicilatos durante la infección por el virus de la gripe (v. cap. 388). La coinfección bacteriana podría también exacerbar las complicaciones respiratorias de la gripe y provocar una sepsis, una bacteriemia, síndrome del shock tóxico y otras manifestaciones. La gripe es particularmente grave en algunos niños, en concreto en aquellos con una enfermedad cardiopulmonar de base, como valvulopatías adquiridas o congénitas, miocardiopatía, displasia broncopulmonar, asma, fibrosis quística y trastornos neurológicos. Las mujeres adolescentes y las embarazadas corren un riesgo especial de desarrollar gripe. Los niños que reciben quimioterapia antineoplásica o los que presentan inmunodeficiencia también presentan un mayor riesgo de complicaciones y pueden transmitir el virus durante períodos más largos que los niños inmunocompetentes.

## DATOS DE LABORATORIO

Las anomalías analíticas clínicas asociadas a la gripe son inespecíficas. Las radiografías de tórax pueden mostrar datos de atelectasias o infiltrados.

## DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de la gripe depende de aspectos epidemiológicos, clínicos y analíticos. En el contexto de una epidemia, el diagnóstico clínico de la gripe en un niño con fiebre, malestar general y síntomas respiratorios puede establecerse basándose en los criterios clínicos; sin embargo, la presentación clínica a menudo es indistinguible de la infección por otros virus respiratorios, como el virus respiratorio sincitrial, el virus parainfluenza, el metapneumovirus humano, el adenovirus o incluso los rinovirus. No se exige confirmar la infección del virus de la gripe mediante pruebas diagnósticas para adoptar decisiones sobre la prescripción de medicación antiviral, y cuanto antes se sospeche o se diagnostique la gripe, antes podrá instaurarse el tratamiento antiviral con la consiguiente disminución de una prescripción inadecuada de antibióticos.

Existen varias pruebas diagnósticas para confirmar la gripe en el laboratorio (tabla 285.2). Aunque a veces se emplean pruebas diagnósticas rápidas de la gripe por su facilidad de uso y rapidez de los resultados, es posible que la sensibilidad no sea la óptima para detectar la infección

**Tabla 285.2** Pruebas para la detección del virus de la gripe

MÉTODO	MUESTRAS ACEPTABLES	DURACIÓN DE LA PRUEBA	COMENTARIOS
Pruebas diagnósticas de gripe rápidas (detección antigenica)	Torunda, aspiración o lavado nasofaríngeo; torunda, aspirado o lavado nasal; o torunda de garganta	<15 min	Cambio rápido; sensibilidad subóptima
Análisis molecular rápido (amplificación de ácidos nucleicos)	Torunda nasofaríngea o nasal	15-30 min	Cambio rápido; sensibilidad elevada
Inmunofluorescencia, tinción de anticuerpos directa (DFA) o indirecta (IFA)	Torunda o lavado nasofaríngeo, lavado bronquial, aspirado nasal o endotraqueal	1-4 h	Cambio relativamente rápido; se necesita un laboratorio con experiencia
RT-PCR (única y múltiple; en tiempo real y basada en ARN) y otros análisis moleculares (amplificación de ácidos nucleicos)	Torunda nasofaríngea, torunda de garganta, lavados nasofaríngeos o bronquiales, aspirados nasales o endotraqueales, esputo	Varía por análisis (generalmente 1-8 h)	Sensibilidad excelente, cambio relativamente rápido en comparación con los métodos tradicionales
Cultivo celular rápido (viales en cáscara, mezclas celulares, producción de virus vivos)	Torunda nasofaríngea, torunda de garganta, lavados nasofaríngeos o bronquiales, aspirados nasales o endotraqueales, esputo	1-3 días	Las cepas del cultivo aportan información importante sobre las cepas y sobre la monitorización de la resistencia antiviral
Cultivo de células de tejido viral (convencional, producción de virus vivos)	Torunda nasofaríngea, torunda de garganta, lavados nasofaríngeos o bronquiales, aspirados nasales o endotraqueales, esputo	3-10 días	No se recomiendan para el diagnóstico sistemático de los pacientes
Pruebas serológicas (detección de anticuerpos)	Muestras de suero agudo y convaleciente emparejadas (con el tiempo adecuado)	N/A (no se realizan durante la infección aguda)	No se recomiendan para el diagnóstico sistemático de los pacientes, útil en investigación

N/A, no aplicable; NP, nucleoproteína; RT-PCR, reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa.

Modificada de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC): *Influenza virus testing methods*. Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/table-testing-methods.htm> en Information for Health Professionals (<https://www.cdc.gov/flu/professionals/index.htm>); y de 2018 IDSA Clinical Practice Guidelines.

**Tabla 285.3**

Niños y adolescentes con riesgo mayor de complicaciones de la gripe para los que se recomienda el tratamiento antiviral\*

Niños menores de 2 años <sup>†</sup>
Personas con enfermedades crónicas pulmonares (como asma), cardiovasculares (excepto la hipertensión aislada), renales, hepáticas, hematológicas (como la drepanocitosis), trastornos metabólicos (como la diabetes mellitus) o neurológicos o del desarrollo neurológico (como trastornos del encéfalo, médula espinal, nervios periféricos, y musculares, como parálisis cerebral, epilepsia [trastornos comiciales], ictus, discapacidad intelectual, retrasos del desarrollo moderados a graves, distrofia muscular o lesión medular)
Personas con inmunodepresión, incluyendo la causada por medicación o por infección por el VIH
Adolescentes embarazadas o en el puerperio (en las 2 semanas siguientes al parto)
Personas menores de 19 años con tratamiento prolongado con ácido acetilsalicílico o fármacos que contienen salicilato
Indios americanos y oriundos de Alaska
Personas con obesidad extrema (índice de masa corporal $\geq 40$ )
Residentes en instituciones asistenciales para crónicos
Pacientes hospitalizados con riesgo elevado de complicaciones por gripe

Adaptado para la temporada de gripe 2018-2019.

\*El tratamiento antiviral se recomienda en los niños de alto riesgo cuando la gripe se sospecha o se confirma; también se recomiendan los antivirales en los niños hospitalizados o con una enfermedad grave o progresiva.

<sup>†</sup>Aunque los niños menores de 5 años son considerados de alto riesgo para complicaciones de la gripe, el riesgo máximo se da en los menores de 2 años, con las tasas de hospitalización y de mortalidad más altas entre los lactantes menores de 6 meses.

Adaptada de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC): *Influenza antiviral medications: summary for clinicians*. Disponible en <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>. Para los detalles actuales deben consultarse las recomendaciones actualizadas anualmente en <https://www.cdc.gov/flu/professionals/index.htm>.

por el virus de la gripe, sobre todo en el caso de los virus más novedosos. Las sensibilidades de las pruebas diagnósticas rápidas suelen rondar el 50-70%, comparado con el cultivo viral o la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR). Las especificidades son mayores, cercanas al 95-100%. Por tanto, los resultados falsos negativos son más frecuentes que los falsos positivos, particularmente cuando la prevalencia de gripe es elevada (p. ej., durante el pico máximo de gripe en la comunidad). La interpretación de los resultados negativos debería tener en cuenta las características clínicas y el riesgo de complicaciones del paciente. Ante la sospecha clínica de gripe en un paciente con riesgo alto de complicaciones (tabla 285.3), debe administrarse tratamiento empírico precoz, con independencia del resultado negativo de la prueba diagnóstica rápida, y puede llevarse a cabo otro tipo de prueba (p. ej., RT-PCR o pruebas de anticuerpos fluorescentes directos) para confirmarla.

## TRATAMIENTO

Los fármacos antivirales son un complemento importante para la vacuna contra la gripe. Hay tres antivirales aprobados para el tratamiento de la gripe en los niños. Los inhibidores de la neuramidasa (INA), el oseltamivir oral y el zanamivir inhalado pueden usarse para el tratamiento de niños desde el nacimiento y a los 7 años, respectivamente (tabla 285.4). En diciembre de 2012, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso de oseltamivir en lactantes desde las 2 semanas de vida, y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), la American Academy of Pediatrics y la Infectious Diseases Society of America recomiendan su uso en los lactantes de cualquier edad. Un tercer INA, el peramivir, administrado como infusión intravenosa, está aprobado en personas de 2 años o mayores.

La segunda clase de fármacos está representada por un nuevo antiviral contra la gripe llamado baloxavir marboxil, que fue aprobado por la FDA en octubre de 2018. El baloxavir es activo contra los virus de la gripe A y B, pero tiene un mecanismo de acción diferente al de los inhibidores de la neuramidasa. El baloxavir es un inhibidor de la endonucleasa dependiente de la cápsula que interfiere con la transcripción del ARN viral y bloquea la replicación del virus. Está aprobado para el tratamiento de la gripe aguda no complicada en personas mayores de 12 años.

La tercera clase de fármacos, los adamantanos, abarcan la amantadina oral y la rimantadina oral, eficaces solamente contra los virus de la gripe A. Las mutaciones genéticas han conferido una resistencia generalizada a los

adamantanos entre los virus de la gripe A, incluyendo los virus de la gripe estacionales y muchos virus de la gripe aviar H5N1 y H7N9; *por tanto, esta clase de antivirales no está actualmente recomendada*.

Cuando se instauran pronto en el transcurso de una gripe no complicada, los antivirales pueden disminuir la duración de los síntomas y la probabilidad de complicaciones. En los pacientes hospitalizados, los estudios de observación sugieren que el tratamiento precoz reduce la gravedad y la mortalidad de la enfermedad. Aunque la mayoría de los datos sobre los beneficios potenciales hacen referencia a los adultos, en unos pocos estudios se respalda el uso de antivirales en los niños. Se ha informado de que el tratamiento antiviral dentro de los 2 días siguientes a la aparición de la enfermedad reduce su duración, el riesgo de otitis media y la probabilidad de hospitalización en los niños. El beneficio clínico es máximo cuando el fármaco se administra al principio, especialmente en las primeras 48 horas desde el inicio de la enfermedad.

Los CDC recomiendan instaurar el tratamiento lo antes posible en: 1) los pacientes hospitalizados, 2) los que presentan una enfermedad complicada o progresiva y 3) aquellos con riesgo de desarrollar complicaciones gripeales (v. tabla 285.3). Las decisiones sobre la instauración del tratamiento antiviral no deberían depender de la confirmación de laboratorio de la gripe. Aunque lo deseable es un tratamiento precoz, el tratamiento incluso pasadas 48 horas desde el inicio de la enfermedad puede ser beneficioso y se recomienda para estas tres categorías de pacientes.

El tratamiento indicado para la gripe no complicada es una dosis de un oseltamivir oral o un zanamivir inhalado dos veces al día durante 5 días; el peramivir intravenoso y el baloxavir oral se administran como una sola dosis. Actualmente se recomienda el oseltamivir por vía oral o entérica para los pacientes hospitalizados y aquellos con una enfermedad grave o con complicaciones. No se ha llegado a la certeza sobre cuál es la duración óptima ni cuál debe ser la dosis en la gripe grave o complicada, y podrían considerarse ciclos de tratamiento más prolongados (p. ej., 10 días de tratamiento).

La evolución clínica, basada en la gravedad de la enfermedad, la edad del paciente, sus enfermedades de base, la probabilidad de la gripe y el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas debe tenerse en consideración al adoptar las decisiones de instaurar tratamiento antiviral en pacientes ambulatorios con riesgo alto de complicaciones. También podría valorarse el tratamiento antiviral en cualquier paciente sintomático, previamente sano y sin riesgo pero con un cuadro gripeal confirmado o sospechoso en función del estudio clínico, si el tratamiento puede iniciarse en las primeras 48 horas de la enfermedad.

Es posible que algunos virus de la gripe se vuelvan resistentes durante el tratamiento antiviral; esto se ha notificado con mayor frecuencia en el caso de la resistencia al oseltamivir en los virus de la gripe A (H1N1). Tras el tratamiento con baloxavir, se ha observado en ensayos clínicos la aparición de virus con marcadores moleculares asociados a una menor susceptibilidad al baloxavir. La resistencia antiviral y la susceptibilidad reducida también pueden aparecer ocasionalmente de forma espontánea sin que se conozca la exposición a los fármacos antivirales. Es importante revisar las recomendaciones anuales y las actualizaciones publicadas por los CDC antes de recetar medicamentos antivirales para la gripe (ver <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/index.htm>).

## MEDIDAS SINTOMÁTICAS

Dos componentes importantes del tratamiento de la gripe son una ingesta hídrica adecuada y el reposo. Las sobreinfecciones bacterianas son relativamente frecuentes y deben tratarse convenientemente con antibioterapia. Deben sospecharse ante la recrudescencia de la fiebre, una fiebre prolongada o deterioro del estado clínico. En la gripe no complicada, los pacientes deberían empezar a sentirse mejor al cabo de 48-72 horas del inicio de los síntomas.

## PRONÓSTICO

El pronóstico de la recuperación de una gripe no complicada suele ser excelente, aunque la recuperación completa de la actividad normal y la desaparición de la tos puede tardar semanas en lugar de días. La fatiga también puede persistir varias semanas. Sin embargo, la gripe grave puede asociarse a hospitalización y muerte, incluso en niños previamente sanos.

## PREVENCIÓN

La vacuna de la gripe es el mejor modo de prevenir la enfermedad. En estudios realizados en niños completamente vacunados, la vacuna de la gripe mostraba una eficacia del 40-60% para reducir el riesgo de enfermedad gripeal confirmada por laboratorio. La eficacia de la vacuna puede variar de un año a otro y entre grupos de edad y de riesgo diferentes. Las recomendaciones para la administración de la vacuna antigripal se han ampliado a medida que se

Tabla 285.4

Posología y calendario recomendados de las medicaciones antivirales para el tratamiento y la quimioprofilaxis de la gripe en niños para la temporada de gripe de 2018-2019: Estados Unidos

FÁRMACO	DOSIS DE TRATAMIENTO**	DOSIS DE QUIMIOPROFILAXIS**
<b>OSELTAMIVIR ORAL*</b>		
Adultos	75 mg dos veces al día	75 mg una vez al día
Niños ≥12 meses		
Peso corporal		
≤15 kg	30 mg dos veces al día	30 mg una vez al día
>15-23 kg	45 mg dos veces al día	45 mg una vez al día
>23-40 kg	60 mg dos veces al día	60 mg una vez al día
>40 kg	75 mg dos veces al día	75 mg una vez al día
Lactantes de 0-11 meses <sup>†</sup>	3 mg/kg por dosis una vez al día	3 mg/kg por dosis una vez al día
Lactantes a término de 0-8 meses <sup>†</sup>	3 mg/kg por dosis dos veces al día	3 mg/kg por dosis una vez al día para lactantes de 3-8 meses; no recomendado para lactantes <3 meses a menos que la situación sea considerada crítica debido a los limitados datos de seguridad y eficacia en este grupo de edad
Lactantes pretérmino	Ver detalles en la nota del pie de la tabla <sup>‡</sup>	No recomendado
<b>ZANAMIVIR INHALADO<sup>§</sup></b>		
Adultos	10 mg (dos inhalaciones de 5 mg) dos veces al día	10 mg (dos inhalaciones de 5 mg) una vez al día
Niños (≥7 años para tratamiento; ≥5 años para quimioprofilaxis)	10 mg (dos inhalaciones de 5 mg) dos veces al día	10 mg (dos inhalaciones de 5 mg) una vez al día
<b>PERAMIVIR INTRAVENOSO</b>		
Adultos	Infusión intravenosa de 600 mg una vez administrada durante 15-30 min	No recomendado
Niños (2-12 años)	Una dosis de 12 mg/kg, hasta un máximo de 600 mg, mediante infusión intravenosa durante 15-30 min	No recomendado
Niños (13-17 años)	Una dosis de 600 mg administrada por infusión intravenosa durante 15-30 min	No recomendado
<b>BALOXAVIR ORAL<sup>  </sup></b>		
Adultos		
40 a <80 kg	Una dosis de 40 mg	No recomendado
>80 kg	Una dosis de 80 mg	No recomendado
Niños		
2-11 años	No recomendado	No recomendado
12-17 años, 40 a <80 kg	Una dosis de 40 mg	No recomendado
12-17 años, >80 kg	Una dosis de 80 mg	No recomendado

\*El oseltamivir se administra por vía oral sin tener en cuenta las comidas, aunque la administración con las comidas puede mejorar la tolerancia gastrointestinal. El oseltamivir está disponible como Tamiflu o como una formulación genérica en forma de cápsulas y como polvo para suspensión oral que se reconstituye para proporcionar una concentración final de 6 mg/ml.

<sup>†</sup>Aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para niños de tan solo 2 semanas de edad. Dados los datos farmacocinéticos preliminares y los limitados datos de seguridad, el oseltamivir puede ser utilizado para tratar la gripe tanto en lactantes nacidos a término como prematuros desde el nacimiento, ya que es probable que los beneficios del tratamiento superen los posibles riesgos. La dosis aprobada por los CDC y la FDA es de 3 mg/kg por dosis dos veces al día para niños de 9 a 11 meses; la American Academy of Pediatrics (AAP) recomienda 3,5 mg/kg por dosis dos veces al día. La dosis de 3 mg/kg proporciona unos niveles de oseltamivir en niños similar a la que se logra con la dosis aprobada de 75 mg por vía oral dos veces al día para adultos, como se muestra en dos estudios de la farmacocinética del oseltamivir en niños. La AAP recomienda una dosis de tratamiento con oseltamivir de 3,5 mg/kg por vía oral dos veces al día para los lactantes de 9 a 11 meses, sobre la base de datos que indicaban que se necesitaba una dosis mayor de 3,5 mg/kg para lograr los niveles deseados definidos por el protocolo para esta cohorte, como se definió en el estudio CASG 114. Se desconoce si esta dosis mayor mejorará la eficacia o prevendrá el desarrollo de resistencia antiviral. Sin embargo, no existen pruebas de que la dosis de 3,5 mg/kg sea perjudicial o provoque más eventos adversos a los lactantes de este grupo de edad.

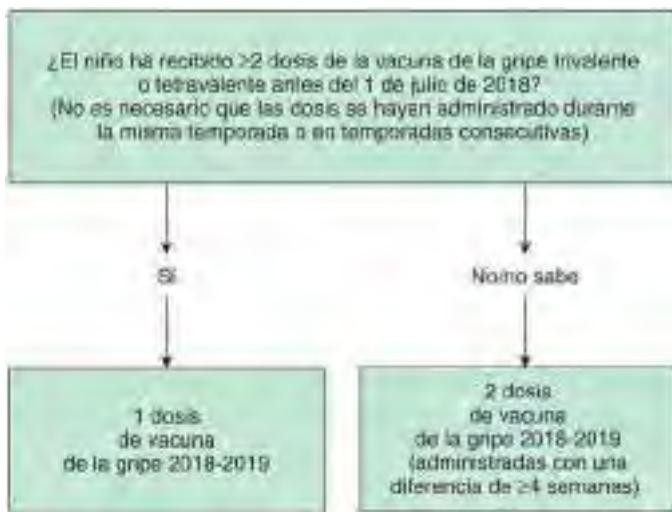
<sup>‡</sup>Dosisificación de oseltamivir para lactantes prematuros. La recomendación de dosificación basada en el peso para los lactantes prematuros es menor que para los lactantes a término. Los lactantes prematuros pueden tener una menor eliminación de oseltamivir debido a una función renal inmadura, y las dosis recomendadas para los lactantes a término pueden provocar altas concentraciones del medicamento en este grupo de edad. Los datos limitados del National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group proporcionan la base para la dosificación de los lactantes prematuros utilizando su edad posmenstrual (edad gestacional más edad cronológica): 1,0 mg/kg por dosis vía oral dos veces al día para aquellos de menos de 38 semanas de edad posmenstrual; 1,5 mg/kg por dosis vía oral dos veces al día para aquellos de 38-40 semanas de edad posmenstrual; y 3,0 mg/kg por dosis vía oral dos veces al día para aquellos de más de 40 semanas de edad posmenstrual. Para los niños extremadamente prematuros (de menos de 28 semanas), se debe consultar a un especialista de enfermedades infecciosas pediátricas.

<sup>§</sup>El zanamivir se administra por inhalación utilizando un dispositivo Diskhaler patentado que se distribuye junto con el medicamento. El zanamivir es un polvo seco, no un aerosol, y no debe ser administrado mediante el uso de nebulizadores, ventiladores u otros dispositivos que se utilizan habitualmente para administrar medicamentos en soluciones aerosolizadas. El zanamivir no se recomienda para personas con enfermedades respiratorias crónicas, como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que aumentan el riesgo de broncoespasmo.

<sup>||</sup>La duración del tratamiento antiviral para la gripe no complicada es de 5 días para el oseltamivir oral o el zanamivir inhalado, y una dosis única para el peramivir intravenoso o el baloxavir oral. La quimioprofilaxis postexposición recomendada con oseltamivir o zanamivir en un ambiente sin brotes es de 7 días después de la última exposición conocida.

<sup>||</sup>El baloxavir marboxil oral está aprobado por la FDA para el tratamiento de la gripe aguda sin complicaciones en los primeros 2 días desde el inicio de la enfermedad en personas mayores de 12 años. La seguridad y eficacia del baloxavir para el tratamiento de la gripe se han establecido en pacientes pediátricos de 12 años en adelante que pesen al menos 40 kg. No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes de menos de 12 años o que pesen menos de 40 kg. El estudio de la eficacia del baloxavir se basa en ensayos clínicos en pacientes ambulatorios de 12 a 64 años; las personas con afecciones médicas subyacentes y los adultos de más de 65 años no se incluyeron en los ensayos clínicos iniciales publicados (Hayden F, et al; Clin Infect Dis 2018). No hay datos disponibles para el tratamiento con baloxavir de pacientes hospitalizados con gripe.

Adaptada de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC): *Influenza antiviral medications: summary for clinicians*. Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>. Para detalles actuales, consulte las recomendaciones actualizadas anualmente en <https://www.cdc.gov/flu/professionals/index.htm>; 2018 IDSA Clinical Practice Guidelines; y de Kimberlin DW, Acosta EP, Prichard MN, et al: National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Oseltamivir pharmacokinetics, dosing, and resistance among children aged <2 yr with influenza, J Infect Dis 207(5):709-720, 2013. Para detalles actuales, consulte las recomendaciones actualizadas anualmente en <https://www.cdc.gov/flu/professionals/index.htm>.



**Fig. 285.3** Algoritmo de dosificación de la vacuna antigripal para niños de 6 meses a 8 años (Advisory Committee on Immunization Practices, Estados Unidos, estación de la gripe 2018-2019). (De Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Walter EB, Fry AM, Jernigan DB: Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the advisory committee on immunization practices—United States, 2018-19 Influenza Season, MMWR Recomm Rep 67 [No. RR-3]:1-20, 2018.)

ha ido apreciando el impacto de la gripe en determinados grupos, como las mujeres embarazadas y los lactantes de corta edad. El Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) de Estados Unidos recomienda desde 2008-2009 que todos los niños de 6 meses a 18 años sean vacunados de la gripe, a menos que muestren alguna contraindicación para recibir la vacuna. Desde la temporada 2010-2011 se recomienda la vacunación anual contra la gripe para todas las personas mayores de 6 meses, con raras excepciones. En 2012, el Departamento de Salud de Reino Unido amplió sus programas de vacunación antigripal sin cargos para incluir a todos los niños de 2 a 17 años. Con el fin de proteger a los lactantes menores de 6 meses que son demasiado jóvenes para recibir la vacuna, los contactos familiares y los cuidadores de los niños son grupos para los que se deben hacer esfuerzos adicionales de vacunación. La quimioprofilaxis con fármacos antivirales es una medida de prevención secundaria y no reemplaza a la vacunación.

### Vacunas

Hay dos categorías principales de vacunas antigripales estacionales para los niños, la vacuna antigripal inactivada (IIV) y la vacuna antigripal con virus vivos atenuados (LAIV). La IIV, denominada antiguamente vacuna inactivada trivalente, se administra por vía intramuscular, y contiene componentes virales desactivados. La LAIV debilitaba al virus de la gripe y se administra en pulverización intranasal. Ni la IIV ni la LAIV pueden producir gripe. Aunque en 2014-2015, el ACIP y los CDC recomendaron usar la vacuna LAIV en pulverización nasal para los niños sanos de 2-8 años, esta recomendación preferencial fue eliminada en la temporada 2015-2016, y para las temporadas de 2016-2017 y 2017-2018, el ACIP y los CDC recomendaron de forma provisional que no se usase la LAIV. Esta decisión se basó en las preocupaciones sobre la baja efectividad contra la gripe A (H1N1)pdm09 en Estados Unidos que se observaron durante las temporadas 2013-2014 y 2015-2016. Después de la revisión de datos adicionales, los CDC y el ACIP recomendaron nuevamente la LAIV que contiene un virus de vacuna actualizado similar al de la gripe A (H1N1)pdm09 como una opción para la vacunación en la temporada 2018-2019. Para la temporada 2018-2019, el ACIP y los CDC recomendaron de forma provisional la utilización de la LAIV4.

Deben seguirse unas instrucciones de vacunación especiales para los niños de 6 meses a 8 años: los niños en este grupo de edad que no han recibido previamente un total de dos o más dosis previas de la vacuna trivalente o cuadrivalente requieren dos dosis (administrada con una separación mínima de 4 semanas) de la vacuna contra la gripe de la temporada actual para optimizar la respuesta inmunitaria (fig. 285.3). Las vacunas antigripales tienen un perfil de seguridad excelente, y los efectos adversos más frecuentes son dolencias, enrojecimiento, dolor a la palpación o tumefacción en el lugar de la inyección, y congestión nasal tras la pulverización nasal.

Cada año, a finales del verano y principios del otoño, comienzan a distribuirse las vacunas antigripales. La formulación refleja las cepas de los virus de la gripe que se prevé que circulen en la estación gripal siguiente. Desde la

temporada 2013-2014, las IIV estaban disponibles en formulaciones trivalentes y tetravalentes. La vacuna trivalente (IIV3) contiene dos cepas de la gripe A y una cepa de la gripe B; la vacuna tetravalente (IIV4) contiene una segunda cepa de la gripe B de un linaje antigenicamente diferente. Aparte de la IIV y la LAIV, desde la temporada 2013-2014 empezó a comercializarse una tercera categoría de vacunas, la vacuna antigripal de hemaglutinina recombinante, en una formulación trivalente, pero no está aprobada para niños.

Lo mejor es que la vacunación se administre antes de que circule el virus en la comunidad, para que los anticuerpos tengan tiempo de alcanzar niveles protectores. Los profesionales sanitarios deben ofrecer la vacunación a finales de octubre, si es posible. La ACIP publica normas de vacunación cada año cuando se formulan y se comercializan las vacunas. Estas normas reciben una gran difusión, pero inicialmente aparecen en el *Morbidity and Mortality Weekly Report* de los CDC (<https://www.cdc.gov/flu/index.htm>).

### Quimioprofilaxis

No se recomienda la utilización sistemática de medicación antiviral como quimioprofilaxis. Entre las indicaciones para el uso de quimioprofilaxis para prevenir la gripe tras la exposición a una persona contagiosa están: 1) las personas no vacunadas con riesgo alto de complicaciones gripeales, 2) las personas en las que están contraindicadas las vacunas o en las que se prevé una eficacia baja y 3) los residentes/pacientes de instituciones asistenciales durante los brotes gripeales institucionales. Para la quimioprofilaxis de la gripe pueden usarse el oseltamivir oral o el zanamivir inhalado; el peramivir y el baloxavir no se recomiendan para la quimioprofilaxis por falta de datos, y los adamantanos no se recomiendan actualmente, dada la resistencia generalizada a ellos. En la tabla 285.4 se muestran las recomendaciones de dosificación y de duración del tratamiento y quimioprofilaxis para la temporada 2018-2019, pero deben consultarse cada temporada las recomendaciones actualizadas de la ACIP y los CDC (<https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/index.htm>).

En general, si la quimioprofilaxis puede instaurarse en las 48 horas siguientes a la exposición, se recomienda administrar quimioprofilaxis tras la exposición a personas con riesgo alto de complicaciones gripeales (v. tabla 285.3), durante 7 días después de la exposición más reciente conocida. Una alternativa a la quimioprofilaxis para algunas personas después de una exposición sospechosa consiste en una monitorización estrecha y la instauración precoz del tratamiento antiviral si comienzan a desarrollar síntomas. Para controlar los brotes de gripe en las personas de alto riesgo que viven en instituciones asistenciales para pacientes crónicos, se recomienda la quimioprofilaxis antiviral, con independencia de su estado vacunal, así como para el personal asistencial no vacunado. Los CDC y la Infectious Diseases Society of America recomiendan la quimioprofilaxis antiviral durante un mínimo de 2 semanas y hasta 1 semana después del último caso conocido identificado, lo que sea más largo.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Capítulo 286

### Virus parainfluenza\*

Holly M. Biggs y Angela J.P. Campbell

Los virus parainfluenza humanos (VPIH) habitualmente producen enfermedad respiratoria en los lactantes y los niños, y son una causa importante de infección de las vías respiratorias bajas en personas inmunodeprimidas. Estos virus provocan enfermedad en las vías respiratorias altas y bajas particularmente asociados con el **croup** (laringotraqueítis o laringotraqueobronquitis), la **bronquiolitis** y la **neumonía**.

### ETIOLOGÍA

Los VPIH son miembros de la familia Paramyxoviridae. Cuatro VPIH causan enfermedad en seres humanos. Se denominan tipos 1-4 y poseen diversas manifestaciones de infección. El tipo 4 se divide en dos subtipos antigenéticos,

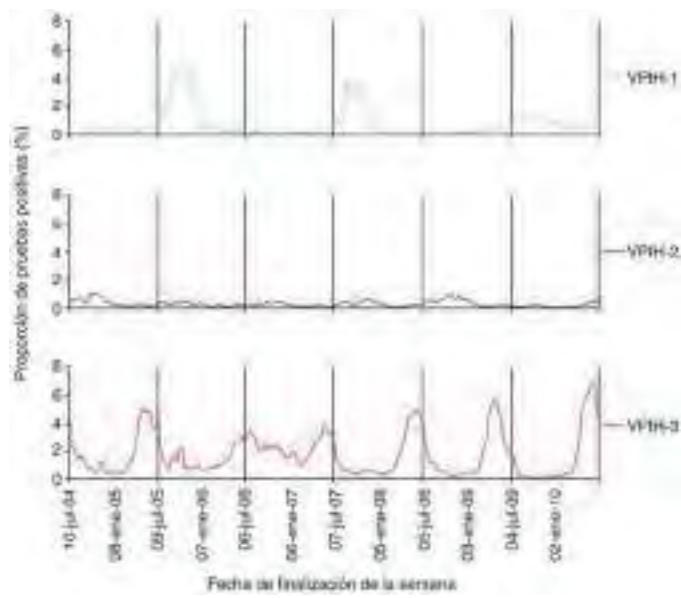
\*Exención de responsabilidad: los resultados y conclusiones de este documento son los de sus autoras y no representan necesariamente la posición oficial de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades.

4a y 4b. Todos los VPIH tienen un genoma de ARN no segmentado, monocatenario, con una envoltura lipídica derivada de la membrana celular de huésped por gemación. El grupo antigenético principal son las glucoproteínas de superficie hemaglutinina-neuramidasa (HN) y fusión (F).

## EPIDEMIOLOGÍA

A los 5 años, la mayoría de los niños ha experimentado primooinfección por VPIH de los tipos 1, 2 y 3. Las infecciones por el VPIH-3 se producen antes, calculándose que la mitad de los lactantes están infectados al primer año de vida y alrededor del 90% hacia los 5 años. Los VPIH-1 y VPIH-2 son más comunes después de la lactancia, infectando aproximadamente al 75% a los 5 años. Aunque el VPIH-4 no se detecta con tanta frecuencia, cerca de la mitad de los niños presentan anticuerpos a los 5 años. En Estados Unidos y en climas templados, el VPIH-1 muestra epidemias bianuales, en otoño normalmente, alternando años (fig. 286.1). Se han descrito brotes anuales del VPIH-2 en otoño, pero de forma menos frecuente que el VPIH-1 o el VPIH-3. El VPIH-3 puede ser endémico durante todo el año, con picos a finales de la primavera. En años con menos actividad del VPIH-1, la temporada del VPIH-3 puede extenderse o tener un segundo pico en el otoño (fig. 286.1). La epidemiología del VPIH-4 está menos definida, dado que es difícil de obtener en cultivo tisular y a menudo ha sido excluido en los primeros estudios epidemiológicos; pero un estudio reciente sugiere que puede circular a lo largo del año y alcanzar su máximo en el otoño de los años alternos. Las tendencias nacionales del VPIH se calculan a partir de los datos de los resultados de las pruebas de laboratorio semanales que se comunican de forma voluntaria, y están disponibles en el sitio web de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades del Sistema Nacional de Vigilancia de Virus Respiratorios y Entéricos (<https://www.cdc.gov/surveillance/nrevs>).

Los VPIH se propagan principalmente a través de las vías respiratorias por inhalación de gotitas respiratorias grandes o contacto con secreciones nasofaríngeas infectadas. Los VPIH se caracterizan por causar brotes de enfermedad respiratoria en salas de hospital, clínicas, servicios neonatales y otros centros institucionales. El periodo de incubación desde la exposición hasta la aparición de los síntomas puede ir de 2 a 6 días. Los niños suelen excretar virus desde la orofaringe durante 2-3 semanas, pero la excreción puede prolongarse, especialmente en los niños inmunodeprimidos, y persistir durante meses. La primooinfección no confiere inmunidad permanente y las reinfecciones son comunes a lo largo de la vida, siendo generalmente leves y autolimitadas, pero pueden producir enfermedad grave de las vías respiratorias bajas, particularmente en niños con el sistema inmunitario comprometido.



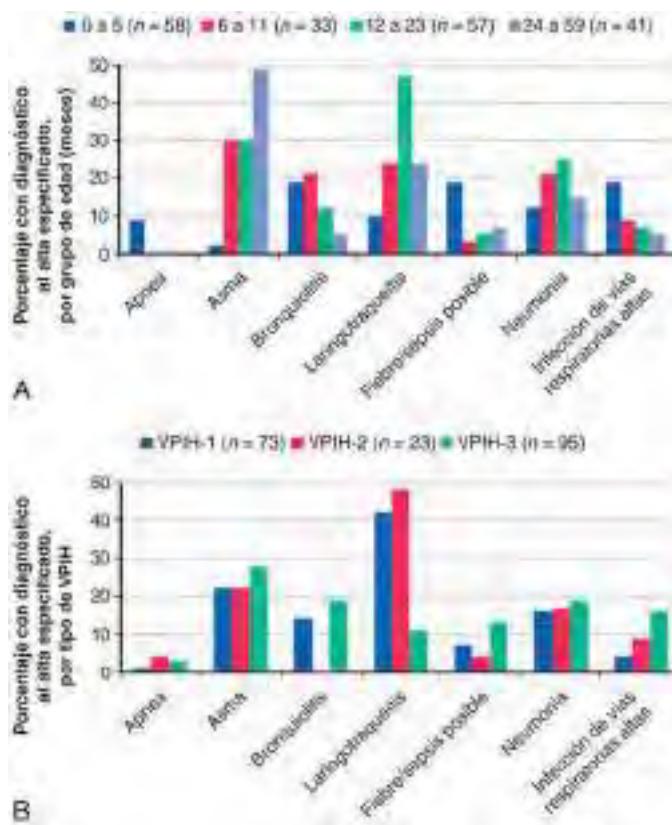
**Fig. 286.1** Porcentaje de pruebas de antígeno positivas para los virus parainfluenza humanos 1-3 en un promedio de 3 semanas desde julio de 2004 hasta junio de 2010 notificado al Sistema Nacional de Vigilancia de Virus Respiratorios y Entéricos. (Datos de Abedi GR, Prill MM, Langley GE, et al: Estimates of parainfluenza virus-associated hospitalizations and cost among children aged less than 5 years in the United States, 1998-2010, J Pediatr Infect Dis Soc 5:7-13, 2016, Fig. 1.)

## PATOGENIA

Los VPIH se replican en el epitelio respiratorio. La capacidad para provocar enfermedades en las vías respiratorias grandes está relacionada presumiblemente con su replicación preferencial en laringe, tráquea y bronquios en comparación con otros virus. Algunos VPIH periféricos inducen fusión celular. Durante el proceso de gemación, se pierde la integridad de la membrana celular y el virus puede inducir la apoptosis de la célula huésped. En niños, la enfermedad grave generalmente coincide con el momento de máxima liberación viral. Sin embargo, la gravedad de la enfermedad probablemente guarde relación con la respuesta inmunitaria del huésped frente a la infección, y con el efecto citopático directo del virus. Los niveles de anticuerpos de inmunoglobulina A específicos del virus y los anticuerpos séricos contra las glucoproteínas de superficie HN y F son capaces de neutralizar el VPIH, y es probable que ambos contribuyan a la inmunidad del huésped. La citotoxicidad celular también es importante para controlar y eliminar la infección por el VPIH.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La forma más común de enfermedad producida por el VPIH consiste en una combinación de fiebre o febrícula, rinitis, tos, faringitis y ronquera y con vómitos o diarrea asociados. Raramente, la infección por VPIH se ha asociado con parotiditis. El VPIH también se ha asociado con una variedad de manifestaciones cutáneas, incluyendo exantemas maculopapulares virales típicos, eritema multiforme y acrodermatitis papular o síndrome de Gianotti-Crosti (v. cap. 676.12). Aunque normalmente es leve, puede presentarse una enfermedad por VPIH más grave en las hospitalizaciones con diagnósticos comunes de bronquiolitis, fiebre/posible sepsis y apnea entre los niños más pequeños, laringotraqueítis, neumonía y asma entre los niños más mayores (fig. 286.2). Los VPIH son responsables del 50% de las hospitalizaciones por laringotraqueítis y de al menos el 15% de los casos de bronquiolitis y neumonía. El VPIH-1 y, en menor medida, el VPIH-2 causan más casos de laringotraqueítis; el VPIH-3 es más probable que infecte vías respiratorias de pequeño calibre, provocando neumonía, bronquiolitis o bronquitis. El VPIH-4 causa un cuadro patológico similar al del resto de tipos. Cualquier VPIH



**Fig. 286.2** Diagnósticos seleccionados al alta de niños hospitalizados con infección por virus parainfluenza (VPIH), por edad en meses (A) y por el tipo de virus (B). (Datos de Weinberg GA, Hall CB, Iwane MK, et al: Parainfluenza virus infection of young children: estimates of the population-based burden of hospitalization, J Pediatr 154:694-699, 2009, Table II.)

puede producir enfermedades de vías respiratorias bajas, particularmente durante la primoinfección o en pacientes con el sistema inmune comprometido. En niños y adultos con neoplasias hematológicas y en los sometidos a trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas, se ha demostrado repetidamente que la linfopenia es un factor de riesgo independiente para la progresión de la enfermedad en las vías respiratorias altas a las bajas.

## DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de infección por VPIH en niños se basa a menudo en criterios clínicos y epidemiológicos. La laringotraqueítis es un diagnóstico clínico y debe distinguirse de otros posibles diagnósticos, como la aspiración de cuerpo extraño, la epiglotitis, el absceso retrofaríngeo y la estenosis o el hemangioma subglótico. Aunque el «**signo del campanario**» en la radiografía lateral del cuello (estrechamiento progresivo de la región subglótica de la tráquea) es característico de laringotraqueítis, se debe considerar también la posibilidad de epiglotitis aguda, lesión térmica, angioedema y traqueítis bacteriana. La enfermedad de las vías respiratorias inferiores puede ser similar a las enfermedades de otras infecciones víricas; por tanto, el virus debe identificarse específicamente a través de los medios diagnósticos más sensibles en ciertas enfermedades graves, como la neumonía en pacientes inmunodeprimidos.

Análisis sensibles, específicos y rápidos, como los análisis de reacción en cadena de la polimerasa múltiples, se han vuelto más accesibles y aumentan considerablemente la sensibilidad de la detección del VPIH. En los pacientes inmunodeprimidos, estas plataformas sumamente sensibles proporcionan la capacidad crítica para establecer el diagnóstico precoz mediante la detección de una amplia gama de patógenos virales, como los VPIH, permitiendo de este modo la puesta en marcha de medidas preventivas de la infección y su tratamiento potencial. El diagnóstico de laboratorio convencional se realiza mediante el aislamiento del VPIH en cultivo de tejidos, aunque el tiempo hasta la obtención de resultados puede ser de hasta 1 semana o más; este tiempo puede acortarse a 1-3 días mediante un sistema rápido de cultivo viral en viasles de cubierta. En algunos laboratorios se dispone de tinción con inmunofluorescencia directa para la identificación rápida del antígeno del virus en las secreciones respiratorias.

## TRATAMIENTO

No hay ningún tratamiento antiviral concreto aprobado para infecciones por VPIH. Para la laringotraqueítis, dada la posibilidad de un compromiso respiratorio rápido, es fundamental un diagnóstico y tratamiento precoz (v. cap. 412). El aire humidificado no ha demostrado ser eficaz. Los corticoides, como la dexametasona por vía oral o parenteral, y con menor frecuencia la budesonida por vía inhalada, mejoran los síntomas a las 6 horas del tratamiento, disminuyen la necesidad de otros fármacos y acortan la estancia hospitalaria. *En general, dada su seguridad, eficacia y coste-efectividad, una sola dosis de dexametasona (0,6 mg/kg) es el tratamiento de elección como parte del tratamiento de la laringotraqueítis en la consulta o el servicio de urgencias.* Una dosis única de dexametasona intramuscular o de budesonida (2 mg [solución de 2 ml] mediante nebulización) puede ser una alternativa a la dexametasona en los niños con dificultad respiratoria grave o vómitos. Esta dosis puede repetirse, pero no hay guías clínicas ni directrices que comparen tratamiento único y múltiple. Los síntomas moderados a graves que persisten más de unos pocos días deben impulsar el estudio de otras causas de obstrucción de las vías respiratorias.

La evaluación de la gravedad de la laringotraqueítis generalmente incorpora una serie de características clínicas que incluyen la presencia y el grado de retracción de la pared torácica, la presencia de estridor en reposo y la evaluación de la afectación neurológica del niño (p. ej., por agitación, ansiedad, letargo). Para los síntomas obstructivos de las vías respiratorias asociados a laringotraqueítis moderada a grave se recomienda administrar adrenalina nebulizada (solución de adrenalina racémica al 2,25%, 0,05 a 0,1 ml/kg/dosis, dosis máxima de 0,5 ml, diluidos en 3 ml de suero salino fisiológico o L-adrenalina, 0,5 ml/kg/dosis en dilución 1:1.000 en suero salino fisiológico, dosis máxima de 5 ml), que puede proporcionar mejoría sintomática temporal. Los niños deben ser observados al menos 2 horas después de recibir tratamiento con el objeto de confirmar la mejoría. Pueden repetirse los tratamientos en función de la duración de los síntomas. El oxígeno debe administrarse ante hipoxemia, siendo razonable el uso de analgésicos y antipiréticos para el control de la fiebre y del malestar asociados. Se limitará el uso de antibiótico a infecciones bacterianas secundarias documentadas en el oído medio o en vías respiratorias inferiores.

La ribavirina tiene una ligera actividad antiviral ante VPIH *in vitro* y en modelos animales. La ribavirina inhalada debe considerarse para niños con inmunodepresión grave con neumonía por VPIH. Sin embargo, la mayoría de los datos no han mostrado mejores resultados, y faltan

estudios controlados aleatorizados. Algunas instituciones utilizan inmunoglobulina intravenosa para la neumonía por VPIH en niños con neoplasias hematológicas o que han sido sometidos a un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas; el impacto de esta estrategia de tratamiento en los resultados clínicos está también limitado por la falta de estudios controlados. El uso del antiviral en investigación DAS181, un inhibidor de la proteína de fusión sialidasa, ha demostrado su potencial clínico cuando se utiliza para el tratamiento de las afecciones de las vías respiratorias bajas por VPIH en receptores de trasplantes de órganos sólidos y de células progenitoras hematopoyéticas, pero se necesitan más estudios. Otras estrategias potenciales para el desarrollo de fármacos son los inhibidores de la hemaglutinina-neuraminidasa, inhibidores de la transcripción e interferinas sintéticas de ARN viral.

## COMPLICACIONES

La obstrucción de la trompa de Eustaquio puede derivar en una infección bacteriana secundaria del oído medio; y la otitis media aguda aparece en el 30-50% de las infecciones por VPIH. Asimismo, la obstrucción de los senos paranasales puede producir sinusitis. La destrucción celular en las vías respiratorias superiores puede dar lugar a invasión bacteriana secundaria y a traqueítis bacteriana, y un antecedente de infección por VPIH de las vías respiratorias inferiores puede predisponer a neumonía bacteriana. Las complicaciones no respiratorias por VPIH son raras, pero consisten en meningitis aséptica, encefalitis, encefalomielitis diseminada aguda, rabdomiólisis, miocarditis y pericarditis.

## PRONÓSTICO

El pronóstico de recuperación tras la infección por VPIH es excelente en el niño inmunocompetente sin secuelas pulmonares a largo plazo. Las muertes son poco frecuentes, particularmente en niños inmunocomprometidos con infección de las vías respiratorias inferiores.

## PREVENCIÓN

El desarrollo vacunal se centra en la obtención de una vacuna de VPIH-3 vivo atenuado intranasal. Entre los virus candidatos se incluyen un VPIH recombinante (rcp45) derivado del ADN complementario, así como de virus compuestos de VPIH-3 bovino/humano químéricos derivados de ADN complementario; estos candidatos muestran una buena tolerancia y son inmunógenos en lactantes y niños pequeños. También se están investigando modelos que utilizan el virus químérico bovino/humano HPIV-3 además de las proteínas F o ambas, F y G, del virus respiratorio sincitial. Aunque aún no se ha avanzado lo suficiente en este campo, se han diseñado dos vacunas vivas atenuadas del VPIH-1 y del VPIH-2 que han pasado la fase 1 de los ensayos clínicos ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)). La protección aportada por las vacunas será difícil de evaluar, porque es frecuente la reinfección sintomática, y la incidencia de infecciones graves en la población general es baja. No obstante, parece claro que la prevención de la enfermedad respiratoria aguda causada por VPIH, especialmente en lactantes y niños pequeños, resultará económicamente efectiva y clínicamente provechosa.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Capítulo 287

# Virus respiratorio sincitial

James E. Crowe, Jr.

El virus respiratorio sincitial (VRS) es la primera causa de bronquiolitis (v. cap. 418) y neumonía viral en los niños menores de 1 año. Está considerado como el patógeno principal del sistema respiratorio durante la primera infancia.

## ETIOLOGÍA

El VRS es un virus ARN dotado de envoltura y cuyo genoma monocatenario de sentido negativo se replica totalmente en el citoplasma de las células infectadas. Madura por gemación desde la superficie apical de la membrana

celular. Este virus tiene un genoma no segmentado, por lo que no sufre un cambio antigenético mediante reorganización genómica, a diferencia del virus de la gripe. Pertenece a la familia Pneumoviridae, que contiene virus de ARN de gran envoltura y sentido negativo. Este taxón era anteriormente una subfamilia dentro de los Paramyxoviridae, pero fue reclasificado en 2016 como una familia con dos géneros, *Orthopneumovirus* (que incluye el VRS) y *Metapneumovirus* (que incluye el metapneumovirus humano; v. cap. 288). Hay dos subgrupos antigenicos del VRS (subgrupo A y B), cuya diferenciación se basa principalmente en la variación secuencial y antigenica de una de las dos proteínas de superficie: la glucoproteína G responsable de la unión a la membrana celular del huésped. Esta variación antigenica, que está causada por mutaciones puntuales debidas a una falta de fidelidad de la ARN polimerasa viral, puede contribuir a la frecuencia con la que el VRS reinfecta a niños y adultos. Sin embargo, las pruebas de exposición en humanos adultos han demostrado que la misma cepa de VRS puede reinfectar el tracto respiratorio superior de forma repetitiva, lo que sugiere que la inmunidad de la mucosa en ese sitio es incompleta o de corta duración.

El VRS se replica en una amplia variedad de cultivos de líneas celulares en monocapa en el laboratorio. En células HeLa o HEp-2, el virus realiza una fusión célula-célula que produce una citopatología característica denominada *sincitial* (células grandes multinucleadas), de la que deriva su nombre. La identificación de sincitos en los cultivos de diagnóstico de las secreciones respiratorias es útil para identificar el VRS, pero no está claro que la formación de sincitos tenga lugar de forma significativa en el epitelio de la vía aérea de los pacientes.

## EPIDEMIOLOGÍA

El VRS se distribuye por todo el mundo y aparece en epidemias anuales. En climas templados, estas epidemias se producen cada invierno a lo largo de 4-5 meses. Durante el resto del año, las infecciones son esporádicas y mucho menos comunes. En el hemisferio norte, las epidemias suelen tener un pico de incidencia en enero, febrero o marzo, pero también se han descrito a principios de diciembre y en junio. Algunas áreas de Estados Unidos, como Florida, notifican una incidencia moderada durante todo el año. En el hemisferio sur también hay brotes durante los meses invernales. Los brotes de VRS a menudo se superponen con brotes de virus de la gripe y metapneumovirus humano, pero suelen ser más constantes de un año a otro y producen una enfermedad más global, sobre todo en niños menores de 6 meses. En los trópicos, el patrón epidémico es menos claro. Este patrón de brotes anuales generalizados y alta incidencia de la infección durante los primeros 3-4 meses de vida es único entre los virus humanos.

Los anticuerpos séricos maternos IgG anti-VRS adquiridos por vía transplacentaria parecen ofrecer una protección parcial en el neonato si están presentes en alta concentración. La edad de máxima incidencia de enfermedades graves del tracto respiratorio inferior y de hospitalización es de aproximadamente 6 semanas. Las IgG maternas pueden explicar la menor gravedad e incidencia de las infecciones por el VRS durante las primeras 4-6 semanas de vida, excepto en lactantes prematuros, dado que reciben menos inmunoglobulinas maternas. La lactancia materna proporciona cierta protección contra la enfermedad grave en niñas, pero no en niños. El VRS es uno de los virus más contagiosos que afectan al ser humano. La infección es casi universal entre los niños en el segundo año de vida. La tasa de reinfección es del 10-20% en las epidemias a lo largo de la infancia, con una frecuencia algo menor entre los adultos. En situaciones de alta exposición, como guarderías, la tasa de ataque es casi del 100% en lactantes previamente no infectados y del 60-80% para segundas y posteriores infecciones.

La reinfección puede ocurrir tan solo unas semanas después de la recuperación, pero normalmente se produce durante los brotes anuales subsiguientes. La variación antigenica no es necesaria para la reinfección, como se demuestra de forma experimental por el hecho de que un porcentaje de adultos inoculados repetidamente por un mismo virus pueden reinfectarse varias veces. La respuesta inmunitaria de los lactantes es deficiente en calidad, magnitud y duración. La gravedad de la enfermedad durante la reinfección en la infancia suele ser inferior a la de la primoinfección y parece deberse a una inmunidad parcial, a una fisiología más robusta de las vías respiratorias y a la mayor edad.

La infección asintomática por VRS es rara en niños pequeños. La mayoría de los lactantes presentan coriza y faringitis, a menudo con fiebre y con frecuencia otitis media debido al efecto del propio virus en el oído medio o a una sobreinfección bacteriana después de la disfunción de la trompa de Eustaquio. Las vías respiratorias inferiores presentan diversos grados de afectación, con bronquiolitis y bronconeumonía en alrededor de un 30% de los niños. La tasa de hospitalización para la infección por el VRS en recién nacidos sanos suele ser del 0,5-4%, dependiendo de la región, el sexo, el nivel socioeconómico, la exposición al humo de

cigarrillos, la edad gestacional y los antecedentes familiares de atopía. El diagnóstico al ingreso suele ser de bronquiolitis e hipoxia, aunque esta afección a menudo es indistinguible de una neumonía por el VRS en los lactantes y, de hecho, con frecuencia coexisten los dos procesos. Todas las enfermedades de las vías respiratorias inferiores (excepto la laringotraqueítis) tienen su mayor incidencia desde las 6 semanas hasta los 7 meses de edad, y su frecuencia se reduce a partir de entonces. La bronquiolitis es mucho menos común después del primer año. La terminología utilizada para el diagnóstico de sibilancias asociadas a infección vírica en niños pequeños puede resultar confusa, ya que estos cuadros suelen denominarse *infección respiratoria asociada a sibilancias, bronquitis sibilante, exacerbación de vías respiratorias hiperreactivas o ataque de asma*. Debido a que muchos lactantes presentan sibilancias durante la infección por el VRS sin tener *asma* de por vida, es mejor utilizar este término diagnóstico solo más adelante. La neumonía viral aguda es un problema persistente durante la infancia, aunque el VRS pierde relevancia como microorganismo etiológico tras el primer año de vida. El VRS causa el 40-75% de las bronquiolitis hospitalizadas, el 15-40% de las neumonías infantiles y el 6-15% de los casos de laringotraqueítis.

La bronquiolitis y la neumonía debidas a infección por el VRS son más comunes en varones en una proporción de 1,5:1. Otros factores de riesgo con efectos similares en Estados Unidos son tener uno o más hermanos en casa, raza blanca, residencia rural, tabaquismo materno y escolarización materna solo hasta los 12 años. Los factores médicos asociados a un mayor riesgo en recién nacidos son displasia broncopulmonar, cardiopatía congénita, inmunodeficiencia y prematuridad. Sin embargo, la mayoría de los lactantes hospitalizados por infección causada por el VRS no tiene factores de riesgo fácilmente identificables. Por tanto, cualquier estrategia profiláctica aplicada únicamente en personas con factores de riesgo probablemente solo evitaría un 10% de las hospitalizaciones, incluso aunque tuviese un 100% de eficacia en los pacientes de alto riesgo tratados.

El periodo de incubación desde la exposición hasta la aparición de los primeros síntomas es de unos 3-5 días. El virus se excreta en períodos variables, dependiendo probablemente de la gravedad de la enfermedad y del estado inmunológico. La mayoría de los lactantes con enfermedad en las vías respiratorias bajas excreta el virus 1-2 semanas después de la hospitalización. Se ha documentado la excreción viral durante 3 semanas e incluso más tiempo. La propagación de la infección se produce mediante gotas infectadas que, tanto en suspensión como en contacto con las manos u otros materiales, se inoculan en la nasofaringe de una persona susceptible. Es probable que el VRS se introduzca en la mayoría de las familias por niños escolarizados que sufren reinfección. Por lo general, en unos pocos días, el 25-50% de los hermanos mayores y uno o ambos progenitores adquieren una infección del tracto respiratorio superior, pero los lactantes desarrollan una enfermedad más grave, con fiebre, otitis media o afectación de las vías respiratorias bajas.

La infección nosocomial durante las epidemias del VRS es una preocupación destacada. El virus suele propagarse entre los niños a través de las manos de sus cuidadores u otros fómites. Los adultos con reinfección también están implicados en la propagación del virus. Las precauciones de contacto son suficientes para evitar la propagación si su cumplimiento es meticuloso, ya que el virus no se propaga por aerosol de partículas pequeñas a un nivel apreciable, y una distancia de aproximadamente 2 metros es suficiente para evitar la transmisión por aerosol. Sin embargo, el cumplimiento de las medidas de aislamiento por parte de los cuidadores a menudo no es completo.

## PATOGENIA

La bronquiolitis se produce por obstrucción y colapso de las vías respiratorias de pequeño calibre durante la inspiración. Los lactantes son especialmente propensos a desarrollar obstrucción de las vías respiratorias de pequeño calibre debido al reducido tamaño de sus bronquiolos normales; la resistencia de las vías respiratorias es proporcional a 1/radio<sup>4</sup>. Apenas se han realizado estudios anatomo-patológicos de la enfermedad por el VRS en las vías respiratorias bajas de personas por lo demás sanas. Es probable que el estrechamiento de las vías respiratorias se deba a la necrosis del epitelio bronquiolar inducida por el virus, la hipersecreción de moco y la infiltración por células redondas y el edema de la submucosa circundante. Estas modificaciones causan una obstrucción bronquiolar por moco con la consiguiente hiperinsuflación o colapso del tejido pulmonar distal. En la neumonía intersticial, la infiltración es más generalizada y el desprendimiento epitelial se puede extender a los bronquios y alvéolos. En pacientes mayores, la hiperreactividad del músculo liso puede contribuir al estrechamiento de la vía respiratoria, pero las vías respiratorias de lactantes de corta edad no suelen tener un alto grado de hiperreactividad reversible de su musculatura lisa durante la infección por el VRS.

Varios hechos sugieren que diversos elementos de la respuesta del huésped pueden causar inflamación y contribuir a la lesión tisular. La respuesta inmunitaria que se precisa para eliminar las células infectadas por el virus (linfocitos T citotóxicos en su mayoría) supone una espada de doble filo, ya que reduce la carga viral a expensas de la muerte de la célula huésped, proceso en el que se libera un gran número de factores solubles, como citocinas, quimiocinas y leucotrienos, y las modificaciones de esta respuesta pueden predisponer a algunas personas a una enfermedad más grave. También hay evidencias de que varios factores genéticos pueden predisponer a formas de bronquiolitis más graves.

Los niños que recibieron una vacuna del VRS inactivada mediante formol por vía parenteral en la década de 1960 tuvieron una bronquiolitis más grave y más frecuente tras la exposición al tipo salvaje del VRS que los controles homólogos de la misma edad. Varios niños murieron durante la infección por el VRS adquirida de forma natural tras la vacunación con FI-RSV. Esta complicación ha frenado los progresos en la investigación de la vacuna contra el VRS, debido a nuestras lagunas en la comprensión del mecanismo y a las reticencias a probar nuevas vacunas experimentales que podrían inducir el mismo tipo de respuesta.

Algunos estudios han identificado la presencia de VRS y ARN viral de metapneumovirus humano en las secreciones de las vías respiratorias en un porcentaje elevado de lactantes que requieren cuidados intensivos y ventilación mecánica. Puede que la **coinfección** se asocie a una enfermedad más grave; los resultados positivos del análisis mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) deben interpretarse con cuidado, porque esta positividad puede persistir durante períodos prolongados tras la infección, incluso cuando el virus ya no es detectable.

No está claro con qué frecuencia la sobreinfección bacteriana desempeña un papel patogénico en la enfermedad de las vías respiratorias bajas por el VRS. Es probable que la bronquiolitis por el VRS en lactantes sea una enfermedad exclusivamente viral, aunque hay evidencia de que la neumonía bacteriana puede desencadenarse por una infección respiratoria viral, incluido el VRS. Un estudio clínico a gran escala sobre la vacuna antineumocócica demostró que la vacunación infantil redujo la incidencia de neumonía viral en alrededor del 30%, lo que sugiere que, en la actualidad, la interacción entre virus y bacterias no se comprende del todo.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Por lo general, el primer signo de infección por el VRS en lactantes es la riorrea. La tos puede aparecer al mismo tiempo, pero es más frecuente tras un intervalo de 1-3 días, momento en el que también puede haber estornudos y febrícula. Poco después de la tos, los niños con bronquiolitis presentan sibilancias audibles. Si la enfermedad es leve, los síntomas quizás no progresen más allá de esta fase. La auscultación suele revelar crepitantes difusos inspiratorios finos y sibilancias espiratorias. La riorrea suele persistir durante toda la enfermedad, con fiebre intermitente. Las radiografías de tórax a menudo son normales en esta fase.

Si la enfermedad progresiona, la tos y las sibilancias aumentan y aparece disnea, con incremento de la frecuencia respiratoria, retracciones intercostales y subcostales, hiperexpansión del tórax, inquietud y cianosis periférica. La cianosis central, la taquipnea con más de 70 respiraciones por minuto, la apatía y las crisis de apnea son signos de enfermedad grave y potencialmente mortal. En esta fase, el tórax puede mostrar una hiperexpansión significativa, con una auscultación casi silente por el poco intercambio de aire.

Las radiografías de tórax de los lactantes hospitalizados con bronquiolitis por el VRS son normales en alrededor del 30% de los casos; en el 70% se aprecia hiperexpansión torácica, engrosamiento peribronquial e infiltrados intersticiales. La consolidación segmentaria o lobular es infrecuente, al igual que el derrame pleural.

En algunos lactantes, el curso de la enfermedad puede parecerse al de la neumonía, con un pródromo de riorrea y tos, seguidas de disnea, dificultad para alimentarse y apatía. Aunque el diagnóstico clínico es de neumonía, a menudo existen sibilancias intermitentes, y la radiografía de tórax puede mostrar atrapamiento de aire.

La fiebre es un signo inconsistente en la infección por el VRS. En los lactantes de escasa edad, sobre todo en los prematuros, la respiración periódica y los episodios de apnea han sido signos por desgracia comunes, incluso en los casos de bronquiolitis relativamente leve. La apnea no se debe necesariamente a agotamiento respiratorio, sino que más bien parece ser consecuencia de alteraciones del control central de la respiración.

Estas infecciones en huéspedes con inmunodepresión profunda pueden ser graves a cualquier edad. La mortalidad relacionada con neumonía por el VRS en las primeras semanas después de un trasplante de células madre hematopoyéticas o de órganos sólidos es elevada tanto en niños como en

adultos. La infección por el VRS no parece grave en los pacientes VIH positivos con un control razonable de su enfermedad de base, aunque pueden excretar el virus por secreciones respiratorias durante períodos prolongados.

## DIAGNÓSTICO

La bronquiolitis es un diagnóstico clínico. La implicación del VRS se puede sospechar con un grado de certeza variable en función de la estación del año y de la presencia del virus en la comunidad. Otras características epidemiológicas útiles son la presencia de resfriado en contactos mayores del domicilio y la edad del niño, puesto que además del VRS, los únicos virus respiratorios que afectan a los lactantes con frecuencia durante los primeros meses de vida son el metapneumovirus humano, el virus de la gripe, el virus parainfluenza de tipo 3, los rinovirus, los enterovirus y los coronavirus.

Las pruebas de laboratorio habituales tienen poca utilidad diagnóstica en la mayoría de los casos de bronquiolitis o neumonía por el VRS. El recuento de leucocitos es normal o alto, y la fórmula puede ser normal o mostrar un predominio de neutrófilos o de células mononucleares. La hipoxemia medida con pulsioximetría o gasometría arterial es frecuente y tiende a ser más marcada que la que se esperaría según los datos clínicos. Un valor normal o elevado de CO<sub>2</sub> en un paciente con frecuencia respiratoria muy aumentada debe considerarse un signo de insuficiencia respiratoria.

El mayor dilema diagnóstico es diferenciar la infección viral de la infección bacteriana o por clamidias. Cuando la bronquiolitis no se acompaña de infiltrados en la radiografía de tórax, la probabilidad de participación bacteriana es baja. En los lactantes de 1-4 meses, la neumonitis intersticial puede estar causada por *Chlamydia trachomatis* (v. cap. 253). En la neumonía por *C. trachomatis* puede haber antecedentes de conjuntivitis, y el comienzo suele ser subagudo. La tos y los crepitantes inspiratorios son prominentes, pero no las sibilancias. No suele haber fiebre.

La consolidación lobular sin otros signos, o con derrame pleural, se considera de origen bacteriano mientras no se demuestre lo contrario. Los demás signos sugestivos de neumonía bacteriana son: neutrofilia, neutropenia en presencia de enfermedad grave, ileo u otros signos abdominales, fiebre y shock circulatorio. En estos casos debería iniciarse la administración de antibióticos.

El diagnóstico definitivo de infección por el VRS se basa en la detección de virus vivo en las secreciones respiratorias mediante cultivo celular. Sin embargo, las pruebas de diagnóstico molecular están disponibles en mayor medida actualmente. La presencia de ARN viral (detectado por una prueba de diagnóstico molecular usando reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa [RT-PCR]) o de antígenos virales (detectados por una prueba de diagnóstico rápida, normalmente una prueba de inmunotransferencia en membrana con detección de proteínas virales mediante anticuerpos) es muy sugestiva en el contexto clínico adecuado. La prueba de antígeno es menos sensible que el cultivo del virus y el análisis de RT-PCR es más sensible. Las muestras óptimas son el moco aspirado o el líquido de lavado nasofaríngeo de la cavidad nasal posterior del niño. También se considera aceptable un frotis nasofaríngeo o faríngeo, aunque es menos preferible. El aspirado traqueal es innecesario, pero también puede analizarse el líquido de lavado del tubo endotraqueal de pacientes intubados. La muestra se debe colocar en hielo, transportar directamente al laboratorio y procesar de inmediato para cultivo, detección de antígeno o para análisis mediante PCR. El VRS es termolábil, de modo que se degrada en poco tiempo, a menos que se congele a una temperatura baja, como de -80 °C, en los congeladores usados en los laboratorios de experimentación.

## TRATAMIENTO

En los casos de bronquiolitis no complicada, el tratamiento es sintomático. Muchos lactantes muestran deshidratación ligera o moderada, por lo que los líquidos se deben administrar con cuidado, en cantidades algo mayores que las necesarias para el mantenimiento. A menudo es útil la alimentación intravenosa o con sonda, cuando la taquipnea dificulta la succión. El oxígeno humidificado y la aspiración de secreciones suelen estar indicados para los lactantes hospitalizados con hipoxia. El tratamiento con cánulas nasales de alto flujo se utiliza para la dificultad respiratoria, que es sobre todo útil para el mantenimiento de la presión. La presión positiva nasal continua en las vías respiratorias se usa en la unidad de cuidados intensivos para los lactantes que tienen un aumento del trabajo respiratorio y la ventilación mecánica se emplea para la insuficiencia respiratoria. El heliox (helio mezclado con oxígeno) puede mejorar la ventilación en los lactantes que tienen dificultad respiratoria grave pero que no requieren grandes cantidades de oxígeno.

Los expertos no coinciden en la utilidad del suero salino en aerosol o del suero salino hipertónico, la adrenalina o los  $\beta_2$ -agonistas en la bronquiolitis por el VRS. La mayoría de los pacientes no muestra una mejoría duradera con un tratamiento prolongado, que se asocia a una frecuencia relativamente alta de efectos secundarios. El uso de corticoides no está indicado, excepto en niños mayores con un diagnóstico establecido de asma; su uso se asocia a la excreción viral prolongada y carece de beneficio clínico comprobado. Las directrices para la práctica clínica de la bronquiolitis de la American Academy of Pediatrics de 2014 recomiendan limitaciones en el uso de agentes  $\alpha$  y  $\beta$ -adrenérgicos y de corticoides.

En casi todos los casos de bronquiolitis, los antibióticos no son útiles, y su uso inadecuado contribuye al incremento de las resistencias bacterianas. La neumonía intersticial en lactantes de 1-4 meses puede deberse a *C. trachomatis*; en esos casos puede estar indicado el tratamiento con macrólidos.

La ribavirina es un antiviral que se administra mediante tienda de oxígeno, mascarilla facial o tubo endotraqueal usando el generador de aerosol de partículas pequeñas durante la mayor parte del día un total de 3-5 días. Los primeros ensayos clínicos con pocos pacientes sugirieron un efecto beneficioso modesto sobre la evolución de la neumonía por el VRS, con cierta reducción del periodo de ventilación mecánica y del ingreso hospitalario. Los estudios posteriores no han documentado un efecto beneficioso claro de la ribavirina. En la mayoría de centros médicos no se utiliza actualmente ribavirina para el tratamiento sistemático de la infección por el VRS. El anticuerpo monoclonal palivizumab está autorizado para la profilaxis de lactantes de alto riesgo durante la época del VRS y previene la mitad de los ingresos hospitalarios esperables en dicha población. En ensayos clínicos a pequeña escala en los que se ha utilizado el anticuerpo como tratamiento durante casos de infección establecida no se han demostrado beneficios hasta la fecha. La siguiente generación de anticuerpos monoclonales para el VRS, que son más potentes y duraderos, se encuentra en ensayos clínicos.

## PRONÓSTICO

La mortalidad de los lactantes hospitalizados con infección por el VRS de vías respiratorias inferiores es baja en los países desarrollados. Casi todos los fallecimientos se dan en lactantes prematuros o pequeños o en los que tienen enfermedades neuromusculares, respiratorias, cardiovasculares o inmunológicas. Sin embargo, se estima que en las zonas más pobres de todo el mundo fallecen cada año más de 160.000 niños debido al VRS. Asimismo, miles de ancianos mueren todos los años en Estados Unidos debido a una infección por el VRS.

Existen sibilancias recidivantes en el 30-50% de los niños con bronquiolitis grave por el VRS en la lactancia, y muchos niños mayores que son diagnosticados de asma tienen una historia de bronquiolitis grave en la infancia. La probabilidad de recidiva de las sibilancias aumenta en presencia de predisposición alérgica (p. ej., eczema, fiebre del heno o antecedentes familiares de asma). En los pacientes mayores de 1 año con bronquiolitis sintomática, aumenta la probabilidad de que, aunque el episodio esté inducido por virus, sea el primer evento de múltiples episodios de sibilancias que después se diagnosticarán como asma o hiperreactividad de las vías respiratorias. El asma es difícil de diagnosticar en los primeros años de vida. No está claro en ese momento si la enfermedad grave con sibilancias por el VRS a edades tempranas causa algunos casos de asma o si las personas susceptibles de sufrir asma presentan sus primeros síntomas al provocarlos la infección por el VRS durante la lactancia. Los resultados de un estudio de seguimiento a largo plazo de lactantes que recibieron palivizumab sugerían que la prevención de la infección grave por el VRS podría disminuir la incidencia de hiperreactividad de las vías respiratorias a una edad posterior.

## PREVENCIÓN

Las principales medidas preventivas hospitalarias se destinan a bloquear la diseminación nosocomial. Durante la estación del VRS, los lactantes de alto riesgo deben separarse de todos los que presenten síntomas respiratorios. Hay que emplear batas y guantes, y lavarse las manos con cuidado (aislamiento de contacto) al atender a todos los lactantes con infección por el VRS sospechada o confirmada. Es esencial un alto nivel de cumplimiento de las normas de aislamiento de contacto. Las pruebas virales de laboratorio son adecuadas para el diagnóstico en la enfermedad aguda, pero no están diseñadas para detectar niveles virales bajos. Por tanto, se deben respetar las medidas de aislamiento de contacto para la mayoría de los pacientes ingresados por enfermedad aguda, durante toda la hospitalización. Las pruebas antigenicas rápidas no deben utilizarse para determinar si un paciente requiere o no aislamiento, porque pueden existir bajas concentraciones de virus en las secreciones respiratorias que son infecciosas para los seres hu-

manos, pero por debajo del límite inferior de detección de dichas pruebas. Lo ideal es que los pacientes con infecciones por el VRS o metapneumovirus sean ingresados por separado, dado que la coinfección con ambos virus puede asociarse a una enfermedad más grave.

## Inmunoprofilaxis pasiva

La administración de palivizumab (15 mg/kg i.m. una vez al mes), un anticuerpo monoclonal neutralizante murino humanizado contra el VRS, se recomienda para proteger a niños con riesgo alto contra las complicaciones graves de la enfermedad por el VRS. La inmunoprofilaxis reduce la frecuencia y los días totales de hospitalización por estas infecciones en lactantes de alto riesgo al menos en el 50%. El palivizumab se administra mensualmente desde el comienzo hasta el final de la estación del VRS. La profilaxis con palivizumab puede considerarse en los lactantes y niños siguientes:

Lactantes nacidos antes de las 29 semanas de gestación en el primer año de vida.

Lactantes nacidos antes de las 32 semanas de gestación, con enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad (necesidad de una FIO<sub>2</sub> mayor del 21% durante 28 días o más después del parto), en el primer año de vida.

Lactantes menores de 1 año con cardiopatía congénita con inestabilidad hemodinámica significativa después de un trasplante cardíaco (niños menores de 2 años).

Niños de 24 meses de edad o menos con procesos inmunosupresores intensos durante la estación del VRS.

Lactantes en el primer año de vida con anomalías congénitas de las vías respiratorias o una enfermedad neuromuscular que comprometa la eliminación de las secreciones respiratorias.

Se recomienda la administración durante el segundo año de vida a los niños que necesitan 28 días o más de oxigenoterapia después del nacimiento y que reciben un tratamiento continuado para una enfermedad pulmonar crónica (oxígeno, corticoides, diuréticos).

Las recomendaciones para la instauración y la finalización de la profilaxis reflejan las descripciones vigentes de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades sobre la estacionalidad del VRS en distintas localizaciones geográficas de Estados Unidos. La instauración en las diferentes áreas de Estados Unidos puede recomendarse para diferentes meses debido a la variación en el inicio de la temporada entre regiones, con recomendaciones especiales para Alaska y Florida. Con independencia del mes en el que se administre la primera dosis, se recalca la recomendación de un número máximo de cinco dosis para cualquier localización geográfica para lactantes de alto riesgo. Las categorías de lactantes con mayor riesgo de padecer enfermedad grave incluyen a aquellos con una cardiopatía congénita que tenga una repercusión hemodinámica significativa, enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad, o que hayan nacido antes de la semana 32 y 0 días de gestación, anomalías pulmonares anatómicas congénitas o trastornos neuromusculares y estado inmunológico comprometido; los lactantes con síndrome de Down, fibrosis quística o nativos de Alaska tienen un mayor riesgo, pero la inmunización pasiva no está indicada a menos que presente otra condición de alto riesgo. Se recomienda una segunda temporada de profilaxis con palivizumab solo para los recién nacidos prematuros de menos de 32 semanas y 0 días de gestación que hayan requerido por lo menos 28 días de oxígeno después del nacimiento y que continúen necesitando oxígeno suplementario, tratamiento con corticoides sistémicos de forma crónica o tratamiento diurético dentro de los 6 meses del inicio de la segunda temporada del VSR.

## Vacuna

En la actualidad no existen vacunas autorizadas contra el VRS. La dificultad para el desarrollo de vacunas vivas consiste en producir cepas vacunales atenuadas que infecten a los lactantes en la nasofaringe tras su inoculación tópica sin producir síntomas inaceptables y que permanezcan estables genéticamente durante la excreción, proporcionando protección contra una enfermedad grave en caso de reinfección. Los candidatos más prometedores de virus vivos atenuados se han diseñado en el laboratorio a partir de cepas previamente pasadas por frío del VRS según una estrategia similar a la realizada con las cepas vacunales de los poliovirus y la gripe. Están probándose en ensayos clínicos diversas vacunas experimentales sin replicación. Y también nuevas vacunas en ensayos de inmunización materna. El propósito de dichos estudios es demostrar si, reforzando los valores séricos de anticuerpos neutralizadores del VRS en la madre, puede potenciarse la inmunidad en los recién nacidos después de la transferencia transplacentaria de dichos niveles reforzados de anticuerpos maternos al lactante.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Capítulo 288

**Metapneumovirus humano**

James E. Crowe, Jr.

**ETIOLOGÍA**

El metapneumovirus humano (MPVH) es un virus respiratorio que se está convirtiendo en una de las causas más frecuentes de enfermedad grave de las vías respiratorias bajas en niños de todo el mundo.

El MPVH es un virus con envoltura, dotado de un genoma de ARN monocatenario no segmentado de sentido negativo de la familia Pneumoviridae, que comprende virus grandes de ARN de sentido negativo con envoltura. Este taxón fue anteriormente una subfamilia dentro de Paramyxoviridae, pero fue reclasificado en 2016 como familia con dos géneros, *Metapneumovirus* (que incluye el MPVH) y *Orthopneumovirus* (que incluye el virus respiratorio sincítial [VRS]; v. cap. 287). El MPVH y los pneumovirus aviarios (PVA) están muy relacionados y se dividen en el género distinto *Metapneumovirus*, porque el orden de los genes en el genoma no segmentado está ligeramente alterado y porque los PVA/MPVH carecen de los genes de dos proteínas no estructurales (NS1 y NS2) que se codifican en el extremo 3' de los genomas del VRS. Se piensa que estas proteínas contrarrestan los interferones de tipo I del huésped. La ausencia de NS1/NS2 en los metapneumovirus (en comparación con los VRS) puede contribuir a la menor patogenicidad del MPVH en comparación con las cepas salvajes del VRS.

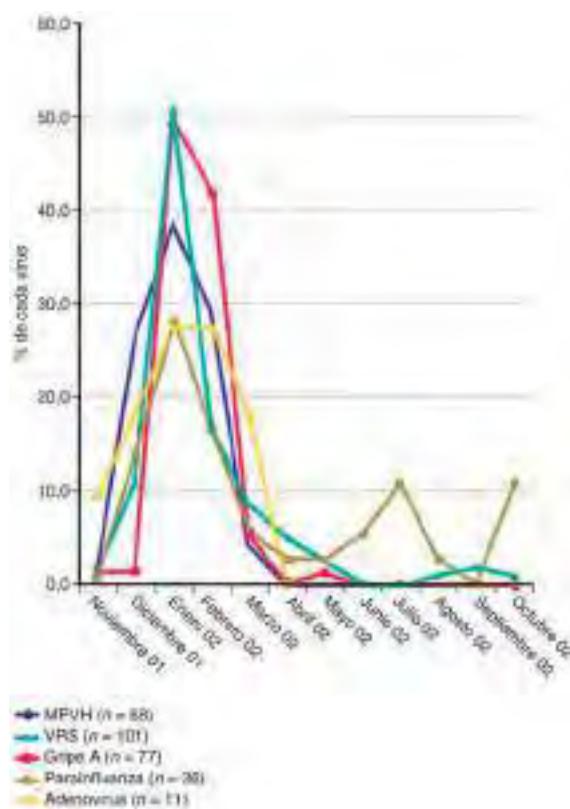
El genoma del MPVH codifica nueve proteínas en el orden 3'-N-P-M-F-M2 (orf1 y 2)-SH-G-L-5'. El genoma también contiene una secuencia líder 3' no codificante, una secuencia a remolque 5' y regiones intergénicas, lo que concuerda con la organización de la mayoría de los paramixovirus, con la presencia de un promotor viral en el extremo 3' del genoma. Las proteínas F ( fusión), G (glucosilada) y SH (hidrofóbica corta) son proteínas integrales de membrana situadas en la superficie de las células infectadas y de las partículas de los viriones. La proteína F es una proteína de fusión viral integral de membrana clásica de tipo I, que contiene dos repeticiones de héptadas en el dominio extracelular que facilitan la fusión con la membrana. Existe un sitio previsto de escisión proteica cerca de un péptido de fusión hidrofóbico que probablemente se escinde por una proteasa extracelular, lo que activa la proteína F para realizar la fusión. La proteína (G) prevista de adhesión del MPVH presenta las características clásicas de una proteína glucosilada similar a la mucina de tipo II. La proteína G del MPVH difiere de la del VRS porque carece de una estructura de lazo de cisteína. Esta proteína puede inhibir las respuestas inmunitarias innatas. Las proteínas internas del virus parecen tener una función similar a la de los otros paramixovirus.

**EPIDEMIOLOGÍA**

Los brotes del MPVH tienen una periodicidad anual durante finales del invierno y comienzos de la primavera en los climas templados, por lo general solapándose con la segunda mitad de la epidemia anual del VRS (fig. 288.1). La infección esporádica se produce durante todo el año. Es probable que el periodo habitual de excreción viral sea de varias semanas tras la primoinfección en lactantes. El periodo de incubación es de 3-5 días. El ser humano es la única fuente del virus, y no se conocen reservorios animales ni ambientales. Se piensa que la transmisión se produce por contacto íntimo con secreciones contaminadas, a través de aerosoles de partículas grandes, gotitas o superficies contaminadas. Se han descrito infecciones nosocomiales y en los entornos médicos está indicado el aislamiento de contacto, con un lavado de manos meticuloso de los profesionales sanitarios. Este virus afecta con mayor gravedad a los pacientes immunodeprimidos, ancianos y con hiperreactividad bronquial que a las personas por lo demás sanas.

**ANATOMÍA PATOLÓGICA**

La infección suele limitarse a la capa superficial de las células del epitelio respiratorio y se asocia con un infiltrado inflamatorio local que consiste en linfocitos y macrófagos. Las personas immunodeprimidas muestran evidencias de lesión aguda y organizada durante infecciones prolongadas.



**Fig. 288.1** Distribución temporal de los virus respiratorios en los niños hospitalizados con infecciones de las vías respiratorias bajas de noviembre de 2001 a octubre de 2002. Los datos se muestran como la proporción mensual detectada de cada virus. MPVH, metapneumovirus humano; VRS, virus respiratorio sincítial. (De Wolf DG, Greenberg D, Kalkstein D, et al: Comparison of human metapneumovirus, respiratory syncytial virus and influenza A virus lower respiratory tract infections in hospitalized young children, Pediatr Infect Dis J 25:320-324, 2006.)

**PATOGENIA**

La infección se produce por la inoculación del virus en las vías respiratorias altas y puede propagarse con rapidez a las vías respiratorias bajas, pero no está claro si la diseminación se produce de célula a célula o por aspiración de secreciones infectadas a partir de las vías altas. Una forma grave de enfermedad de las vías respiratorias bajas, sobre todo con sibilancias, se produce en los primeros 12 meses de vida, época en la que las vías respiratorias tienen un diámetro muy pequeño y, por tanto, una resistencia elevada. Los anticuerpos neutralizantes del suero materno que atraviesan la placenta pueden proporcionar una protección relativa contra la enfermedad grave durante varias semanas o meses después del parto. Una vez que la infección está establecida, se sospecha que los linfocitos T citotóxicos reconocen y eliminan las células infectadas por el virus, lo que pone fin a la infección, pero también provoca un cierto grado de citopatología. Parece que el virus dispone de mecanismos específicos para inhibir las respuestas de los linfocitos T durante la infección aguda. Las personas con una predisposición subyacente a sufrir hiperreactividad de las vías respiratorias (incluidos los adultos) son susceptibles a presentar sibilancias intensas durante la reinfección en épocas posteriores de la vida, lo que sugiere que el MPVH puede causar hiperactividad del músculo liso, inflamación o aumento de la producción de moco en estas personas. La infección en personas por lo demás sanas se resuelve sin consecuencias aparentes a largo plazo en la mayoría de los casos. La infección por el MPVH se asocia a exacerbaciones del asma en etapas posteriores de la vida.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

EL MPVH se asocia con el resfriado común (complicado con otitis media en alrededor del 30% de los casos) y con enfermedades de las vías respiratorias bajas, como bronquiolitis, neumonía, laringotraqueítis y exacerbación de una enfermedad reactiva de las vías respiratorias. El perfil de signos y síntomas causado por el MPVH es muy similar al originado por el VRS (tabla 288.1). Alrededor del 5-10% de las enfermedades de las vías respiratorias bajas en

**Tabla 288.1**

## Manifestaciones clínicas del metapneumovirus humano en los niños

**FRECUENTES (>50%)**

Fiebre >38 °C  
Tos  
Rinitis, coriza  
Sibilancias  
Taquipnea, tiraje  
Hipoxia (saturación de O<sub>2</sub> <94%)  
Infiltrados o hiperinsuflación en la radiografía de tórax

**MENOS FRECUENTES**

Otitis media  
Faringitis  
Estertores

**INFRECUENTES**

Conjuntivitis  
Disfonía  
Encefalitis  
Insuficiencia respiratoria mortal en niños inmunodeprimidos

un contexto ambulatorio en pacientes jóvenes por lo demás sanos se asocia a una infección por el MPVH, lo que supone el segundo puesto en incidencia, solo por detrás del VRS. Los niños con infección por el VRS o el MPVH requieren oxígeno suplementario y cuidados médicos intensivos con una frecuencia similar.

Alrededor del 50% de los casos de enfermedad de las vías respiratorias bajas en niños se producen en los primeros 6 meses de vida, lo que sugiere que la corta edad es un factor de riesgo fundamental para sufrir una enfermedad grave. Tanto los adultos jóvenes como los ancianos pueden tener una infección por el MPVH que requiera atención médica, incluida su hospitalización, pero las formas graves son mucho menos frecuentes en los adultos que en los niños pequeños. La enfermedad grave en pacientes pediátricos y mayores es más común en pacientes inmunodeprimidos o en aquellos con complicaciones por un nacimiento pretérmino, enfermedad cardíaca congénita y enfermedad neuromuscular y puede ser mortal. Un número significativo de pacientes adultos y pediátricos con exacerbación asmática tienen una infección por el MPVH; no está claro si el virus causa sibilancias a largo plazo. Se han descrito coinfecciones por el VRS y el MPVH; las coinfecciones pueden ser más graves, dando lugar a ingresos en unidades de cuidados intensivos pediátricos. Es difícil definir las verdaderas coinfecciones, ya que el genoma viral ARN puede detectarse mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) en las secreciones respiratorias durante al menos varias semanas después de la enfermedad, incluso tras haber finalizado la excreción viral.

**PRUEBAS DE LABORATORIO**

El virus puede visualizarse solo con microscopio electrónico; crece en cultivos primarios en monocapa de células de riñón de mono, células LLC-MK2 o líneas celulares Vero en los laboratorios de referencia o de investigación, aunque para un aislamiento eficaz se requiere un técnico de laboratorio experimentado. La microscopia de campo claro convencional de los cultivos en monocapa de células infectadas suele mostrar efectos citopáticos solo después de múltiples pasos en cultivo celular. Las características del efecto citopático no son lo suficientemente específicas como para poder identificar el virus tan solo con este método, ni siquiera por parte de un observador con experiencia. La técnica más sensible para la detección del MPVH en muestras clínicas es la RT-PCR, que suele realizarse con cebadores dirigidos contra genes virales conservados. La detección mediante esta modalidad también está disponible en algunas pruebas de PCR múltiple para paneles de virus respiratorios. Los análisis de RT-PCR en tiempo real ofrecen una mayor sensibilidad y especificidad, incluidos los que se han diseñado para detectar virus de las cuatro estirpes genéticas conocidas. Existen análisis directos de antígenos para la identificación del MPVH en las secreciones nasofaríngeas, pero son menos eficientes que la detección basada en ácidos nucleicos. Algunos laboratorios obtienen buenos resultados mediante tinción con inmunofluorescencia con anticuerpos monoclonales o policlonales para detectar el MPVH.

en secreciones nasofaríngeas y cultivos en *shell vial* o monocapa, con sensibilidades comunicadas que varían entre el 65 y el 90%. Un aumento de cuatro veces en el título de anticuerpos séricos contra el MPVH desde el momento agudo hasta el de convalecencia puede utilizarse en entornos de investigación para confirmar la infección.

**DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

En las zonas templadas, el diagnóstico debería sospecharse durante el final del invierno en los lactantes o los niños pequeños con sibilancias o neumonía y que tengan una prueba diagnóstica negativa para el VRS. Las enfermedades causadas por el VRS y el MPVH no pueden distinguirse por la clínica. Otros muchos virus respiratorios comunes, como parainfluenza, gripe, adenovirus, rinovirus, enterovirus y coronavirus pueden provocar una enfermedad similar en niños pequeños. Algunos de estos virus pueden identificarse por análisis genéticos mediante PCR o con métodos de cultivo convencionales. Las radiografías de tórax no son muy específicas, y en su mayoría muestran opacidades parahiliares, hiperinsuflación, atelectasia y, ocasionalmente, consolidación, pero no derrame pleural o neumotórax.

**COMPLICACIONES**

La coinfección con bacterias no es habitual en la infección por el MPVH. Es frecuente la complicación local de otitis media, probablemente como resultado de una disfunción de la trompa de Eustaquio causada por el virus.

**TRATAMIENTO**

En la actualidad no se dispone de tratamiento específico contra la infección por el MPVH. El tratamiento consiste en aplicar medidas de soporte similares a las utilizadas para el tratamiento de la infección por el VRS (v. cap. 287). La tasa de infección pulmonar bacteriana o de bacteriemia asociada con la infección por el MPVH no se ha definido por completo, pero se sospecha que es muy baja. Los antibióticos no suelen estar indicados en el tratamiento de los lactantes hospitalizados por una bronquiolitis o neumonía causada por el MPVH.

**Cuidados de soporte**

El tratamiento consiste en medidas de soporte, con una atención cuidadosa a la hidratación, la monitorización clínica del estado respiratorio mediante la exploración física y la medición de la saturación de oxígeno, el uso de oxígeno suplementario, tratamiento con cánulas nasales de alto flujo y presión positiva nasal continua en las vías respiratorias en una unidad de cuidados intensivos para pacientes con aumento del trabajo respiratorio y, si es necesario en el caso de insuficiencia respiratoria, ventilación mecánica.

**PRONÓSTICO**

La mayoría de los lactantes y los niños se recuperan de una infección aguda por el MPVH sin consecuencias aparentes a largo plazo. Muchos expertos creen que existe una asociación entre las infecciones graves por el MPVH en la lactancia y el riesgo de sibilancias recidivantes o el desarrollo de asma; sin embargo, no está claro si el virus provoca estos trastornos o si precipita las primeras manifestaciones.

**PREVENCIÓN**

El único método de prevención de la infección por el MPVH es la reducción de la exposición. Se recomienda adoptar precauciones de contacto durante el período de enfermedad asociada al MPVH entre los lactantes y los niños pequeños hospitalizados. Los pacientes con una infección confirmada por este virus deberían estar en habitaciones individuales o con una cohorte de pacientes infectados por el MPVH. Puede ser prudente atender a los pacientes infectados por el VRS en una cohorte separada de los pacientes infectados por el MPVH para evitar la coinfección, que puede estar asociada con mayor gravedad de la enfermedad. Las medidas preventivas consisten en limitar lo máximo posible la exposición a los ambientes contagiosos durante las epidemias anuales (guarderías) y poner énfasis en la higiene de las manos en todos los contextos (incluido el hogar), sobre todo durante los períodos en los que los contactos de los niños de alto riesgo tienen infecciones respiratorias. Sin embargo, los profesionales sanitarios deben recordar que la infección es universal en los primeros años de vida, por lo que la reducción de la exposición tiene más sentido durante los primeros 6 meses de vida, período en el que los lactantes tienen el mayor riesgo de sufrir una enfermedad grave.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Capítulo 289

# Adenovirus

Jason B. Weinberg y John V. Williams

Los adenovirus (ADV) son una causa común de enfermedad en el ser humano. La conjuntivitis es una enfermedad familiar asociada a ADV, pero estos virus también causan enfermedades de las vías respiratorias altas y bajas, faringitis, gastroenteritis y cistitis hemorrágica. Los ADV pueden provocar una enfermedad grave en huéspedes inmunodeprimidos. Los brotes de ADV se producen en comunidades y poblaciones cerradas, como el ámbito militar. No existen antivirales altamente eficaces aprobados contra los ADV. Se dispone de vacunas para los serotipos 4 y 7, pero solo se utilizan para las poblaciones militares.

### ETIOLOGÍA

Los ADV son virus sin envoltura, con una cápside proteica icosaédrica. El genoma es un ADN bicatenario contenido en una partícula compleja formada con varias proteínas virales. La variabilidad antigenica en las proteínas de superficie del virión y la secuenciación genómica definen al menos 70 serotipos agrupados en siete especies. Estas difieren en su tropismo tisular y sus órganos diana, de modo que causan infecciones clínicas distintas (tabla 289.1). Los ADV pueden excretarse desde el sistema gastrointestinal durante períodos prolongados y causar infección persistente de las amígdalas y adenoides.

### EPIDEMIOLOGÍA

Los ADV circulan en todo el mundo y provocan infecciones endémicas en huéspedes inmunocompetentes durante todo el año. Las infecciones asintomáticas son también habituales. Solo alrededor de un tercio de todos los serotipos de ADV humanos conocidos se asocian con enfermedad sintomática. Los serotipos con más prevalencia según estudios recientes son los ADV de tipo 3, 2, 1 y 5. Se producen epidemias de enfermedades respiratorias, faringitis y conjuntivitis (a menudo grave), sobre todo en escuelas y centros militares. Los brotes de enfermedad respiratoria febril por el ADV-4 y el ADV-7 son una fuente destacada de morbilidad en los cuarteles militares, con tasas de ataque que van desde el 25% a más del 90%. La propagación de ADV se produce por vía respiratoria y fecal-oral. Un factor destacado en la transmisión de ADV, sobre todo en epidemias, es la capacidad de la partícula viral para sobrevivir en objetos inanimados del entorno. Se han descrito brotes nosocomiales.

### PATOGENIA

Los ADV se unen a receptores de la superficie celular y se internalizan por endocitosis. La acidificación del endosoma induce cambios estructurales en la cápside viral, lo que facilita la translocación del genoma viral al núcleo celular. La transcripción de ARN mensajero viral y la replicación genómica

se producen en el núcleo, donde también se unen las partículas de la progenie del virión. La lisis de la célula libera nuevas partículas infecciosas y causa daños de la mucosa epitelial, desprendimiento de restos celulares e inflamación. El ADV recluta neutrófilos, macrófagos y linfocitos *natural killer* en el foco de la infección e induce la liberación de citocinas y quimiocinas por parte de estas células. Por tanto, la respuesta inmunitaria del huésped contribuye a los síntomas de la infección vírica, pero los mecanismos específicos de la patogenia aún no se conocen con detalle. La especificidad estricta de cada especie de adenovirus ha impedido que los ADV se desarrollen en modelos animales, aunque un reciente trabajo con ADV en un modelo de ratón humanizado parece prometedor. También se han utilizado adenovirus de ratón para estudiar la patogenia de los ADV en modelos murinos.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los ADV causan diversos síndromes clínicos comunes en huéspedes tanto inmunocompetentes como inmunodeprimidos. Estos síndromes son difíciles de distinguir de forma fiable de enfermedades similares causadas por otros patógenos, como el virus respiratorio sincitial (VRS), el metapneumovirus humano (MPVH), el rinovirus humano (RVH), el rotavirus, el estreptococo del grupo A y otros patógenos virales y bacterianos comunes.

#### Enfermedad respiratoria aguda

Las infecciones del sistema respiratorio son manifestaciones comunes de la infección por ADV en niños y adultos. Los ADV provocan un 5-10% de todas las enfermedades respiratorias infantiles. La primoinfección en lactantes puede presentarse con bronquiolitis o neumonía. La neumonía por ADV puede manifestarse con características más típicas de enfermedad bacteriana (infiltrados lobulares, fiebre alta, derrame paraneumónico). El ADV-14 se ha convertido en una causa importante de enfermedad respiratoria aguda grave en poblaciones militares y civiles, que en algunos casos han dado lugar a ingresos hospitalarios y a fallecimientos. La faringitis por ADV suele asociar síntomas de resfriado, dolor faríngeo y fiebre. El virus puede identificarse en el 15-20% de los niños con faringitis aislada, sobre todo en preescolares y lactantes.

#### Infecciones oculares

La conjuntivitis folicular común por ADV es autolimitada y no requiere tratamiento específico. Una forma más grave, denominada *queratoconjuntivitis epidémica*, afecta a la córnea y la conjuntiva. La fiebre faringoconjuntival es un síndrome específico que incluye fiebre, faringitis, conjuntivitis no purulenta y linfadenopatías cervicales y preauriculares.

#### Infecciones digestivas

El ADV puede detectarse en las heces del 5-10% de los niños con diarrea aguda. La mayoría de los casos de diarrea aguda son autolimitados, aunque existen formas graves. La infección entérica con ADV suele ser asintomática, y la eliminación del virus después de una infección aguda puede ser prolongada, por lo que el papel causal en estos episodios a menudo es incierto. Los ADV también pueden causar adenitis mesentérica.

#### Cistitis hemorrágica

La cistitis hemorrágica consiste en la aparición súbita de hematuria, disuria y urgencia miccional con cultivos bacterianos de orina negativos. El análisis de orina puede mostrar piuria estéril además de eritrocitos; la enfermedad aparece con más frecuencia en hombres jóvenes y se resuelve sin tratamiento en 1-2 semanas.

#### Otras complicaciones

Con menor frecuencia, los ADV se asocian con miocarditis, hepatitis o meningoencefalitis en personas inmunocompetentes.

#### Adenovirus en pacientes inmunodeprimidos

Las personas inmunodeprimidas, sobre todo los receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) y de órgano sólido, tienen un riesgo elevado de enfermedad grave por ADV. Estos pacientes pueden experimentar primoinfección por el ADV. También puede producirse la reactivación de un virus persistente en un receptor de trasplante y la transmisión del virus desde un donante de órganos. La insuficiencia orgánica por neumonía, hepatitis, gastroenteritis e infección diseminada se produce en especial en estos pacientes. La infección por ADV en los receptores de TCPH se suele manifestar como enfermedad pulmonar o diseminada en los primeros 100 días del trasplante. La cistitis hemorrágica producida por el ADV puede ser grave en los receptores de TCPH. Las infecciones por ADV en los receptores de trasplante de órgano sólido

**Tabla 289.1** Serotipos de adenovirus con las infecciones asociadas

ESPECIE	SEROTIPO	FOCO DE INFECCIÓN PREFERENTE
A	12, 18, 31, 61	Digestivo
B	3, 7, 11, 14, 16, 21, 34, 35, 50, 55, 66	Respiratorio; renal/epitelio del sistema urinario
C	1, 2, 5, 6, 57	Respiratorio
D	8-10, 13, 15, 17, 19, 20, 22-30, 32, 33, 36, 39, 42-49, 51, 53, 54, 56, 58-60, 63-67	Ocular
E	4	Respiratorio
F	40, 41	Digestivo
G	52	Digestivo

suelen afectar al órgano transplantado. Los niños inmunodeprimidos presentan un riesgo mayor que los adultos inmunodeprimidos de infección complicada por ADV, supuestamente por la falta de inmunidad preexistente. Otros factores de riesgo son los injertos deplecionados de linfocitos T, la inmunosupresión de alto nivel y la presencia de enfermedad de injerto contra huésped. Algunos expertos recomiendan una estrategia de cribado preventivo para detectar y tratar la infección por ADV de forma precoz en pacientes inmunodeprimidos, para impedir la diseminación y la enfermedad grave en esta población vulnerable, aunque no existe una terapia antiviral altamente eficaz.

## DIAGNÓSTICO

Se puede sospechar que los ADV son la etiología de una enfermedad a partir de múltiples características epidemiológicas o clínicas, pero ninguna de ellas es lo bastante específica para establecer el diagnóstico con firmeza. La frecuencia de propagación asintomática del virus dificulta a veces señalar que el virus es la causa. La mayoría de los serotipos de ADV crecen bien en cultivo, aunque este método requiere varios días, por lo que no es útil para la identificación temprana. Las células de muestras respiratorias u oculares pueden analizarse mediante tinción inmunofluorescente con anticuerpos para detectar proteínas del ADV. Los inmunooanálisis enzimáticos disponibles comercialmente pueden usarse para detectar rápidamente el ADV en muestras de pacientes, habitualmente en las heces. Las técnicas moleculares, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), permiten un diagnóstico rápido, sensible y específico, y son más útiles clínicamente para el tratamiento de infecciones atribuidas a ADV en huéspedes inmunodeprimidos. En estos pacientes, la determinación del *número de copias del genoma del ADV* mediante PCR en tiempo real puede facilitar el diagnóstico y las determinaciones repetidas pueden facilitar la valoración de la respuesta del paciente al tratamiento. Los análisis moleculares múltiples capaces de identificar el ADV además de otros patógenos están cada vez más disponibles y son útiles para el diagnóstico rápido. La serología solo suele ser útil en investigaciones epidemiológicas.

## COMPLICACIONES

La neumonía por ADV puede provocar insuficiencia respiratoria que precise ventilación mecánica, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos. Las neumonías bacterianas secundarias no parecen ser tan comunes tras la infección por ADV como lo son tras la gripe, pero los datos que respaldan este hecho aún son limitados. La neumonía grave por ADV se ha vinculado a enfermedad pulmonar crónica y bronquiolitis obliterante en una minoría de casos. La queratoconjuntivitis epidémica es una forma de infección por ADV que afecta la vista. Casi cualquier forma de infección por ADV puede ser mortal en receptores de TCFH o de órganos sólidos. Los receptores de TCFH con cistitis hemorrágica pueden desarrollar anemia grave refractaria que requiera transfusiones de sangre repetidas. Se ha descrito una mortalidad de hasta el 60-80% en receptores de trasplante con enfermedad diseminada o neumonía por ADV.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de soporte es el elemento fundamental en la mayoría de los casos. Los pacientes con conjuntivitis grave por ADV deberían ser evaluados por un oftalmólogo. Ningún tratamiento antiviral específico ha demostrado producir un beneficio clínico evidente. El cidofovir, análogo nucleosídico, tiene actividad *in vitro* contra la mayoría de los serotipos de ADV. El cidofovir se utiliza por vía tópica para tratar la queratoconjuntivitis epidémica, aunque a menudo se prescriben corticoides tópicos en una fase posterior de la enfermedad para limitar el componente inflamatorio. El cidofovir puede utilizarse por vía intravenosa para infecciones en pacientes inmunodeprimidos. Este antiviral es muy nefrotóxico; sin embargo, la hidratación, la administración simultánea de probenecid y la posología semanal pueden disminuir esta nefrotoxicidad. Diversos estudios clínicos sugieren que el cidofovir presenta cierto beneficio, pero no hay ensayos clínicos aleatorizados controlados prospectivos en el tratamiento de la infección por ADV. Además, no hay directrices ni recomendaciones terapéuticas oficiales. El derivado del cidofovir, el brincidofovir, se tolera mejor que el cidofovir y parece ser prometedor como enfoque para la prevención y el tratamiento de la enfermedad por ADV en pacientes inmunocomprometidos, pero la experiencia sigue siendo limitada. También se han descrito casos aislados de beneficio tras el uso de inmunoglobulina intravenosa. La inmunoterapia de adopción, mediante infusión de linfocitos T específicos del ADV, puede aportar ciertos beneficios en los pacientes inmunodeprimidos con infecciones potencialmente mortales por ADV, pero esta medida aún no se ha estandarizado.

## PREVENCIÓN

La transmisión ambiental y por fómites del ADV ocurre fácilmente; por tanto, ciertas medidas sencillas, como el lavado de manos y la limpieza, reducen su propagación. Los ADV son muy inmunógenos y se han utilizado como vectores de terapia génica y en vacunas para otros patógenos, como el paludismo y el VIH, aunque en la actualidad no se dispone de ninguna vacuna específica contra ADV para uso rutinario. Las vacunas con virus vivos atenuados para los serotipos ADV-4 y ADV-7 se utilizaron de forma eficaz en militares estadounidenses desde 1970 hasta 1999. El cese de su uso motivó brotes generalizados en cuarteles, por lo que se reintrodujeron en el ámbito militar.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Capítulo 290

# Rinovirus

Santiago M.C. Lopez y John V. Williams

Los rinovirus humanos (RVH) son la causa más frecuente de **resfriado común** en adultos y niños. Aunque en su momento se pensó que los RVH solo causaban resfriado común, ahora se sabe que se asocian con infecciones de las vías respiratorias bajas. Muchos RVH no crecen en cultivo. Estudios recientes de herramientas de diagnóstico molecular, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), han revelado que los RVH son una de las causas principales de enfermedad respiratoria infantil de cualquier gravedad.

## ETIOLOGÍA

Los RVH son miembros de la familia Picornaviridae («pico» = pequeño; «rna» = genoma de ARN). Se han identificado unos 100 serotipos mediante métodos tradicionales de tipificación viral con antisero inmune; se clasifican en especies RVHA, RVHB y, recientemente, RVHC, según su similitud de secuencia genética. Los RVHC pueden detectarse mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR), pero se han cultivado exclusivamente con métodos altamente específicos. El análisis de la secuencia genética demuestra que el RVHC es una especie distinta desde el punto de vista genético. El incremento del número de RVH comunicados en estudios recientes basados en PCR puede deberse en parte a la detección de estos RVHC previamente desconocidos y a una detección optimizada de cepas conocidas de RVHA y RVHB.

## EPIDEMIOLOGÍA

Los rinovirus se distribuyen por todo el mundo, y no hay una correlación consistente entre los serotipos y las características epidemiológicas o clínicas. Varios estudios sugieren que los RVHC pueden asociarse más estrechamente a infección de las vías respiratorias bajas y asma que otros RVH, pero la gravedad general de la enfermedad no aumenta. Muchos tipos pueden circular simultáneamente en una comunidad y, a su vez, determinadas cepas de RVH pueden aislarse durante estaciones epidémicas consecutivas, lo que sugiere su persistencia en una comunidad durante un periodo prolongado. En climas templados, la incidencia de infección por RVH tiene picos en otoño y primavera, pero estas infecciones se producen durante todo el año. Los RVHC parecen tener una variabilidad estacional, intercambiando su predominio con el RVHA. Los RVH son el principal detonante infeccioso de crisis asmáticas en los niños pequeños; muchos estudios han descrito un fuerte incremento de ataques asmáticos en este grupo de edad cuando se inicia la escuela en otoño. La máxima incidencia de infección por RVH en los trópicos se produce durante la temporada de lluvias, de junio a octubre.

Los RVH están presentes en altas concentraciones en las secreciones nasales y pueden detectarse en las vías respiratorias inferiores. Las partículas de RVH no están envueltas y son bastante resistentes, con persistencia durante varias horas en las secreciones sobre las manos u otras superficies como teléfonos, interruptores, pomos y estetoscopios. Los estornudos y la tos son métodos ineficaces de transmisión. La transmisión ocurre cuando

las secreciones infectadas que se transportan en los dedos contaminados se transfieren a la mucosa nasal o conjuntival. Los RVH están presentes en los aerosoles producidos al hablar, toser y estornudar. Los niños son el reservorio principal de estos virus.

### PATOGENIA

La mayoría de los RVH infectan las células epiteliales respiratorias a través de la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), pero algunas cepas de RVH utilizan el receptor de lipoproteínas de baja densidad. El receptor de la RVHC es el miembro 3 de la familia relacionada con las cadherinas (CDHR3). Sin embargo, los distintos alelos genéticos de esta proteína confieren una susceptibilidad diferente a la infección por RVHC. La infección comienza en la nasofaringe y se extiende a la mucosa nasal y, en algunos casos, alcanza las células epiteliales bronquiales de las vías respiratorias inferiores. Los rinovirus no causan una lesión celular directa, por lo que se piensa que muchos de los efectos patógenos se deben a la respuesta inmunitaria del huésped. Las células epiteliales infectadas liberan citocinas y quimiocinas, que inducen un aflujo de neutrófilos a las vías respiratorias superiores. Parece que los mecanismos inmunitarios, tanto innatos como adaptativos, son relevantes en la patogenia y eliminación de la infección por RVH. La inmunoglobulina (Ig) A nasal específica para RVH puede detectarse 3 días después de la infección, seguida a los 7-8 días de la producción de IgM e IgG. La IgG neutralizante contra el RVH puede impedir o limitar la gravedad de la enfermedad en caso de reinfección. Sin embargo, la protección cruzada por anticuerpos de diferentes serotipos de RVH tiene una amplitud y duración limitadas, permitiendo la recurrencia de infecciones. La exposición a alérgenos y los valores elevados de IgE predisponen a los pacientes con asma a padecer síntomas respiratorios más graves en respuesta a la infección vírica. Las anomalías de la respuesta celular del huésped contra esta infección pueden provocar una apoptosis alterada con un aumento de la replicación viral; esto puede causar síntomas graves y prolongados en personas con asma.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las infecciones por RVH son sintomáticas, pero muchas son asintomáticas. Sin embargo, la infección por RVH sintomática induce una respuesta inmunitaria en sangre mucho más robusta que la infección asintomática. Los síntomas típicos son estornudos, congestión nasal, rinitis y dolor faríngeo, que aparecen tras un periodo de incubación de 1-4 días. La tos y la disfonía están presentes en un tercio de los casos. La fiebre es menos común que con otros virus respiratorios habituales, como el de la gripe, el virus respiratorio sincitial y el metapneumovirus humano. Los niños suelen mostrar síntomas más graves y de mayor duración; el 70% de ellos aún presenta síntomas a los 10 días, en comparación con el 20% de los adultos. Los virus se pueden excretar hasta durante 3 semanas.

Los RVH son los microorganismos más prevalentes asociados con sibilancias agudas, otitis media y hospitalización por enfermedades respiratorias en niños. Son una causa destacada de neumonía grave y exacerbación de asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica en adultos. Las hospitalizaciones asociadas a RVH son más frecuentes en lactantes de corta edad que en niños mayores o con antecedentes de sibilancias o asma. La infección por RVH en huéspedes immunodeprimidos puede ser potencialmente mortal. Ciertas especies de RVH, como el RVHC, pueden ser más patógenas que otras.

### DIAGNÓSTICO

El rendimiento del cultivo de RVH es relativamente bajo y además es muy laborioso; el RVHC solo se ha cultivado en cultivos de células epiteliales primarias de vías respiratorias polarizadas, un método sumamente especializado. En la actualidad se dispone de métodos de diagnóstico comerciales sensibles y específicos basados en RT-PCR. Sin embargo, como la RT-PCR comercialmente disponible no diferencia los tipos de RVH, puede ser difícil distinguir una propagación persistente a partir de una infección adquirida recientemente. Se debe tener en cuenta que la infección por RVH puede ser asintomática y que la presencia del virus no siempre demuestra que sea la causa de la enfermedad. El estudio serológico no es práctico, debido a la gran cantidad de serotipos de RVH. El diagnóstico clínico de sospecha en función de los síntomas y la estacionalidad no es específico, dado que muchos otros virus provocan enfermedades similares. Las técnicas de detección rápida de RVH podrían disminuir el uso de antibióticos o procedimientos innecesarios.

### COMPLICACIONES

Las posibles complicaciones de infección por RVH consisten en sinusitis, otitis media, exacerbación del asma, bronquiolitis, neumonía y, de forma

excepcional, el fallecimiento. Las sibilancias asociadas a RVH durante la lactancia suponen un factor de riesgo significativo para el desarrollo de asma infantil. Este efecto parece permanecer hasta la edad adulta, pero no se han dilucidado los mecanismos subyacentes. En un estudio a gran escala se determinó que las variantes genéticas en el locus 17q21 se asociaban a asma en niños que habían experimentado enfermedades con sibilancias por el RVH durante la lactancia. Un estudio prospectivo en una cohorte de prematuros mostró que un polimorfismo de un solo nucleótido en el gen que codifica el receptor de la vitamina D se asociaba con el desarrollo de infección de las vías respiratorias inferiores por RVH. Se necesitan más estudios para determinar los múltiples factores genéticos y ambientales que contribuyen al asma asociado al RVH.

### TRATAMIENTO

Las medidas de soporte son el tratamiento fundamental de la infección por RVH. Los síntomas de esta infección suelen tratarse con analgésicos, descongestivos, antihistamínicos o antitusígenos. Los datos sobre la eficacia de dichos medicamentos antitárrales sin receta son limitados. Si se sospecha con fuerza o se diagnostica una sobreinfección bacteriana, los antibióticos pueden estar indicados. Los antibióticos no son apropiados para las infecciones no complicadas de las vías respiratorias superiores. No se han desarrollado vacunas debido a los numerosos serotipos y la escasa protección cruzada entre ellos.

### PREVENCIÓN

El lavado de manos adecuado sigue siendo el pilar para la prevención de la infección por RVH; esta recomendación debe recalcarse con frecuencia, sobre todo en los niños pequeños, dado que son los «vectores» principales de la enfermedad. Una vacuna polivalente inactivada se mostró prometedora en un modelo de primate no humano, pero no hay vacunas o antivirales autorizados.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Capítulo 291 Coronavirus

Kevin W. Graepel y Mark R. Denison

El papel que se atribuye a los coronavirus como patógenos humanos es cada vez mayor. Provocan hasta el 15% de los casos de resfriado común y están implicados en enfermedades más graves como laringotraqueítis, exacerbaciones de asma, bronquiolitis y neumonía. Además, hay pruebas de que los coronavirus pueden causar enteritis o colitis ulcerosa en recién nacidos y lactantes. Puede que se haya minusvalorado su papel como causa de meningitis o encefalitis. Cuatro coronavirus son endémicos en el ser humano: los coronavirus humanos (CoV) 229E, OC43, NL63 y HKU1. Además, dos epidemias de coronavirus previamente conocidos provocaron una dificultad respiratoria grave y tasas de mortalidad elevadas entre los individuos infectados. El descubrimiento de que el **síndrome respiratorio agudo grave (SARS)** se debe a un nuevo coronavirus humano (**SARS-CoV**) y del **coronavirus que provoca el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV)**, ha demostrado que estos nuevos virus pueden infectar al ser humano a partir de vectores zoonóticos como los murciélagos y los camellos.

### ETIOLOGÍA

Los coronavirus son virus con envoltura, de mediano-gran tamaño (80-220 nm) y con el genoma de ARN monocatenario de sentido positivo más extenso conocido. Estos virus codifican la proteína nsp14-ExoN, que fue la primera enzima correctora de pruebas de ARN conocida y probablemente la responsable del genoma grande y complejo del coronavirus. Los coronavirus reciben su nombre por sus proyecciones proteicas superficiales características en forma de espiga, que dan aspecto de corona en microscopía electrónica de tinción negativa. La organización taxonómica tradicional de los coronavirus ha distinguido tres grupos (1-3) en función

de relaciones antigenicas. Esto se ha cambiado a un sistema de letras basado en relaciones genómicas filogenéticas. El grupo 1 de coronavirus (alfa:  $\alpha$ ) incluye el HCoV-229E y el HCoV-NL63; el grupo 2 (beta:  $\beta$ ) incluye cuatro patógenos humanos y normalmente se divide en cuatro linajes sin un reconocimiento taxonómico formal. El HCoV-OC43 y el HCoV-HKU1 están en el linaje A, mientras que el SARS-CoV está en el linaje B. Los linajes C y D constaban exclusivamente de coronavirus de murciélagos, hasta el descubrimiento del MERS-CoV, que se alinea en el linaje C. Los gammacoronavirus y los deltacoronavirus incluyen exclusivamente patógenos no humanos.

La atención internacional se centró en los coronavirus durante el brote de SARS, que fue responsable de más de 800 fallecimientos en 30 países. Se comprobó que el SARS-CoV, un coronavirus novedoso en el momento de la epidemia, era el responsable del SARS. La detección de coronavirus parecidos en un mercado de ganado vivo en la provincia de Guangdong, en el sudeste de China, junto con la prueba serológica de exposición en los manipuladores de alimentos de dicho mercado, sugiere que este tipo de mercados han facilitado la propagación del SARS-CoV a los seres humanos desde un reservorio animal. Estudios posteriores identificaron coronavirus parecidos al del SARS en muestras fecales procedentes de murciélagos con nariz en herradura chinos asintomáticos que guardan una relación estrecha con el SARS-CoV, pero no son precursores directos y son capaces de infectar células humanas. Así pues, aunque parece que los murciélagos son reservorios de precursores similares al SARS, aún está por identificar el antecedente preciso del SARS-CoV.

Se aisló otro coronavirus nuevo, el MERS-CoV, a partir de un hombre con neumonía aguda e insuficiencia renal en Arabia Saudí. Hasta el 1 de marzo de 2017, la Organización Mundial de la Salud (OMS) había registrado casi 2.000 casos confirmados de MERS, con casi 700 muertes en todo el mundo (aproximadamente, un 35% de tasa de mortalidad). El MERS-CoV difiere del SARS-CoV por el hecho de que parece menos contagioso, aunque se ha documentado la transmisión entre seres humanos. El MERS-CoV utiliza una dipeptidil peptidasa 4 y una molécula de adhesión celular similar al antígeno carcinoembriionario 5 como su receptor y coreceptor celular, respectivamente; el SARS-CoV utiliza ACE-2. Gracias a esta especificidad de receptor, el MERS-CoV es capaz de infectar a células de varios linajes animales, como seres humanos, cerdos y murciélagos, lo que sugiere la posibilidad de movimiento entre varias especies.

## EPIDEMIOLOGÍA

Los últimos estudios de seroprevalencia demostraron que la seropositividad para 229E y OC43 se incrementa rápidamente durante la primera infancia, de modo que, a principios de la edad adulta, el 90-100% de las personas son seropositivas. Aunque se dispone de menos información para HKU1 y NL63, los estudios realizados demuestran patrones similares de seroconversión para estos virus en las primeras fases de la infancia. A pesar de que se observa cierto grado de protección específica frente a una cepa tras la infección reciente, las reinfecciones son comunes y se producen a pesar de la presencia de anticuerpos específicos para la cepa causal. Las tasas de ataque son similares en diversos grupos de edad. Aunque las infecciones ocurren durante todo el año, hay un pico durante el invierno y principios de la primavera para cada uno de los HCoV. En Estados Unidos se han producido brotes de OC43 y 229E en ciclos alternantes de 2-3 años. Varios estudios independientes sobre la etiología viral en infecciones de las vías respiratorias altas y bajas durante el mismo período, pero de diferentes lugares y países, han confirmado la distribución global de todos los coronavirus humanos conocidos. Tanto los cultivos previos como los estudios con reacción en cadena de la polimerasa (PCR) múltiple han demostrado que los coronavirus producen coinfección junto con otros virus respiratorios, incluido el virus respiratorio sincitial (VRS), adenovirus, rinovirus o metapneumovirus humano. Los estudios en voluntarios demostraron que el OC43 y el 229E se transmiten sobre todo por vía respiratoria. Parece que la propagación por gotitas es la más importante, aunque también puede producirse propagación en aerosoles.

No se han identificado casos naturales o adquiridos en el laboratorio de SARS-CoV desde 2004, pero los mecanismos de introducción, propagación y de enfermedad siguen siendo importantes para la transmisión potencial de la enfermedad entre los seres humanos. El modo principal de transmisión del SARS-CoV es mediante contacto directo o indirecto de las mucosas con gotitas o fómites contagiosos. La transmisión por aerosol era menos frecuente y se producía principalmente en el contexto de la intubación endotraqueal, la broncoscopia o el tratamiento con medicación en aerosoles. No parecía que la transmisión fecal-oral fuese un modo de transmisión eficiente, pero puede que se haya producido por la diarrea profusa observada en algunos pacientes. Aún está por determinar la estacionalidad del SARS-CoV. Este virus no es muy contagioso,

y normalmente por cada adulto infectado se producen solamente de dos a cuatro casos secundarios. Durante la epidemia del SARS, un número pequeño de individuos infectados, «superpropagadores», transmitieron la infección a un número mucho mayor de personas, pero se desconoce el mecanismo para este grado de propagación tan alto. Por el contrario, las personas con enfermedad leve, como los niños menores de 12 años, rara vez transmiten la infección a otros. La infectividad guarda relación con el estadio de la enfermedad; la transmisión se producía exclusivamente durante la enfermedad sintomática. Durante el brote de 2003, la mayoría de individuos con infección por SARS-CoV ingresaron en el hospital a los 3-4 días del comienzo de los síntomas. Consecuentemente, la mayoría de las infecciones posteriores ocurrieron dentro del hospital e implicaron a profesionales sanitarios u otros pacientes ingresados.

Hasta el 1 de marzo de 2017, la OMS había registrado casos de MERS-CoV en 27 países, todos ellos relacionados con exposiciones en la península arábiga (aproximadamente, un 80% en Arabia Saudí). Aunque la ruta de transmisión entre los animales y los humanos no se entiende completamente, se propone que el MERS-CoV ha entrado repetidamente en la población humana a través del contacto con las secreciones respiratorias de los camellos y dromedarios y posiblemente con los productos crudos de los camellos (p. ej., la leche no pasteurizada). Los anticuerpos contra el MERS-CoV se encuentran en los dromedarios de todo Oriente Medio, y se han encontrado cepas idénticas a las de los aislamientos humanos de MERS-CoV en camellos de Egipto, Omán, Qatar y Arabia Saudí. Estas cepas no parecen ser altamente patógenas o virulentas en los camellos y probablemente han circulado en los dromedarios durante más de 30 años. A pesar de la transmisión zoonótica bien documentada, la mayoría de los casos notificados se producen por transmisión entre personas en entornos sanitarios, incluidos los brotes en Jordania, Corea del Sur y Arabia Saudí en 2015 y 2016. Los factores de riesgo para brotes nosocomiales del virus MERS-CoV incluyen servicios de emergencia superpoblados, retraso en el diagnóstico o aislamiento y prácticas deficientes en el control de la infección. La transmisión se produce muy probablemente a través de las gotas respiratorias y, por tanto, el riesgo es mayor durante procedimientos que generen aerosoles. Fuera de los entornos de atención de la salud, la transmisión entre personas se ha documentado con poca frecuencia y se asocia principalmente con el contacto cercano dentro de los hogares. Todavía no se ha informado de ninguna transmisión sostenida entre personas.

## PATOGENIA DEL SARS Y EL MERS

La enfermedad grave en el SARS y el MERS probablemente resulta tanto del daño virológico directo como de la inmunopatología subsiguiente. Los estudios realizados con el SARS-CoV en cultivos de células epiteliales de las vías respiratorias humanas indican que las células ciliadas son los objetivos principales del virus, mientras que el MERS-CoV infecta preferentemente células del epitelio bronquial, neumocitos tipo I y tipo II, y células del endotelio vascular. Se pueden detectar cargas virales sustanciales en el tracto respiratorio inferior y en la sangre con ambos virus. Sin embargo, la progresión tardía a una enfermedad grave parece ser independiente de la cantidad y el momento de la viremia. Por tanto, la respuesta inmunitaria excesiva del huésped probablemente presente un papel importante en la progresión a enfermedad de las vías respiratorias inferiores y al síndrome de dificultad respiratoria agudo. Las infecciones por CoV se asocian a la síntesis de citocinas inflamatorias y al reclutamiento de células inflamatorias. Las funciones que desempeñan las células inflamatorias son controvertidas, con los linfocitos T citotóxicos y los macrófagos implicados de forma variable en la protección inmunitaria y la inmunopatología. La recapitulación de las características clínicas humanas en modelos animales de infección por el MERS-CoV sigue siendo un desafío, pero se están desarrollando nuevos modelos prometedores.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

### Infecciones respiratorias

Hasta el 50% de las infecciones respiratorias por OC43 y 229E pueden ser asintomáticas. Los coronavirus son responsables de hasta el 15% de los resfriados comunes y pueden producir una enfermedad mortal. Los síntomas causados por coronavirus humanos son indistinguibles de los provocados por rinovirus y otros virus respiratorios. El período de incubación tiene un promedio de 2-4 días, y los síntomas suelen durar 4-7 días. Los síntomas más comunes consisten en rinorrea, tos, dolor faríngeo, malestar general y cefalea. La fiebre puede ser más frecuente de lo que antes se creía y aparece hasta en el 60% de los casos. El coronavirus NL63 está implicado como causa de laringotraqueítis en niños menores de 3 años. Las infecciones por coronavirus se han relacionado con episodios de sibilancias en niños asmáticos, aunque

con una menor frecuencia y gravedad que las infecciones por rinovirus y el VRS. También se han descrito infecciones de vías respiratorias bajas, como bronquiolitis y neumonía, en adultos y niños inmunocompetentes e inmunodeprimidos. Como ocurre con el VRS o rinovirus, la detección de coronavirus en casos de infección respiratoria alta suele asociarse con frecuencia con otitis media aguda y aislamiento del virus en el líquido del oído medio.

### Secuelas no respiratorias

Existe una cierta evidencia sobre el papel de los coronavirus en patología digestiva, sobre todo en niños pequeños. Se han detectado partículas similares a coronavirus mediante microscopía electrónica en las heces de lactantes con gastroenteritis no bacteriana. Además, varios brotes de enfermedad gastrointestinal, caracterizados por diarrea, hematoquecia, distensión abdominal, aspirado gástrico bilioso y enterocolitis necrosante clásica, aparecidos en unidades de cuidados intensivos (UCI) neonatales, también se han asociado con la presencia de partículas similares a coronavirus en las heces. En niños mayores y adultos se han observado virus semejantes a coronavirus con una frecuencia similar en personas sintomáticas y asintomáticas, lo que dificulta la distinción entre patógenos y saprofitos del sistema gastrointestinal. El papel de los coronavirus en la etiología de enfermedades neurológicas en animales es bien conocido, como la encefalitis desmielinizante, pero su relación causal con estas enfermedades en el ser humano sigue siendo controvertida. Se han detectado virus por cultivo, mediante hibridación *in situ* y con reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) en tejido cerebral de algunos pacientes con esclerosis múltiple. El coronavirus humano OC43 se ha detectado mediante RT-PCR en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y en la nasofaringe de un niño con encefalomielitis diseminada aguda. Sin embargo, también se ha recuperado ARN de coronavirus a partir del LCR y del tejido cerebral de adultos sin enfermedad neurológica.

### Coronavirus asociado al síndrome respiratorio agudo grave

Las infecciones por SARS-CoV constaban de una fase de replicación viral y de una fase inmunológica. Durante la primera se producía un incremento progresivo de la carga viral que alcanzaba su máximo en la 2.<sup>a</sup> semana de la enfermedad. La aparición de anticuerpos específicos coincidía con la replicación viral máxima. El deterioro clínico en las semanas 2.<sup>a</sup> y 3.<sup>a</sup> de la enfermedad se caracterizaba por una disminución de la carga viral y signos de lesión tisular, probablemente secundarios a inmunidad por citocinas. No se ha aclarado el motivo por el que niños menores de 12 años presentan una enfermedad más leve. En los estudios serológicos y epidemiológicos se sugiere que las infecciones asintomáticas por SARS-CoV son infrecuentes. El periodo de incubación oscilaba entre 1-14 días, con una media de 4-6 días. Las manifestaciones clínicas eran inespecíficas y consistían sobre todo en fiebre, tos, malestar, coriza, escalofríos o temblores, cefalea y mialgias. La coriza era más frecuente en los niños de menos de 12 años, mientras que los síntomas sistémicos se observaban más a menudo en los adolescentes. Algunos niños pequeños no manifestaban síntomas respiratorios. Los síntomas digestivos, como diarrea, náuseas y vómitos, aparecían hasta en el 30% de los casos. La evolución clínica del SARS-CoV variaba en función de la edad. Los adultos mostraban un grado de afectación mayor, con fiebre, tos, escalofríos, mialgias, malestar general y cefaleas. Tras una mejoría inicial al final de la 1.<sup>a</sup> semana, la fiebre volvía a aparecer y desarrollaban dificultad respiratoria, con disnea, hipoxia y diarrea. Estos síntomas progresaban en el 20% de los pacientes hacia una dificultad respiratoria aguda e insuficiencia respiratoria. El 6,9% de los casos presentaba insuficiencia renal aguda con necrosis tubular aguda histológica, probablemente como consecuencia de una lesión renal hipóxica. De los pacientes con SARS, el 28,8% tenía anomalías en el análisis de orina, detectándose genoma viral mediante RT-PCR. Por el contrario, los niños menores de 12 años presentaban una enfermedad inespecífica, relativamente leve, y solo una minoría de los casos experimentaba una afección importante de las vías respiratorias bajas, con una duración típica de menos de 5 días. No se produjo ningún caso de fallecimiento ni de síndrome de dificultad respiratoria aguda en niños menores de 12 años por la infección por el SARS-CoV. La gravedad en los adolescentes se correlacionaba de forma directa con la mayor edad; la hipoxemia y la dificultad respiratoria se observaron en el 10-20% de los pacientes, un tercio de los cuales recibió ventilación mecánica. La tasa de mortalidad secundaria a la infección por el SARS-CoV del brote de 2003 fue del 10-17%. No se produjo ningún fallecimiento pediátrico. La tasa de mortalidad estimada en función de la edad variaba desde menos del 1% para los menores de 20 años a más del 50% para los mayores de 65 años.

### Coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio

El periodo de incubación del MERS-CoV es de 2-14 días. El síndrome generalmente se presenta con características clínicas inespecíficas típicas de las enfermedades respiratorias febres agudas, e incluye fiebre de bajo grado, rinitis, dolor de garganta y mialgias. En los casos levemente sintomáticos, los hallazgos radiográficos son generalmente normales. La enfermedad grave se caracteriza por el síndrome de dificultad respiratoria aguda con afectación del espacio aéreo multilobular, opacidades en vidrio esmerilado y derrames pleurales ocasionales en la radiografía. El tiempo medio entre la hospitalización y el traslado a la UCI en la enfermedad crítica es de 2 días. Los factores de riesgo para la enfermedad grave son edad de más de 50 años y comorbilidades como obesidad, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal terminal, cáncer e inmunosupresión. No se han identificado los factores de riesgo genéticos específicos del huésped. La variación de los resultados clínicos no parece explicarse por la variabilidad de la secuencia específica de la cepa viral. Al igual que con el SARS, las manifestaciones extrapulmonares son comunes en la enfermedad grave por el MERS. Los síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos y diarrea se presentan en una tercera parte de los pacientes, y se ha documentado una lesión renal aguda en la mitad de los pacientes en estado crítico. En tres casos se han observado manifestaciones neurológicas similares a la encefalitis. Los análisis de laboratorio generalmente detectan leucopenia y linfopenia, y de forma ocasional trombocitopenia, anemia y elevación de aminotransferasas. La tasa de mortalidad de los casos permanece en un 35%, aunque la verdadera incidencia de la infección por el MERS-CoV es probablemente subestimada por los datos existentes. La mayoría de los pacientes han sido adultos, aunque se han infectado niños de tan solo 9 meses. No se sabe si los niños son menos susceptibles al virus MERS-CoV o si presentan un cuadro clínico diferente.

### DIAGNÓSTICO

Antes no existían pruebas de diagnóstico específicas para las infecciones por coronavirus en la mayoría de los contextos clínicos. El uso de cebadores conservados de PCR para coronavirus en paneles de diagnóstico viral mediante RT-PCR múltiple permite detectar estos virus con relativa sensibilidad. El cultivo viral a partir de muestras clínicas primarias sigue suponiendo un reto para los CoV HKU1, OC43, 229E y NL63, aunque tanto el SARS-CoV como el MERS-CoV pueden crecer satisfactoriamente en cultivos de muestras respiratorias. El diagnóstico serológico mediante fijación del complemento, neutralización, inhibición de la hemaglutinación, inmunoanálisis enzimático o inmunotransferencia de Western se ha utilizado en el ámbito de la investigación. El diagnóstico de la infección por SARS-CoV puede confirmarse mediante análisis serológicos, detección del ARN viral con RT-PCR o por aislamiento del virus en cultivo celular. La serología es el método diagnóstico más fiable, con una sensibilidad y especificidad próximas al 100%, pero no se detectan anticuerpos hasta 10 días después del inicio de los síntomas, y la seroconversión de la IgG puede retrasarse hasta 4 semanas. Además, la epidemia del SARS condicionó la inclusión de los cebadores con coronavirus conservados en numerosos análisis diagnósticos de PCR múltiple para que pudieran detectarse con más facilidad estos virus.

El diagnóstico del MERS-CoV debe estar guiado por las características clínicas y en relación con la epidemiología. El pilar para la confirmación de laboratorio de la infección por el MERS-CoV es la RT-PCR en tiempo real. El cribado debe dirigirse a la región anterior del gen de la envoltura (upE), seguido de la confirmación con un análisis dirigido al marco de lectura abierta 1a. La mejor sensibilidad diagnóstica se logra a partir de muestras de las vías respiratorias inferiores recogidas durante la primera semana de la infección, aunque el ARN del MERS-CoV se puede detectar en muestras de las vías respiratorias superiores y de sangre. Alternativamente, la seroconversión puede ser documentada mediante ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas, seguido de una microscopía de inmunofluorescencia. Las muestras preferidas para todos los coronavirus endémicos y emergentes son las respiratorias (torundas o aspirados nasofaríngeos), aunque en el contexto de un posible coronavirus nuevo, el suero y las heces pueden dar resultados positivos.

### TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

La gran mayoría de las infecciones por coronavirus son autolimitadas, aunque la infección puede persistir y en múltiples modelos animales se produce su propagación con una sintomatología escasa o nula. No se dispone de fármacos antivirales para su uso clínico contra los coronavirus, a pesar de que las estrategias dirigidas contra proteasas conservadas y polimerasas de coronavirus han demostrado bloquear su replicación *in vitro* y están en la línea de desarrollo de fármacos. Por tanto, el tratamiento

de la infección por el SARS-CoV es sobre todo de soporte. El papel de los fármacos antivirales e inmunomoduladores sigue sin ser concluyente, aunque hay varios ensayos clínicos en curso. La ribavirina se usó de forma generalizada en el brote de 2003, pero su utilidad es cuestionable, dada su escasa actividad *in vitro* contra el SARS-CoV en concentraciones con relevancia clínica. La identificación de la exonucleasa nsp14 correctora de pruebas en múltiples coronavirus sugiere que dicha actividad puede ser importante en la resistencia a los nucleósidos antivirales y los mutágenos del ARN, como la ribavirina. La corticoterapia sistémica puede estar asociada con un aumento de las tasas de mortalidad en el SARS-CoV y el MERS-CoV y, por tanto, no se recomienda a menos que esté indicado para otra condición médica. Los metaanálisis de los estudios de observación sugieren que el plasma humano en fase convaleciente puede reducir las tasas de mortalidad por el SARS; el uso de productos sanguíneos no ha sido bien estudiado en el MERS. Varias preparaciones de anticuerpos monoclonales han mostrado resultados positivos contra el SARS-CoV y el MERS-CoV en estudios en animales.

Los desafíos para el desarrollo de vacunas eficaces dirigidas contra los OC43, 229E, HKU1 y NL63 incluyen el hecho de que las infecciones rara vez ponen en peligro la vida y que la reinfección es la regla, incluso en presencia de inmunidad natural de infecciones previas. La durabilidad de la inmunidad frente al SARS-CoV y al MERS-CoV no se conoce bien. Sin embargo, las vacunas eficaces contra el SARS-CoV y el MERS-CoV son sumamente deseables, aunque aún no están disponibles. Una diana potencial de la vacuna es la proteína de espiga viral, que podría administrarse en forma de una proteína recombinante o a través de virus o vectores de ADN. Este enfoque parece ser eficaz contra cepas estrechamente relacionadas con el SARS-CoV, pero no con variantes humanas o animales precoces. Un enfoque vacunal frente al SARS-CoV que recientemente ha presentado resultados satisfactorios en modelos animales utilizaba un mutante de SARS-CoV vivo recombinante con ExoN inactivado, y ha demostrado atenuación y protección en ratones de edad avanzada inmunodeprimidos. Por tanto, los enfoques dirigidos a lograr un desarrollo rápido de virus vivos atenuados estables o proteínas ampliamente inmunógenas que ofrezcan inmunidad cruzada es un área clave de investigación futura. Aunque el SARS-CoV mostró una reproducción y transmisión sintomática controlables gracias a medidas de salud pública, como la cuarentena, estas características no deben asumirse para cualquier nuevo coronavirus humano futuro. El reciente descubrimiento del MERS-CoV nos sirve de recordatorio de que la aparición de coronavirus es probable e impredecible, y recalca la importancia de continuar con los estudios de la replicación, la aparición y la transmisión de estos virus. Por consiguiente, las estrategias de obtención, prueba y desarrollo rápidos de vacunas y de anticuerpos monoclonales humanos neutralizantes parecen resultar esenciales para prevenir la elevada morbilidad asociada a las epidemias previas.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## Capítulo 292

# Rotavirus, calicivirus y astrovirus

Dorsey M. Bass

La diarrea es la principal causa de mortalidad infantil en el mundo, con unos 5-10 millones de fallecimientos anuales. En la primera infancia, la infección por rotavirus es la causa individual más significativa de diarrea con deshidratación grave. Los rotavirus y otros virus productores de gastroenteritis no solo son agentes principales de mortalidad pediátrica, sino que también conllevan una morbilidad significativa. Se estima que los niños estadounidenses, antes de la disponibilidad de la vacuna, tenían un riesgo de 1:43 de ser hospitalizados debido a diarrea causada por rotavirus, lo que se correspondía con 80.000 ingresos anuales.

## ETIOLOGÍA

Los rotavirus, los astrovirus, los calicivirus (como el agente Norwalk) y los adenovirus entéricos son los patógenos con relevancia médica que provocan la gastroenteritis viral humana (v. cap. 366).

Los **rotavirus** pertenecen a la familia Reoviridae y causan enfermedades en casi todos los mamíferos y aves. Estos virus tienen forma de icosaedro, similar a una rueda con triple cubierta, que contiene 11 segmentos de ARN bicatenario. Vistas con microscopio electrónico, las partículas tienen un diámetro aproximado de 80 nm. Los rotavirus se clasifican en serogrupos (A, B, C, D, E, F y G) y subgrupos (I o II). Las cepas de rotavirus son específicas de especie y no son patógenas en huéspedes heterólogos. El grupo A contiene los patógenos humanos comunes y varios virus animales. Los rotavirus del grupo B se han descrito como responsables de enfermedades graves en lactantes y adultos solo en China. Se han descrito brotes humanos ocasionales por rotavirus de grupo C. En cuanto a los otros serogrupos, no afectan al ser humano.

La subagrupación de estos virus se basa en la estructura antigenética de la proteína de la cápside interna, la VP6. La serotipificación de los rotavirus, que se ha descrito solo para el grupo A, se determina mediante análisis de neutralización cruzada clásica y depende de las glucoproteínas de la cápside externa, VP7 y VP4. El serotipo VP7 se denomina tipo G (de glucoproteína). Existen diez serotipos G, de los que cuatro causan la mayoría de los casos de enfermedad, y su incidencia varía de un año a otro y entre las distintas regiones. El serotipo VP4 se denomina tipo P. Existen 11 serotipos P. Aunque VP7 y VP4 provocan la formación de anticuerpos IgG neutralizantes, aún no se ha aclarado la función relativa de esos anticuerpos sistémicos en la inmunidad protectora comparados con los anticuerpos IgA de las mucosas y con las respuestas celulares.

Los **calicivirus**, que constituyen la familia Caliciviridae, son virus pequeños, de 27-35 nm, y suponen la causa más común de brotes de gastroenteritis en niños mayores y adultos. Los calicivirus también provocan una enfermedad semejante a los rotavirus en lactantes de corta edad. Son virus de ARN monocatenario de sentido positivo, con una sola proteína estructural. Los calicivirus humanos se dividen en dos géneros, los norovirus y los sapovirus. Los calicivirus se han denominado según los lugares donde aparecieron los brotes iniciales: Norwalk, Snow Mountain, Montgomery County, Sapporo y otros. Los calicivirus y los astrovirus se denominan a veces **virus redondos pequeños**, debido a su aspecto en el microscopio electrónico.

Los **astrovirus** componen la familia Astroviridae, y son una causa destacada de gastroenteritis vírica en niños pequeños, con una incidencia alta tanto en los países desarrollados como en los que están en vías de desarrollo. Son virus con ARN monocatenario de sentido positivo. Se trata de partículas pequeñas, de unos 30 nm de diámetro, con una forma característica de estrella central de cinco o seis puntas cuando se observan bajo el microscopio electrónico. La cápside consta de tres proteínas estructurales. Hay ocho serotipos humanos conocidos.

Los **adenovirus entéricos** son una causa común de gastroenteritis vírica en lactantes y niños. Aunque existen muchos serotipos de adenovirus y se encuentran en las heces humanas, sobre todo durante las infecciones típicas de las vías respiratorias altas (v. cap. 289) y después de estas, solo los serotipos 40 y 41 originan gastroenteritis. Estas cepas son muy difíciles de aislar en cultivos tisulares. Se trata de virus icosádricos de 80 nm de diámetro y con un genoma de ADN bicatenario relativamente complejo.

El **virus Aichi** es un picornavirus que se ha asociado con gastroenteritis, y se describió por primera vez en Asia. Se ha propuesto que otros virus pueden causar enfermedad diarreica en los animales, pero no se han identificado con certeza como causantes de gastroenteritis humana. Entre ellos se encuentran los coronavirus, los torovirus y los pestivirus. Los **picobirnavirus**, otro grupo no clasificado de virus ARN monocatenario pequeños, de 30 nm, se han hallado en el 10% de los pacientes con diarrea relacionada con el VIH.

## EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que los rotavirus originan en todo el mundo más de 111 millones de casos anuales de diarrea en niños menores de 5 años, de los que por lo menos 18 millones son moderadamente graves, y hay alrededor de 500.000 muertes anuales. En Estados Unidos, los rotavirus provocan cada año 3 millones de casos de diarrea, 80.000 hospitalizaciones y 20-40 muertes anuales.

La infección por **rotavirus** es más común en los meses invernales en los climas templados. En Estados Unidos, el pico invernal anual se extiende de oeste a este. A diferencia de la difusión de otros virus invernales, como los de la gripe, esa ola de incidencia aumentada no se debe a una sola cepa o serotipo prevalentes. Desde la adopción de la vacuna, este fenómeno geográfico se ha desvanecido. Por lo general, en cada comunidad concreta

predominan varios serotipos durante una o dos estaciones, mientras que en lugares cercanos pueden prevalecer cepas no relacionadas. La enfermedad tiende a ser más grave en pacientes de 3-24 meses, aunque el 25% de los casos graves se produce en mayores de 2 años, y casi todos los niños presentan indicios serológicos de infección a los 4-5 años. Los lactantes menores de 3 meses están relativamente protegidos por los anticuerpos transplacentarios y tal vez por la lactancia materna. Las infecciones de los recién nacidos y adultos en contacto íntimo con niños infectados suelen ser asintomáticas. Algunas cepas de rotavirus han colonizado durante años y de modo estable las unidades neonatales, infectando a casi todos los recién nacidos, pero sin enfermedad sintomática.

Los rotavirus y otros virus productores de gastroenteritis se diseminan con eficacia por vía fecal-oral, y los brotes son frecuentes en los hospitales pediátricos y en las guarderías. El virus se elimina con las heces en concentraciones muy altas, antes de la enfermedad clínica y también varios días después de esta. Se necesitan muy pocos viriones infecciosos para causar enfermedad en un huésped susceptible.

La epidemiología de los **astrovirus** no se ha estudiado tan a fondo como la de los rotavirus, pero en los niños y lactantes representan una causa común de diarrea invernal acuosa entre leve y moderada, mientras que no suelen afectar a los adultos. Los brotes hospitalarios son frecuentes. La gastroenteritis por **adenovirus entéricos** se da durante todo el año, sobre todo en niños menores de 2 años, y se producen epidemias nosocomiales, pero menos frecuentes que las de rotavirus y astrovirus. Los **calicivirus** son más conocidos por originar grandes brotes explosivos entre los niños mayores y los adultos, sobre todo en contextos como colegios, barcos de pasajeros y hospitalares. A menudo se identifica un solo alimento que actúa como fuente, por ejemplo el marisco o el agua empleada para la preparación de las comidas. Al igual que los astrovirus y los rotavirus, los calicivirus también se encuentran con frecuencia en las gastroenteritis infantiles invernales.

## PATOGENIA

Los virus que causan diarrea en el ser humano infectan y destruyen selectivamente las células de las puntas de las vellosidades en el intestino delgado. Las biopsias a este nivel muestran grados variables de acortamiento de las vellosidades e infiltrado de células redondas en la lámina propia. Es posible que los cambios anatopatológicos no se correlacionen con la gravedad de los síntomas clínicos, y las lesiones suelen desaparecer antes de la resolución clínica de la diarrea. La mucosa gástrica no se ve afectada, a pesar del uso del término habitual *gastroenteritis*, si bien se ha documentado un retraso del vaciamiento gástrico en la infección por virus Norwalk.

En el intestino delgado, los enterocitos de la parte superior de las vellosidades son células diferenciadas, con funciones tanto digestivas (hidrólisis de los disacáridos) como absorbentes (transporte de agua y electrólitos a través de cotransportadores de glucosa y aminoácidos). Los enterocitos de las criptas son células indiferenciadas, que carecen de las enzimas hidrolíticas del borde en cepillo, y son secretoras netas de agua y electrólitos. La infección vírica selectiva de las células de las puntas de las vellosidades intestinales provoca: 1) una disminución de la absorción de sal y agua, y un desequilibrio de la relación entre la absorción y la secreción de líquido por parte del intestino, y 2) una disminución de la actividad disacáridasa y una malabsorción de carbohidratos complejos, en especial la lactosa. La mayoría de las evidencias respaldan el primer mecanismo como factor fundamental en la génesis de la diarrea vírica. Se ha propuesto que una proteína no estructural de los rotavirus (NSP4) actúa como una enterotoxina.

La viremia puede producirse en primoinfecciones graves, pero la **infección extraintestinal** sintomática es excepcional en personas inmunocompetentes, aunque los pacientes inmunodeprimidos pueden experimentar afectación del sistema nervioso central, hepática y renal de forma esporádica. La mayor vulnerabilidad de los lactantes (en comparación con los niños mayores y los adultos) a la morbilidad grave y la mortalidad por virus productores de gastroenteritis puede relacionarse con varios factores, como una disminución de la función de reserva intestinal, una falta de inmunidad específica y un descenso de los mecanismos inespecíficos de defensa del huésped, como la acidez y el moco gástricos. La enteritis vírica aumenta mucho la permeabilidad intestinal a las macromoléculas luminales, y se ha sugerido que aumenta el riesgo de alergias alimentarias.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En los casos típicos, la **infección por rotavirus** empieza tras un periodo de incubación menor de 48 horas (intervalo, 1-7 días), con fiebre leve o moderada y vómitos, seguidos por el comienzo de deposiciones acuosas frecuentes. Los tres síntomas aparecen en el 50-60% de los casos. Los vómitos y la fiebre suelen ceder en el 2.º día de enfermedad, pero la diarrea

continúa muchas veces durante 5-7 días. Las deposiciones no contienen sangre macroscópica ni leucocitos. Puede aparecer deshidratación y progresar con rapidez, sobre todo en los lactantes. La forma más grave suele producirse en niños de 4-36 meses. Los niños desnutridos y los que sufren enfermedades intestinales subyacentes, como el síndrome de intestino corto, son más propensos a adquirir una diarrea grave por rotavirus. Los niños con inmunodeficiencia pocas veces experimentan una enfermedad grave y prolongada. El rotavirus se ha asociado con encefalopatía leve con lesiones esplénicas reversibles en raras ocasiones; esto puede evolucionar hacia la cerebelitis. Aunque la mayoría de los recién nacidos infectados permanecen asintomáticos, algunos brotes de enterocolitis necrosante se han asociado con la aparición de una nueva cepa de rotavirus en las unidades neonatales afectadas.

El curso clínico de la enfermedad por **astrovirus** parece similar al de la causada por rotavirus, con la notable excepción de que tiende a ser más leve, con menos deshidratación grave. La **enteritis por adenovirus** suele provocar diarrea de mayor duración, a menudo durante 10-14 días. El **virus Norwalk** tiene un periodo de incubación corto (12 horas), y en la enfermedad relacionada con él suelen predominar los vómitos y las náuseas. Su duración suele ser breve, con un periodo sintomático de 1-3 días. Las características clínicas y epidemiológicas de esta infección recuerdan mucho a la denominada intoxicación alimentaria por toxinas preformadas, como las de *Staphylococcus aureus* y *Bacillus cereus*.

## DIAGNÓSTICO

En la mayoría de los casos se puede establecer un diagnóstico satisfactorio de gastroenteritis vírica aguda en función de las características clínicas y epidemiológicas. Muchos hospitales ofrecen ahora pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en heces para múltiples patógenos diarreicos, que incluyen una variedad de bacterias y protozoos y los cinco agentes vírales más frecuentes en una sola prueba. El análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), que ofrece una sensibilidad y especificidad mayores del 90%, permite detectar el rotavirus del grupo A, calicivirus y los adenovirus entéricos en muestras fecales. También se dispone de análisis de aglutinación con látex para los rotavirus del grupo A, pero son menos sensibles que el ELISA. Las herramientas de investigación son la microscopía electrónica de las heces, la PCR de ARN para identificar los antígenos G y P, y el cultivo. El diagnóstico de gastroenteritis vírica siempre se debe cuestionar en los pacientes con fiebre alta o persistente, sangre o leucocitos en las heces, o vómitos graves persistentes o biliosos (sobre todo si no existe diarrea).

## PRUEBAS DE LABORATORIO

La deshidratación isotónica con acidosis es el hallazgo más frecuente en niños con enteritis vírica grave. Las heces no muestran sangre ni leucocitos. Aunque el recuento de leucocitos puede ser moderadamente elevado como consecuencia del estrés, no se aprecia la marcada desviación izquierda característica de la enteritis bacteriana invasiva.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial comprende otras causas infecciosas de enteritis, como las bacterias y los protozoos. En ocasiones, procesos quirúrgicos como apendicitis, obstrucciones intestinales e invaginaciones pueden simular al principio una gastroenteritis vírica.

## TRATAMIENTO

Los objetivos principales del tratamiento de la enteritis vírica son evitar la deshidratación y tratarla si ya se ha producido. Como objetivo secundario se debe mantener la situación nutricional del paciente (v. caps. 69 y 366).

Los fármacos antivirales no tienen ninguna función habitual en el tratamiento de la gastroenteritis vírica. Los estudios controlados muestran beneficios limitados de fármacos antieméticos o antidiarreicos, y en cambio existe un riesgo significativo de efectos secundarios graves con ambos. Los antibióticos tampoco proporcionan beneficios. Los antieméticos como el ondansetrón pueden ayudar a aliviar los vómitos en niños mayores de 2 años. Se han administrado inmunoglobulinas por vía oral a pacientes con inmunodeficiencias y a personas, por lo demás normales, aquejados de gastroenteritis grave por rotavirus y norovirus, pero es un tratamiento por ahora experimental. Se ha comprobado que la terapia con microorganismos probióticos, como el género *Lactobacillus*, solo es útil en los casos leves y no en la enfermedad causante de deshidratación.

## Tratamiento de soporte

La rehidratación oral se puede conseguir en la mayoría de los pacientes con deshidratación leve o moderada (v. caps. 69 y 366). La deshidratación grave

requiere un tratamiento intravenoso inmediato, seguido de rehidratación oral. Las modernas soluciones de rehidratación que contienen cantidades apropiadas de sodio y glucosa favorecen la absorción óptima de líquido desde el intestino. No existen pruebas de que una fuente de carbohidratos en particular (p. ej., el arroz) o la adición de aminoácidos mejore la eficacia de esas soluciones en los niños con enteritis vírica. Otros líquidos claros, como el refresco que ha perdido el gas, el zumo de frutas y las bebidas para deportistas son inapropiados para la rehidratación de niños pequeños con pérdida fecal significativa. Se debe administrar rehidratación por vía oral (o nasogástrica) durante 6-8 horas, e iniciar la alimentación inmediatamente después. El suministro de líquido a un ritmo lento y mantenido (por lo general, de 5 ml/min) reduce los vómitos y mejora la tolerancia de la terapia oral. La solución de rehidratación se debe mantener como suplemento, para compensar la pérdida excesiva y constante de materia fecal. Los lactantes en estado de *shock* o los niños con vómitos incoercibles requieren inicialmente líquidos intravenosos.

Una vez conseguida la rehidratación, se ha demostrado que la reanudación de una dieta normal para la edad del paciente acelera la recuperación de la gastroenteritis vírica. La administración prolongada (durante más de 12 horas) solo de líquidos claros o de fórmula diluida carece de beneficios clínicos y en realidad prolonga la duración de la diarrea. La lactancia materna se debe mantener incluso durante la rehidratación. Determinados lactantes se pueden beneficiar de los alimentos sin lactosa (como la fórmula de soja o la leche de vaca sin lactosa) durante varios días, aunque suele ser una medida innecesaria en la mayoría de los niños. No se ha demostrado que las dietas hipocalóricas pobres en proteínas y grasas (como la que consiste en plátano, arroz, cereales, compota de manzana y tostadas) sean superiores a una dieta normal.

## PRONÓSTICO

La mayoría de los fallecimientos se producen en lactantes que no reciben atención médica apropiada y son atribuidos a la deshidratación. Los niños se pueden infectar por rotavirus todos los años durante los primeros 5 años de vida, pero las infecciones sucesivas suelen ser cada vez más leves. La primoinfección provoca una respuesta inmunitaria predominantemente específica de serotipo, mientras que la reinfección, que suele deberse a un serotipo distinto, induce una respuesta inmunitaria amplia, con anticuerpos heterotípicos dotados de reactividad cruzada. Después de la infección natural inicial, los niños adquieren una protección limitada contra la infección subsiguiente asintomática (38%) y una mayor protección frente a la diarrea leve (73%) y contra la diarrea moderada-grave (87%). Después de la segunda infección natural, la protección aumenta contra la infección posterior asintomática (62%) y la diarrea leve (75%), y es completa (100%) contra la diarrea moderada-grave. Después de la tercera infección natural, la protección es aún más intensa frente a la infección posterior asintomática (74%) y casi completa contra la diarrea leve (99%).

## PREVENCIÓN

Una buena higiene reduce la transmisión de la gastroenteritis vírica, pero incluso en las sociedades más higiénicas, casi todos los niños se contagian como resultado de la eficacia de la infección por los virus de gastroenteritis. El lavado de manos correcto y los procedimientos de aislamiento ayudan a controlar las epidemias nosocomiales. La función de la lactancia materna para prevenir o mejorar la infección por rotavirus puede ser pequeña, dada la protección variable observada en diversos estudios. Las vacunas ofrecen la mejor esperanza para controlar estas infecciones ubicuas.

## Vacunas

En 1998 se autorizó una vacuna trivalente en Estados Unidos, que después se vinculó con un mayor riesgo de invaginación intestinal, sobre todo durante el periodo de 3-14 días tras la primera dosis y el periodo de 3-7 días después de la segunda dosis. La vacuna se retiró del mercado en 1999. Con posterioridad, dos nuevas vacunas orales vivas contra el rotavirus se han aprobado en Estados Unidos después de amplias pruebas de seguridad y eficacia.

En Estados Unidos se autorizó una vacuna oral viva pentavalente contra rotavirus en 2006. La vacuna contiene cinco rotavirus reordenados aislados de huéspedes humanos y bovinos. Cuatro de los rotavirus reordenados expresan un serotipo de la proteína externa VP7 (G1, G2, G3 o G4), y el quinto expresa la proteína P1A (genotipo P[8]) de la cepa progenitora del rotavirus humano. La vacuna pentavalente protege contra la gastroenteritis por rotavirus cuando se administra en una serie de tres dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad. La primera dosis debería administrarse entre las 6 y las 12 semanas de edad, y la totalidad de las tres dosis debería completarse antes de las 32 semanas de edad. La vacuna proporciona una protección considerable

contra la gastroenteritis por rotavirus, con una eficacia primaria del 98% contra la gastroenteritis grave por rotavirus causada por los serotipos G1-G4 y del 74% contra la gastroenteritis de cualquier gravedad durante la primera temporada de rotavirus tras la vacunación. Proporciona una reducción del 96% de los ingresos debidos a gastroenteritis por rotavirus durante el 1.<sup>er</sup> y el 2.<sup>o</sup> año tras la tercera dosis. En un estudio realizado con más de 70.000 lactantes, la vacuna pentavalente no incrementó el riesgo de invaginación intestinal, aunque en algún estudio se sugiere un aumento leve.

Otra nueva vacuna de rotavirus monovalente fue aprobada en Estados Unidos y también parece ser segura y eficaz. Se trata de una vacuna monovalente de rotavirus humano vivo atenuado, que se administra en dos dosis orales a los 2 y 4 meses de edad. La vacuna tiene un 85% de eficacia contra la gastroenteritis grave y redujo las hospitalizaciones por diarrea en un 42%. A pesar de ser monovalente, resulta eficaz en la prevención de los cuatro serotipos comunes de rotavirus humano.

Los datos preliminares sobre la incidencia de rotavirus de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades estadounidenses sugieren que la vacunación redujo en gran medida la carga de enfermedad en Estados Unidos durante la temporada 2007-2008 de rotavirus y posterior. Dada la cobertura incompleta de la población durante este periodo, los resultados sugieren un grado de «inmunidad de grupo» frente a rotavirus. Los estudios realizados en países desarrollados demuestran una protección mayor del 90% contra la enfermedad por rotavirus grave, mientras que en los países en vías de desarrollo solo llega al 50-60%. Se ha descrito una enfermedad asociada a la vacuna en receptores con inmunodeficiencia combinada grave, por lo que en este grupo se contraindica su uso. También se ha visto que los virus derivados de la vacuna pueden experimentar reorganización y convertirse en más virulentos, con la aparición de diarrea en hermanos no vacunados.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Capítulo 293

# Virus del papiloma humano

Kristen A. Feemster

Véase también el capítulo 687.

Los virus del papiloma humano (VPH) causan diversas lesiones proliferativas cutáneas y mucosas, como verrugas cutáneas vulgares, lesiones benignas y malignas del tracto anogenital, cánceres faríngeos orales y papilomas respiratorios potencialmente mortales. La mayoría de las infecciones relacionadas con VPH en niños y adolescentes son benignas (v. también cap. 687).

## ETIOLOGÍA

Los virus del papiloma son pequeños (55 nm) y contienen ADN. Están ampliamente diseminados en la naturaleza y pueden infectar a la mayoría de las especies animales de mamíferos y no mamíferos. Las cepas son casi siempre específicas de especie. El ADN viral se divide en una región temprana, que codifica las proteínas asociadas a la replicación y transcripción viral, y una región tardía, que codifica las proteínas de la cápside necesarias para el ensamblaje del virión. Estas proteínas estructurales son también los antígenos inmunodominantes que conducen a las respuestas inmunes específicas de tipo. Se han identificado más de 100 tipos diferentes de VPH mediante comparación de la homología de secuencias. Los diferentes tipos suelen causar enfermedades en lugares anatómicos concretos; se han determinado más de 30 tipos en muestras tomadas del tracto genital.

## EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones cutáneas por VPH son frecuentes, y la mayoría de las personas sufre infecciones por uno o más de sus tipos en algún momento. No existen reservorios animales para los VPH y se supone que todas las transmisiones se producen de forma interpersonal. Se dispone de pocos indicios para sugerir que también se transmite por fomites. Las verrugas vulgares (incluidas las palmares y plantares) afectan con frecuencia a niños y adoles-

**Tabla 293.1** Terminología para describir los resultados de la citología y la histología cervical

DIAGNÓSTICO DESCRIPTIVO DE LAS ANOMALÍAS DE LAS CÉLULAS EPITELIALES	TERMINOLOGÍA EQUIVALENTE
<b>CÉLULAS ESCAMOSAS</b>	
Células escamosas atípicas de significado indeterminado (CEASI)	Atipia escamosa
Células escamosas atípicas, sin excluir la LIEAG (CEA-A)	
Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIEBG)	Displasia leve, atipia condilomatosa, cambios relacionados con VPH, atipia coilocítica, neoplasia intraepitelial cervical (NIC) 1
Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (LIEAG)	Displasia moderada, NIC 2, displasia grave, NIC 3, carcinoma <i>in situ</i>
<b>CÉLULAS GLANDULARES</b>	
Células endometriales citológicamente benignas en mujeres posmenopáusicas	
<b>Atípicas</b>	
Células endocervicales, NE	
Células endometriales, NE	
Células glandulares, NE	
Células endocervicales, favorecen la neoplasia	
Células glandulares, favorecen la neoplasia	
<b>Adenocarcinoma endocervical <i>in situ</i></b>	
<b>Adenocarcinoma</b>	
Endocervical	
Endometrial	
Extrauterino	
NE	

NE, no especificado.

centes; infectan las manos y los pies, que son áreas sometidas a frecuentes traumatismos leves.

Los VPH son también la causa más común en Estados Unidos de infección de transmisión sexual vírica. Hasta el 80% de las mujeres con relaciones sexuales adquieren el VPH por transmisión sexual y la mayoría se infecta durante los primeros 3 años de relaciones sexuales. Por tanto, el VPH afecta desproporcionadamente a los jóvenes, ya que el 75% de las nuevas infecciones se producen en jóvenes de 15 a 24 años. El mayor riesgo entre los adolescentes con actividad sexual es la exposición a nuevas parejas sexuales, aunque se puede adquirir el VPH incluso habiendo tenido una sola pareja sexual, lo que subraya la facilidad de transmisión de este virus a través del contacto sexual. Se calcula que después de 11 relaciones sexuales se transmite el 100% de los tipos de VPH que infectan a un individuo a la pareja sexual. Los estudios de parejas demuestran un grado alto de concordancia en la zona genital, así como entre la mano y la zona genital en la otra pareja. Se desconoce si el ADN detectado en la mano es capaz de transmitir partículas infecciosas. A diferencia de otras infecciones transmitidas sexualmente, parece que la transmisión desde las mujeres a los hombres es mayor que en sentido contrario. Esto parece deberse a que los hombres tienen, por lo general, infecciones transitorias o una deposición superficial. A su vez, los hombres no desarrollan una respuesta inmunitaria adecuada, de modo que las reinfecciones son bastante frecuentes. La prevalencia del VPH en las mujeres disminuye con el tiempo, lo cual sugiere una protección inmunitaria, mientras que en los hombres la prevalencia del VPH permanece alta en todas las edades.

Al igual que sucede con otros muchos patógenos genitales, también se puede producir transmisión perinatal a los recién nacidos. La transmisión desde un cuidador al niño durante los primeros años de la infancia también se ha documentado. Sin embargo, tanto la infección perinatal como la infección en la primera infancia parecen transitorias. Sigue sin estar claro si estas detecciones de ADN del VPH son la simple deposición del ADN del cuidador o una infección verdadera. La detección del ADN del VPH en niños preadolescentes es infrecuente. Se han mencionado casos de detección de ADN del VPH en adolescentes que no son sexualmente activos, pero no siempre se revela una historia de actividad sexual en los adolescentes y, por tanto, es difícil de confirmar. A pesar de que los cuidadores pueden transmitir el VPH a los niños pequeños, si se observan lesiones en niños mayores de 3 años se debe considerar la posibilidad de transmisión sexual.

En los adolescentes, el ADN del VPH se detecta sobre todo sin signos de lesiones. Parece que algunas de estas detecciones son el resultado del depósito por parte del compañero sexual y, por tanto, no representa una infección verdadera. En las mujeres mayores, la detección de ADN del VPH suele asociarse sobre todo a una lesión. Esto se debe a que el ADN del VPH detectado en dichas mujeres refleja aquellas infecciones del VPH que se establecieron como infecciones permanentes. Ahora se sabe que la persistencia

es un requisito imprescindible para el desarrollo de lesiones precancerosas significativas y de cáncer del cuello uterino.

Alrededor del 15-20% de los adolescentes sexualmente activos presenta VPH detectable en algún momento, con una citología normal. La lesión clínica detectada con más frecuencia en mujeres adolescentes es la alteración cervical denominada **lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIEBG)** (tabla 293.1), que parece producirse en el 25-30% de las adolescentes infectadas por VPH. Las verrugas genitales externas son mucho menos frecuentes, ya que se producen en menos del 1% de los adolescentes, pero aproximadamente el 10% de los individuos desarrollarán verrugas genitales a lo largo de su vida. La LIEBG es un término citológico e histológico que refleja los cambios benignos causados por una infección vírica, y probablemente esté presente en la mayoría de las mujeres, si no en todas, con infección por VPH. Sin embargo, la mayoría de las mujeres presentan lesiones sumamente diminutas o sutiles que no se detectan fácilmente mediante citología. Al igual que la detección de ADN del VPH, la mayoría de las LIEBG regresan de forma espontánea en las mujeres jóvenes y no requieren intervención ni tratamiento. En menos ocasiones, los VPH pueden inducir alteraciones celulares más intensas, denominadas **lesión intraepitelial escamosa de alto grado (LIEAG)** (v. cap. 568).

Aunque la LIEAG se considera una verdadera lesión precancerosa, pocas veces progresará a un cáncer invasivo. Aparece en alrededor del 0,4-3% de las mujeres sexualmente activas, mientras que la prevalencia del cáncer de cuello uterino invasivo es de 8 casos por cada 100.000 mujeres adultas. En las poblaciones verdaderamente vírgenes, incluidos los niños que no han sufrido maltrato sexual, las tasas de enfermedad clínica y de detección de VPH son muy bajas o nulas. En Estados Unidos se producen alrededor de 12.000 nuevos casos y 3.700 fallecimientos anuales por cáncer de cuello uterino. En todo el mundo, este cáncer es la segunda causa más frecuente de mortalidad oncológica femenina. El VPH también está asociado con varios cánceres anogenitales, con una estimación de 4.600 casos de cáncer anal y 11.100 casos de cáncer orofaríngeo en hombres y mujeres cada año.

Algunos lactantes pueden adquirir el VPH durante el paso a través del canal del parto infectado, lo que produce **papilomatosis laríngea juvenil** recidivante (también denominada **papilomatosis respiratoria**). También se han descrito casos después del parto por cesárea. Se desconoce cuál es el periodo de incubación máximo para la aparición de lesiones clínicas apreciables (verrugas genitales o papilomas laríngeos) después de la infección perinatal, pero parece ser de 3-6 meses (v. cap. 417.2). Las infecciones pueden aparecer también al realizar la higiene de uno de los progenitores infectados.

Las verrugas genitales pueden representar una infección de transmisión sexual incluso en algunos niños muy pequeños. Como tal, las verrugas genitales que surgen en la infancia deben hacer sospechar de posibles abusos sexuales, con transmisión del VPH durante el contacto forzado. Por tanto,

dichos niños requieren una evaluación completa para detectar posibles abusos (v. cap. 16.1), incluida la presencia de otras infecciones de transmisión sexual (v. cap. 146). Sin embargo, la presencia de verrugas genitales en un niño no confirma un abuso sexual, ya que las que son transmitidas de forma perinatal pueden no detectarse hasta que el niño sea mayor. La tipificación de los tipos genitales de VPH específicos en los niños carece de utilidad diagnóstica o para confirmar la situación de abuso sexual, ya que los mismos tipos aparecen tanto en la transmisión perinatal como en el abuso.

### PATOGENIA

Se cree que la infección inicial del cuello uterino u otras superficies anogenitales por VPH comienza con la invasión vírica de las células basales del epitelio, potenciada por la alteración de este a causa de traumatismos o inflamación. Se cree que el virus permanece relativamente latente al principio, ya que su presencia no se acompaña de ningún indicio de enfermedad clínica. El ciclo vital del VPH depende del programa de diferenciación de los queratinocitos. El patrón de transcripción del VPH varía a través de la capa epitelial, así como a través de las diferentes fases de la enfermedad (es decir, LIEBG, LIEAG, cáncer invasivo). La comprensión de dicha transcripción aumenta el conocimiento de la capacidad del VPH para comportarse como un oncovirus. Las proteínas de la región precoz (E6 y E7) actúan como factores transactivadores que regulan la transformación celular. Las interacciones complejas entre las proteínas transcritas E6 y E7 y las proteínas del huésped alteran los procesos normales que regulan la síntesis de ADN celular. Las perturbaciones causadas por E6 y E7 se producen sobre todo a través de la alteración de las antioncoproteínas p53 y la proteína del retinoblastoma (Rb), respectivamente, lo que contribuye al desarrollo de cánceres anogenitales. La alteración de estas proteínas produce una proliferación celular continuada, incluso bajo las circunstancias de lesión del ADN, lo que da lugar a una proliferación de células basales, anomalías cromosómicas y aneuploidía, que son los rasgos característicos del desarrollo de la lesión intraepitelial escamosa (LIE).

Se encuentran indicios de infección vírica productiva en lesiones benignas, como las verrugas genitales externas y la LIEBG, con expresión abundante de proteínas de la cápside vírica, en los queratinocitos superficiales. La aparición del coilocito asociado con el VPH se debe a la expresión de la E4, una proteína estructural que causa colapso del citoesqueleto. La expresión de bajo grado de proteínas E6 y E7 conduce a la proliferación celular observada en la capa de células basales de la LIEBG. Las LIEAG son una manifestación de la replicación vírica activa y de la expresión de proteínas. Sin embargo, conforme las lesiones avanzan de grado (LIEAG), predomina la expresión de los productos relevantes en el proceso de la transformación celular, como E6 y E7, más que la de las proteínas estructurales L1 y L2, con el resultado de las anomalías cromosómicas y la aneuploidía características de las lesiones de mayor grado. Aún no se han verificado los acontecimientos cruciales que conducen al cáncer, aunque parece que hay varios acontecimientos fundamentales, como la integración viral en el cromosoma huésped y la activación de la telomerasa para alargar los cromosomas y evitar la senectud celular fisiológica. Se han documentado más de 150 tipos de VPH que se clasifican en función de su homología del ADN en cinco géneros, de modo que cada tipo tiene unas características de ciclo vital y de enfermedad distintas. El grupo predominante son los VPH- $\alpha$ , que se asocian a infecciones y cánceres cutáneos y mucosas anogenitales. Los tipos  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\mu$  y  $\nu$  causan predominantemente lesiones cutáneas benignas, pero pueden ser difíciles de tratar en los individuos con inmunodepresión grave. Los tipos  $\beta$  suelen detectarse sobre todo en la piel, sin lesiones aparentes, pero se asocian al desarrollo de cánceres cutáneos en personas con epidermodisplasia verruciforme u otros tipos de inmunodeficiencias. Las lesiones genitales causadas por VPH- $\alpha$  se pueden agrupar a grandes rasgos en las de potencial de malignidad bajo o nulo (es decir, riesgo bajo) y las de mayor potencial maligno (es decir, riesgo alto). Los tipos de **VPH de bajo riesgo** (tipos 6 y 11) se encuentran sobre todo en las verrugas genitales, y se detectan pocas veces o nunca en las lesiones malignas. Los **tipos de VPH de alto riesgo** se asocian a cánceres anogenitales, y sobre todo al cáncer cervical. Parece que los **VPH 16 y 18** son más oncogénicos que otros tipos de VPH, ya que son responsables del 70% de los casos de cáncer cervical, mientras que los otros **12 tipos de alto riesgo** (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 y 73) contribuyen a menos del 1-9%. El VPH 16 parece ser incluso más importante en los cánceres anales y orofaringeos asociados al VPH, y supone cerca del 90% de estos cánceres. El VPH 16 también se encuentra habitualmente en mujeres sin lesiones o en aquellos con LIEAG, lo que hace que su conexión con el cáncer sea confusa. Las verrugas genitales y las LIE suelen asociarse a la detección de varios tipos de VPH, incluida una combinación de tipos de bajo y de alto riesgo. Hay datos que demuestran la probabilidad de que surjan lesiones aisladas a partir de un solo tipo de VPH. La detección de varios tipos de VPH

refleja la presencia de lesiones cervicales y anales coexistentes. Casi todos (95%) los casos de detección de ADN de VPH de alto y de bajo riesgo, con o sin LIE detectable, se resolverán espontáneamente en 1-3 años. Aunque el VPH 16 tiene un ritmo de regresión más lento que alguno de los otros tipos de alto riesgo, la mayoría de los incidentes con detección de VPH 16 también se resolverán. Los datos sugieren que la eliminación de un tipo de VPH se debe fundamentalmente a la protección inmunitaria natural contra la reinfección por ese mismo tipo. No es frecuente que vuelva a detectarse el mismo tipo de virus y, cuando sucede, suele asociarse a un antecedente de compañero sexual nuevo, lo que sugiere que no se trata de infecciones reactivadas, sino de exposiciones nuevas. Estas detecciones repetidas rara vez dan lugar a una enfermedad de alto grado. Las infecciones persistentes por tipos de alto grado se asocian a un riesgo mayor de desarrollar LIEAG y cáncer invasivo. La progresión de la LIEAG a un cáncer invasivo sigue siendo infrecuente, y solo el 5-15% progresa. Aproximadamente, el 50% de las LIEAG asociadas al VPH 16 y el 80% de las LIEAG no secundarias al VPH 16 remiten espontáneamente en las mujeres jóvenes. En general, las verrugas genitales y vulgares también se resolverán sin tratamiento, aunque pueden tardar años en hacerlo. Las verrugas genitales también pueden convertirse en malignas en procesos sumamente infrecuentes.

La mayoría de los lactantes con verrugas genitales reconocidas están infectados por tipos de bajo riesgo. En cambio, los niños con antecedentes de abuso sexual tienen un cuadro más similar al de las verrugas genitales de los adultos, con mezcla de tipos de riesgo alto y bajo. Se han descrito pocos casos de neoplasias malignas genitales relacionadas con VPH en niños preadolescentes y adolescentes. Por otra parte, las LIEAG aparecen en adolescentes sexualmente activos. También preocupa que el comienzo de las relaciones sexuales a una edad más temprana contribuya al aumento del cáncer de cuello uterino invasivo observado en las mujeres menores de 50 años en Estados Unidos, y sobre todo de adenocarcinomas cervicales. Las infecciones persistentes por VPH se consideran necesarias, pero no suficientes, para el desarrollo de cánceres invasivos. Otros factores de riesgo asociados para los que hay una evidencia relativamente firme son el tabaquismo, el uso prolongado de anticonceptivos orales, la infección por *Chlamydia trachomatis* y por virus del herpes simple, así como un mayor número de hijos.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los hallazgos clínicos de la infección por VPH dependen del sitio de la infección epitelial.

#### Lesiones cutáneas

Las lesiones típicas de la piel inducidas por VPH son proliferativas, papulares e hiperqueratósicas. Las verrugas vulgares son lesiones elevadas circinadas, con una superficie queratinizada (fig. 293.1), mientras que las plantares y palmares son casi planas. Las verrugas múltiples son frecuentes y pueden crear un patrón de mosaico. Las planas aparecen como pápulas pequeñas, de entre 1 y 5 mm, planas y del color de la piel normal.



**Fig. 293.1** Verrugas vulgares en la mano izquierda y la pared del tórax. (De Meneghini CL, Bonifaz E: An Atlas of Pediatric Dermatology, Chicago, 1986, Year Book, p. 45.)



**Fig. 293.2** Verrugas vulgares en la mano de una madre y condilomas acuminados perianales en su hijo. (De Meneghini CL, Bonifaz E: An Atlas of Pediatric Dermatology, Chicago, 1986, Year Book, p. 44.)

### Verrugas genitales

Se pueden encontrar en todo el periné, alrededor del ano, la vagina y la uretra, así como en las áreas cervical, intravaginal e intraanal (fig. 293.2). Las verrugas intraanales predominan en pacientes que han realizado coito anal receptivo, en contraste con las verrugas perianales, que pueden aparecer en hombres y mujeres sin antecedentes de coito anal. Aunque es infrecuente, las lesiones causadas por los genotipos genitales también se pueden encontrar en otras superficies mucosas, como las conjuntivas, la lengua, las encías y la nariz. Pueden ser lesiones únicas o múltiples y hallarse con frecuencia en múltiples sitios anatómicos, incluido el cuello uterino. Las verrugas genitales externas pueden ser planas, cupuliformes, queratósicas, pediculadas y en forma de coliflor; pueden aparecer aisladas, en grupo o como placas. En el epitelio mucoso, las lesiones son más blandas. Según su tamaño y localización anatómica pueden ser pruriginosas y dolorosas, causar quemazón con la micción, ser fribles y sangrar o sobreinfectarse. Los adolescentes se pueden sentir muy afectados por el desarrollo de lesiones genitales. Entre otros trastornos menos habituales causados por los VPH en el área de los genitales externos se encuentran la enfermedad de Bowen, la papulosis bowenoide, los carcinomas epidermoides, los tumores de Buschke-Löwenstein y las neoplasias intraepiteliales vulvares.

### Lesiones intraepiteliales escamosas y cánceres

Las LIE detectadas por citología suelen ser inapreciables a simple vista y requieren ampliación colposcópica y aplicación de ácido acético. Con esta técnica aparecen blancas y muestran signos de neovascularización. Pueden originarse en el cuello uterino, la vagina, la vulva, el pene y dentro del ano. Las lesiones de células escamosas asociadas al VPH también pueden encontrarse en la orofaringe. Los cánceres invasivos tienden a ser más exofíticos, con vascularización aberrante. Estas lesiones no suelen encontrarse en personas sexualmente inactivas.

### Papilomatosis laríngea

El promedio de edad de comienzo de la papilomatosis laríngea recidivante es de 3 años. Los niños presentan ronquera, llanto alterado y, a veces, estridor. El crecimiento rápido de los papilomas respiratorios puede ocluir la vía respiratoria superior y causar compromiso respiratorio. Las lesiones pueden recidivar en cuestión de semanas después de su eliminación y requerir cirugía frecuente, pero no se malignizan a menos que se traten con radioterapia.

### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las verrugas genitales externas y de las verrugas vulgares se puede establecer de modo fiable por inspección visual de una lesión por parte de un observador experto, y no requiere pruebas adicionales para su confirmación. Se debe considerar la realización de una biopsia si el diagnóstico es dudoso, las lesiones no responden al tratamiento o empeoran durante este.

El cribado del cáncer de cuello uterino se inicia con el estudio citológico mediante frotis cervical de Papanicolaou o citología de fluidos. Las directrices del cribado, que fueron actualizadas en 2012 por la American Cancer Society y la Preventive Services Task Force estadounidense, recomiendan iniciar el cribado a los 21 años. Si se realiza antes, es más probable que dé lugar a derivaciones innecesarias para realizar colposcopia, porque es posible que la mayoría de las lesiones de este grupo, ya sean LIEBG o LIEAG, regresen. En las normas se recomienda realizar el cribado mediante citología cada 3 años. A la edad de 30 años, el cribado puede consistir también en una prueba simultánea para el ADN del VPH cada 5 años. No se recomienda realizar esta prueba antes, ya que las infecciones por VPH son extremadamente frecuentes en las mujeres jóvenes, de modo que el valor pronóstico en este grupo de edad es sumamente bajo.

La terminología recomendada para evaluación citológica se basa en el sistema de Bethesda (v. tabla 293.1). Muchos médicos siguen prefiriendo la terminología de la Organización Mundial de la Salud basada en la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) de grados 1, 2 y 3 (v. tabla 293.1). Aunque el propósito del cribado es identificar lesiones NIC 3+, la mayoría de estas lesiones se observan en mujeres remitidas por la presencia de **células escamosas atípicas de significado indeterminado (CEASI)** o LIEBG en la citología. Por otro lado, existen pocos casos de NIC 3 o cáncer en mujeres menores de 24 años. Por tanto, en las mujeres de 21-24 años, las CEASI y las LIEBG se tratan de la misma manera. La recomendación actual para las mujeres jóvenes con CEASI o LIEBG es repetir la citología cada 12 meses hasta completar 24 meses. En caso de CEASI o LIEBG persistente a los 2 años o 24 meses de seguimiento, se recomienda realizar colposcopia. Las mujeres de 21-24 años con LIEAG en cualquier visita deben ser remitidas para colposcopia y biopsia. En mujeres adultas, la LIEAG se puede tratar sin confirmación histológica. Sin embargo, esta estrategia debe evitarse en las de 21-24 años, porque la LIEAG suele diagnosticarse de forma errónea en este grupo o se resolverá de manera espontánea.

En las mujeres mayores de 21 años se pueden utilizar análisis para VPH de alto riesgo, con el fin de detectar las CEASI. Esta última recomendación se basa en la observación de que las mujeres adultas con CEASI y resultado positivo para VPH de alto riesgo tienen más probabilidades de tener NIC 2/3 que aquellas con un resultado negativo. Sin embargo, en mujeres con CEASI y una prueba positiva para el VPH para los tipos de alto riesgo, se recomienda repetir la citología para confirmación. En mujeres de 21-24 años remitidas para colposcopia y sin lesión o LIEBG confirmada mediante biopsia o citología de LIEBG o CEASI, se recomienda repetir la citología cada 12 meses. Si las CEASI o la LIEBG persiste durante más de 2 años, o si hay datos de LIEAG en cualquier momento, se recomienda remitir a la paciente para colposcopia. En las mujeres con LIEBG confirmada mediante biopsia después de unas CEASI o una LIEAG, se recomienda observar con citología y colposcopia a intervalos de 6 meses hasta que transcurran 2 años. En el caso de CEASI o LIEAG persistente a los 2 años o con progresión en cualquier momento, se recomienda instaurar tratamiento. En cualquier mujer con LIEAG confirmada mediante histología se realizará colposcopia y citología de seguimiento a intervalos de 6 meses de acuerdo con la paciente. Si la LIEAG sigue persistiendo a los 2 años de seguimiento, se recomienda el tratamiento. Cuando se especifica un NIC 3, debe tratarse. Estas directrices y actualizaciones se pueden consultar en [www.asccp.org](http://www.asccp.org).

Cada vez están más generalizadas una serie de pruebas muy sensibles para detectar la presencia de ADN, ARN y proteínas del VPH, aunque no se requieren para el diagnóstico de las verrugas genitales externas o de los trastornos relacionados. No hay indicación para utilizar pruebas de ADN del VPH en mujeres menores de 21 años ni en niños. No se recomiendan las pruebas de ADN del VPH en mujeres de 21-30 años, pero es aceptable para el cribado de CEASI.

El diagnóstico de la papilomatosis laríngea juvenil (PLJ) se establece mediante el examen de la laringe.

No hay recomendaciones para cribado rutinario de lesiones no cervicales u orofaríngeas.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se deben tener en cuenta varios trastornos en el diagnóstico diferencial de las verrugas genitales, como el condiloma plano, la queratosis seborreica, los nevos displásicos y benignos, el molusco contagioso, las pápulas perladas del pene y las neoplasias, la enfermedad de Bowen, la papulosis bowenoide, los tumores de Buschke-Löwenstein y las neoplasias intraepiteliales vulvares.

El condiloma plano se debe a sífilis secundaria y se puede diagnosticar mediante microscopía de campo oscuro y pruebas serológicas estándar para sífilis. Las queratosis seborreicas son lesiones hiperpigmentadas localizadas comunes, que pocas veces se asocian con malignidad. El molusco contagioso

está causado por un poxvirus, es muy infeccioso y, a menudo, umbilicado. Las pápulas perladas del pene se forman en la corona del glande y son variantes normales que no requieren tratamiento.

## TRATAMIENTO

La mayoría de las verrugas vulgares (plantares, palmares, cutáneas) acaban por resolverse de modo espontáneo (v. cap. 687). Las lesiones sintomáticas se deben eliminar, lo que puede conseguirse con una amplia variedad de terapias autoaplicadas, como los preparados de ácido salicílico, o aplicadas por el médico (crioterapia, tratamiento con láser y electrocirugía). Las verrugas genitales de los niños y los adolescentes son benignas y suelen remitir, pero solo después de un largo periodo. Se recomienda tratar las lesiones genitales si el paciente o los progenitores lo solicitan. Al igual que en las verrugas vulgares, el tratamiento se clasifica en autoaplicado o aplicado por un profesional. Ningún tratamiento ha demostrado más eficacia que los demás. Los regímenes terapéuticos recomendados para que se los aplique el paciente en el caso de las verrugas genitales externas son el podofilox tópico, el imiquimod y las sinecatequinas. La solución de podofilox al 0,5% (con una torunda de algodón) o en gel (con el dedo) se aplica sobre las verrugas visibles dos veces al día durante 3 días, seguidos de 4 días sin tratamiento, y este ciclo se repite cuatro veces. La crema de imiquimod al 5% se aplica a la hora de acostarse, tres veces por semana, en días alternos durante un total de 16 semanas; la zona tratada debe lavarse con agua y jabón neutro 6-10 horas después del tratamiento. Las sinecatequinas (pomada al 15%) son un producto tópico obtenido a partir del extracto de té verde para tratar las verrugas genitales externas y que puede usarse tres veces al día durante un total de 16 semanas. Las terapias aplicadas por un profesional pueden ser tratamientos quirúrgicos (electrocirugía, escisión quirúrgica y cirugía con láser) o realizados en la consulta (crioterapia con nitrógeno líquido o criosonda, resina de podofilina al 10-25% y ácido bi- o tricloroacético). El tratamiento en consulta se suele realizar una vez por semana durante 3-6 semanas. Las resinas de podofilina han perdido aceptación en favor de otros métodos por la variabilidad de los preparados. El interferón intralesional no es más eficaz que otras terapias, y se asocia con efectos adversos significativos. Es una forma de tratamiento reservada para los casos recalcitrantes.

Muchas terapias son dolorosas, y los niños no deben recibir tratamientos genitales dolorosos a menos que se aplique una analgesia adecuada. Tampoco se puede esperar que los progenitores ni los pacientes se autoapliquen terapias dolorosas. Ninguno de los tratamientos aplicados por el paciente están aprobados para su uso en el embarazo, y la resina de podofilina está contraindicada en dicho periodo. Todos los tratamientos no quirúrgicos están contraindicados cuando hay antecedentes de hipersensibilidad a alguno de sus componentes.

Si se sospecha o se conoce que la exposición al VPH se debe a abusos sexuales, el clínico debe comprobar y mantener la seguridad del niño.

Cuando está indicado, el tratamiento más frecuente para la NIC 2/3 es ablativo, con crioterapia, láser o escisión electroquirúrgica con asa de diatermia. Una vez que la histología confirma una NIC 1, una LIEBG se puede seguir sin tratamiento de forma indefinida. La decisión de tratar una NIC 1 que persista será consensuada por el médico y la paciente. Los riesgos derivados del tratamiento, incluido un parto prematuro en una paciente embarazada, deben comentarse antes de tomar cualquier decisión. No se recomienda el tratamiento durante la gestación a menos que haya un cáncer invasivo.

La PLJ suele tratarse mediante la extirpación quirúrgica de las lesiones, aunque también se usan láser y microdesbridadores. También hay varios informes que describen el uso de tratamientos complementarios, y que incluyen antivirales y la vacuna cuadrivalente contra el VPH. Sin embargo, la efectividad de la terapia complementaria no es consistente.

## COMPLICACIONES

La presencia de lesiones por VPH en el área genital puede causar una vergüenza profunda en el niño o los progenitores. Las complicaciones del tratamiento son poco comunes; a veces se produce dolor crónico (vulvodinia) o hipoestesia en el sitio del tratamiento. Las lesiones pueden sanar presentando hipo- o hiperpigmentación, y con menos frecuencia cicatrices deprimidas o hipertróficas. El tratamiento quirúrgico puede provocar infección y cicatrización. La prematuridad y el bajo peso al nacer en embarazos posteriores son complicaciones de las cirugías ablativas por NIC.

Se estima que el 5-15% de las lesiones NIC 3 no tratadas progresará a cáncer de cuello uterino. La detección precoz y el tratamiento de estas lesiones suelen impedir el desarrollo de la mayoría de los casos de cáncer. A pesar del cribado, el cáncer de cuello uterino puede desarrollarse rápidamente en algunas adolescentes y mujeres jóvenes. Se desconoce la razón por la que

ocurre esto, pero es probable que existan defectos genéticos subyacentes en el huésped. Los papilomas laringeos juveniles pocas veces se malignizan, a menos que hayan sido tratados con radioterapia. Los condilomas vulvares rara vez muestran transformación cancerosa. Otros cánceres asociados al VPH, como los de vagina, vulva, ano, pene y cavidad oral, son mucho más raros que los tumores cervicales, por lo que en la actualidad el cribado no está recomendado para ellos. Sin embargo, los cánceres anal, vaginal y vulvar son más frecuentes en las mujeres con cáncer cervical y, por tanto, se recomienda realizar el cribado de las mujeres con cáncer de cuello uterino para detectar otros tumores anogenitales u orofaríngeos mediante inspección visual, digital o ambas.

## PRONÓSTICO

Con todas las formas de tratamiento es frecuente la recidiva de las verrugas genitales, y alrededor de la mitad de los niños y adolescentes necesita un segundo o un tercer tratamiento. La recidiva también es evidente en la PLJ. Los pacientes y los progenitores deben ser informados de tal posibilidad. El tratamiento combinado de las verrugas genitales (imiqwimod y podofilox) no mejora la respuesta y puede aumentar las complicaciones. El pronóstico de la enfermedad del cuello uterino es mejor, con tasas de curación del 85-90% después de un solo tratamiento mediante escisión electroquirúrgica con asa de diatermia. La crioterapia ofrece una tasa de curación ligeramente menor. La enfermedad recalcitrante debe motivar una evaluación y es frecuente en personas inmunodeprimidas, sobre todo en los hombres y mujeres infectados por el VIH.

## PREVENCIÓN

El único medio de prevenir la infección por VPH es evitar el contacto directo con las lesiones. El preservativo puede reducir el riesgo de transmisión de VPH, aparte de otras infecciones de transmisión sexual que son factores de riesgo para el desarrollo de LIE. Además, el preservativo parece acelerar la regresión de las LIEBG en mujeres. No fumar es una medida esencial en la prevención del cáncer de cuello uterino. El uso prolongado de anticonceptivos orales y el número de hijos han demostrado ser factores de riesgo de cáncer de cuello uterino. Sin embargo, no se han identificado los mecanismos asociados a estos factores, por lo que no se recomienda cambiar los consejos al respecto.

Las vacunas contra el VPH son eficaces contra la persistencia y el desarrollo de enfermedad, en ambos casos con especificidad de tipo, incluida la del cuello uterino, la vagina, la vulva y el ano. En 2006 se autorizó en Estados Unidos una vacuna tetravalente contra el VPH (tipos 6, 11, 16 y 18) y posteriormente, en 2009, se añadió una forma bivalente (tipos 16 y 18). En 2014 se aprobó una vacuna nonavalente (tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58). Los tipos a los que se dirige la vacuna nonavalente representan hasta el 85% de los casos de cáncer de cuello uterino. La eficacia de estas vacunas está mediada por el desarrollo de anticuerpos neutralizantes. Los estudios previos a la autorización demuestran una eficacia del 90-100% en la prevención de la infección persistente por VPH, NIC 2/3, adenocarcinoma *in situ*, verrugas anogenitales y lesiones precancerosas vaginales y vulvares. Desde la introducción de la vacuna, datos de trabajos suecos y australianos demuestran una disminución en sus tasas nacionales de verrugas genitales en los 4 años que llevan implantados estos programas de vacunación. Los datos recientes de Estados Unidos muestran reducciones significativas en la prevalencia de los tipos de VPH contenidos en la vacuna cuadrivalente entre las mujeres adolescentes y adultas jóvenes en los años 2009-2012 (posvacuna) en comparación con 2003-2006 (prevacuna). Además, la prevalencia de VPH vacunal fue del 2,1% en las vacunadas, en comparación con el 16,9% en las mujeres sexualmente activas de 14 a 24 años no vacunadas. Un análisis sistemático de 20 estudios realizados en nueve países de ingresos elevados mostró reducciones de al menos un 68% en la prevalencia del VPH 16 y 18 entre jóvenes de 13 a 19 años en países con tasas de vacunación contra el VPH superiores al 50%. Los datos de eficacia disponibles indican que la vacunación contra el VPH confiere inmunidad colectiva además de protección individual.

En Estados Unidos se recomienda la vacunación sistemática de todas las adolescentes a los 11-12 años, que se administra por vía intramuscular en la región deltoidea en una serie de dos dosis a los 0 y 6-12 meses. En 2016 se aprobó y recomendó una serie de dos dosis para las adolescentes más jóvenes que inicien la serie de vacunación contra el VPH antes de los 15 años, basándose en datos de inmunogenicidad que muestran una respuesta inmunológica comparable entre las adolescentes más jóvenes que reciben una serie de dos dosis y las adolescentes mayores que reciben una serie de tres dosis. También se recomienda la vacunación para adultos hasta los 45 años si no han sido vacunados previamente.

Es esencial que la vacunación se realice en la infancia antes de que comience la actividad sexual, puesto que la tasa de adquisición del virus es elevada poco después del inicio de dicha actividad. La vacuna puede administrarse en adolescentes de tan solo 9 años, y se recomienda la revacunación a los 13-26 años en niñas y a los 13-21 en niños. En el caso de los hombres que son homosexuales, bisexuales o tienen relaciones sexuales con hombres, que están inmunodeprimidos (incluyendo la infección por el VIH) o que son transexuales, la vacunación de recuperación puede continuar hasta los 45 años. Para cualquier adolescente que reciba su primera dosis de la vacuna contra el VPH a la edad de 15 años o más, se recomienda una serie de tres dosis a los 0, 1-2 y 6 meses. La serie de tres dosis también se recomienda para adolescentes y adultos jóvenes de 9-26 años que tengan una enfermedad que comprometa su sistema inmunológico. Las personas que ya están infectadas con uno o más tipos de VPH relacionados con la vacuna antes de la vacunación están protegidas contra la enfermedad clínica causada por el resto de los tipos de virus vacunales.

La vigilancia de la seguridad de la vacuna después de su aprobación no ha identificado ningún evento adverso grave atribuible a la administración de la vacuna contra el VPH. Tres grandes estudios observacionales y la monitorización de la seguridad a través de redes de vigilancia activa y pasiva en más de un millón de personas no han identificado ninguna asociación entre la vacunación contra el VPH y problemas como trastornos autoinmunes, accidentes cerebrovasculares o émbolos trombóticos venosos. La vacunación puede causar fiebre en aproximadamente 1 de cada 60 personas y molestias en el lugar de la inyección en 1 de cada 30 receptores de la vacuna. También se ha encontrado que el síntoma está relacionado con la administración de la vacuna en el 0,1% de los receptores de la vacuna. Por tanto, se aconseja que los adolescentes permanezcan sentados durante 15 minutos después de la vacunación.

A pesar de un excelente perfil de seguridad y eficacia, la aceptación de la vacuna contra el VPH ha sido lenta. Las tasas de inmunización están sistemáticamente a la zaga de las tasas de las demás vacunas incluidas en el protocolo de inmunización para adolescentes. En 2015, solo el 56,1% de las personas de 13 a 17 años recibieron por lo menos una dosis de la vacuna contra el VPH, en comparación con el 81,6% que recibió por lo menos una dosis de la vacuna meningocócica cuatrvivalente y el 86,4% que recibió la dTpa. Entre las razones de la lentitud de la aceptación de la vacuna se incluyen la recomendación inconsistente del proveedor, la falta de conocimiento sobre el VPH, la creencia de los padres de que la vacunación no es necesaria para los adolescentes más jóvenes y los conceptos erróneos sobre la seguridad de la vacuna, entre otras. Existe una creciente cantidad de literatura que evalúa las intervenciones para mejorar la adopción de la vacuna contra el VPH. Una estrategia importante es una recomendación firme y coherente en la que las vacunas contra el VPH se presenten de la misma manera que las vacunas contra la dTpa y el meningococo.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Capítulo 294

# Infecciones por arbovirus

Scott B. Halstead

Las infecciones debidas a virus transmitidos por artrópodos son un grupo de infecciones provocadas por mosquitos o garrapatas de varios taxones que se manifiestan normalmente con clínica neurológica o exantemas virales agudos. En países de clima templado, los arbovirus se transmiten durante los meses más cálidos; sin embargo, en países tropicales y subtropicales, los arbovirus pueden transmitirse a lo largo de todo el año incluso en un ciclo urbano (de humano a mosquito a humano) o por artrópodos que se alimentan de otras especies de vertebrados y luego se alimentan de humanos.

### ETIOLOGÍA

Las principales infecciones virales transmitidas por artrópodos en Norteamérica comprenden la encefalitis del Nilo Occidental (ENOC), la encefalitis de San Luis (ESL), el Powassan (POW), el grupo de virus relacionados con la encefalitis de California (EC) y, con menor frecuencia, la encefalitis equina

occidental (EOC), la encefalitis equina oriental (EEOR) y la fiebre por garrapatas de Colorado (fig. 294.1). En 2013, el virus Chikungunya (CHIK) emergió de su zoonosis original africana a través de Asia hacia el hemisferio occidental, exponiendo a numerosos estadounidenses que estaban viajando por dicha región. Algunos casos se produjeron a nivel nacional en los estados del sur. En 2015, el virus Zika (ZIK), un flavivirus que también se mantenía en las zoonosis de África, se introdujo en América, de nuevo desde las zonas endémicas de Asia. La transmisión fue limitada dentro del territorio de Estados Unidos. La principal fuente de infección entre los estadounidenses por cada uno de estos virus ha sido el viaje a países tropicales y subtropicales.

En todo el mundo, fuera de Norteamérica, hay muchos arbovirus que plantean importantes problemas de salud (fig. 294.2). Se trata, en orden descendente, de los virus del dengue (DEN; cap. 295), transmitidos en todos los países subtropicales y tropicales; la encefalitis japonesa (EJ), transmitida en el norte, sur y sudeste de Asia; la encefalitis transmitida por garrapatas (ETG), transmitida en toda Europa y en el norte y este de Asia; la fiebre amarilla (FA; cap. 296), transmitida en ciclos zoonóticos de África y Sudamérica; y la encefalitis equina venezolana (EEV), transmitida en partes de Sudamérica y Centroamérica.

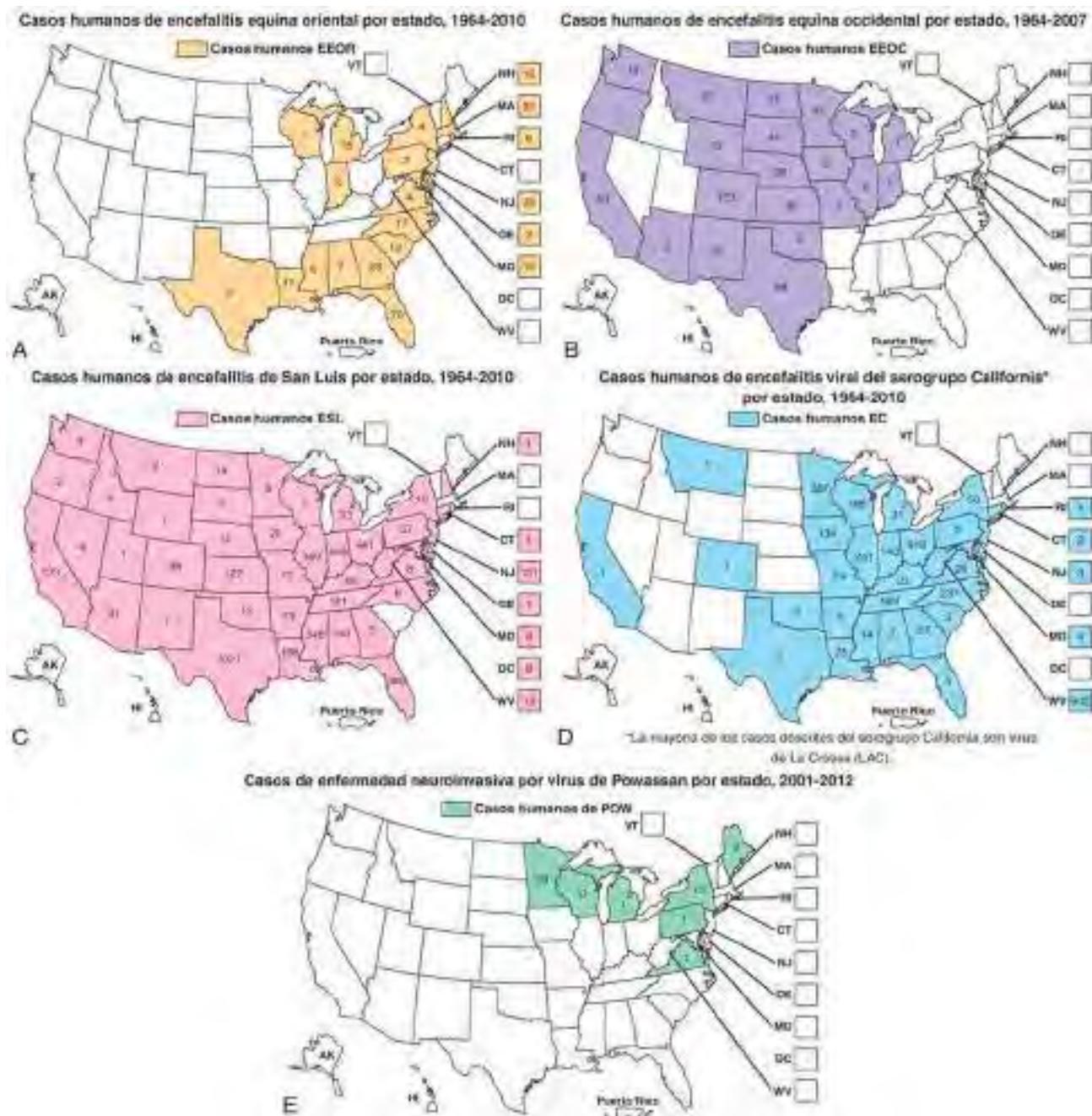
Los patógenos etiológicos pertenecen a diferentes taxones víricos: alfa-virus de la familia Togaviridae (CHIK, EEOR, EEV, EOC), flavivirus de la familia Flaviviridae (DEN, EJ, POW, ESL, ETG, ENOC, FA, ZIK), complejo California de la familia Bunyaviridae (EC) y Reoviridae (fiebre por garrapatas de Colorado). Los alfa-virus son virus ARN de sentido positivo, de 69 nm de diámetro y con envoltura. Los estudios sugieren que este grupo de virus tiene un origen marino (específicamente, el océano Antártico) y que posteriormente se han extendido tanto al Viejo como al Nuevo Mundo. El EEV circula en la naturaleza en seis subtipos. Los virus tipo I y III tienen múltiples variantes antigenéticas. Los tipos IAB e IC han causado epidemias epizoóticas y humanas. Los flavivirus son virus ARN de sentido positivo, de 40-50 nm de diámetro y con envoltura, que también evolucionaron desde un antepasado común. Se transmiten por mosquitos (ENOC, ESL, EJ, FA, DEN, ZIK) y por garrapatas (POW, ETG), se distribuyen por todo el mundo y causan muchas enfermedades virales humanas significativas. El serogruppo California, uno de los 16 grupos de bunyavirus, son virus con envoltura, de 75-115 nm, con un genoma ARN de sentido negativo que tiene tres segmentos. Los reovirus son virus de ARN bicatenario de 60-80 nm.

### DIAGNÓSTICO

En el caso de las infecciones por arbovirus no descritas por separado, el diagnóstico etiológico se establece mediante el análisis de una muestra del suero en la fase aguda para detectar el virus, el antígeno viral o el ARN viral (enfermedades similares a la gripe o exantemas virales), o mediante la recuperación del virus de tejido del sistema nervioso central (SNC) o del líquido cefalorraquídeo (LCR). El diagnóstico se establece serológicamente con mayor frecuencia. El suero obtenido 5 días o más después del inicio de la enfermedad se analiza para detectar la presencia de anticuerpos inmuno-globulina (Ig) M específicos frente al virus utilizando una prueba de captura de IgM mediante análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), una prueba de inmunofluorescencia indirecta o una prueba de precipitinas. Como alternativa, se puede tomar una muestra de suero de la fase aguda y otra de la convalecencia, para demostrar un aumento de cuatro veces o más en el ELISA, la inhibición de la hemaglutinación o los títulos de anticuerpos neutralizantes. Están disponibles paquetes comerciales de diagnóstico serológico para infecciones por los virus DEN, CHIK, EJ, ETG, ENOC, FA o ZIK. Se debe analizar el suero y el LCR para detectar la IgM específica de los virus EJ o ENOC. Sin embargo, la IgM puede reflejar una infección pasada, ya que puede estar presente hasta 12 meses después de la infección. En el caso de sospecha de infección por flavivirus, incluyendo el virus Zika, puede ser posible diagnosticar la infección mediante una prueba serológica, recurriendo a la especificidad de los anticuerpos neutralizantes. La más común de estas es la prueba de anticuerpos neutralizantes por reducción de placas. Los laboratorios de referencia ofrecen pruebas para todos los flavivirus patógenos. El diagnóstico también puede establecerse mediante el aislamiento del virus en cultivos celulares, la identificación del ARN viral o la detección de proteínas virales en la sangre (p. ej., NS1 del dengue), en el tejido cerebral obtenido mediante biopsia cerebral o en los tejidos obtenidos en la autopsia.

### PREVENCIÓN

Están autorizadas varias vacunas para la encefalitis japonesa y la encefalitis transmitida por garrapatas en países endémicos y no endémicos. Está disponible una vacuna experimental para la EEV para proteger a los trabajadores de laboratorio. Los viajeros que planean estar en zonas rurales de Asia durante el período de transmisión estacional deben recibir la vacuna

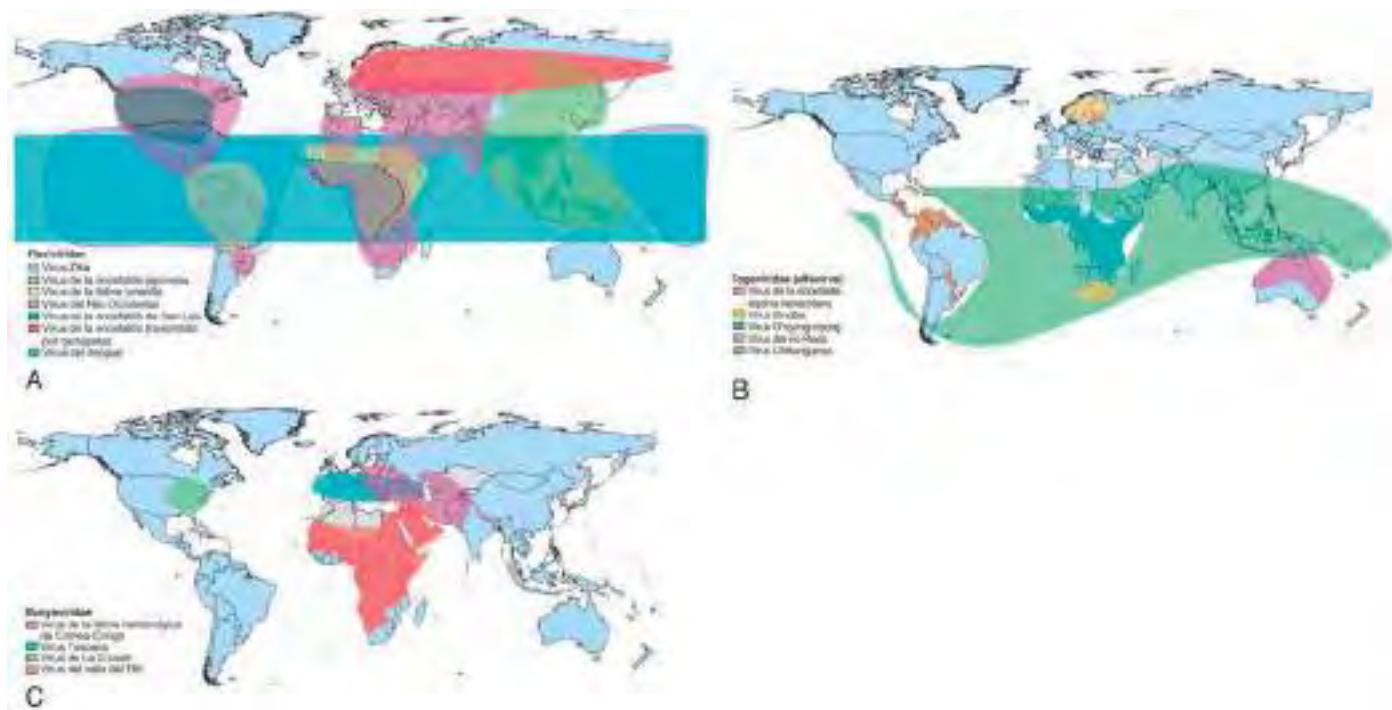


**Fig. 294.1** Distribución e incidencia de casos notificados de encefalitis equina oriental (A), encefalitis equina occidental (B), encefalitis de San Luis (C), encefalitis del serogrupo California (D) y encefalitis de Powassan (E) registrados por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, 1964-2010. (De la Division of Vector-Borne Diseases, Centers for Disease Control and Prevention. Disponible en: <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/arbor/arbocase.htm>.)

contra la EJ. Del mismo modo, los viajeros que planeen viajar, acampar o hacer un pícnic en zonas rurales de Europa y Asia oriental deben consultar a las autoridades sanitarias locales sobre la necesidad de vacunarse contra la ETG. Se ha retirado del mercado una vacuna inactivada fabricada en Japón que se administraba mediante inyección intracerebral en ratones jóvenes y que estaba disponible en todo el mundo debido a la alta incidencia de efectos adversos. En 2008-2009, la vacuna contra la EJ basada en el cultivo de tejidos (Ixiaro) fue autorizada en Europa, Australia y Estados Unidos. En Estados Unidos, esta vacuna está autorizada para su uso en niños y adultos, y está distribuida por Novartis (Basilea). Esta vacuna se administra por vía intramuscular en dos dosis de 0,5 ml cada una, con un intervalo de 28 días. La dosis final debe completarse al menos 1 semana antes de la llegada prevista del paciente a un área endémica de EJ. Esta vacuna contiene aluminio y sulfato de protamina, y solo ha presentado efectos adversos leves.

En los países asiáticos está autorizada y comercializada una vacuna de la EJ viva atenuada de alta eficacia de dosis única desarrollada en China para niños. Esta vacuna se puede administrar conjuntamente con la vacuna del sarampión atenuada con virus vivos sin alterar las respuestas inmunitarias a ninguna de las dos vacunas. En los seres humanos, la infección previa por el virus del dengue proporciona una protección parcial contra la EJ clínica.

Ninguna vacuna contra la ETG tiene licencia o está disponible en Estados Unidos. En Europa están disponibles dos vacunas inactivadas contra la ETG derivadas de cultivos celulares en formulaciones para adultos y pediátricas: FSME-IMMUN (Baxter, Austria) y Encepur (Novartis, Alemania). La formulación para adultos de FSME-IMMUN también está autorizada en Canadá. Otras dos vacunas inactivadas contra la ETG están disponibles en Rusia: TBE-Moscú (Instituto Chumakov, Rusia) y EnceVir (Microgen, Rusia). Los estudios de inmunogenicidad sugieren que las vacunas europeas y rusas



**Fig. 294.2** Distribución mundial de las principales infecciones por arbovirus. (De Charlier C, Beaudoin MC, Couderc T, et al: Arboviruses and pregnancy: maternal, fetal, and neonatal effects, Lancet Child Adolesc 1:134-146, 2017, Fig. 1.)

deben proporcionar una protección cruzada contra los tres subtipos de virus de la ETG. Tanto FSME-IMMUN como Encepur tienen una serie de tres dosis para la vacunación primaria. Los intervalos específicos recomendados entre las dosis varían según el país y la vacuna. Debido a que la vacunación primaria sistemática requiere 6 meses o más para su finalización, la mayoría de los viajeros a zonas endémicas de ETG encontrarán más práctico evitar las picaduras de garrapatas que la vacunación.

Para todas las enfermedades virales abordadas en este capítulo, se deben tomar medidas personales para reducir la exposición a las picaduras de mosquitos o garrapatas, especialmente para los residentes a corto plazo en áreas endémicas. Estas medidas incluyen evitar la exposición nocturna al aire libre, usar repelentes de insectos, cubrir el cuerpo con ropa y usar mosquiteras para las camas o en las casas. Los pesticidas comerciales, ampliamente utilizados por los cultivadores de arroz, pueden ser útiles para reducir las poblaciones de mosquitos vectores o garrapatas. El fentión, el fenitrotión y el fentoato son adulticidas y larvicidas efectivos. Los insecticidas pueden aplicarse desde rociadores portátiles o desde helicópteros o aeronaves ligeras.

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

Las infecciones por este virus producen una encefalitis fulminante, con progresión rápida hasta el coma y la muerte en un tercio de los casos. En los lactantes y niños, el comienzo brusco de fiebre, irritabilidad y cefalea va seguido de letargo, confusión, crisis convulsivas y coma. Se observan fiebre, fontanela abombada, rigidez de cuello y parálisis generalizada flácida o espástica. Puede existir un pródromo breve de fiebre, cefalea y mareos. A diferencia de gran parte de las demás encefalitis víricas, el recuento de leucocitos en sangre periférica suele mostrar una leucocitosis marcada, y el LCR puede tener pleocitosis intensa. Se observan cambios anatomo-patológicos en la corteza y la sustancia gris, con antígenos víricos localizados en las neuronas. También existen necrosis neuronal, infiltración neutrofílica y formación de manguitos perivasculares de linfocitos.

El pronóstico es mejor para los pacientes con pródromos prolongados; la aparición de crisis convulsivas conlleva un pronóstico desfavorable. La mortalidad entre los pacientes es del 33-75%, con cifras más altas en los ancianos. Los déficits neurológicos residuales son frecuentes, sobre todo en los niños.

El diagnóstico de encefalitis puede facilitarse por la TC, la RM y la electroencefalografía. Las crisis convulsivas focales o las anomalías focales en la TC, la RM o el electroencefalograma sugieren la posibilidad de encefalitis por herpes simple, que se debe tratar con aciclovir (v. cap. 279).

## 294.1 Encefalitis equina oriental

Scott B. Halstead

En Estados Unidos, la EEOR es una enfermedad de incidencia muy baja, con una mediana de ocho casos anuales en los estados del Atlántico y del Golfo durante el período 1964-2007 (fig. 294.1). La transmisión se suele producir en áreas endémicas focales de la costa de Massachusetts, los seis condados del sur de Nueva Jersey y el noreste de Florida. En Norteamérica, el virus se mantiene en pantanos de agua dulce, en un ciclo zoonótico con la implicación de la especie *Culiseta melanura* y de aves. Varias especies de mosquitos se alimentan con sangre virémica de las aves y transmiten el virus a los caballos y a los seres humanos. La actividad del virus varía mucho de año en año, en respuesta a factores ecológicos todavía desconocidos. La mayoría de las infecciones son silenciosas en las aves, aunque en los faisanes suelen conducir a la muerte, y las epizootias de esas especies se usan como centinelas de los períodos de mayor actividad vírica. Se han descrito casos en las islas caribeñas. La proporción entre caso e infección es más baja en los niños (1:8) y algo mayor en los adultos (1:29).

## 294.2 Encefalitis equina occidental

Scott B. Halstead

Las infecciones se producen sobre todo en Estados Unidos y Canadá al oeste del río Misisipi (v. fig. 294.1), en especial en áreas rurales, donde el agua embalsada, los regadíos y las tierras inundadas de forma natural proporcionan lugares de cría para la especie *Culex tarsalis*. El virus se transmite mediante un ciclo en el que participan mosquitos, aves y otros huéspedes vertebrados. Los seres humanos y los caballos son susceptibles a la encefalitis. La proporción entre caso e infección varía con la edad; se ha estimado en 1:58 para los niños menores de 4 años y en 1:1.150 para los adultos. Las infecciones son más graves en los extremos de la vida; un 33% de los casos se da en niños menores de 1 año. Se han descrito epidemias humanas recurrentes en Yakima Valley (estado de Washington) y en Central Valley (California). El mayor brote registrado, con 3.400 casos, se extendió por Minnesota, Dakota del Norte y del Sur, Nebraska y Montana en Estados Unidos, y Alberta, Manitoba y Saskatchewan en Canadá. Las

epizootias en los caballos preceden en un plazo de varias semanas a las epidemias humanas. Durante los últimos 20 años solo se han declarado tres casos de EEOC, posiblemente gracias al éxito de la lucha contra los mosquitos.

En la EEOC puede haber un pródromo con síntomas de infección de las vías respiratorias altas. El comienzo suele ser súbito, con escalofríos, fiebre, mareos, somnolencia, cefalea progresiva, malestar general, náuseas y vómitos, rigidez cervical y desorientación. En los casos típicos, los lactantes se presentan con interrupción súbita de la alimentación, irritabilidad, fiebre y vómitos prolongados. Las crisis comiciales y el letargo progresan con rapidez. En la exploración física, el paciente aparece somnoliento, presenta signos meníngeos y tiene debilidad motora generalizada, con disminución de los reflejos tendinosos profundos. En los lactantes se puede observar abombamiento de la fontanela, parálisis espástica y crisis comiciales generalizadas. En el examen anatomopatológico, los pequeños abscesos focales diseminados, las hemorragias focales pequeñas y las áreas parcheadas de desmielinización son datos distintivos.

La mortalidad es del 3-9%, con cifras mayores en los ancianos. Se han descrito secuelas neurológicas graves hasta en el 13% de los casos, y la cifra puede llegar al 30% en los lactantes. Ha habido casos de síndrome de Parkinson como secuela en supervivientes adultos.

### 294.3 Encefalitis de San Luis

Scott B. Halstead

Se han notificado casos de ESL en casi todos los estados estadounidenses. Las tasas de ataque más altas se dan en los estados del Golfo y en los centrales (v. fig. 294.1). Las epidemias suelen producirse en las áreas urbanas y suburbanas. En la más grande, que sucedió en 1975, se vieron afectados 1.800 habitantes de Houston, Chicago, Memphis y Denver. Es frecuente que los casos se agrupen en zonas con terrenos inundados o aguas residuales, que favorecen la reproducción de los mosquitos. Los vectores principales son las especies *Culex pipiens* y *Culex quinquefasciatus* en los estados centrales del Golfo, *Culex nigripalpus* en Florida y *Culex tarsalis* en California. El virus de la ESL se mantiene en la naturaleza por un ciclo ave-mosquito. La amplificación vírica aparece en especies de aves que abundan en zonas residenciales (p. ej., gorriones, arrrendajo azul y palomas). El virus se transmite a finales del verano y comienzos del otoño. La proporción entre casos e infecciones puede llegar a 1:300. Las tasas de ataque específicas por edad son más bajas en los niños y más altas en personas mayores de 60 años. Los brotes pequeños más recientes ocurrieron en Florida en 1990 y Luisiana en 2001. Durante los últimos 15 años se ha producido un promedio de 18 casos por año.

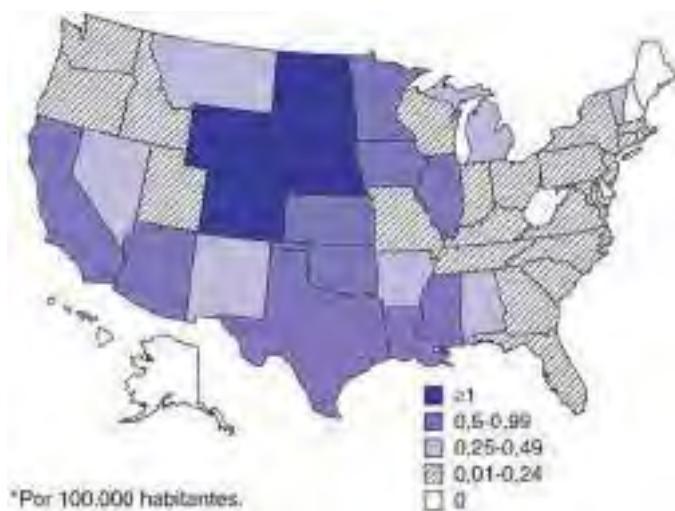
Las manifestaciones clínicas varían desde un cuadro pseudogripe leve hasta la encefalitis mortal. Puede haber un pródromo de síntomas inespecíficos, con cambios sutiles de la coordinación o las actividades mentales, que dura entre unos días y 1 semana. Los síntomas y signos precoces incluyen fiebre, fotofobia, cefalea, malestar general, náuseas, vómitos y rigidez del cuello. Alrededor de la mitad de los pacientes muestra un comienzo súbito de debilidad, falta de coordinación, alteración del nivel de conciencia, inquietud, confusión, letargo y delirio o coma. Existe una leucocitosis moderada en sangre periférica, y en el LCR se encuentran 100-200 células/mm<sup>3</sup>. En la autopsia, el encéfalo muestra focos diseminados de daño neuronal e inflamación perivascular.

El principal factor de riesgo de fallecimiento es la edad avanzada, con una mortalidad de hasta el 80% en las primeras epidemias. En los niños, la mortalidad es del 2-5%. En los adultos, la enfermedad cardiovascular hipertensiva subyacente también ha sido un factor de riesgo de mortalidad. La recuperación de la ESL suele ser completa, pero se han descrito secuelas neurológicas graves hasta en el 10% de los niños.

### 294.4 Encefalitis del Nilo Occidental

Scott B. Halstead

El virus de la ENOC se importó a Estados Unidos en 1999 y actualmente sobrevive en un ciclo enzootico amplio a lo largo de todo el país y en Canadá. Todos los estados del territorio continental estadounidense más nueve provincias de Canadá han notificado infección por este virus en mosquitos, aves, mamíferos o seres humanos, sobre todo en los meses de verano y otoño. Hasta finales de 2015 se habían notificado 43.937 casos en Estados



**Fig. 294.3** Tasa (por 100.000 habitantes) de casos notificados de enfermedad neuroinvasiva por el virus del Nilo Occidental, Estados Unidos, 2016. (De Burakoff A, Lehman J, Fischer M, et al: West Nile virus and other nationally notifiable arboviral diseases, United States, 2016, MMWR 67(1):13-17, 2018.)

Unidos, de los que un 40-50% eran neuroinvasivos, con 1.911 fallecimientos (fig. 294.3). El ciclo de transmisión del virus es parecido al del virus de la encefalitis japonesa, con epizootias grandes y casos en seres humanos cada 5-10 años. El virus del Nilo Occidental ha aparecido en hemoderivados a través de donantes de sangre virémicos asintomáticos. Desde 2003, los bancos de sangre realizan pruebas de cribado del ARN del virus. Durante el gran brote de 2012 se identificaron 597 donantes de sangre potencialmente virémicos y se rechazó su donación. También se han descrito casos de transmisión en el ser humano a través de la placenta, la leche materna y el trasplante de órganos. En su área de distribución, el virus se mantiene en la naturaleza mediante transmisión entre mosquitos del género *Culex* y varias especies de aves. En Estados Unidos, las infecciones humanas se adquieren en gran medida de *Culex pipiens*. Los caballos son los vertebrados, aparte de las aves, con más probabilidad de enfermar a causa de esta infección. Durante la temporada de transmisión de 2002 se notificaron 14.000 casos equinos, con una mortalidad del 30%. La enfermedad afecta sobre todo a personas mayores de 50 años. El virus de la ENOC está implicado en la etiología de casos humanos estivales esporádicos de encefalitis y meningitis en Israel, India, Pakistán, Rumanía, Rusia, Canadá, Estados Unidos y partes de América Central y del Sur. Todos los virus de la ENOC americanos son similares desde el punto de vista genético y se relacionan con un virus aislado en un ganso en Israel en 1998.

La infección por este virus puede ser asintomática, pero cuando hay datos clínicos consisten en un inicio abrupto de fiebre elevada, cefalea, migrañas y signos inespecíficos de vómitos, exantema, dolor abdominal o diarrea. La mayoría de las infecciones se manifiestan como una enfermedad pseudogripe febril, aunque una minoría de pacientes desarrolla meningitis, encefalitis o ambas. Raras veces se presentan arritmias cardíacas, miocarditis, rabdomiolisis, neuritis óptica, uveítis, retinitis, orquitis, pancreatitis o hepatitis. En Estados Unidos, la enfermedad se ha acompañado de linfopenia prolongada y de una enfermedad paralítica asimétrica semejante a la polio, con pleocitosis del LCR, que afecta a las células del asta anterior de la médula espinal. Una manifestación llamativa, pero infrecuente, ha sido la presencia de parkinsonismo y de trastornos de los movimientos (con temblor y mioclonías). Se ha demostrado que las infecciones por este virus progresan hacia nefropatía crónica en un pequeño grupo de pacientes.

Los casos de ENOC y las muertes debidas a esta enfermedad se producen sobre todo en ancianos, aunque muchos estudios serológicos muestran que se ven afectadas personas de todas las edades. En 2015, de un total de 2.175 casos en seres humanos, 1.455 tuvieron un cuadro neuroinvasivo, con 146 fallecimientos y una tasa de mortalidad del 10% (v. fig. 294.2). La parálisis puede provocar una debilidad permanente.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 294.5 Encefalitis de Powassan

Scott B. Halstead

El virus POW se transmite a través de *Ixodes cookei* entre mamíferos pequeños en la zona oriental de Canadá y Estados Unidos; se le han achacado 39 casos mortales en Estados Unidos desde 2008 (v. fig. 294.1). Otras garrapatas pueden transmitir el virus en un área geográfica más amplia, y existe la preocupación de que *Ixodes scapularis* (también denominado *Ixodes dammini*), un vector competente en el laboratorio, pueda implicarse y adquiera notoriedad en Estados Unidos.

A pesar de la limitada experiencia, esta encefalitis se ha producido sobre todo en adultos con exposición profesional o de ocio, y su tasa de mortalidad es muy alta.

Los casos de encefalitis POW se han producido sobre todo en adultos que viven en zonas enzooticas con exposición recreativa o profesional; se ha asociado a una morbilidad de larga duración y la tasa de mortalidad por casos es del 10-15%.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## 294.6 Encefalitis de La Crosse y de California

Scott B. Halstead

Las infecciones por el virus de La Crosse son endémicas en Estados Unidos; aparecen cada año desde julio hasta septiembre, sobre todo en los estados del norte-centro y centrales (v. fig. 294.1). Las infecciones se producen en ambientes peridomésticos como resultado de las picaduras de mosquitos *Aedes triseriatus*, que suelen criar en los orificios de los árboles. El virus se mantiene verticalmente en la naturaleza por transmisión transovárica, y se puede diseminar entre los mosquitos mediante la cónpula y amplificarse en sus poblaciones por infecciones víricas en varios huéspedes vertebrados. Los huéspedes amplificadores comprenden las ardillas listadas y las comunes, los zorros y las marmotas. Se ha estimado una proporción entre caso e infección de 1:22-300. La encefalitis de La Crosse es, sobre todo, una enfermedad de los niños, que pueden constituir hasta el 75% de los casos. Se ha descrito una media de 100 casos anuales en los últimos 10 años.

El espectro clínico comprende desde una enfermedad febril leve hasta meningitis aséptica y encefalitis mortal. Los niños suelen presentar un pródromo de 2-3 días con fiebre, cefalea, malestar general y vómitos. La enfermedad evoluciona con disminución del nivel de conciencia, letargo y, en los casos graves, crisis convulsivas focales o generalizadas. En la exploración física, los niños aparecen aletargados pero no desorientados. Se han descrito signos neurológicos focales, como debilidad, afasia y crisis convulsivas locales o generalizadas, en el 16-25% de los casos. El recuento de leucocitos en el LCR es bajo o moderado. En la autopsia del encéfalo existen áreas focales de degeneración neuronal, inflamación y manguitos perivasculares.

La recuperación después de la EC suele ser completa. La tasa de letalidad ronda el 1%.

## 294.7 Fiebre por garrapatas de Colorado

Scott B. Halstead

El virus causante se transmite por la garrapata de los bosques *Dermacentor andersoni*, que habita en zonas altas de los estados entre las planicies centrales y la costa del Pacífico. La garrapata se infecta por el virus en la fase de larva y mantiene la infección de por vida. Las ardillas comunes y las listadas sirven como reservorios primarios. Las infecciones humanas se producen normalmente en excursionistas y campistas en zonas autóctonas durante la primavera y al principio del verano.

La enfermedad comienza con la aparición brusca de un cuadro pseudogripal, con fiebre alta, malestar general, artromialgias, vómitos, cefalea y deterioro del nivel de conciencia. La aparición de exantema no es común. Los síntomas desaparecen con rapidez después de 3 días de enfermedad. Sin embargo, en alrededor de la mitad de los pacientes reaparece un segundo episodio idéntico a las 24-72 horas, lo que produce la típica curva térmica «en silla de montar» de esta fiebre. El 3-7% de las personas infectadas desarrolla complicaciones, como encefalitis, meningoencefalitis o una diátesis hemorrágica, que pueden ser más comunes en niños menores de 12 años.

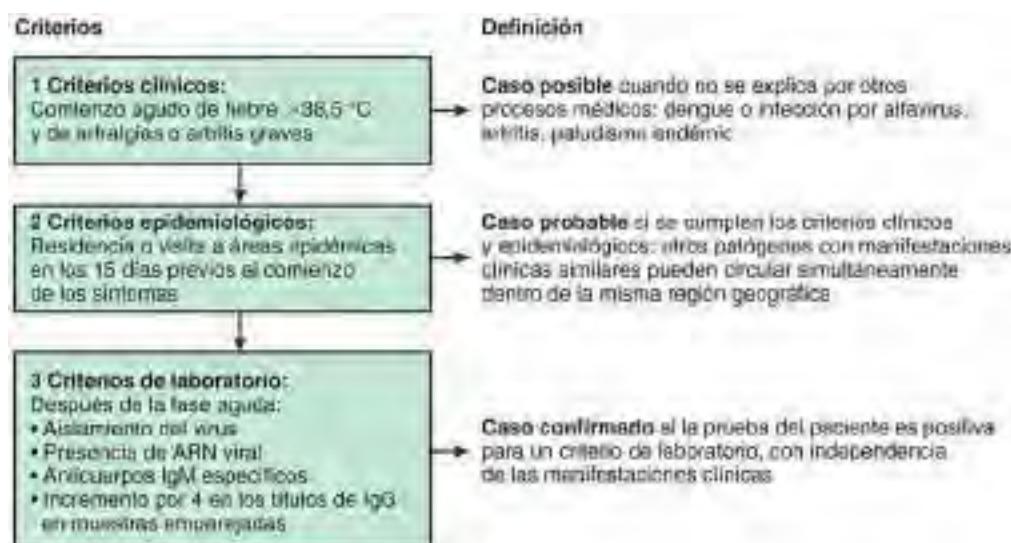
La recuperación de esta dolencia suele ser total. Se han declarado tres muertes, todas ellas en personas con signos hemorrágicos.

## 294.8 Fiebre Chikungunya

Scott B. Halstead

El virus Chikungunya es enzootico en varias especies de primates no humanos africanos, pero también es endémico en los ciclos de transmisión urbana del *Aedes aegypti* o *Aedes albopictus* en África y Asia. El Chikungunya salió de África, y ha producido históricamente pandemias asiáticas en 1790, 1824, 1872, 1924, 1963 y 2005. En 1827, el Chikungunya llegó al hemisferio occidental, predominantemente a la región del Caribe, probablemente a causa de la trata de esclavos. En el 2005 se produjo otra pandemia asiática al este de un brote inicial en Reunión y luego viajó a Asia a través del océano Índico. En 2013, el virus Chikungunya de esta epidemia se introdujo en América Latina.

Las manifestaciones clínicas comienzan 3-7 días después de la picadura del mosquito. Tienen un inicio brusco con fiebre alta y a menudo síntomas articulares intensos (manos, pies, tobillos, muñecas) con poliartralgias y artritis bilaterales. La mayoría de los pacientes pediátricos están relativamente asintomáticos, pero todas las edades son vulnerables a la enfermedad clásica. Pueden presentarse cefalea, migrañas, conjuntivitis, debilidad, linfopenia y un exantema maculopapular. La mortalidad es infrecuente; algunos individuos desarrollan síntomas articulares prolongados (tenosinovitis, artritis) durante aproximadamente un año. El episodio agudo dura unos 7-10 días. El diagnóstico diferencial debe hacerse con el dengue, la fiebre del Nilo Occidental, enfermedades por enterovirus, leptospirosis, rickettsiosis, sarampión, enfermedad por parvovirus, enfermedades reumatólogicas y otras enfermedades por arbovirus en áreas endémicas (p. ej., virus del río Ross). En la figura 294.4 se enumeran los criterios diagnósticos.



**Fig. 294.4** Criterios diagnósticos para la fiebre por el virus Chikungunya. (De Burt FJ, Rolph MS, Rulli NE, et al: Chikungunya: a re-emerging virus, Lancet 379:662-668, 2012, Fig. 6.)

La incidencia de crisis comiciales febriles es alta en los lactantes. El pronóstico suele ser bueno, aunque se han atribuido brotes amplios de enfermedad grave y muerte en África y Asia a estas infecciones, sobre todo en adultos.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 294.9 Encefalitis equina de Venezuela

Scott B. Halstead

El virus EEV se aisló durante una epizootia entre caballos venezolanos en 1938. Los primeros casos en seres humanos se identificaron en 1943 y a lo largo de los últimos 70 años se han producido cientos de miles de casos en caballos y en seres humanos. En 1971, las epizootias se desplazaron a través de América Central y México hasta el sur de Texas. Después de dos décadas de quiescencia, la enfermedad epizoótica emergió de nuevo en Venezuela y Colombia en 1995. Entre diciembre de 1992 y enero de 1993, el estado venezolano de Trujillo presentó un brote de este virus. En total, se notificaron 28 casos de la enfermedad, junto con 12 muertes. En junio de 1993 se produjo un brote de mayor envergadura, en el que murieron 55 personas y 66 caballos. Y en 1995, uno mucho mayor en Venezuela y Colombia. El 23 de mayo de 1995 se notificaron casos similares a la encefalitis equina en el noroeste del país. Finalmente, el brote se extendió hacia el norte y hacia el sur, y causó cerca de 11.390 casos febriles en humanos, así como 16 muertes. Se informó de unos 500 casos en caballos, con 475 muertes.

El periodo de incubación es de 2-5 días y da paso a la aparición brusca de fiebre, escalofríos, cefalea, dolor faríngeo, mialgias, malestar general, postración, fotofobia, náuseas, vómitos y diarrea. En el 5-10% de los casos existe una enfermedad bifásica; la segunda fase está precedida por crisis comiciales, vómitos en escopetazo, ataxia, confusión, agitación y alteraciones leves del nivel de conciencia. En la exploración física se hallan adenopatías cervicales y sufusión conjuntival. Los casos de meningoencefalitis pueden cursar con parálisis de pares craneales, debilidad motora, parálisis, crisis comiciales y coma. El examen microscópico de los tejidos muestra infiltrados inflamatorios en los ganglios linfáticos, el bazo, los pulmones, el hígado y el encéfalo. Los ganglios linfáticos muestran depleción celular, necrosis de los centros germinales y linfocitosis. El hígado exhibe una degeneración hepatocelular parcheada, en los pulmones se observa una neumonía intersticial difusa con hemorragias intraalveolares y el estudio del encéfalo revela la presencia de infiltrados celulares focales.

No existe un tratamiento específico para la EEV. El tratamiento consiste en cuidados de soporte intensivos (v. cap. 85), incluido el control de las crisis comiciales (v. cap. 611).

En los pacientes con meningoencefalitis por EEV, la mortalidad oscila entre el 10% y el 25%. Las posibles secuelas pueden ser nerviosismo, pérdida de memoria, cefaleas recidivantes y fatigabilidad.

Se dispone de varias vacunas veterinarias para la protección de los caballos. El virus EEV es muy contagioso en el laboratorio y se debe utilizar contención de bioseguridad de nivel 3. Se dispone de una vacuna experimental para los trabajadores de laboratorio. Varias vacunas se encuentran en trámites para su uso potencial en seres humanos.

## 294.10 Encefalitis japonesa

Scott B. Halstead

La EJ es una enfermedad vírica transmitida por mosquitos que afecta al ser humano y también a los caballos, cerdos y a otros animales domésticos. Produce infecciones humanas y enfermedad aguda en una gran zona de Asia, el norte de Japón, Corea, China, Taiwán, Filipinas y el archipiélago indonesio, y desde Indochina hasta el subcontinente indio. *Culex tritaeniorhynchus sum-marosus*, un mosquito que pica por las noches y que se alimenta sobre todo de animales domésticos grandes y de aves, y pocas veces del ser humano, es el vector principal de la EJ zoonótica y humana en el norte de Asia. En el sur de Asia prevalece una ecología más compleja. Desde Taiwán hasta India, *C. tritaeniorhynchus* y los miembros del grupo íntimamente relacionado *Culex vishnui* son los vectores. Antes de la introducción de la vacuna, se producían con regularidad epidemias de EJ en Japón, Corea, China, Okinawa y Taiwán. Durante la década pasada se ha observado un patrón de brotes estacionales recurrentes, cada vez más extendidos, en Vietnam, Tailandia, Nepal e India, con pequeños brotes en Filipinas, Indonesia y el extremo

norte de Queensland, en Australia. Las lluvias estacionales se acompañan de un aumento de las poblaciones de mosquitos y una mayor transmisión. Los cerdos actúan como huéspedes amplificadores.

En las áreas endémicas, la incidencia anual oscila entre 1-10 casos por cada 10.000 habitantes. Los más afectados son los niños menores de 15 años, con exposición casi universal al llegar a la edad adulta. La proporción entre caso e infección para el virus EJ se ha estimado entre 1:25 y 1:1.000. Las cifras más altas corresponden a las poblaciones autóctonas de áreas enzooóticas. La EJ también afecta a viajeros que visitan Asia; por tanto, el antecedente de un viaje a ese continente es esencial para el diagnóstico de encefalitis.

Después de un periodo de incubación de 4-14 días, los casos tienen una progresión típica a través de cuatro fases: enfermedad prodrómica (2-3 días), fase aguda (3-4 días), fase subaguda (7-10 días) y convalecencia (4-7 semanas). El comienzo se puede caracterizar por la aparición brusca de fiebre, cefalea, síntomas respiratorios, anorexia, náuseas, dolor abdominal, vómitos y anomalías sensoriales, incluidos episodios psicóticos. Se observan crisis comiciales tónico-clónicas generalizadas en el 10-24% de los niños con EJ; con menos frecuencia se producen un temblor no intencional similar al parkinsoniano y una rigidez en rueda dentada. La presencia de signos del SNC rápidamente cambiantes (p. ej., hiperreflexia y después hiporreflexia, o respuestas plantares cambiantes) es muy característica. El nivel de conciencia puede variar entre la confusión, la desorientación, el delirio o la somnolencia, y llegar al coma. Suele existir una pleocitosis leve ( $100-1.000$  leucocitos/ $\text{mm}^3$ ) en el LCR, inicialmente polimorfonuclear y que a los pocos días se vuelve de predominio linfocítico. La albuminuria es frecuente. Los casos mortales suelen progresar con rapidez al coma, con fallecimiento del paciente antes de 10 días.

La existencia de EJ se debe sospechar en pacientes expuestos a mosquitos que pican por las noches en áreas endémicas, durante la estación de transmisión. El diagnóstico etiológico de EJ se establece por la presencia de anticuerpos IgM específicos del virus en una muestra de suero recogida durante la fase aguda o también por un aumento de cuatro veces o más de los títulos de anticuerpos IgG al comparar el suero de la fase aguda y el de la convalecencia. El virus también se puede identificar mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

No existe tratamiento específico para la EJ, sino que se deben aplicar cuidados de soporte intensivos (v. cap. 85), incluido el control de las crisis comiciales (v. cap. 611).

La mortalidad varía entre el 24 y el 42%, y es más alta en los niños de 5-9 años y en las personas mayores de 65 años. La frecuencia de las secuelas varía entre el 5 y el 70%, y guarda relación directa con la edad del paciente y la gravedad de la enfermedad. Dichas secuelas son más frecuentes en los menores de 10 años al comienzo de la enfermedad. Las más comunes son el deterioro mental, la inestabilidad emocional intensa, los cambios de personalidad, las anomalías motoras y los trastornos del habla.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 294.11 Encefalitis transmitida por garrapatas

Scott B. Halstead

El término ETG se refiere a infecciones flavíviricas neurotrópicas transmitidas por garrapatas que se producen en todo el continente europeo. En el Lejano Oriente, la enfermedad se denomina *encefalitis rusa de primavera-verano*. La forma europea más leve, con frecuencia bifásica, se denomina simplemente ETG. La ETG se encuentra en todos los países de Europa, excepto en Portugal y en los países del Benelux. La incidencia es especialmente elevada en Austria, Polonia, Hungría, República Checa, Eslovaquia, la antigua Yugoslavia y Rusia, y su incidencia tiende a ser muy focal. La seroprevalencia llega al 50% entre los agricultores y los leñadores. La mayoría de los casos aparece en adultos, pero incluso los niños pequeños se pueden infectar mientras juegan en los bosques o durante los pícnicos y acampadas. La distribución estacional de los casos corresponde a la parte central del verano en el sur de Europa, con una estación más prolongada en Escandinavia y en el extremo oriental de Rusia. El virus causal puede excretarse en la leche de las cabras, las ovejas y las vacas. Antes de la Segunda Guerra Mundial, cuando se consumía leche sin pasteurizar, los casos transmitidos por ese alimento eran comunes.

Los virus se transmiten sobre todo por las garrapatas duras *Ixodes ricinus* en Europa y *Ixodes persulcatus* en el Lejano Oriente. La circulación de los virus se mantiene por una combinación entre la transmisión desde las