

Infeciosas y Microbiología

Índice

| | |
|---|-----------|
| TEMA 1. BACTERIAS: CARACTERÍSTICAS GENERALES. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN MICROBIOLOGÍA..... | 1 |
| 1.1. Estructura de la célula bacteriana..... | 1 |
| 1.2. Fisiología bacteriana..... | 2 |
| 1.3. Genética bacteriana..... | 3 |
| 1.4. Diagnóstico microbiológico..... | 3 |
| TEMA 2. FIEBRE Y FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO..... | 4 |
| 2.1. Fisiopatología de la fiebre..... | 4 |
| 2.2. Fiebre de origen desconocido..... | 5 |
| TEMA 3. BACTERIEMIAS Y SEPSIS. INFECCIÓN NOSOCOMIAL..... | 5 |
| 3.1. Bacteriemia y sepsis..... | 5 |
| 3.2. La infección nosocomial..... | 6 |
| TEMA 4. ENDOCARDITIS INFECCIOSA..... | 7 |
| 4.1. Etiología..... | 7 |
| 4.2. Patogenia..... | 7 |
| 4.3. Manifestaciones clínicas..... | 7 |
| 4.4. Diagnóstico..... | 8 |
| 4.5. Tratamiento..... | 9 |
| 4.6. Profilaxis..... | 9 |
| TEMA 5. INFECCIONES DEL APARATO RESPIRATORIO..... | 9 |
| 5.1. Resfriado común..... | 9 |
| 5.2. Faringoamigdalitis agudas y otras infecciones de la cavidad bucal..... | 9 |
| 5.3. Difteria..... | 10 |
| 5.4. Otras infecciones de vía respiratoria alta..... | 10 |
| 5.5. Neumonías y Absceso Pulmonar..... | 10 |
| TEMA 6. TUBERCULOSIS..... | 14 |
| 6.1. Etiología..... | 14 |
| 6.2. Patogenia..... | 14 |
| 6.3. Diagnóstico..... | 15 |
| 6.4. Manifestaciones clínicas..... | 15 |
| 6.5. Tratamiento..... | 17 |
| 6.6. Profilaxis. Tratamiento de la infección latente..... | 18 |
| TEMA 7. INFECCIONES DEL TRACTO DIGESTIVO Y DEL ABDOMEN..... | 18 |
| 7.1. Características generales de las enterobacterias..... | 18 |
| 7.2. Diarrea..... | 19 |
| 7.3. Peritonitis y Absceso peritoneal..... | 20 |

| | |
|---|-----------|
| TEMA 8. INFECCIONES DE PARTES BLANDAS. | |
| INFECCIONES POR MORDEDURAS Y ARAÑAZOS. | 20 |
| 8.1. Celulitis. | 20 |
| 8.2. Fascitis necrotizante. | 20 |
| 8.3. Gangrena gaseosa. | 20 |
| 8.4. Infecciones por mordeduras y arañazos de animales. | 20 |
| 8.5. Infecciones por mordedura humana. | 21 |
| TEMA 9. INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO. | 21 |
| 9.1. Meningitis. | 21 |
| 9.2. Encefalitis por virus herpes simple. | 22 |
| 9.3. Absceso cerebral. | 22 |
| 9.4. Tétanos. | 23 |
| 9.5. Botulismo. | 23 |
| 9.6. Rabia. | 23 |
| TEMA 10. ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN SEXUAL. | 23 |
| 10.1. Infección gonocócica. | 23 |
| 10.2. Chlamydia trachomatis. | 24 |
| 10.3. Sífilis. | 24 |
| 10.4. Chancro blando o chancroide. | 25 |
| 10.5. Herpes simple genital. | 25 |
| 10.6. Otras infecciones de transmisión sexual. | 25 |
| Tema 11. INFECCIONES Y PROFESIONES. | 25 |
| 11.1. Enfermedad de Lyme. | 25 |
| 11.2. Leptospirosis. | 26 |
| 11.3. Carbunco. | 26 |
| 11.4. Tularemia. | 27 |
| 11.5. Erisipeloide. | 27 |
| 11.6. Peste. | 27 |
| TEMA 12. INMUNODEFICIENCIAS E INFECCIONES. | 27 |
| 12.1. Déficit humoral-alteración de las inmunoglobulinas (alteración de los linfocitos B-células plasmáticas). | 27 |
| 12.2. Déficit inmunológico celular - por alteración de los linfocitos T. | 27 |
| 12.3. Déficit del sistema del complemento. | 27 |
| 12.4. Alteración de los sistemas de fagocitos. | 27 |
| 12.5. Neutropenia. | 27 |
| 12.6. Déficit combinado de varios sistemas inmunológicos. | 28 |
| 12.7. Infecciones en el paciente con transplante de médula ósea (TMO). | 28 |
| 12.8. Infecciones en el paciente adicto a drogas por vía parenteral. | 28 |
| TEMA 13. BRUCELLA, NOCARDIA, ACTINOMYCES. | 28 |
| 13.1. Brucelosis o fiebre de Malta. | 28 |
| 13.2. Nocardiosis. | 29 |
| 13.3. Actinomycosis. | 29 |
| TEMA 14. ENFERMEDADES POR RICKETTSIAS. | 29 |
| 14.1. Microbiología. | 29 |
| 14.2. Fiebres manchadas. | 29 |
| 14.3. Fiebre Q. | 30 |
| 14.4. Infecciones por Bartonella. | 30 |
| 14.5. Erliquiosis Humanas. | 30 |
| TEMA 15. ENFERMEDADES POR VIRUS. | 30 |
| 15.1. Características generales de los virus. | 30 |
| 15.2. Virus ADN. | 31 |
| 15.3. Virus ARN. | 33 |

| | |
|--|-----------|
| TEMA 16. INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA. | 34 |
| 16.1. Microbiología..... | 34 |
| 16.2. Transmisión del VIH. | 35 |
| 16.3. Células diana del VIH. | 35 |
| 16.4. Diagnóstico de la infección por VIH..... | 35 |
| 16.5. Historia natural de la infección VIH..... | 35 |
| 16.6. Clasificación de la infección VIH..... | 36 |
| 16.7. Primoinfección clínica..... | 36 |
| 16.8. Linfadenopatía generalizada persistente..... | 36 |
| 16.9. Infecciones asociadas al VIH..... | 36 |
| 16.10. Neoplasias en Infección VIH..... | 38 |
| 16.11. Afectación Neurológica por VIH. | 38 |
| 16.12. Tratamiento de la Infección VIH..... | 38 |
| TEMA 17. INFECCIONES POR HONGOS..... | 40 |
| 17.1. Generalidades. | 40 |
| 17.2. Micosis cutáneas y superficiales. | 40 |
| 17.3. Micosis subcutáneas. | 41 |
| 17.4. Micosis sistémicas..... | 41 |
| 17.5. Micosis oportunistas..... | 41 |
| TEMA 18. INFECCIONES POR PARÁSITOS..... | 42 |
| 18.1. Clasificación de los parásitos. | 42 |
| 18.2. Paludismo. | 42 |
| 18.3. Leishmaniasis visceral. | 43 |
| 18.4. Giardia lamblia. | 44 |
| 18.5. Amebiasis. | 44 |
| 18.6. Tripanosomiasis. | 44 |
| 18.7. Babesiosis. | 44 |
| 18.8. Teniasis. | 44 |
| 18.9. Ascariasis..... | 44 |
| 18.10. Oxiuriasis o enterobiasis. | 44 |
| 18.11. Estrongiloidiasis. | 44 |
| 18.12. Triquinosis. | 45 |
| 18.13. Hidatidosis..... | 45 |
| 18.14. Fasciola Hepática..... | 45 |
| 18.15. Filariasis. | 45 |
| 18.16. Clonorquiasis..... | 46 |
| 18.17. Esquistosomiasis..... | 46 |
| 18.18. Anisakiasis. | 46 |
| APÉNDICE. TRATAMIENTO SEGÚN MICROORGANISMOS. | 46 |

TEMA 1. BACTERIAS: CARACTERÍSTICAS GENERALES. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN MICROBIOLOGÍA.

1.1. Estructura de la célula bacteriana.

Las bacterias son un grupo heterogéneo de microorganismos unicelulares que se distinguen por poseer:

- Estructura celular de célula procariota.
- Transmisión de material genético de unas bacterias a otras mediante mecanismos de transferencia genética.

La estructura de la célula procariota (bacterias) y sus diferencias con la célula eucariota (plantas, animales y protistas) se recogen en la *tabla 1*. Las bacterias poseen una membrana citoplasmática de estructura similar a la eucariótica, con el modelo típico de bicapa fosfolipídica y matriz proteica; a diferencia de esta carecen de esteroles, salvo los *Mycoplasmas*.

Tabla 1. Comparación entre procariotas y eucariotas.

| | PROCARIOTA | EUCARIOTA |
|--|--------------|-------------------|
| Membrana nuclear | NO | SI |
| Cromatina | Un cromosoma | Varios cromosomas |
| Retículo endoplásmico | NO | SI |
| Lisosomas y Golgi | NO | SI |
| Ribosomas | SI | SI |
| Plastos autónomos (mitocondrias, cloroplastos) | NO | SI |
| Citoesqueleto | NO | SI |

Los elementos bacterianos se dividen en:

- OBLIGADOS.
 - Pared celular.
 - Membrana citoplasmática.
 - Citoplasma.
 - Ribosomas.
 - Núcleo.
- FACULTATIVOS.
 - Cápsula.
 - Glucocálix
 - Flagelo.
 - Fimbria.
 - Esporo.

Vamos a comentar aspectos esenciales de estos componentes que explican cuestiones que se plantean en el campo de las enfermedades infecciosas como: patogenicidad, virulencia bacteriana, respuesta inmune del organismo invadido, mecanismos de acción de los antimicrobianos y su resistencia a ellos.

ELEMENTOS OBLIGADOS

PARED CELULAR.

Es una estructura fundamental de la que sólo carecen las formas L -bacterianas y los *Mycoplasmas*. Se trata del elemento obligado más extenso y forma una cubierta rígida que se encuentra separada de la membrana plasmática por el espacio periplásmico. Según su composición y estructura, cuenta con una serie de propiedades tintoriales que permite clasificar a las bacterias, por ejemplo, la tinción de Gram.

La composición de la pared celular es diferente según se trate de bacterias grampositivas /negativas o ácido-alcohol sensibles/resistentes; sin embargo, tiene un elemento, común a todas ellas, que forma el auténtico esqueleto, el peptidoglucano. Está constituido por cadenas de aminoazúcares enlazados con polipéptidos.

a) **Grampositivos.** El componente fundamental y más abundante es el peptidoglucano. Además están presentes (específico de los grampositivos) los ácidos teicoicos, los cuales se cree que se entrelazan con el peptidoglucano formando un armazón. Los ácidos lipoteicoicos se insertan en la membrana plasmática por

su parte lipofílica, interviniendo así en el mantenimiento de la integridad celular.

b) **Gramnegativos.** En estos, la proporción de peptidoglucano es mucho menor; la pared es más compleja en composición y estructura que los grampositivos.

Se separan tres zonas diferenciadas:

- **Capa externa.** Constituida por un lipopolisacárido, que se divide en oligosacárido, externo (antígeno O), una parte central o core y una parte interna lipídica (lípidos A) o endotoxina. Los fosfolípidos se unen a la parte hidrófoba del lipopolisacárido (lípidos A) formando en conjunto una membrana externa donde se insertan proteínas (porinas). Las proteínas de membrana externa se sintetizan en los ribosomas y se piensa que se transfieren al exterior por unas zonas de adhesión entre membrana citoplasmática y membrana externa denominadas "uniones Bayer".
- **Capa intermedia.** Compuesta por la lipoproteína, que se inserta por su parte lipídica a los fosfolípidos de la capa externa y en su parte peptídica con el peptidoglucano.
- **Capa profunda.** Está constituida por el peptidoglucano, de composición ligeramente diferente al de los grampositivos.

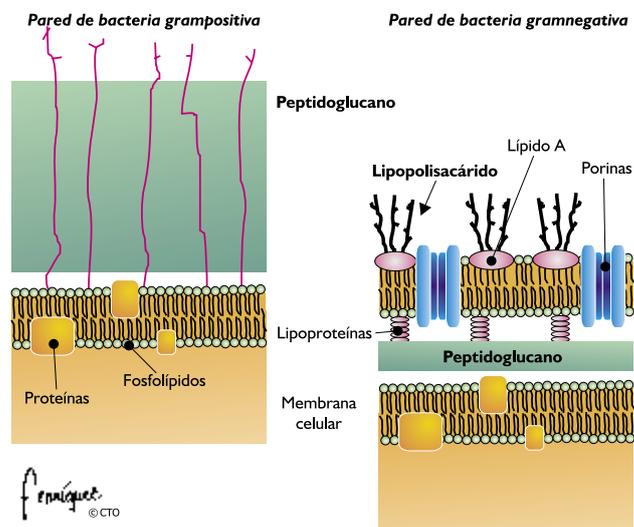


Figura 1. Pared celular de bacterias grampositivas y gramnegativas.

c) **Ácido-alcohol resistentes.** Comprende las micobacterias y algunas especies de *Nocardia*.

Tabla 2. Esquema diferencial grampositivos-gramnegativos.

| | GRAMPOSITIVOS | GRAMNEGATIVOS |
|-----------------------|-------------------|-----------------------|
| Tinción Gram | Violeta | Rosa |
| Decoloración | No decoloran | Decoloran |
| Endotoxina | No | Sí (lípidos A) |
| Pared | Fina | Compleja |
| Superficie | Homogénea | Rugosa |
| Lípidos | + | +++ |
| Acido teicoico | Sí | No |
| Sensib. betalactámico | Notable ++ | Escasa + |
| Sensib. lisozima | Sí | No |
| Relación DNA/RNA | 8/1 | 1/1 |

La propiedad de no decolorar ante el ácido-alcohol reside en los ácidos micólicos, ácidos grasos no saturados que se pueden presentar esterificados con el polisacárido superficial formando el "cord-factor" (glucolípidos). El resto es similar a los grampositivos, aunque no se han encontrado ácidos teicoicos (ver fig. 2 en la página siguiente).

Entre las funciones que desempeña la pared bacteriana se encuentran:

- *Exoesqueleto bacteriano*: da rigidez y resistencia osmótica.
- Forma el *tabique* en el caso de división bacteriana.
- Función de *filtro*, con la presencia de las porinas que no dejan pasar macromoléculas.
- Poder patógeno en el caso de la *endotoxina (lípidos A)*, propia de los gramnegativos.
- Confiere a las bacterias *especificidad de tipo y de grupo*, determinada por el antígeno superficial O.
- Es el sustrato de ciertos *antibióticos* como los β-lactámicos.
- Define las *propiedades tintoriales* de las bacterias con métodos como las tinciones de Gram y Ziehl-Neelsen.

MEMBRANA CITOPASMÁTICA.

Se trata de una membrana similar a la de las eucariotas, salvo que no posee colesterol (excepto *Mycoplasma*) y adopta una estructura de doble capa de fosfolípidos, con proteínas englobadas con diversas funciones, permeasas, fosfatasa alcalina... En la superficie externa se localizan las PBP's (proteínas fijadoras de penicilina) que intervienen en la síntesis del peptidoglucano. Entre las propiedades que posee destacamos:

- Se trata de una *barrera osmótica*, con función de *filtro selectivo* por sus propiedades hidrófobas y proteínas (permeasas).
- En ella se realiza la *fosforilación oxidativa*, mientras que en las células eucariotas tiene lugar en las mitocondrias.
- *Sintetiza* la pared celular y otras estructuras externas como cápsula, dextranos del glucocálix...
- Sobre ella actúan *agentes antimicrobianos y antisépticos* (detergentes).

CITOPLASMA.

Es un sistema coloidal formado por agua y contiene el ADN bacteriano, ribosomas e inclusiones de naturaleza diversa.

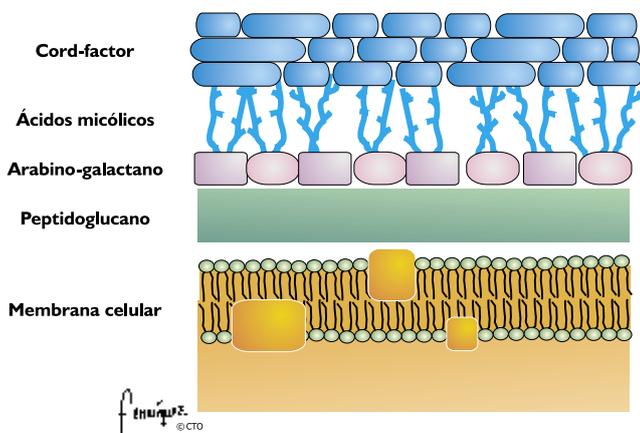


Figura 2. Pared celular de bacilos ácido-alcohol resistentes.

RIBOSOMAS.

Son estructuras fundamentales en la síntesis de proteínas y órgano diana de numerosos antibióticos (aminoglucósidos, tetraciclinas, macrólidos...). Tienen un coeficiente de sedimentación diferente al de los ribosomas de las eucariotas.

NÚCLEO BACTERIANO.

Se trata del genoma celular, que equivale al cromosoma bacteriano, no limitado por una membrana y el ADN extracromosómico o plásmido.

ELEMENTOS FACULTATIVOS.

CÁPSULA.

Constituida por polímeros orgánicos sintetizados por la propia bacteria y depositados fuera de la pared, habitualmente formada por polisacáridos, pero en ocasiones por polipéptidos (D-glutámico en *Bacillus*).

Entre sus propiedades y funciones destacan:

- *Protección* frente a la fagocitosis favoreciendo su multiplicación.
- Capacidad *antigénica*, que ayuda a su identificación y a la preparación de vacunas.
- Facilita la *identificación*, por el aspecto de la colonia y mediante la visualización al microscopio.
- *Protege* a la bacteria de la *acción de antibióticos* al hacerse impermeable frente a estos.

GLUCOCÁLIX.

Sustancia segregada por determinadas bacterias, constituida por homopolímeros que facilitan la fijación de la bacteria (*S. epidermidis*, *S. viridans*).

FLÁGELOS.

Son los responsables de la movilidad. Están formados por un filamento de flagelina, responsable de la inmunidad específica de tipo (Ag H). La movilidad por flagelos es excepcional en cocos.

FIMBRIAS.

Son visibles al microscopio electrónico y carecen de movilidad. Entre sus funciones están *adherencia*, *propiedades antigénicas* y *conjugación bacteriana*.

ESPORO.

Presente en algunas especies, puede permanecer de forma libre o dentro de la bacteria. Constituye una forma de resistencia bacteriana ante determinado estrés para el microorganismo.

Se compone de una parte central o core, con todos los elementos necesarios para convertirse en la forma vegetativa y una parte externa, que consiste en una especie de peptidoglucano recubierto por capas ricas en queratina (intina y exina).

1.2. Fisiología bacteriana.

Las bacterias se pueden clasificar desde el punto de vista nutricional:

Tabla 3. Esquema diferencial entre bacterias, virus y bacterias especiales.

| | BACTERIAS | RICKETTSIAS | CHLAMYDIAS | MYCOPLASMAS | VIRUS |
|--|----------------|----------------|----------------|----------------|-------------|
| Crecimiento fuera de la célula huésped | + | - | - | + | - |
| Síntesis proteica | + | + | + | + | - |
| Sensibilidad a antibióticos | + | + | + | + | - |
| Contenido en ácidos nucleicos | ADN y ARN | ADN y ARN | ADN y ARN | ADN y ARN | ADN o ARN |
| Reproducción | Fisión binaria | Fisión binaria | Fisión binaria | Fisión binaria | Replicación |
| Producción de energía | + | + | - | + | - |
| Pared rígida | + | + | - | - | - |
| Sensibilidad a interferón | - | - | - | - | + |

- 1) Según la fuente de obtención de energía.
 - **Fototrofas.** A partir de la luz solar.
 - **Quimiotrofas.** A partir de reacciones químicas.
 - **Paratrofas.** A partir del huésped que parasitan.

- 2) Según su capacidad de síntesis.
 - **Autótrofos.** Tienen una elevada dotación enzimática. Aprovechan el carbono y nitrógeno obtenido a partir de compuestos inorgánicos.
 - **Heterótrofos.** Menor capacidad de síntesis. Sólo aprovechan carbono y nitrógeno de compuestos orgánicos.
 - **Hipotrofas.** Casi nula dotación enzimática. Viven a expensas de la célula huésped.

- 3) Según su relación con el oxígeno.
 - **Bacterias aerobias.** Sólo se multiplican en presencia de O₂. Si se colocan en un medio de cultivo con poca superficie expuesta al aire (tubo) crecen en la superficie.
 - **Bacterias anaerobias.** Sólo crecen en ausencia de O₂. En el ejemplo anterior crecerían en el fondo del tubo. Suelen estar presentes en abscesos y en infecciones del tracto genitourinario, colon y cavidad oral (MIR 01-02, 125).
 - **Bacterias aerobias y anaerobias facultativas.** Crecen bien en ambos medios.
 - **Bacterias microaerófilas.** Sólo crecen a bajas tensiones de O₂. En el ejemplo del tubo crecerían debajo de la superficie.

Tabla 4. Clasificación de microorganismos por tinción de Gram.

| |
|--|
| <p>I. COCOS GRAMPOSITIVOS.</p> <p>1- Aerobios o Facultativos:</p> <p>a) Catalasa +: estafilococos.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Coagulasa +: <ul style="list-style-type: none"> - <i>S. aureus</i>. • Coagulasa -: <ul style="list-style-type: none"> - Manitol +: <i>S. saprophyticus</i>. - Manitol -: <i>S. epidermidis</i>. <p>b) Catalasa -: estreptococos.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Alfa-hemolíticos</i>. <ul style="list-style-type: none"> - Sensible a optoquina: neumococo. - Resistente a optoquina: <i>S. viridans</i>. • <i>Beta-hemolíticos</i>. <ul style="list-style-type: none"> - Sensible a bacitracina, PYR+: <i>S. pyogenes</i>. - Resistente a bacitracina, hipurato+, CAMP+: <i>S. agalactiae</i>. • <i>Gamma-hemolíticos</i>. <ul style="list-style-type: none"> - Resiste bilis, crece en medio con CINa: enterococo. - Resiste bilis, no crece en medio con CINa: no enterococo. <p>2- Anaerobios:</p> <p>PEPTOCOCCUS. PEPTOSTREPTOCOCCUS.</p> <p>II. BACILOS GRAMPOSITIVOS.</p> <p>1- Aerobios o facultativos:</p> <p>CORYNEBACTERIUM. LISTERIA MONOCYTOGENES (MIR 02-03, 155). BACILLUS. ERYSIPELOTHRIX RHUSIOPATHIAE.</p> <p>2- Anaerobios:</p> <p>CLOSTRIDIUM. PROPIONIBACTERIUM. LACTOBACILLUS.</p> <p>III. COCOS GRAMNEGATIVOS.</p> <p>1- Aerobios o facultativos:</p> <p>NEISSERIAEAE. NEISSERIA. MORAXELLA. ACINETOBACTER. KINGELLA.</p> <p>2- Anaerobios:</p> <p>VEILLONELLA.</p> <p>IV. BACILOS GRAMNEGATIVOS.</p> <p>1- Aerobios o facultativos:</p> <p>ENTEROBACTERIAEAE: <i>E. coli</i>, <i>Klebsiella</i>, <i>Enterobacter</i>, <i>Serratia</i>, <i>Proteus</i>, <i>Morganella</i>, <i>Providencia</i>, <i>Salmonella</i>, <i>Shigella</i>, <i>Yersinia</i>. PSEUDOMONAS. BRUCELLA. LEGIONELLA. BORDETELLA. FRANCISELLA. ACINETOBACTER. VIBRIO. HAEMOPHILUS. GRUPO HACEK. PASTEURELLA. HELICOBACTER. BARTONELLA, CAPNOCYTOPHAGA.</p> <p>2- Anaerobios:</p> <p>BACTEROIDES. PREVOTELLA. PORPHYROMONAS. FUSOBACTERIUM.</p> |
|--|

1.3. Genética bacteriana.

El intercambio genético entre células procariotas es generalizado y conforma una de las principales características de diversidad genética de las bacterias.

Los mecanismos mejor conocidos son:

- **Transformación.** Captación directa de ADN procedente de la bacteria donante (muerta).
- **Conjugación.** La bacteria donante construye una porción de ADN (plásmido) que cede a una bacteria receptora por medio de pilis.
- **Transducción.** Transferencia de ADN de una célula donante a una receptora por medio de un bacteriófago.

1.4. Diagnóstico microbiológico. Ver tabla 5.

El diagnóstico de las enfermedades infecciosas se basa en reconocer un espectro clínico y demostrar la presencia del agente etiológico en el organismo o la huella inmunológica que puede dejar este en el enfermo.

El diagnóstico clínico se confirma con el diagnóstico etiológico que ofrece el laboratorio de Microbiología clínica. Las técnicas de **diagnóstico directo** se basan en demostrar la presencia del agente microbiano, sus productos metabólicos o compuestos antigénicos. Las técnicas de **diagnóstico indirecto** detectan anticuerpos circulantes o una hipersensibilidad retardada, reflejo de una infección pasada o actual por un microorganismo.

A la hora del aislamiento hay que tener en cuenta que aislar un determinado microorganismo no conlleva la conclusión de que este sea el productor de la enfermedad, sino que hay que descartar, dependiendo del sitio de la toma, una colonización normal, un artefacto o una contaminación de la muestra. En general, la demostración del microorganismo en lugares asépticos como LCR, sangre (hemocultivos), es más específica que en vías respiratorias altas, piel, frotis vaginal, etc.

El diagnóstico se inicia con la petición al laboratorio de pruebas aportando la información necesaria para que se procese convenientemente la muestra y se interpreten de forma correcta los resultados.

1. TOMA DE LA MUESTRA.

Es necesario, en general, que la toma se efectúe en el sitio exacto de la lesión, que nunca se ponga en contacto con un antiséptico, sea lo más precoz posible y preferentemente de muestras líquidas.

- **Sangre.** El hemocultivo requiere una asepsia absoluta. La muestra debe obtenerse antes de la toma de antibiótico, como mínimo tres muestras de sitios diferentes.
- **Vías respiratorias superiores.** Son buenas aquellas muestras compuestas de menos de 10 células epiteliales y más de 25 leucocitos por campo.

2. DEMOSTRACIÓN DEL AGENTE MICROBIANO.

Comprende visualización, cultivo, aislamiento e identificación.

a) Visualización.

- **Examen directo.** Útil para *Borrelia*, *Plasmodium*, espiroquetas, *Trichomonas*...
- **Preparación en fresco** *Trichomonas* y parásitos intestinales.
- **Campo oscuro.** Útil para la detección de *Treponema* en lesiones sospechosas de sífilis primaria y secundaria.
- **Raspaduras en KOH y calcoflúor.** Detección de hongos.
- **Reacción capsular.** Para detectar *Cryptococcus* y neumococo en LCR.
- **Técnicas de inmunofluorescencia directa.** Logra no sólo la visualización de microorganismos sino también su identificación con anticuerpos específicos.
- **Tinciones.** Gram, Ziehl-Neelsen, Giemsa (paludismo, babesiosis, *Toxoplasma*, *Pneumocystis carinii*), Kinyoun (*Nocardia*, *Cryptosporidium*, *Isospora*), PAS y plata-metenammina de Gomori (hongos).

b) **Cultivo.** Induce el crecimiento y reproducción in vitro de bacterias para observar sus propiedades y conseguir un mejor estudio bioquímico e inmunológico (MIR 05-06, 229).

Entre los medios utilizados destacamos:

- **Enriquecimiento.** El número de bacterias se incrementa inhibiendo la flora de asociación.
- **Aislamiento.** Su fin es aislar una determinada colonia.
- **Diferenciales.** Se usan para establecer diagnósticos diferenciales aprovechando propiedades como la oxidación-reducción de sustratos, la producción de gas...

c) **Identificación.** La identificación de una especie microbiana se efectúa mediante pruebas fisiológicas, bioquímicas o metabólicas, distintas para cada género bacteriano. Para ello se utiliza el tipo de colonia formada, su morfología y propiedades y, una vez aislado el agente, se completa el estudio con pruebas bioquímicas, inmunológicas...

d) **Comprobación de patogenicidad.** En ocasiones un germen aislado es un saprofito habitual y no hay que demostrar su patogenicidad; otras veces puede ir asociado a determinadas propiedades bioquímicas o inmunológicas (*E. coli* enterohemorrágico crece selectivamente en medios con sorbitol, el serotipo III del neumococo es el más grave).

e) **Sensibilidad a antimicrobianos.** Las pruebas de sensibilidad frente a los antimicrobianos ayudan a la elección del tratamiento antibiótico adecuado, aunque la correlación entre la eficacia y la actividad *in vitro* no es siempre exacta. En cualquier caso no debe administrarse un antimicrobiano al que la bacteria se ha demostrado resistente *in vitro*. Los métodos de difusión en agar ofrecen información cualitativa sobre la sensibilidad de un determinado patógeno a los antimicrobianos. Esta puede expresarse como sensible (S), resistente (R) e intermedia (I). En infecciones graves como la endocarditis puede ser útil la determinación cuantitativa de la actividad antibiótica midiendo:

- **Concentración mínima inhibitoria (CMI)** o la menor cantidad de antimicrobiano en mcg/ml capaz de inhibir la multiplicación de una determinada cepa bacteriana (MIR 97-98, 28).
- **Concentración mínima bactericida (CMB)** o la menor concentración de antibiótico capaz de matar a la misma cepa, que no siempre coincide con la CMI.
- **Capacidad bactericida del suero (CBS).** Es la mayor dilución del suero de un paciente al que se administran antibióticos capaz de matar a la bacteria responsable, en condiciones estándar.
- **Niveles séricos de antimicrobianos.** Útil en casos de insuficiencia hepática o renal, para evitar efectos adversos y para garantizar la eficacia del tratamiento cuando nos quepan dudas de la biodisponibilidad del antibiótico (en casos de no utilizar la vía i.v.).

3. TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO DIRECTO.

Su objetivo es demostrar la presencia del microorganismo en el sujeto; la más común es el cultivo. En ocasiones un diagnóstico en menos de 24 horas resulta muy útil para la profilaxis, tratamiento etiológico... Son técnicas directas en las que se pretende demostrar metabolitos o antígenos bacterianos. La principal ventaja, como hemos dicho, es la rapidez; son más útiles cuanto más sensibles y específicas sean. La tabla 5 resume las pruebas más utilizadas en diagnóstico rápido.

Como algunos ejemplos, la prueba de látex se utiliza para la detección de antígenos de *Haemophilus*, meningococo, neumococo, estreptococo B o criptococo y la inmunofluorescencia para *Chlamydia*, *Treponema pallidum*, *Legionella* o *Bordetella* (MIR 01-02, 235).

Biología molecular. Detecta secuencias de ácidos nucleicos pertenecientes al microorganismo (reacción en cadena de la polimerasa, sondas de ácidos nucleicos) (MIR 97-98F, 198).

4. TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO INDIRECTO.

Se basan en la demostración de anticuerpos circulantes o de una inmunidad de tipo retardado.

- **Demostración de anticuerpos.** El diagnóstico de infección activa o enfermedad se realiza siempre por un aumento de 4 o más veces de los títulos en una segunda determinación efectuada una a tres semanas después de la primera. El diagnóstico es generalmente retrospectivo en las infecciones agudas, mientras que en las de curso prolongado se establece durante la enfermedad. Si se tiene en cuenta que la IgM es la primera en aparecer y desaparecer, su demostración tiene validez diagnóstica de enfermedad reciente. El estímulo antigénico para producir anticuerpos puede caer si se administran antibióticos y puede elevarse de manera significativa en el caso de una recaída.
- **Hipersensibilidad de base celular.** La hipersensibilidad retardada puede demostrarse con reacciones intradérmicas, como en el caso de la tuberculosis, en la que el Mantoux es el método diagnóstico utilizado para demostrar la infección por *M. tuberculosis*.

Tabla 5. Métodos de diagnóstico microbiológico.

| MÉTODOS | FUNDAMENTO | TÉCNICAS |
|---------------|--------------------------------------|---|
| Microscópicos | Visualización del agente | <ul style="list-style-type: none"> • Tinciones: Gram, Ziehl-Neelsen, auramina... • Microscopía electrónica. • Fluorescencia: directa, indirecta y anti-C3. |
| Químicos | Detección de metabolitos microbianos | Cromatografía en gas líquido. |
| Inmunológicos | Detección de antígenos microbianos | <ul style="list-style-type: none"> • Aglutinación en látex. • Inhibición de la hemaglutinación. • Enzimoimmunoensayo. • Radioinmunoanálisis (RIA). • Doble inmunodifusión. |

TEMA 2. FIEBRE Y FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO.

Debe tenerse en cuenta que la temperatura, como otras constantes biológicas, presenta oscilaciones en los diferentes momentos del día, siendo máxima hacia la tarde, donde puede ascender hasta casi un grado por encima de otros momentos del día. Debe diferenciarse la fiebre de la *hipertermia*, en la que la temperatura aumenta por encima del nivel regulador del hipotálamo, de modo que la producción de calor excede la capacidad de eliminación de este.

2.1. Fisiopatología de la fiebre.

La acción de determinadas sustancias denominadas *pirógenos* (virus, bacterias, endotoxinas, inmunocomplejos o linfoquinas) produce la liberación de los denominados *pirógenos endógenos*, que son proteínas producidas por los polimorfonucleares, monocitos y células del sistema mononuclear fagocítico. Entre los principales pirógenos endógenos se encuentra la endotoxina, presente en la membrana de las bacterias gramnegativas; la IL-1, el factor de necrosis tumoral (TNF-alfa y TNF-beta), el interferón alfa y la IL-6 son las fundamentales citoquinas pirógenas. Los pirógenos endógenos producen activación del centro termorregulador hipotalámico por

medio de sustancias tales como el AMP-cíclico, las prostaglandinas o la serotonina.

2.2. Fiebre de origen desconocido.

La fiebre de origen desconocido (FOD) fue definida en los años 60 como aquella enfermedad con fiebre de más de 38,3°C en varias ocasiones, con una duración mayor a 3 semanas y cuyo diagnóstico no ha sido posible después de una semana de estudio hospitalario. Sin embargo, los cambios en el aspecto etiológico, diagnóstico y las nuevas peculiaridades de algunos grupos de enfermos han permitido establecer en los últimos años una nueva clasificación (MIR 99-01, 117). Ésta incluye:

- 1) **FOD clásica:** se corresponde con la definición, pero establece como criterio la ausencia de diagnóstico tras 3 días de estudio hospitalario o 3 visitas en consultas externas.
- 2) **FOD nosocomial:** acontece en un paciente hospitalizado que no presentaba infección o incubación de la misma al ingreso. También considera 3 días necesarios para establecer el diagnóstico como tal. Las infecciones asociadas a catéter y la colitis por *C. difficile* son entidades a considerar en este grupo.
- 3) **FOD asociada a neutropenia:** el paciente debe presentar menos de 500 neutrófilos y no conocerse la etiología tras 3 días de estudio. Las infecciones por *Candida* y *Aspergillus* son frecuentes en este grupo.
- 4) **FOD asociada al VIH:** la duración de la fiebre debe prolongarse más de 4 semanas en el paciente ambulatorio. Las causas más frecuentes en este grupo son las infecciones por micobacterias, especialmente la tuberculosis, la leishmaniasis y las neoplasias.

ETIOLOGÍA.

- 1) **Infecciones.** Ha sido la causa habitual de la fiebre de origen desconocido hasta la actualidad, cuando empieza a igualarse su frecuencia a la de las neoplasias.
Entre las enfermedades que pueden cursar como fiebre de origen desconocido en este grupo se encuentran la tuberculosis, que es la causa infecciosa de FOD más frecuente en el anciano, fiebre tifoidea, brucelosis (estas tres enfermedades siempre hay que tenerlas muy presentes en España), endocarditis bacteriana, supuración de la vía biliar, hígado o riñón, abscesos intraabdominales, leishmaniasis.
- 2) **Neoplasias.** En la mayoría de las series son la segunda causa de FOD, aunque constituyen un grupo importante en la población anciana. La causa más frecuente son los tumores hematológicos (leucemia y linfoma). Dentro de los tumores sólidos el más frecuente es el cáncer de colon. Otras serían el hipernefoma, hepatocarcinoma, tumores gastrointestinales, carcinoma de ovario diseminado o mixoma auricular (MIR 97-98, 253).
- 3) **Conectivopatías y vasculitis.** La mayoría de las series las sitúan en tercera posición como causa de FOD. Entre ellas destacan la arteritis de células gigantes, causa más frecuente de FOD en anciano y la enfermedad de Still del adulto, que debe sospecharse en pacientes jóvenes.
- 4) **Miscelánea.** Otras causas de FOD son la fiebre por medicamentos, tromboembolismo pulmonar de repetición, enfermedad inflamatoria intestinal (aun en ausencia de síntomas digestivos en ocasiones), fiebre facticia, hepatitis granulomatosa idiopática y otras descritas más recientemente como la hiperinmunoglobulinemia D y la enfermedad de Kikuchi.

DIAGNÓSTICO DE LA FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO.

En principio deben excluirse causas comunes de fiebre, como infecciones respiratorias, urinarias, gastrointestinales, heridas o flebitis.

Debe también tenerse en cuenta que en la mayoría de los casos de fiebre de origen desconocido se trata de enfermedades comunes, pero con presentaciones atípicas.

El diagnóstico debe basarse en una buena *historia clínica*, con anamnesis sobre exposición a enfermos infecciosos, animales, uso de medicamentos, viajes, medio de trabajo.

Se realiza *exploración física* completa, fijándonos en la posible existencia de estigmas cutáneos de endocarditis bacteriana, adenopatías o hepatomegalia (casos en que hubiera que realizar biopsia), masas abdominales, soplos cardíacos (endocarditis).

Como *pruebas complementarias*, además de las analíticas convencionales, deben tomarse cultivos, incluyendo hemocultivos. Los hemocultivos pueden ser la clave en el diagnóstico de la fiebre de origen desconocido y deben tomarse, si es posible, en ausencia de tratamiento antibiótico previo.

Otros métodos de estudio serían la serología para enfermedades infecciosas, prueba de tuberculina, pruebas inmunológicas y técnicas de imagen como la ecografía, radiografías o TC.

Si sigue sin diagnosticarse después de estos pasos previos, se aconseja la realización de biopsias, siendo preferible aquel órgano que parezca más afecto, para su localización puede ser útil la realización de una gammagrafía de leucocitos marcados con ¹¹¹In. En ausencia de focalidad infecciosa las biopsias más rentables son la hepática y de médula ósea. Causas de granulomatosis hepática son infección por *Mycobacterium tuberculosis* (la más frecuente), *Brucella*, *Coxiella*, *Salmonella*, *Listeria*, *Rickettsias*, *Bartonella*, *Yersinia*, *Treponema pallidum*, *Chlamydia*, *Nocardia*, *Toxoplasma*, hongos, *Fasciola* y *Leishmania* entre otros (MIR 97-98F, 152).

Debe tenerse en cuenta que, como la mayoría de las fiebres de origen desconocido son de causa infecciosa, además del estudio anatomopatológico de la muestra de biopsia, debe realizarse estudio microbiológico de la misma. Como regla general, cuanto más tiempo pase sin obtenerse un diagnóstico, menos probable es un origen infeccioso.

TEMA 3. BACTERIEMIAS Y SEPSIS. INFECCIÓN NOSOCOMIAL.

3.1. Bacteriemia y sepsis (MIR 02-03, 80).

DEFINICIONES.

Desde principios de los años 90 se han establecido y consensuado unas definiciones que es preciso conocer.

Bacteriemia. Presencia de bacterias viables en sangre.

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). Respuesta inflamatoria desencadenada por una gran variedad de enfermedades. Se caracteriza por la presencia de dos o más de los siguientes datos: T^a >38°C o <36°C; frecuencia cardíaca (FC) >90 latidos/minuto; frecuencia respiratoria (FR) >24 respiraciones/minuto; leucocitos >12.000 ó <4.000/ml o más del 10% de formas inmaduras.

Sepsis. SRIS desencadenado por una infección bacteriana.

Sepsis grave. Sepsis asociada a disfunción de algún órgano, hipotensión o hipoperfusión (MIR 02-03, 80; MIR 97-98F, 148).

Shock séptico. Sepsis grave en la que a pesar de un correcto aporte de fluidos persiste la hipotensión y la hipoperfusión periférica, requiriendo tratamiento con inotrópicos y/o vasopresores, además existe disfunción multiorgánica.

Shock tóxico. Así llamado porque no suele haber bacteriemia, sino efecto de una toxina. El prototipo es el "shock tóxico estafilocócico" mediado por la toxina TSST-1 de *S. aureus*, habitualmente en relación con colonización de tampones intravaginales o infecciones respiratorias o de partes blandas. Entre los criterios diagnósticos se encuentran: fiebre, exantema con posterior decamación típicamente palmo-plantar, hipotensión y afección de al menos tres sistemas orgánicos (digestivo, muscular, mucosas, renal, hepático, trombopenia o sistema nervioso) en ausencia de otro diagnóstico alternativo. El tratamiento debe hacerse con antibióticos antiestafilocócicos y mantenimiento hemodinámico (MIR 02-03, 78; MIR 96-97, 10).

EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA.

Las bacteriemias en España representan entre el 8% y el 11% de todas las infecciones nosocomiales y del 3% al 6% de las comunitarias.

Aunque las bacterias gramnegativas han sido clásicamente los agentes productores de bacteriemia y sepsis (>50%), en los últimos años se ha producido un aumento de las bacterias grampositivas. Especialmente, la utilización cada vez más frecuente de catéteres endovasculares representa el principal factor de riesgo para desarrollar bacteriemia por grampositivos, sobre todo por *S. epidermidis* (MIR 01-02, 257).

De forma general los gérmenes más frecuentemente aislados son: *E. coli*, *S. aureus*, *S. pneumoniae* y *S. epidermidis*.

Por lo que se refiere al origen de las bacteriemias, los focos más frecuentes son tracto urinario, vías respiratorias, abdomen, heridas quirúrgicas y catéteres intravasculares.

FISIOPATOLOGÍA.

La sepsis se produce como consecuencia de la respuesta del huésped ante la liberación de ciertos productos de los microorganismos invasivos (endotoxina, ácido teicoico). Estas sustancias activan a los mediadores celulares (macrófagos, neutrófilos, células endoteliales), los cuales liberan de forma descontrolada diversos mediadores humorales (TNF-alfa, IL-1, IL-6, derivados del ácido araquidónico, GM-CSF, óxido nítrico) responsables del daño endotelial y, finalmente del fracaso multiorgánico. Estas mismas citoquinas proinflamatorias son responsables de la activación de las vías de la coagulación y de la inhibición de la fibrinólisis que contribuyen a la lesión tisular.

CLÍNICA.

Es inespecífica, algunos pacientes presentan fiebre, escalofríos, taquicardia, taquipnea, alteraciones del nivel de conciencia e hipotensión; otros pueden presentar una clínica más larvada. En algunos casos los enfermos presentan lesiones cutáneas que permiten sospechar la etiología: púrpura o petequias por *N. meningitidis*, ectima gangrenoso por *Pseudomonas aeruginosa* o eritrodermia generalizada por *S. aureus* o *S. pyogenes*. En el 50 % de los pacientes con sepsis grave o shock séptico puede desarrollarse un síndrome de distress respiratorio agudo caracterizado por la aparición de infiltrados pulmonares difusos e hipoxemia (PO₂/FIO₂ < 200).



Figura 3. Sepsis meningocócica.

DIAGNÓSTICO.

Ante un enfermo que presenta fiebre elevada, con o sin escalofríos acompañantes, hay que sospechar la presencia de una bacteriemia.

El diagnóstico de la bacteriemia se realiza mediante la técnica del hemocultivo. Se aconseja la extracción de dos o tres muestras de sangre, con un intervalo entre ellas de 15 a 20 minutos, con lo cual tendremos las máximas posibilidades de cultivar un germen que en esos momentos se encuentra en la sangre (MIR 99-00, 137). La sangre extraída se cultiva tanto en medio aerobio como en medio anaerobio. Debe tenerse en cuenta que en determinadas situaciones pueden existir bacteriemias que no son recogidas por el hemocultivo (falsos negativos) y otras situaciones en las cuales en el medio de cultivo crecerá un germen que no está en esos momentos en la sangre del enfermo (falsos positivos).

Los falsos negativos pueden ser secundarios a las siguientes situaciones:

- 1) **Tratamiento antibiótico previo.** Dicho antibiótico puede ser incapaz de detener la infección del enfermo, pero sí evitar el crecimiento de la bacteria en el medio de cultivo. Por dicha razón, si es posible, deben tomarse los hemocultivos sin mediar tratamiento antibiótico.
- 2) **Situaciones en las que el germen precisa medios de cultivo específicos** (*Brucella*, tuberculosis...).
- 3) **Gérmenes no cultivables.** Sífilis.

Los falsos positivos son conocidos también con el nombre de "contaminaciones". Ocurren como consecuencia de la contaminación de la sangre del enfermo en el momento de la extracción de la misma o en su manejo. Habitualmente, esta sangre, se contamina con gérmenes que aparecen en condiciones habituales

como colonizadores de la piel (estafilococos coagulasa negativos y corinebacterias).

Debe tenerse en cuenta que la presencia de un estafilococo coagulasa negativo en un hemocultivo no siempre traduce contaminación, en ocasiones es consecuencia de una bacteriemia real. Se debe considerar que un *S. epidermidis* es causante real de la bacteriemia cuando crece en todos los hemocultivos extraídos del enfermo. Si el crecimiento ocurre en uno sólo de los hemocultivos hay que considerar, en principio, que se trata de una contaminación (MIR 03-04, 115). En cualquier caso, no debe despreciarse la presencia de un estafilococo coagulasa negativo en un hemocultivo, ya que la bacteriemia por dicho germen ocasiona una mortalidad similar a la de los *S. aureus*.

TRATAMIENTO.

El tratamiento de la sepsis y el shock séptico persigue tres objetivos:

- 1) **Tratamiento antimicrobiano.** Es preciso instaurar rápidamente un tratamiento antibiótico empírico, que dependerá de las condiciones del huésped (inmunosupresión, patologías previas), de la sospecha del foco de infección, etc. Son pautas antibióticas empíricas iniciales adecuadas la utilización de cefalosporinas de 3ª generación (cefotaxima, ceftacidima) más un aminoglucósido (gentamicina, tobramicina) (MIR 97-98F, 189; MIR 96-97F, 104) o un carbapenem (imipenem). Si se sospecha que el origen puede ser un dispositivo intravascular utilizaremos vancomicina y, si se sospecha una etiología abdominal, metronidazol o carbapenem.
- 2) **Soporte respiratorio y hemodinámico.** Con el objeto de mantener la perfusión tisular (una presión arterial media superior a 60 mmHg) es preciso suministrar una fluidoterapia adecuada y, en muchos casos, la utilización de drogas vasoactivas como dopamina, dobutamina o noradrenalina (MIR 98-99, 110; MIR 96-97, 9).
- 3) **Bloquear a los agentes mediadores de la respuesta inflamatoria y las toxinas microbianas** (actualmente la mayoría de estas terapias se encuentran en experimentación). Aunque las dosis elevadas de corticoides no han demostrado mejorar la supervivencia, estudios recientes sugieren que en muchos pacientes con sepsis existe una insuficiencia suprarrenal, al menos parcial, por lo que el tratamiento con mineralcorticoides y dosis bajas de glucocorticoides beneficiaría a estos enfermos. Asimismo la utilización de la proteína C activada parece disminuir la mortalidad en los pacientes con sepsis grave y shock séptico con mayores puntuaciones en las escalas de gravedad.

3.2. La infección nosocomial.

Se consideran infecciones nosocomiales aquellas adquiridas durante la permanencia en el hospital, es decir, ni existían, ni se estaban incubando en el momento del ingreso. Desde un punto de vista práctico, se consideran como tales aquellas que se manifiestan desde las 48 horas después del ingreso y las que se presentan después del alta, si su contagio o contaminación ocurrió durante la estancia hospitalaria.

La prevalencia actual de la infección nosocomial se sitúa en torno al 8% (MIR 02-03, 38). Las causas más frecuentes son, de mayor a menor, las infecciones urinarias (MIR 96-97F, 115), la infección de la herida quirúrgica, la neumonía y la bacteriemia.

La infección urinaria supone entre el 35-45 % de todas las infecciones nosocomiales. Se han identificado varios factores de riesgo para el desarrollo de este tipo de infecciones: la duración del sondaje urinario, el sexo femenino, el cuidado inadecuado de la sonda y la falta de antibioterapia sistémica.

La infección de la herida quirúrgica representa del 25% al 30% de las infecciones nosocomiales; son factores de riesgo para desarrollarla: el tipo de cirugía (limpia, sucia...), la duración de la intervención, las enfermedades asociadas y la cirugía de urgencias. El agente etiológico más frecuente es *S. aureus* (MIR 97-98, 165).

Los catéteres y dispositivos endovasculares constituyen hasta el 50 % de las bacteriemias nosocomiales. Los microorganismos más frecuentemente asociados a este tipo de infecciones son los estafilococos coagulasa negativos, las candidas, el *S. aureus* y algunos gramnegativos (MIR 97-98F, 155).

La neumonía es responsable del 15-20 % de las infecciones nosocomiales y la de mayor mortalidad (50%). Son grupos de riesgo: los pacientes ingresados en UCI (sobre todo los intubados), los ancianos, los que tienen disminución del nivel de conciencia, los

portadores de sonda nasogástrica y los que reciben tratamiento con antiácidos. Los gérmenes más frecuentes son *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *S. pneumoniae* y *Enterobacter*.

TEMA 4. ENDOCARDITIS INFECCIOSA.

4.1. Etiología. (MIR 97-98F, 193; MIR 95-96F, 258).

Aunque virtualmente cualquier germen puede ocasionar endocarditis infecciosa, son los estreptococos, los estafilococos y enterococos los responsables de la mayoría de los casos. Los estreptococos representan aproximadamente el 55% de los casos de endocarditis sobre válvula nativa en pacientes no adictos a drogas intravenosas (en estos predomina *S. aureus* procedente de la piel) (MIR 97-98F, 193; MIR 95-96, 258), entre ellos *S. viridans* representa el 75% de los casos. La endocarditis por *S. bovis* afecta fundamentalmente a pacientes ancianos, y en más del 30% de los casos se asocia a cáncer de colon (MIR 97-98F, 256; MIR 95-96, 149), adenoma vellosos y pólipos. Sin embargo, desde los años 80 ha existido una disminución de la endocarditis por estreptococos coincidiendo con un aumento de las producidas por estafilococos, que suponen del 30% al 50% del total, que actualmente suponen la etiología más frecuente; dentro de este grupo el *S. aureus* es 5-10 veces más frecuente que el *S. epidermidis*, causa más frecuente en la forma protésica precoz (MIR 02-03, 88; MIR 96-97, 16).

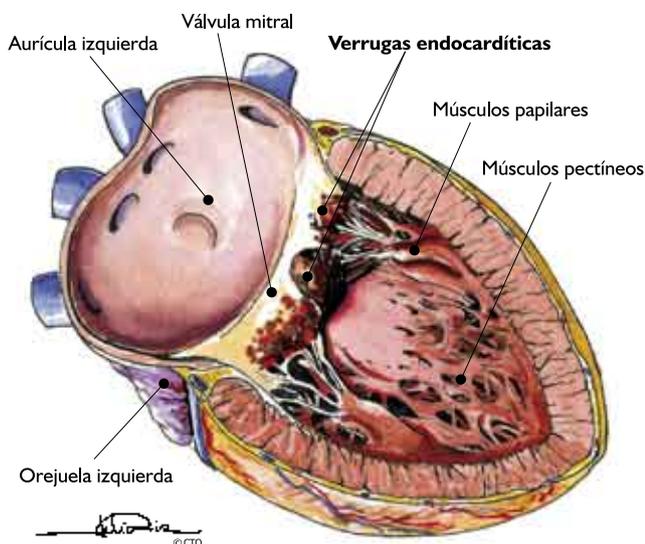


Figura 4. Endocarditis infecciosa.

Los enterococos representan del 5 al 10% de las endocarditis y afectan fundamentalmente a varones ancianos tras manipulaciones gastrointestinales o genitourinarias.

Los bacilos gramnegativos son poco frecuentes como agentes productores de endocarditis; *Serratia* y *Pseudomonas* son responsables de algunos casos en pacientes ADVP.

Los gérmenes del grupo HACEK (*Haemophilus parainfluenzae*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*) son causantes de endocarditis infecciosa con hemocultivo negativo, ya que precisan medios de cultivo enriquecidos y durante un tiempo prolongado. Suelen tener un curso subagudo y producir grandes vegetaciones.

Coxiella y *Brucella* son también gérmenes productores de endocarditis con hemocultivos negativos. Suelen afectar a la válvula aórtica y, con frecuencia, precisan cirugía para su tratamiento (MIR 01-02, 130).

Los hongos son una rara causa de endocarditis ($\pm 1\%$); suelen presentarse en ADVP, pacientes con nutrición parenteral, antibioterapia de amplio espectro o dispositivos intravasculares. Es frecuente que ofrezcan una presentación subaguda y que originen grandes vegetaciones.

4.2. Patogenia.

Para el desarrollo de una endocarditis infecciosa son necesarios los siguientes mecanismos:

- 1) Presencia de daño endocárdico, bien en forma de valvulopatía previa, habitualmente reumática, o bien lesión directa de un microorganismo sobre un endocardio previamente no dañado.
- 2) Agregado fibrino-plaquetario depositado sobre el endocardio dañado. Este agregado fibrino-plaquetario es el lugar de anclaje de los microorganismos cuando se desarrolla una bacteriemia.
- 3) Invasión bacteriana del agregado fibrino-plaquetario endocárdico en el curso de una bacteriemia. La capacidad de invasión no es igual en todos los gérmenes, siendo aún mayor en los cocos por la presencia de sustancias adherentes en su cápsula. Por dicha razón, aunque la mayoría de las bacteriemias son producidas por bacilos gramnegativos, estos gérmenes no son causantes frecuentes de endocarditis infecciosa.

Por otra parte, no todas las cardiopatías facilitan de igual manera la producción de una endocarditis infecciosa. Aquellas situaciones en las cuales se producen insuficiencias valvulares o bien comunicaciones entre cámaras de presión elevada y baja (comunicaciones interventriculares) son situaciones ideales para la producción de endocarditis, puesto que el reflujo de sangre desde la cámara de alta presión hacia la de baja presión facilita el depósito de los gérmenes sobre la cámara de baja presión (superficie auricular de la válvula mitral y ventricular de la aórtica). Por lo tanto, situaciones tales como las insuficiencias valvulares o la comunicación interventricular constituyen cardiopatías de elevado riesgo de endocarditis infecciosa, mientras que situaciones tales como la estenosis mitral pura o la comunicación interauricular son situaciones de menor riesgo.

Además de las valvulopatías reumáticas, las cardiopatías congénitas y arterioscleróticas, el prolapso mitral (cuando se asocia a insuficiencia mitral) y la miocardiopatía hipertrófica facilitan la producción de endocarditis infecciosa.

4.3. Manifestaciones clínicas.

Según la intensidad de las manifestaciones clínicas y su duración se suele hablar de endocarditis infecciosas agudas y subagudas. Las primeras suelen aparecer como consecuencia de infecciones por gérmenes agresivos, tales como el *S. aureus*, que no necesariamente precisan de la existencia de una cardiopatía previa. Son rápidamente destructivas y, sin tratamiento, mortales en menos de 6 semanas. Asimismo son las que producen embolias sépticas con más frecuencia. Las endocarditis subagudas, suelen ser ocasionadas por *S. viridans*; asientan en válvulas con patología previa y persisten durante más de 6 semanas; no suelen embolizar.

En cualquier caso, debe sospecharse la presencia de endocarditis infecciosa en las siguientes situaciones:

- 1) Enfermo con fiebre sin focalidad infecciosa aparente.
- 2) Enfermo febril con soplo cardíaco (MIR 96-97F, 105).
- 3) Enfermo con fiebre y lesiones cutáneas (como veremos, hay estigmas periféricos cutáneos de endocarditis).

Aunque el soplo suele ser el signo más característico de la endocarditis, hay que tener en cuenta que la presencia de fiebre, por producir un estado hiperdinámico en la circulación sanguínea, puede dar lugar a la presencia de soplo cardíaco sin necesidad de que exista endocarditis infecciosa. Por este motivo, se suele decir que el soplo que suele ser indicativo de endocarditis infecciosa es el soplo cambiante o que aumenta a lo largo del tiempo, lo que suele traducir la destrucción del aparato subvalvular y la aparición de una insuficiencia valvular progresiva.

También hay que tener en cuenta que en ocasiones el soplo cardíaco puede no existir, tal como ocurre en fases precoces de endocarditis bacterianas sobre válvulas previamente sanas, infección del endocardio mural, endocarditis tricuspídea y endocarditis en personas ancianas.

Otras manifestaciones cardíacas de la endocarditis infecciosa son la presencia de bloqueos cardíacos y arritmias (sobre todo provocados por abscesos septales), pericarditis (a partir de abscesos del anillo valvular) o insuficiencia cardíaca, ocasionada habitualmente por insuficiencia valvular (MIR 01-02, 44; MIR 00-01F, 54).

Además del soplo y la fiebre, el tercer componente habitual de la endocarditis infecciosa son los fenómenos embólicos, ocasionalmente las primeras manifestaciones clínicas de la enfermedad. Dichos fenómenos embólicos pueden ocurrir en cualquier órgano,

pero con frecuencia se producen en el sistema nervioso central y, en enfermos ADVP, en el pulmón.



Figura 5. Manchas de Roth.

Manifestaciones clínicas de embolismos periféricos pueden ser la presencia de las denominadas “manchas de Roth” en el fondo de ojo, lesiones hemorrágicas retinianas que no son patognomónicas de esta enfermedad y también se ven en vasculitis y anemia, lesiones cutáneas tales como las hemorragias subungueales en astilla o los “nódulos de Osler” en los pulpejos de los dedos, manchas de Janeway, además de las hemorragias subconjuntivales.



Figura 6. Manchas de Janeway.

Otras manifestaciones clínicas son la presencia de esplenomegalia, sobre todo en las endocarditis bacterianas subagudas y, ocasionalmente, glomerulonefritis como consecuencia de la presencia de inmunocomplejos circulantes que dañan al riñón.

La localización más frecuente de la endocarditis infecciosa suele ser la válvula mitral, seguida por la aórtica y, en tercer lugar, la asociación de endocarditis mitral y aórtica. No ocurre así en la endocarditis del paciente ADVP, en la que la válvula que se afecta más frecuentemente es la tricúspide (MIR 95-96F, 36), seguida de las válvulas izquierdas y, finalmente, la pulmonar (MIR 98-99F, 116); el cuadro clínico es menos severo que en las endocarditis de los no-ADVP y no son típicos los fenómenos embólicos sistémicos (por tratarse de una endocarditis en corazón derecho) (MIR 96-97, 221). El tratamiento consiste en la administración de cloxacilina con/sin un aminoglucósido durante las 2 primeras semanas. El fracaso en el control de la infección a pesar del tratamiento antibiótico correcto obliga a realizar resección valvular. El pronóstico es bueno, con una tasa de mortalidad baja (MIR 95-96F, 30).

4.4. Diagnóstico.

Se basa en la sospecha clínica, la realización de hemocultivos o pruebas serológicas para gérmenes de cultivo dificultoso y, en

el estudio ecocardiográfico. A este respecto la vía transesofágica presenta mayor sensibilidad que la transtorácica, y su realización en un primer momento puede ser más rentable cuando existe una alta sospecha de endocarditis (MIR 05-06, 121).



Figura 7. Embolias sépticas pulmonares. Endocarditis tricúspidea.

Existen varios criterios diagnósticos que se presentan en la siguiente tabla (MIR 00-01F, 53).

Tabla 6. Criterios de Durack de endocarditis infecciosa.

Criterios mayores.

- 1) Hemocultivos positivos:
 - a) Microorg. típicos en al menos 2 hemocultivos separados:
 - *S. viridans*, *S. bovis*, HACEK.
 - Bacteremias primarias comunitarias por *S. aureus* o *Enterococcus s.p.*
 - b) Hemocultivos persistentemente positivos.
- 2) Hallazgos en Ecocardiograma:
 - a) Ecografía con:
 - Vegetación o *jet* valvular.
 - Absceso.
 - Nueva dehiscencia en prótesis valvular.
 - b) Nueva regurgitación valvular.

Criterios menores.

- 1) ADVP o cardiopatía predisponente.
- 2) Fiebre mayor de 38ª C.
- 3) Fenómenos vasculares: émbolos en arterias mayores, infartos sépticos pulmonares, aneurismas micóticos, hemorragia intracraneal o conjuntival, “manchas de Janeway”.
- 4) Fenómenos inmunológicos: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth, factor reumatoide.
- 5) Ecocardiografía sugestiva sin ser criterio mayor.
- 6) Hallazgos microbiológicos (cultivo o serología) sin ser criterios mayores.

Endocarditis infecciosa definitiva.

- 1) Criterios patológicos:
 - Cultivo o histología positivos en vegetación, absceso intracardiaco o émbolo.
- 2) Criterios clínicos:
 - 2 criterios mayores.
 - 1 criterio mayor y 3 menores.
 - 5 criterios menores.

Endocarditis infecciosa posible.

Hallazgos sugestivos que no cumplan los criterios expuestos.

4.5. Tratamiento.

La endocarditis infecciosa precisa de fármacos bactericidas a dosis elevadas y durante tiempo prolongado, ya que las bacterias en las vegetaciones cardíacas se encuentran rodeadas por fibrina que las hace poco accesibles a los mecanismos defensivos del organismo, incluso a los propios antibióticos. Por este motivo se suele utilizar la asociación de una penicilina (incluyendo penicilinas resistentes a betalactamasas en los casos de endocarditis estafilocócica) asociada a un aminoglucósido para potenciar la acción sinérgica frente a los cocos. El tratamiento debe mantenerse de cuatro a seis semanas, suspendiendo el aminoglucósido la tercera semana. En enfermos alérgicos a penicilina se aconseja la utilización de vancomicina (MIR 95-96, 252).

Las endocarditis producidas por *S. aureus* metilín-sensible deben tratarse con cloxacilina más gentamicina. Sólo en los metilín-resistentes es más útil la vancomicina (MIR 98-99F, 256). En el caso de *S. epidermidis* es de elección la vancomicina con un aminoglucósido y rifampicina (MIR 98-99, 101; MIR 97-98, 22). Las endocarditis producidas por gérmenes del grupo HACEK deben tratarse con cefalosporinas de 3ª generación (ceftriaxona).

En el caso de endocarditis por *Brucella sp.* se aconseja tratamiento con doxiciclina, rifampicina y cotrimoxazol al menos tres meses y estreptomycin durante el primer mes. Para *Coxiella burnetii* se utiliza doxiciclina con rifampicina u ofloxacino.

Debe considerarse la posibilidad de recambio valvular quirúrgico en las siguientes situaciones: 1) insuficiencia cardíaca por ruptura valvular (principal causa de muerte en la actualidad); 2) embolismos recurrentes; 3) forma protésica precoz; 4) absceso paravalvular o bloqueo cardíaco; 5) etiología por bacilos gramnegativos (excepto grupo HACEK), *Brucella*, *Coxiella* u hongos (MIR 96-97F, 119); 6) infección no controlada con bacteriemia persistente (MIR 95-96, 168).

4.6. Profilaxis.

Es necesario realizar profilaxis de la endocarditis infecciosa en aquellos pacientes portadores de prótesis valvulares, en pacientes que hayan presentado episodios previos de endocarditis infecciosa, en los portadores de prótesis vasculares y en todas aquellas personas que portan cardiopatías congénitas (especialmente las cianosantes) o adquiridas de riesgo que vayan a ser sometidas a procedimientos que puedan producir bacteriemia. Podemos dividir a estos pacientes en 2 grandes grupos:

- 1) Pacientes sometidos a procedimientos en mucosa orofaríngea o respiratoria, tales como extracciones dentales, amigdalectomía, escleroterapia de varices esofágicas (para la gastroscopia o broncoscopia sólo se recomienda profilaxis opcional en sujetos de alto riesgo). La pauta adecuada será: ampicilina o amoxicilina 2 g vía oral 1 hora antes de la maniobra. En pacientes alérgicos son alternativas la clindamicina, la eritromicina, la azitromicina y la claritromicina (MIR 95-96, 188).
- 2) Pacientes sometidos a procedimientos en mucosa genitourinaria o gastrointestinal: cistoscopia, CPRE, cirugía prostática (para la colonoscopia la profilaxis es opcional en pacientes de riesgo). La pauta adecuada es ampicilina 2 g i.v. y gentamicina 1,5 mg/Kg de peso i.v. o i.m. 30 minutos antes del procedimiento seguidos de ampicilina 1 gramo, 6 horas después (MIR 97-98F, 100; MIR 95-96F, 84). En alérgicos a betalactámicos puede utilizarse vancomicina y gentamicina.

Son cardiopatías u otras situaciones con riesgo similar a la población general en las que no se recomienda profilaxis en principio, las siguientes: CIA tipo ostium secundum (MIR 99-00, 87; MIR 99-00, 218; MIR 95-96F, 78; MIR 97-98F, 150), prolapso valvular mitral sin insuficiencia, soplo funcional, cirugía de revascularización coronaria o ser portador de un desfibrilador o un marcapasos.

TEMA 5. INFECCIONES DEL APARATO RESPIRATORIO.

5.1. Resfriado común.

Habitualmente producido por rinovirus, fundamentalmente en adultos. La segunda causa son los coronavirus (causantes de las epidemias invernales).

5.2. Faringoamigdalitis agudas y otras infecciones de la cavidad bucal.

Las faringoamigdalitis son habitualmente de etiología vírica, siendo otras etiologías *Mycoplasma*, gonococo o estreptococos betahemolíticos. Estos últimos aunque representan aproximadamente el 10% de todos los casos, suponen entre el 20 al 40 % de las faringitis exudativas en niños.

Entre los virus destacan los adenovirus, virus influenzae, para-influenzae, herpes simple, VEB.

El cuadro clínico general es similar a todas ellas, con dolor faríngeo, tos, faringe enrojecida, ocasionalmente con placas exudativas blanquecinas en los casos más graves. En general la presencia de conjuntivitis, rinitis o lesiones ulcerosas en mucosas sugieren una etiología vírica, sin embargo las manifestaciones clínicas no permiten establecer claramente la etiología específica.

En el caso de la escarlatina se asocia además una lengua roja y exantema secundario a las exotoxinas pirógenas estreptocócicas A, B y C y con el clásico tacto de "papel de lija" (MIR 95-96, 122).



Figura 8. Faringoamigdalitis pultácea típica por estreptococo.

CUADROS CLÍNICOS ESPECIALES .

- 1) **Angina de Vincent.** Ocasionada por diversos anaerobios de la flora oral como *Selenomona*, *Fusobacterium* y *Treponema*.
- 2) **Angina de Ludwig.** Infección sublingual y submandibular desde un absceso apical de molares del maxilar inferior. Habitualmente producido por flora mixta.
- 3) **Síndrome de Lemierre.** También denominado *sepsis postangina*, ocasionada por una faringoamigdalitis que produce tromboflebitis séptica de la vena yugular interna, con ocasionales émbolos sépticos pulmonares (el cuadro clínico simula una endocarditis tricuspídea). Habitualmente producida por un bacilo gramnegativo anaerobio denominado *Fusobacterium necrophorum*.

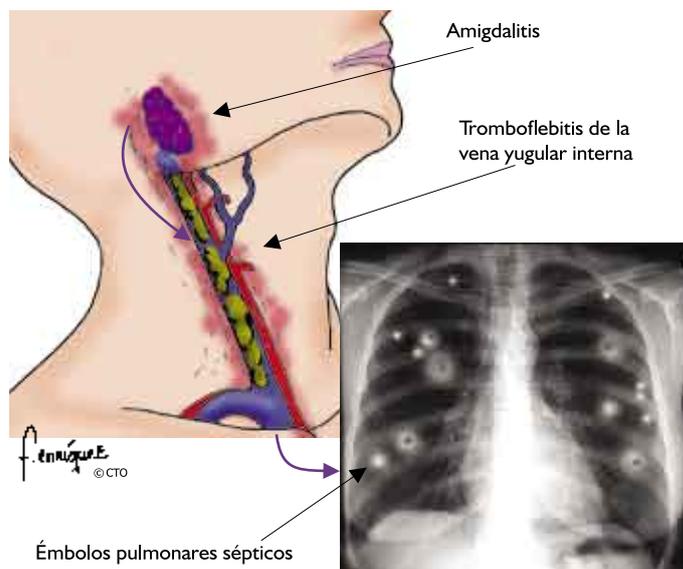


Figura 9. Síndrome de Lemierre.

DIAGNÓSTICO.

Si se sospecha faringoamigdalitis estreptocócica se debe realizar un test de diagnóstico rápido y comenzar tratamiento con penicilina si

fuera positivo. Si el test fuera negativo, habría que realizar cultivo de secreciones faríngeas cuyo resultado se obtendría en 24-48h, ya que éste representa el método más sensible y específico para establecer un diagnóstico de certeza (MIR 03-04, 113).

TRATAMIENTO.

Habitualmente penicilina benzatina en monodosis o penicilina V diez días (MIR 98-99, 249), amoxicilina-clavulánico, clindamicina. En España la aparición de cepas resistentes a macrólidos desaconseja el uso de estos antibióticos en el tratamiento de la faringitis estreptocócica. En casos de abscesos periamigdalinos debe asociarse cirugía (MIR 02-03, 87). Por otra parte, el *S. pyogenes* puede producir síndromes postinfecciosos no supurativos como la fiebre reumática y la glomerulonefritis postestreptocócica (MIR 05-06, 124).

5.3. Difteria.

Infección producida por *Corynebacterium diphtheriae*, bacilo grampositivo, productor de exotoxina cuando se encuentra infectado por un virus bacteriófago. El hombre es el único reservorio. La transmisión se realiza por vía aérea. Se puede conocer el estado inmune del paciente realizando el test de Schick, consistente en la inyección intradérmica de 0,1 mililitro de toxina diftérica; si la reacción cutánea es positiva quiere decir que el enfermo es susceptible de infección; si es negativa implica presencia de antitoxinas.

La consecuencia más grave de la infección es la enfermedad sistémica que se produce por la absorción de la toxina. Inicialmente la toxina se libera en el epitelio infectado de la vía aérea superior, originando necrosis celular y pseudomembranas que pueden causar obstrucción de la vía aérea. La absorción sistémica de la toxina ocasiona cambios degenerativos, fundamentalmente a nivel neurológico, cardíaco y renal.

CLÍNICA.

El cuadro clínico depende de la localización anatómica de las lesiones y de la severidad del proceso tóxico.

- 1) Difteria faríngea: presenta placas blanquecinas y adenopatías cervicales.
- 2) Difteria laríngea: se manifiesta por tos, disnea, ronquera y obstrucción de vía aérea.
- 3) Difteria nasal: secreción serosanguinolenta con costras.
- 4) Difteria cutánea: úlceras crónicas no cicatrizales.
- 5) Otras mucosas: conjuntiva, boca, vagina, oído (poco frecuentes).

COMPLICACIONES.

- 1) Miocarditis diftérica. Aunque existen alteraciones electrocardiográficas en la difteria hasta en el 25% de los casos, manifestaciones clínicas de miocarditis son infrecuentes, apareciendo a la segunda o tercera semana en forma de insuficiencia cardíaca o arritmias. A veces pueden evolucionar hacia miocarditis crónicas.
- 2) Sistema nervioso: se afectan fundamentalmente pares craneales o nervios periféricos, entre las dos y seis semanas. La forma más frecuente es la parálisis del paladar blando y, en segundo lugar, oculociliar y oculomotor.

DIAGNÓSTICO.

Se realiza por cultivo faríngeo en medio selectivo de *Tinsdale*, donde crece formando colonias negras.

TRATAMIENTO.

El antibiótico de elección es la eritromicina. En casos graves deben asociarse esteroides y antitoxina.

5.4. Otras infecciones de vía respiratoria alta.

- 1) **Laringitis aguda.** Habitualmente producida por virus, fundamentalmente virus parainfluenza.
- 2) **Laringotraqueobronquitis aguda (CRUP).** Afecta fundamentalmente a niños menores de tres años, se acompaña de distress respiratorio con estridor y edema subglótico. Producida fundamentalmente por virus influenza y parainfluenza.
- 3) **Bronquiolitis.** Fundamentalmente en niños menores de dos años, habitualmente por el virus respiratorio sincitial.
- 4) **Otitis media aguda supurada.** Es la infección bacteriana pediátrica más frecuente. Los agentes etiológicos fundamentales

son neumococo y *Haemophilus influenzae*. El tratamiento se realiza con ampicilina, amoxicilina-clavulánico, cefuroxima, macrólidos, cotrimoxazol o quinolonas.

- 5) **Epiglotitis.** Producida sobre todo por *Haemophilus influenzae* tipo B. Puede tener un curso rápidamente progresivo y potencialmente fatal por obstrucción de la vía aérea superior. Se trata con cefalosporinas como cefotaxima o ceftriaxona, quinolonas y, ocasionalmente, esteroides.
- 6) **Otitis externa maligna.** Infección producida por *Pseudomonas aeruginosa*, que afecta al oído externo y se extiende a tejidos blandos y huesos adyacentes. Habitualmente aparece en personas diabéticas con mal control de su diabetes. *Tratamiento* con fármacos antipseudomonales durante períodos de tiempo prolongados. Hasta en el 50% de los casos puede existir como secuela una parálisis facial periférica.
- 7) **Sinusitis aguda.** Se afectan diferentes senos, fundamentalmente el maxilar. Producida sobre todo por neumococo y *Haemophilus*. Tratamiento similar al de las otitis.
- 8) **Bronquitis aguda.** Los virus respiratorios son la causa más frecuente (MIR 98-99F, 124). Entre las bacterias destacan *Mycoplasma* y *Chlamydia* en sanos y neumococo, *H. influenzae* y *Moraxella catarrhalis* en bronquíticos crónicos.

5.5. Neumonías y Absceso Pulmonar.

DEFINICIÓN.

Las neumonías son procesos infecciosos del parénquima pulmonar. Se clasifican en: extrahospitalarias o adquiridas en la comunidad e intrahospitalarias, dependiendo del ámbito donde se incuban. Las extrahospitalarias son las que se desarrollan en el seno de la población general. Hay que considerar que no son extrahospitalarias aquellas que se manifiestan en los diez primeros días del alta de un paciente del hospital, ni tampoco las que se manifiestan a partir de las 48 a 72 horas del ingreso de un paciente. Este concepto no se aplica a los pacientes con inmunodepresión severa que adquieren una neumonía no estando ingresados y, debido a sus características especiales, se les denomina neumonías en inmunodeprimidos; tampoco se aplica a la tuberculosis. En condiciones normales la vía respiratoria inferior es estéril gracias a los mecanismos de filtrado y eliminación. Cuando partículas infecciosas se depositan en la superficie traqueobronquial el movimiento de los cilios las arrastra hacia la orofaringe y, las que a pesar de todo llegan a depositarse en la superficie alveolar, son eliminadas por las células fagocitarias (las principales son los macrófagos) y factores humorales. Si fallan los mecanismos de defensa o si la cantidad de microorganismos es muy alta, se produce el proceso inflamatorio a través de la secreción de linfocinas que facilitan la creación de una respuesta inflamatoria.

PATOGENIA.

Los gérmenes pueden invadir el parénquima pulmonar por varias vías: aspiración de microorganismos que colonizan la orofaringe, inhalación de aerosoles infecciosos, diseminación hematogena desde un foco extrapulmonar y contigüidad e inoculación directa de microorganismos.

Aspiración: es la vía más frecuente de adquisición (MIR 97-98F, 115). Los individuos normales son portadores en la orofaringe de *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, especies de *Staphylococcus*, *Neisseria*, *Corynebacterium*, *H. influenzae* (MIR 03-04, 51; MIR 99-00, 4), *Moraxella catarrhalis*, *M. pneumoniae*; los anaerobios están presentes en los surcos gingivales y en la placa dental. La colonización de la orofaringe por bacilos gramnegativos es rara en los pacientes normales (menos del 2%), pero está aumentada en pacientes hospitalizados, debilidad, diabetes, alcoholismo, otras enfermedades subyacentes y la edad avanzada. En el 50% aproximadamente de los adultos normales se produce aspiración de secreciones de la orofaringe durante el sueño; la neumonía es más probable si la aspiración es de gran volumen, contiene flora más virulenta o cuerpos extraños, como ocurre en la aspiración de material digestivo. La aspiración es más frecuente y grave en personas con alteración del nivel de conciencia (alcohólicos, drogadictos, convulsiones, ictus, anestesia general), disfunción neurológica de la orofaringe y trastornos de la deglución. En los pacientes ingresados hay varios factores que contribuyen a que la frecuencia de las aspiraciones, así como el volumen de las mismas, sea mayor: alteración de la conciencia, deglución alterada, retraso del vaciamiento gástrico y motilidad gastrointestinal disminuida; en ellos

la colonización de la orofaringe por gramnegativos está favorecida. De todos los pacientes ingresados los que presentan mayor riesgo de colonización de la orofaringe por gérmenes gramnegativos más patógenos son los que están en la UVI, estando además en alto riesgo de aspirar esta flora (el estómago se considera un importante reservorio de microorganismos capaces de producir neumonía nosocomial). Normalmente el estómago es estéril debido al ácido clorhídrico; sin embargo, la elevación del pH por encima de 4 permite la multiplicación de los microorganismos, como ocurre en pacientes con edad avanzada, aclorhidria, enfermedad del tracto gastrointestinal superior, íleo, pacientes que reciben alimentación enteral, antiácidos o antagonistas de los receptores H2. La intubación para ventilación mecánica es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de neumonía nosocomial. Otro factor de riesgo son los equipos para cuidados respiratorios, como nebulizadores y humidificadores, que pueden estar contaminados por bacterias capaces de multiplicarse en el agua. El uso de las sondas nasogástricas se está reconociendo como factor de riesgo para neumonías nosocomiales, ya que puede aumentar el riesgo de sinusitis, colonización orofaríngea, reflujo y migración bacteriana.

Inhalación: otro modo de adquisición de las neumonías, tanto extrahospitalarias como intrahospitalarias. Las partículas menores de 5 micras pueden permanecer suspendidas en el aire durante mucho tiempo y, si son inhaladas, pueden depositarse en los bronquiolos y alveolos, produciendo por tanto infección, ya que transportan gérmenes. Se adquieren por inhalación de aerosoles infecciosos: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Coxiella burnetii*, virus, *M. tuberculosis* y *Legionella pneumophila*. A nivel intrahospitalario la *Legionella* se adquiere al estar contaminados los suministros de agua con este germen (MIR 00-01, 91; MIR 00-01F, 199). También puede haber neumonías nosocomiales por hongos como el *Aspergillus*, pues este microorganismo puede aislarse del polvo asociado con obras en el medio hospitalario, así como de los sistemas de ventilación cuando estos están en mal estado.

Diseminación hematogena: se produce sobre todo en los casos de endocarditis bacteriana derecha o izquierda o cuando hay infección de catéteres intravenosos; el ejemplo típico es el del *Staphylococcus aureus*. También puede diseminarse al pulmón la infección de los tejidos retrofaríngeos por *Fusobacterium*.

Inoculación directa: puede producirse en caso de intubación traqueal.

Diseminación por contigüidad: se produce a partir de una infección adyacente.

EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA.

La incidencia global es aproximadamente de doce casos por 1000 habitantes al año. La etiología de la neumonía depende de si es extra o intrahospitalaria y, a su vez, en las extrahospitalarias hay que considerar la edad del paciente, la existencia de enfermedades subyacentes, características del paciente en relación con su profesión, viajes u ocupaciones, ciertas características clínicas acompañantes y el ámbito donde se ha adquirido.

a) **Neumonías extrahospitalarias o adquiridas en la comunidad (NAC).** En los niños menores de 6 meses los gérmenes más frecuentes son *Chlamydia trachomatis* y el virus respiratorio sincitial; en los comprendidos entre los 6 meses y los 5 años, *Streptococcus pneumoniae*; a partir de los 5 años y hasta los 15-18 años, *Mycoplasma pneumoniae*; en la población adulta, el germen más frecuente, independientemente de la edad y de la comorbilidad asociada, en todas las neumonías extrahospitalarias es el *Streptococcus pneumoniae*, recordando que si el adulto es muy joven tiene aumentado de modo relativo la incidencia de *M. pneumoniae* (MIR 02-03, 258; MIR 98-99F, 120) y de *C. pneumoniae*; a partir de los 65 años aumenta la frecuencia de otros gérmenes, como los bacilos gramnegativos. Hay también cierta variación estacional, así por ejemplo la *Legionella pneumophila* predomina en verano y otoño y el *Mycoplasma pneumoniae* en invierno. También existe variaciones según el pronóstico, así la mayoría de las neumonías que van a recibir tratamiento ambulatorio están ocasionadas por *S. pneumoniae* y *M. pneumoniae* (MIR 05-06, 126).

b) **Neumonías intrahospitalarias o nosocomiales.** Los agentes etiológicos más frecuentes como grupo son los bacilos aerobios gramnegativos, sobre todo las Enterobacteriáceas y la *P. aeruginosa*, que justifican casi la mitad de todos los casos (MIR 98-99, 108); un germen que se implica con frecuencia es el *S. aureus*. Otras posibles etiologías serían el *S. pneumoniae*, *L.*

pneumophila y *S. aureus* resistente a la meticilina, este último con una prevalencia creciente en los últimos años.

Tabla 7. Etiología según factores epidemiológicos y comorbilidad.

- **Diabetes:** *S. pneumoniae*, *S. aureus*.
- **EPOC:** *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella catharralis*, *C. pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*.
- **Alcoholismo:** *S. pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *S. aureus*, anaerobios, *Legionella*.
- **Hepatopatía crónica o insuficiencia renal:** BGN, *Haemophilus influenzae*.
- **Gripe:** neumococo, *S. aureus*, *Haemophilus influenzae*.
- **Exposición a ganado:** *Coxiella burnetii*.
- **Exposición a aves:** *Chlamydophila psittaci*.
- **Aparatos de refrigeración:** *Legionella pneumophila*.
- **Ahogamiento en agua dulce:** *Aeromonas hydrophila*.
- **Ahogamiento en agua salada:** *Francisella philomoragia*.
- **Campamentos militares:** adenovirus tipos 4 y 7, *Mycoplasma pneumoniae*.
- **Estancia prolongada en UVI:** *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*
- **Brote epidémico** (hotel, hospital, residencia cerca de un lugar de excavaciones): *L. pneumophila*.
- **Neutropenia:** *P. aeruginosa*, enterobacterias, *S. aureus*.
- **Hipogammaglobulinemia grave:** *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *S. aureus*.
- **Hospitalización:** BGN, *S. aureus*.
- **Tto. crónico con glucocorticoides:** *Aspergillus*, *S. aureus*, *M. tuberculosis*, *Nocardia*.

Tabla 8. Etiología clínica.

- **Anaerobios:** esputo fétido, enfermedad periodontal.
- ***Mycoplasma pneumoniae*:** miringitis bullosa, encefalitis, ataxia, mielitis, eritema multiforme, eritema nodoso, crioglutininas (MIR 00-01, 100).
- ***Coxiella burnetii*:** hepatitis, endocarditis.
- ***Legionella pneumoniae*:** encefalitis, diarrea, hiponatremia, hematuria (MIR 96-97F, 116).
- ***Chlamydophila pneumoniae*:** eritema nodoso, aterosclerosis coronaria, asma, asociación a sarcoidosis y dolor faríngeo (MIR 00-01, 241).

ANATOMÍA PATOLÓGICA.

Desde el punto de vista anatomorradiológico se dividen las neumonías en tres tipos: alveolar o de los espacios aéreos, bronconeumonía e intersticial.

- En la neumonía alveolar se afectan múltiples alveolos, los bronquiolos están bastante respetados y puede llegar a afectarse todo un lóbulo completo, de ahí el nombre de “neumonía lobar”. Ya que los bronquiolos están respetados se evidencia un signo que es el “broncograma aéreo”. De esta forma suele manifestarse la neumonía por neumococo.
- En la bronconeumonía se afectan alvéolos y los bronquiolos adyacentes; la afectación suele ser segmentaria y múltiple, pero es raro que se afecte un lóbulo completo. Debido a la afectación de bronquiolos no se aprecia el signo del broncograma aéreo. Suele manifestarse de este modo la neumonía por gérmenes gramnegativos y *Staphylococcus aureus*.
- En la intersticial se afecta la zona del intersticio; suele ser la forma de manifestación de los gérmenes denominados atípicos (*Chlamydophila psittaci*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Coxiella burnetii*, virus respiratorios y *Mycoplasma pneumoniae*).

Hay gérmenes que pueden producir necrosis en el parénquima pulmonar, que radiológicamente aparece como zonas hiperlucetas en el seno de un área condensada; dependiendo de que haya una única cavidad grande (>2 cm) o múltiples cavidades pequeñas se habla respectivamente de absceso pulmonar o neumonía necrotizante. Pueden producir cavitaciones: anaerobios, *S. aureus*, *Aspergillus*, bacilos gramnegativos entéricos y *P. aeruginosa*, algunas especies de *Legionella* y el *S. pneumoniae* tipo III (MIR 99-00, 7).

CLÍNICA.

1) **Neumonías adquiridas en la comunidad.** Clásicamente la clínica se ha dividido en síndrome típico y síndrome atípico. Sin embargo, se considera actualmente que esta diferenciación es artificial en algunos casos, ya que ciertos microorganismos pueden tener una u otra presentación, y en ocasiones, la clínica del paciente no se encuadra claramente en ninguno de los dos síndromes. No obstante, en ocasiones esta diferenciación puede orientar el diagnóstico etiológico.

- Síndrome típico. Se caracteriza por la aparición de un cuadro agudo con fiebre elevada, escalofríos, tos productiva y dolor pleurítico. Semiológicamente en la auscultación pulmonar se detectan crepitantes y/o soplo tubárico o egofonía (datos de condensación de los espacios aéreos) (MIR 98-99F; 35). Radiológicamente se aprecia una condensación homogénea y bien delimitada que suele afectar todo un lóbulo. Suele presentar leucocitosis. Esta es la forma de presentación habitual del *S. pneumoniae*; la complicación supurativa más frecuente es el empiema.
- Síndrome atípico. Se caracteriza por una clínica más subaguda con fiebre sin escalofríos, cefalea, mialgias, artralgias, tos seca. Semiológicamente la auscultación pulmonar suele ser normal, aunque a veces pueden auscultarse algunos crepitantes y sibilancias. Radiológicamente se aprecia un patrón intersticial o infiltrados múltiples. No suele haber leucocitosis o es menor. Esta es la forma de presentación más habitual del *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *C. psittacci*, *C. burnetii* y diversos virus. En la actualidad la *L. pneumophila* se incluye mejor en el síndrome típico.

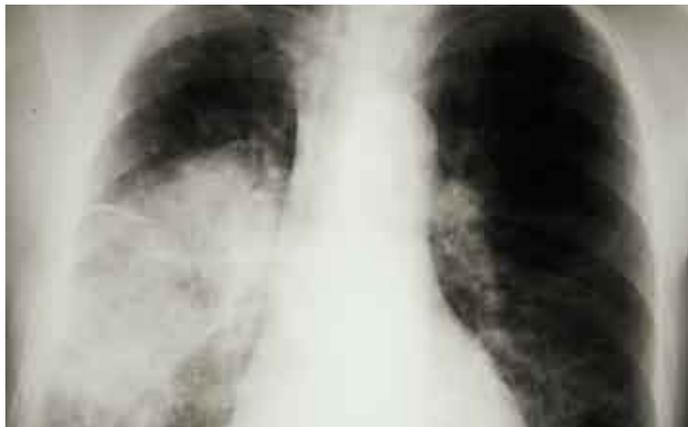


Figura 10. Neumonía neumocócica. Patrón alveolar.

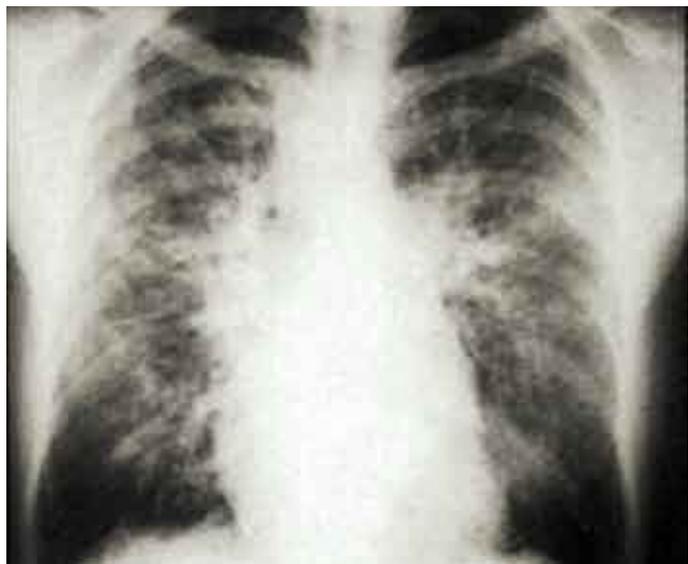


Figura 11. Neumonía por citomegalovirus. Patrón intersticial.

2) **Neumonías intrahospitalarias.** El diagnóstico de este proceso no es fácil; los criterios clínicos comúnmente aceptados son los siguientes: presencia de un infiltrado de aparición nueva en la radiografía de tórax, junto con fiebre y secreciones traqueobronquiales

purulentas o leucocitosis; pero a menudo estos criterios son poco fiables en pacientes con enfermedades pulmonares previas, tubos endotraqueales que irritan la mucosa u otros procesos que también pueden producir fiebre y leucocitosis.

3) **Abscesos pulmonares.** Presenta peculiaridades diferentes del resto de las neumonías. La mayoría de las veces la clínica es indolente y se parece a una tuberculosis, apareciendo síntomas constitucionales, sudoración nocturna, pérdida de peso, tos, fiebre no muy elevada, expectoración muy mal oliente y a veces hemoptoica. Radiológicamente la localización típica del infiltrado son los segmentos pulmonares más declives (segmento superior del lóbulo inferior y posterior del lóbulo superior) y, de modo característico, existe cavitación con nivel hidroaéreo. Otras veces la clínica del absceso es más aguda.

La patogenia es por aspiración de flora mixta aerobia y anaerobia (*Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Porphyromonas*, *Prevotella* y *Streptococcus microaerophilus*).

CRITERIOS DE GRAVEDAD.

1) **Neumonías extrahospitalarias.** Trastornos de la conciencia (desorientación o estupor), inestabilidad hemodinámica (tensión sistólica menor de 90 mmHg o diastólica menor de 60 mmHg), taquicardia (más de 140 lat/min), taquipnea (más de 30 resp/min), insuficiencia respiratoria (cociente PO_2/FIO_2 menor de 250-300 o PO_2 menor de 60 mmHg), hipercapnia, insuficiencia renal, leucopenia (menos de 4000 leucocitos/microlitro), leucocitosis severa, anemia, hipoalbuminemia, afectación radiológica bilateral o de más de un lóbulo, derrame pleural, cavitación, rápido incremento del infiltrado, bacteriemia o afectación de otros órganos.

Son *criterios de presentación inicial muy grave* la insuficiencia respiratoria que obliga a ventilación mecánica, shock, fracaso renal que precisa diálisis, coagulación intravascular diseminada, meningitis, coma.

2) **Neumonías intrahospitalarias.** Se consideran criterios de gravedad el ingreso en UVI, fallo respiratorio (necesidad de ventilación mecánica o necesidad de una FIO_2 superior al 35% para mantener una saturación arterial superior al 90%), progresión radiológica rápida, neumonía multilobular, cavitación, evidencia de sepsis con hipotensión y/o disfunción de algún órgano: shock (presión arterial sistólica menor de 90 mmHg o diastólica menor de 60 mmHg), necesidad de fármacos vasopresores durante más de 4 horas, diuresis menor de 20 ml/hora o menor de 80 ml/4 horas sin otra causa que lo justifique, insuficiencia renal aguda que requiere diálisis.

DIAGNÓSTICO.

1) **Neumonías adquiridas en la comunidad.** El diagnóstico de enfermedad está basado en la historia clínica compatible junto con las alteraciones radiológicas. El diagnóstico etiológico puede suponerse por los datos clínicos, los patrones radiológicos y la existencia o no de ciertos datos en la epidemiología del paciente. Sin embargo, el diagnóstico etiológico de seguridad sólo puede conocerse con procedimientos de laboratorio que no siempre estarán justificados y a veces, a pesar de su realización, no siempre se conoce la etiología del proceso, ya que hay un alto porcentaje de neumonías adquiridas en la comunidad que quedan sin diagnóstico etiológico (en algunas series alcanza casi el 50%). Los métodos diagnósticos no invasivos más habituales son: examen de esputo, técnicas serológicas, hemocultivos. Existen otros procedimientos considerados invasivos que son la aspiración transtraqueal (ATT), la punción transtorácica, la fibrobroncoscopia y la biopsia pulmonar abierta.

Examen de esputo. La tinción de Gram y cultivo de la muestra sigue siendo útil siempre que presente más de 25 polimorfonucleares y menos de 10 células epiteliales por campo de poco aumento. Cuando en el Gram sólo se aprecia un tipo morfológico de bacteria es probable que este microorganismo sea el causante de la neumonía. La tinción del Gram tiene una sensibilidad y especificidad aproximada del 60 y 85% respectivamente para la identificación de patógenos como *S. pneumoniae*. Si se obtiene en la tinción de Gram flora mixta (en muestras de buena calidad) sugiere infección por anaerobios. En el esputo también se puede realizar la búsqueda de *Legionella* mediante una tinción directa con anticuerpos fluorescen-

tes (inmunofluorescencia directa), pero su sensibilidad es inferior al 50 % (MIR 98-99, 246).

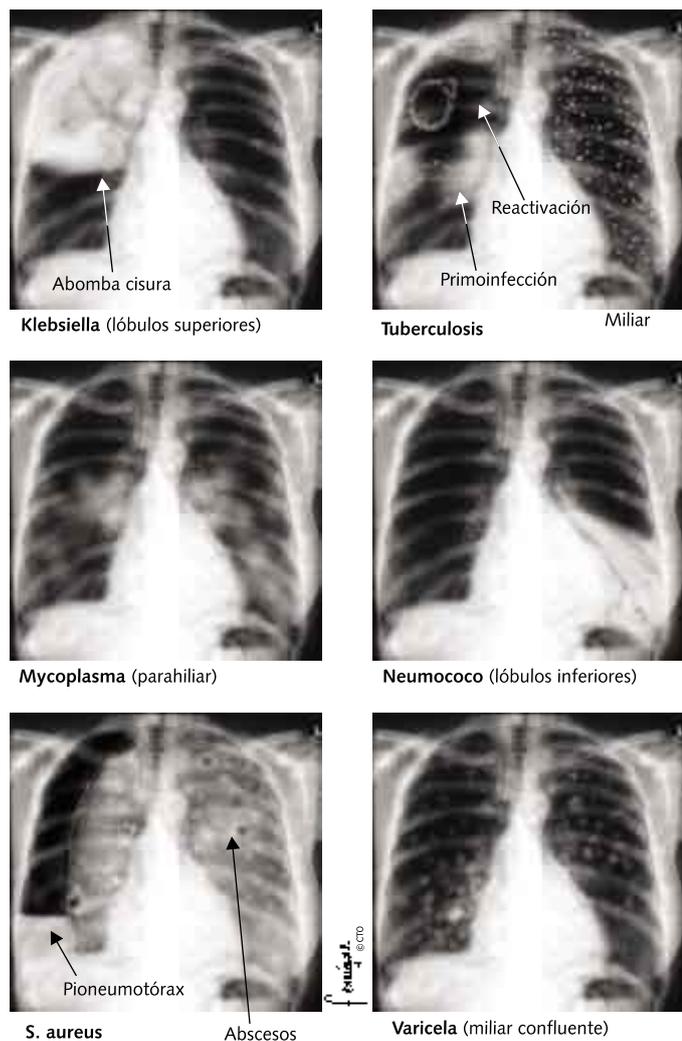


Figura 12. Patrones radiológicos de afectación pulmonar.

Técnicas serológicas. Son útiles en el caso de sospecha de los siguientes patógenos: *L. pneumophila*, *M. pneumoniae*, *Chlamydia*, *C. burnetii* y virus. Se realizan generalmente por inmunofluorescencia indirecta o fijación de complemento y suelen ser diagnósticos tardíos, que requieren un aumento de al menos 4 veces del título de anticuerpos en la fase de convalecencia.

Hemocultivos. Se realizan a los pacientes ingresados y son específicos.

Otra técnica no invasiva que se realiza en caso de sospecha de *Legionella* es la determinación del antígeno en orina, muy sensible y específico para el serogrupo 1 de *L. pneumophila*, que produce aproximadamente el 70% de las infecciones por *L. pneumophila*. Actualmente constituye el método diagnóstico de referencia en la legionelosis. El medio de cultivo para *Legionella* es el BCYE alfa. La detección del antígeno de *S. pneumoniae* posee también una elevada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la neumonía neumocócica bacteriémica.

Técnicas invasivas. Sólo están indicadas en las neumonías más graves, de curso fulminante o que no responden al tratamiento empírico inicial.

- **Aspiración transtraqueal.** En la actualidad prácticamente no se utiliza.
- **PAFF transtorácica.** Ofrece una alta especificidad pero su sensibilidad es baja.
- **Fibrobroncoscopia.** Es en la actualidad el procedimiento invasivo de referencia. Se obtienen muestras a través de un cepillo protegido de doble cubierta, lavado broncoalveolar y biopsia transbronquial. Los cultivos deben ser cuantitativos para poder diferenciar entre contaminación e infección.
- **Biopsia pulmonar abierta.** Es la técnica más agresiva de todas y suele indicarse en el caso de que la neumonía sea progresiva

y las muestras obtenidas por broncoscopia no tengan valor diagnóstico.

- Otra técnica invasiva sería la realización de **toracocentesis** en el caso de neumonía con sospecha de empiema. Es una técnica muy específica.

2) Neumonías intrahospitalarias. Si hay datos de gravedad, o en casos de mala evolución con el tratamiento empírico, se debe obtener muestras respiratorias por procedimientos invasivos para el análisis microbiológico. Si los pacientes están ventilados mecánicamente, es recomendable obtener las muestras con el aspirado endotraqueal o con el fibrobroncoscopio.

En cualquiera de los casos se debe hacer cultivos cuantitativos para distinguir colonización de infección. Cuando se utiliza el cepillo bronquial protegido, cepillo bronquial con catéter telescopado o cepillo protegido de doble cubierta (CBP, CBCT, CDC) se acepta como patógeno infectante si se encuentra en concentraciones mayores o iguales a 1000 UFC por ml de dilución de la muestra; en el caso del lavado broncoalveolar, si se encuentra en concentraciones ≥ 10.000 UFC por ml y, en el caso del aspirado endotraqueal, si se encuentra en concentraciones mayores o iguales a 1.000.000 UFC por ml. También se considera específico de neumonía la existencia de más de 2 a 5% de gérmenes intracelulares en los macrófagos del líquido recuperado del lavado broncoalveolar.

CRITERIOS DE INGRESO.

Deben recibir tratamiento hospitalario aquellos pacientes que presenten: edad > 65 años, comorbilidad (EPOC, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, alcoholismo, cirrosis hepática, diabetes...), presencia de criterios de gravedad, signos radiológicos (derrame o cavitación) que sugieran etiología no habitual, antecedente de aspiración, evolución desfavorable a pesar del tratamiento antibiótico empírico adecuado, y situación social que impida un adecuado cumplimiento terapéutico ambulatorio (MIR 98-99, 107; MIR 97-98, 155; MIR 97-98F, 123). Estos criterios, junto con los de gravedad, son los que actualmente permiten clasificar la neumonía comunitaria y establecer las pautas de tratamiento empírico. Así se diferencian tres grupos:

- 1) Neumonía adquirida en la comunidad ambulatoria.
- 2) Neumonía adquirida en la comunidad hospitalizada.
- 3) Neumonía adquirida en la comunidad que ingresa en UCI.

TRATAMIENTO.

1) Neumonías adquiridas en la comunidad. En la mayoría de los casos no se conoce el agente causal de la neumonía por lo que va a ser preciso establecer una antibioterapia empírica en función de la gravedad, la etiología más probable y los patrones de resistencia de cada región. Independientemente del tratamiento antibiótico elegido, siempre hay que cubrir al *S. pneumoniae*, ya que es el agente etiológico más frecuente de NAC en los adultos. Un problema actual en los diferentes países es la resistencia del *S. pneumoniae* a la penicilina, en España esta se sitúa entre el 35 y el 50% (MIR 00-01F, 28). Se considera que el *S. pneumoniae* tiene una resistencia intermedia a la penicilina cuando la concentración inhibidora mínima (CIM) es de 0,1 a 1 microg/ml y que es alta cuando la CIM es mayor de 1 microg/ml. En las cepas con resistencia intermedia a la penicilina es útil el uso de bencilpenicilina a dosis altas por vía intravenosa, la ampicilina a dosis altas, la ceftriaxona o la cefotaxima. En el caso de que las cepas tengan resistencia alta a la penicilina no se conoce si es eficaz la utilización de dosis altas de penicilina por vía intravenosa, pero sin embargo sí parece serlo el uso de ceftriaxona o cefotaxima, aunque en algunas zonas está siendo también un problema la resistencia a las cefalosporinas.

En el caso de una neumonía neumocócica grave en una zona geográfica donde la prevalencia de las cepas con resistencia alta a penicilinas y cefalosporinas es alta, el tratamiento indicado es la vancomicina. Hay también que considerar que existen cepas de *S. pneumoniae* que son resistentes a la eritromicina (en nuestro país se ha comunicado entre un 25-40 % de cepas resistentes) y, las que lo son, también la ofrecen a otros macrólidos, como la claritromicina y la azitromicina (MIR 01-02, 134; MIR 96-97F, 107).

- a) Neumonía adquirida en la comunidad ambulatoria.** En este grupo, el tratamiento debe dirigirse fundamentalmente a tratar el neumococo. Si el paciente presenta un síndrome típico puede utilizarse amoxicilina a dosis altas, amoxicilina clavulánico, te-

litromicina o bien alguna de las nuevas fluoroquinolonas como levofloxacino o moxifloxacino, especialmente si existe alergia a los betalactámicos. Si el paciente presenta un síndrome atípico, macrólido (eritromicina oral, claritromicina oral, azitromicina oral) o tetraciclina oral (en el caso de sospecha de *C. psittacci* o *C. burnetii*), ya que estos microorganismos son resistentes a betalactámicos (MIR 99-00, 1). Si el cuadro es indeterminado (ni típico ni atípico claro) es preferible telitromicina o una fluoroquinolona. La duración del tratamiento con betalactámicos, telitromicina o fluoroquinolonas es de 8-10 días y, con un macrólido, de 14 días (en el caso de la azitromicina es suficiente con 5 días).

b) Neumonía adquirida en la comunidad hospitalizada. En estos pacientes el neumococo es también el patógeno más frecuente, pero existe un mayor riesgo de que presente resistencias o existan bacilos gramnegativos entéricos. El tratamiento empírico puede hacerse con cualquiera de los siguientes antibióticos: una cefalosporina de tercera generación o amoxicilina-clavulánico a dosis elevadas, preferiblemente asociados a un macrólido (MIR 01-02, 32; MIR 00-01, 95). Aunque eritromicina se ha considerado de elección (MIR 98-99, 109; MIR 98-99F, 28; MIR 99-00F, 32; MIR 96-97F, 24) claritromicina o azitromicina son también alternativas (MIR 03-04, 114; MIR 97-98F, 195). Si la antigenuria de *L. pneumophila* es negativa puede suspenderse el macrólido. Otro tratamiento alternativo será la monoterapia con levofloxacino. La duración del tratamiento en estos pacientes debe ser de 10 a 14 días.

c) Neumonía adquirida en la comunidad que ingresa en UCI. Estos pacientes presentan un cuadro inicial muy grave y deben recibir una cefalosporina de tercera generación a dosis elevadas siempre asociada a un macrólido, como alternativa podría utilizarse una fluoroquinolona como levofloxacino. En el caso de sospecha de aspiración se emplea amoxi-clavulánico o como alternativa clindamicina asociada a una cefalosporina de tercera generación (MIR 97-98F, 120), o bien ertapenem o moxifloxacino, o metronidazol si se sospechan bacilos gramnegativos (MIR 99-00, 67). La duración del tratamiento en este caso puede llegar a 30-90 días. Este tratamiento es también el adecuado en el caso de un absceso pulmonar. Si el tratamiento médico del absceso fracasa se aconseja drenaje intracavitario con control radiológico y sólo ocasionalmente resección quirúrgica. Cuando existan factores de riesgo para infección por *P. aeruginosa* (bronquiectasias, antibioterapia previa, neutropenia) se debe instaurar tratamiento combinado que cubra tanto a este microorganismo como al neumococo. Para ello puede utilizarse una cefalosporina de cuarta generación, piperacilina-tazobactam, imipenem o meropenem asociado a una fluoroquinolona, o bien a asociado a un aminoglucósido (tobramicina o amikacina). Este tratamiento deberá mantenerse durante 14 días.

2) Neumonía nosocomial. Los pacientes se clasifican en diferentes grupos para la elección del tratamiento empírico más adecuado. Es precoz cuando aparece en los primeros 5 días del ingreso, tardía cuando lo hace después de los 5 primeros días. Antes de describirlos, denominamos microorganismos principales en las neumonías intrahospitalarias a los siguientes: bacilos gramnegativos entéricos no *Pseudomonas* (*Enterobacter spp*, *E. coli*, *Klebsiella spp*, *Proteus spp*, *S. marcescens*), *P. aeruginosa*, *S. aureus* meticilín resistentes, *Acinetobacter*, neumococo.

GRUPOS.

Primer grupo: incluye a los pacientes con neumonía no grave, precoz o tardía, sin factores de riesgo o neumonía grave sin factores de riesgo de inicio precoz. El tratamiento sería: cefalosporina de tercera generación no antipseudomónica (cefotaxima, ceftriaxona) o la asociación de un betalactámico con un inhibidor de las betalactamasas (ampicilina/sulbactam, ticarcilina/clavulánico, piperacilina/tazobactam, amoxicilina/clavulánico). En el caso de alergia a betalactámicos se utiliza una fluoroquinolona o clindamicina asociada con aztreonam.

Segundo grupo: incluye a los pacientes con neumonía no grave precoz o tardía y con factores de riesgo para algunos de los patógenos no principales. El tratamiento sería: si hay sospecha de anaerobios, betalactámico con inhibidor de betalactamasas o

cefalosporina de tercera generación, asociado cualquiera de ellos a clindamicina; si hay sospecha de *S. aureus*, un betalactámico con un inhibidor de betalactamasas o cefalosporina de segunda o tercera generación añadiendo vancomicina o teicoplanina (hasta la exclusión de *S. aureus* meticilín resistente); si hay sospecha de *Legionella*, un betalactámico con un inhibidor de betalactamasas o una cefalosporina de tercera generación, a lo que se añade macrólido y, en algunos casos, rifampicina.

Tercer grupo: incluye a los pacientes con neumonía grave tardía sin factores de riesgo o la neumonía grave con factores de riesgo precoz o tardía. El tratamiento debe cubrir a *P. aeruginosa*; se recomienda una penicilina antipseudomonas con un inhibidor de betalactamasas, ciprofloxacino, ceftazidima, cefoperazona o imipenem. A cualquiera de estos antibióticos se le añade un aminoglucósido. Si la sospecha de *S. aureus* es alta, añadir vancomicina o teicoplanina (indicado cuando existe sospecha de resistencia a la meticilina).

Tabla 9. Tratamiento de la neumonía.

| Comunitaria | |
|---|--|
| 1. Clínica típica (sin morbilidad asociada): | <ul style="list-style-type: none"> • Neumococo. • Amoxicilina clavulánico, telitromicina, levofloxacino, moxifloxacino. • Tratamiento oral ambulante 7-10 días. |
| 2. Clínica atípica: | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Mycoplasma</i>, <i>Chlamydomphila</i>, <i>Coxiella</i>. • Macrólido, telitromicina, doxicilina, levofloxacino, moxifloxacino. |
| 3. Pacientes con comorbilidad asociada: | <ul style="list-style-type: none"> • Neumococo y gramnegativos. • Cefalosporina de 3ª generación, amoxicilina-clavulánico, levofloxacino. • Tratamiento hospitalario, i.v. 10-21 días. |
| 4. Pacientes con criterio de gravedad (MIR 99-00, 143): | <ul style="list-style-type: none"> • Neumococo, gramnegativos y <i>Legionella</i> (MIR 00-01F, 199). • Cefalosporina de 3ª o amoxicilina-clavulánico, con macrólido. • Quinolona de 3ª (Levofloxacino). • Tratamiento hospitalario, UVI. |
| Nosocomial | |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Neumococo, gramnegativos. • Cefalosporinas de 3ª, quinolona de 3ª (Levofloxacino). • Tratamiento antibiótico previo / ventilación mecánica: <ul style="list-style-type: none"> - Cubrir <i>Pseudomonas</i>: cefepima, ceftacídima, imipenem, meropenem, piperacilina-tazobactam, quinolona de 3ª (MIR 97-98F, 109). • Sospecha de <i>S. aureus</i>: añadir vancomicina, teicoplanina o linezolid. |
| Aspirativa | |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Aerobios y anaerobios orales. • Amoxicilina-clavulánico, clindamicina, cefoxitina, piperacilina / tazobactam, imipenem, meropenem (MIR 00-01, 25; MIR 96-97, 14). |

TEMA 6. TUBERCULOSIS.

6.1. Etiología.

Mycobacterium tuberculosis, bacilo ácido-alcohol resistente, aerobio estricto, no esporulado, inmóvil y no productor de toxinas. En su estructura presenta gran cantidad de lípidos, ácidos micólicos (base de la ácido-alcohol resistencia) y un factor de virulencia denominado “cord-factor”.

6.2. Patogenia.

Se produce diseminación mediante partículas de aerosol, con lo que por medio de la respiración el germen llega al espacio alveolar, donde presenta replicación bacteriana lenta (de 14 a 21 días) y posterior diseminación mediante los vasos linfáticos hacia los ganglios linfáticos regionales. Todo ello da lugar al denominado “complejo primario de Ghon” (neumonitis más linfangitis más adenitis). Tras el drenaje linfático el germen alcanza la sangre diseminándose por vía hematogena al resto de órganos, donde anida quedando en estado latente sin replicación. La diseminación hematogena suele ser silente y se acompaña de la aparición de hipersensibilidad retardada al microorganismo.

Los microorganismos latentes pueden reactivarse en casos en los que se produce disminución de las defensas inmunológicas. Esta reactivación puede tener lugar en órganos distintos del pulmón y, si la disminución de defensas es severa, producir una infección generalizada denominada “tuberculosis miliar”. La enfermedad tuberculosa en pacientes con SIDA suele ser consecuencia de la reactivación de *M. tuberculosis*. La infección por VIH es actualmente el principal factor de riesgo para el desarrollo de tuberculosis activa (MIR 97-98, 171;MIR 95-96, 159).

La mayoría de los casos de tuberculosis clínica ocurren en los dos primeros años después de la primoinfección.

El principal sistema defensivo contra la micobacteria tuberculosa es la inmunidad celular, que se pone de manifiesto mediante la prueba de la reactividad cutánea a la tuberculina. Dicha reactividad cutánea se estudia mediante la prueba del Mantoux, consistente en la inyección intradérmica (MIR 95-96, 154) de un conjunto de proteínas denominado PPD, habitualmente a dosis de cinco unidades, pero en otras ocasiones, de 250 unidades. La prueba se considera positiva cuando la induración medida a las 48 - 72 horas es mayor de 5 milímetros de diámetro o bien 14 milímetros de diámetro si ha existido vacunación (MIR 94-95, 109).

Debe tenerse muy presente lo que significa una prueba positiva para la tuberculina. Esta prueba sólo traduce que existe inmunidad cutánea frente a la infección (MIR 96-97F, 111), la cual, puede ser adquirida por una infección previa que no presenta sintomatología clínica (persona infectada pero no enferma) o mediante vacunación (MIR 99-00F, 107).

Al mismo tiempo hay que recordar que la infección tuberculosa en enfermos con inmunodeficiencias puede cursar con una prueba de tuberculina negativa (esto es típico en personas con inmunodeficiencia severa, tales como pacientes con infección por VIH o tuberculosis miliar o diseminada).

En los pacientes mayores de 65 años y en los vacunados con BCG existe una menor reactividad a la tuberculina; en estos casos debe repetirse el Mantoux a los 7 ó 10 días. La primera reacción estimula la inmunidad y sirve de recuerdo para positivizar la segunda; es el denominado “efecto *booster* o de potenciación” (MIR 97-98, 163). Ver figura 15 en la página siguiente.

6.3. Diagnóstico.

Aunque la prueba de la tuberculina puede servir de ayuda, ya hemos comentado las limitaciones y el significado de dicha prueba.

El diagnóstico debe basarse en la demostración de la micobacteria tuberculosa (MIR 98-99, 105) mediante cultivo en medios especiales (*Lowenstein-Jensen, Middlebrook*). La presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes con las tinciones de Ziehl-Neelsen o auramina es sugestiva de tuberculosis, pero no es patognomónica. Otros métodos de detección son cultivo en medio líquido (BACTEC), más rápido que el cultivo clásico (positividad en 7-10 días), anticuerpos por técnica de ELISA y sondas de ADN marcado o técnicas de PCR para ácidos nucleicos.

6.4. Manifestaciones clínicas.

1. TUBERCULOSIS RESPIRATORIA.

a) **Neumonía tuberculosa.** La primoinfección tuberculosa cursa en general de forma asintomática o paucisintomática, produciendo una neumonitis inespecífica que afecta fundamentalmente a lóbulos medios o inferiores y que se acompaña de adenopatías hiliares. Es la forma de predominio en la infancia.

La reactivación tuberculosa afecta fundamentalmente a los segmentos apicales y posteriores de los lóbulos superiores (MIR 94-95, 256) y los segmentos superiores de los lóbulos inferiores. La clínica suele ser insidiosa, con febrícula, malestar general, pérdida de peso, sudoración nocturna, tos persistente y expectoración en ocasiones hemoptoica. Hay que recordar que los pacientes con silicosis y carcinoma pulmonar tienen mayor predisposición a la tuberculosis pulmonar (MIR 00-01F, 98).

El diagnóstico se realiza mediante baciloscopia de esputo, cuya rentabilidad varía según el tipo de lesión pulmonar. La enfermedad es muy contagiosa y requiere aislamiento inicial del enfermo (2 semanas desde el inicio del tratamiento).



Figura 13. Tuberculosis cavitada.

b) **Pleuritis tuberculosa.** Ocasiona un cuadro de derrame pleural. En niños y adultos jóvenes suele ser manifestación de una primoinfección tuberculosa. Suele ser unilateral, de comienzo brusco y habitualmente es un exudado de predominio linfocitario que, característicamente, presenta pobreza de células mesoteliales y elevación de un enzima denominado adenosín-deaminasa (ADA). La presencia de bacilos en el líquido es poco frecuente, por lo que una baciloscopia negativa no excluye el diagnóstico de la enfermedad, que habitualmente debe realizarse mediante pleuroscopia y biopsia, demostrándose bacilos en el interior de granulomas tuberculosos (MIR 94-95, 153). El Mantoux suele ser negativo en 1/3 de los casos.

Si no se asocia a neumonía, la enfermedad es poco contagiosa, ya que no existe contacto del germen con el exterior.

2. TUBERCULOSIS MILIAR O DISEMINADA.

Producida por diseminación hematógena en personas con alteración grave del sistema inmune. Es más frecuente en ancianos.

Presenta un comienzo clínico agudo o insidioso, predominando los síntomas constitucionales y la fiebre (de hecho la enfermedad puede cursar como fiebre de origen desconocido).

Se cita como patognomónicos la presencia de tubérculos en la coroides en el fondo de ojo, pero esto es poco frecuente. Debe tenerse también en cuenta que la radiografía de tórax puede ser normal.

El diagnóstico se suele realizar mediante cultivos de esputo, jugo gástrico, orina (la baciloscopia en orina tiene buena rentabilidad diagnóstica), médula ósea (positiva en el 50% de los casos); cuando no se encuentran bacilos ácido-alcohol resistentes, el procedimiento de elección es la biopsia hepática.

La prueba de Mantoux suele ser negativa (MIR 99-00F, 36; MIR 99-00F, 214).

La enfermedad es poco contagiosa.



Figura 14. Tuberculosis miliar.

3. TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR.

Se manifiesta en tres formas:

a) En el seno de una tuberculosis miliar.

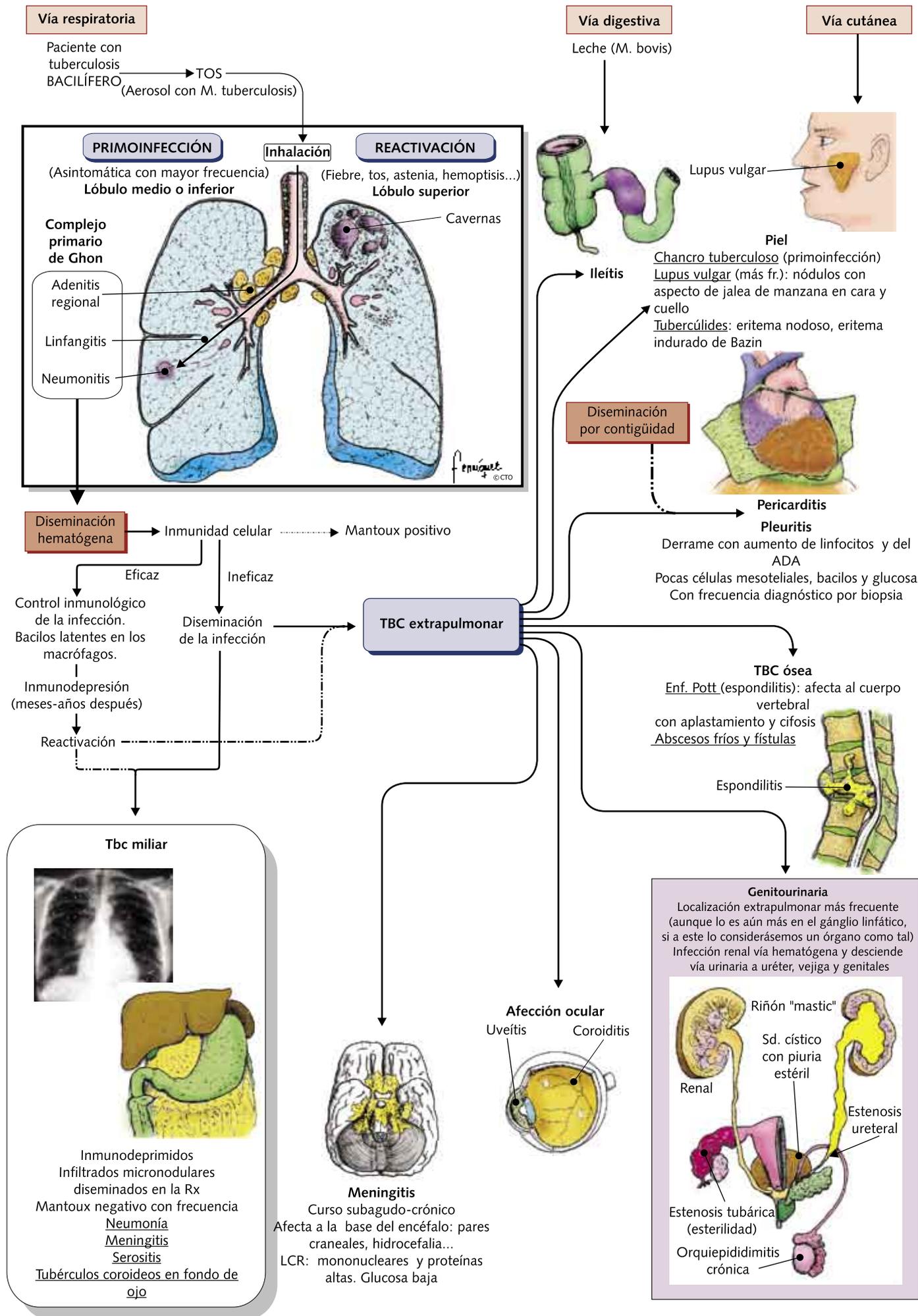


Figura 15. Patogenia y formas clínicas de la tuberculosis.

- b) Simultáneamente a una reactivación pulmonar.
- c) En ausencia de enfermedad clínica pulmonar (de hecho, menos del 50% tienen alteraciones radiográficas en el tórax).

1) **Meningitis tuberculosa.** Suele ser una forma de meningitis subaguda o crónica que afecta fundamentalmente a la base encefálica y se acompaña de parálisis de pares craneales (especialmente los oculomotores), confusión, letargia y signos meníngeos; ocasiona secuelas neurológicas hasta en el 25% de los casos tratados. Algunos pacientes desarrollan tuberculomas (granulomas de gran tamaño) meníngeos o cerebrales que cursan con convulsiones y se manifiestan años después de la infección meníngea.

El líquido cefalorraquídeo suele presentar linfocitosis, aumento de proteínas y glucosa baja (MIR 98-99, 102; MIR 96-97E, 113). En el tratamiento, además de medicación antituberculosa se aconseja tratamiento con esteroides para disminuir las secuelas (MIR 03-04, 120; MIR 05-06, 133).

2) **Tuberculosis genitourinaria.** Por diseminación hematogena se produce infección renal, la cual se disemina por la vía urinaria hacia uréter, vejiga y órganos genitales.

Cursa típicamente con un cuadro de síndrome miccional y piuria estéril con orina ácida y hematuria (los cultivos son negativos si no se realizan en los medios apropiados) (MIR 94-95, 119).

La tuberculosis genital masculina suele afectar al epidídimo y, la femenina, a las trompas, ocasionando además esterilidad.

3) **Osteomielitis tuberculosa.** Fundamentalmente afecta a la columna dorsal (enfermedad de Pott). Produce importante destrucción de los cuerpos vertebrales, con dolor y cifosis. Pueden existir abscesos fríos paravertebrales, que se extienden por las fascias y drenan en localizaciones lejanas a la columna. No suele ser preciso su drenaje ya que responden a la medicación.

La tuberculosis articular afecta fundamentalmente a grandes articulaciones de carga, como caderas y rodillas.

4) **Adenitis tuberculosa.** Constituye la forma más frecuente de tuberculosis extrapulmonar, y es más habitual en niños y en adultos coinfectados por el VIH. Puede aparecer como enfermedad localizada fundamentalmente en el cuello (escrófula) o en forma de adenopatías generalizadas. El ganglio tiene consistencia gomosa y no suele ser doloroso. En ocasiones es necesaria la resección quirúrgica.

5) **Serositis.** Pericarditis, peritonitis, además de las citadas pleuritis y meningitis. Al igual que en la pleuritis, la presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes es poco frecuente, por lo que el diagnóstico suele ser difícil. La determinación de ADA es de gran utilidad.

La pericarditis puede evolucionar hacia una pericarditis constrictiva, por lo que deben utilizarse corticoides en el tratamiento. La peritonitis tuberculosa suele adquirirse por vía hematogena y, en ocasiones, se asocia a tuberculosis intestinal; esta última produce un cuadro clínico muy semejante a la enfermedad inflamatoria intestinal, siendo el íleon distal y el ciego las localizaciones más frecuentes.

6) **Tuberculosis cutánea.** No suele ser frecuente. Se denomina *lupus vulgaris*.

6.5. Tratamiento.

Se basa en la utilización de varios fármacos a la vez, con el objeto de disminuir la aparición de resistencias (MIR 97-98E, 187).

Regímenes utilizados. Actualmente el tratamiento de la tuberculosis en nuestro medio se basa en el empleo de tres fármacos: isoniacida, rifampicina y piracinamida durante 2 meses, prosiguiendo después con isoniacida y rifampicina 4 meses más hasta completar un tratamiento de 6 meses, sólo si se sospecha infección por una cepa resistente se debería añadir un cuarto fármaco, etambutol (MIR 99-00, 111; MIR 99-00, 146; MIR 96-97, 13; MIR 96-97E, 112).

Constituye una excepción a esta pauta el tratamiento de la tuberculosis en el paciente VIH, quien debe recibir los tres fármacos durante 2 meses y continuar después con isoniacida y rifampicina 7 meses más hasta cumplir 9 (MIR 94-95, 114); en general la respuesta al tratamiento en este grupo de pacientes es similar a la de los no VIH (MIR 00-01E, 95). Por otra parte, algunas formas de tuberculosis extrapulmonar (menín-

gea, osteoarticular y miliar) pueden recibir tratamiento durante nueve o doce meses, aunque no existe clara evidencia de su utilidad.

Si no se puede utilizar piracinamida, debe realizarse un tratamiento de nueve meses, consistente en la administración de isoniacida, rifampicina y un tercer fármaco (etambutol, estreptomina) durante seis u ocho semanas y posteriormente isoniacida y rifampicina hasta completar nueve meses de tratamiento.

Si no se puede utilizar isoniacida ni rifampicina, el tratamiento deber prolongarse a 18 meses.

En el embarazo puede utilizarse el tratamiento de seis meses descrito al inicio (INH + RFM + PZD durante 2 meses seguidos de INH + RFM 4 meses). El único fármaco que ha demostrado tener efectos sobre el feto es la estreptomina. Como alternativa puede utilizarse isoniacida + rifampicina + etambutol, en este caso completando nueve meses (MIR 97-98, 30; MIR 97-98E, 149; MIR 94-95, 253).

Es muy importante conocer que la causa principal de fracaso del tratamiento de la tuberculosis pulmonar es el abandono del mismo.

FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS.

Drogas de primera línea.

Todas son bactericidas exceptuando el etambutol.

1. **Isoniacida.** Es el fármaco más importante, bactericida por inhibición de la síntesis de los ácidos micólicos y nucleicos. Presenta metabolismo hepático y no precisa de reducción de dosis en casos de disfunción renal no avanzada.

Se administra a dosis de 300 miligramos al día.

EFFECTOS SECUNDARIOS.

- Hepatitis. El más importante. Hasta en el 10% de los casos existe elevación de transaminasas, que si no es superior a cinco veces los valores normales no precisa suspensión del tratamiento (MIR 94-95, 57). Fundamentalmente ocurre en personas alcohólicas y ancianas (MIR 95-96E, 76). También es más frecuente cuando se asocia a rifampicina. La hepatotoxicidad es más frecuente en los dos primeros meses de tratamiento y, si ésta se produce (aumento de transaminasas superior a 5 veces el valor normal), deben suspenderse la isoniacida y la rifampicina y administrar etambutol y piracinamida.
- Neuropatía periférica. Se produce por disminución de la vitamina B₆, como consecuencia del incremento de su excreción urinaria.
- Hipersensibilidad.
- Inducción de anticuerpos antinucleares.
- Hiperuricemia.
- Neuritis óptica.
- Dupuytren.
- Agranulocitosis.
- Anemia hemolítica (en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa).

2. **Rifampicina.** El segundo en importancia, bactericida por inhibición de la síntesis de ARN. Se administra a dosis de 600 miligramos al día, ocasionando coloración rojo-anaranjada de las secreciones.

EFFECTOS SECUNDARIOS.

- Hepatitis, el más importante.
- Hipersensibilidad.
- Síndrome gripal (MIR 96-97, 15).
- Insuficiencia renal.
- Insuficiencia suprarrenal (MIR 99-00E, 253).

3. **Etambutol.** Bacteriostático por inhibición de la síntesis de la pared celular y el ARN de la bacteria. Se administra a dosis de 15 miligramos por Kg de peso y día y debe disminuirse su dosis en situación de insuficiencia renal.

EFFECTOS SECUNDARIOS.

- Neuritis óptica, cuya primera manifestación es una alteración en la percepción de los colores (MIR 95-96E, 87).
- Hiperuricemia.
- Neuropatía periférica.

4. **Estreptomina.** Es un fármaco aminoglucósido, con los mecanismos de acción y los efectos secundarios de los fármacos de este grupo.

5. **Piracinamida.** Bactericida por mecanismo poco conocido.

EFFECTOS SECUNDARIOS.

- Hepatotoxicidad, poco frecuente y que no potencia a la isoniazida ni a la rifampicina.
- Hiperuricemia, el efecto secundario más frecuente.
- Fiebre.

Drogas de segunda línea.

PAS, cicloserina, etionamida, protionamida, viomicina, kanamicina, amikacina, rifabutina, ofloxacino y recientemente levofloxacino y moxifloxacino, que poseen buena actividad (MIR 95-96F, 83).

| Medicamento | Efectos secundarios |
|----------------|---|
| ISONIACIDA | <ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis (más frecuente si se asocia a RIF). • Neuropatía periférica (por depleción de vitamina B₆). • Hipersensibilidad. • Inducción de anticuerpos antinucleares, síndrome lupus-like... • Agranulocitosis. • Anemia hemolítica en pacientes con déficit de G6P-deshidrogenasa. • Hiperuricemia. • Neuritis óptica. • Enf. Dupuytren. |
| RIFAMPICINA | <ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis. • Hipersensibilidad. • Síndrome pseudogripal. • Reacciones inmunes (nefritis, anemia hemolítica...). • Secreciones anaranjadas. |
| PIRACINAMIDA | <ul style="list-style-type: none"> • Hepatotoxicidad. • Hiperuricemia (el más frecuente) y gota. • Fiebre. |
| ETAMBUTOL | <ul style="list-style-type: none"> • Neuritis óptica. • Hiperuricemia. • Neuropatía periférica. |
| ESTREPTOMICINA | <ul style="list-style-type: none"> • Ototoxicidad. • Nefrotoxicidad. |

Tratamiento quirúrgico de tuberculosis pulmonar.

Existen dos tipos de indicaciones quirúrgicas básicas en los pacientes con tuberculosis:

- 1) Secuelas de tuberculosis antigua.
 - Pacientes a los que se trató quirúrgicamente en su día y en la actualidad desarrollan cuadros de infección local. Como regla general se realiza limpieza quirúrgica y, en caso de que el parénquima no sea funcionante, extirpación.
 - Pacientes que recibieron tratamiento médico y presentan cavidades residuales o nódulos cicatriciales. Se realiza cirugía si hay sobreinfección o hemoptisis severa. La intervención de elección es la resección pulmonar intentando preservar la mayor cantidad de parénquima posible (MIR 96-97, 230).
- 2) Fracaso del tratamiento médico actual.
 - Muy poco frecuente. Se realizará resección de la zona afectada.

6.6. Profilaxis. Tratamiento de la infección latente.

Vacunación. Se realiza con bacterias vivas atenuadas, contraindicada en situaciones de inmunosupresión. No ejerce protección al 100% ni permanente y su utilidad es debatida.

Quimioprofilaxis. Actualmente también se la denomina tratamiento de la infección latente. Se debe realizar con isoniazida (300 mg/día en adultos) durante 6 meses, excepto en los pacientes VIH que debe ser 12 meses (MIR 95-96, 255), lo mismo que en inmunodeprimidos o ante la existencia de lesiones fibróticas pulmonares (MIR 02-03, 79). En niños, convertidores recientes y convivientes se aconsejan 9 meses. En general, los trabajos más recientes apuntan que la pauta con una duración de 9 meses es superior a la de 6. Por otra parte, pautas intermitentes (isoniazida 900 mg 2 veces a la semana durante 9 meses) o pautas más cortas, con rifampicina e isoniazida diaria

durante 2 meses, son también alternativas adecuadas (MIR 97-98, 125; MIR 96-97F, 120; MIR 94-95, 118).

Aunque existen múltiples y variadas indicaciones para la realización de quimioprofilaxis, hay algunas más importantes que otras. Siempre antes de iniciarla se debe descartar que haya enfermedad, mediante la realización de historia clínica, radiografía de tórax y si el paciente expectora, baciloscopia/cultivo de esputo (MIR 03-04, 116).

Son indicaciones absolutas:

- 1) Conversiones recientes: positividad de la prueba de la tuberculina en los últimos dos años en personas de cualquier edad.
- 2) Infectados por el VIH con Mantoux positivo y aquellos con Mantoux negativo en contacto con enfermos tuberculosos.
- 3) Portadores de lesiones fibróticas estables en la radiografía de tórax, excluyéndose calcificaciones y paquipleuritis.
- 4) Respecto a los contactos, debe iniciarse quimioprofilaxis a todo aquel paciente que conviviendo con un paciente bacilífero presente Mantoux positivo, independientemente de su edad. En los niños y jóvenes que sean contactos se iniciará quimioprofilaxis durante 2 meses aunque el Mantoux sea negativo; a los dos meses se repetirá el Mantoux y, si este se ha hecho positivo, se continuará la quimioprofilaxis 4 meses más, si sigue siendo negativo se suspenderá (MIR 00-01F, 97; MIR 99-00F, 28; MIR 94-95, 79; MIR 94-95, 110; MIR 05-06, 256).

Se consideran indicaciones relativas:

- 1) Pacientes con Mantoux positivo y enfermedades debilitantes: diabetes, alcoholismo, insuficiencia renal, neoplasias sólidas o hematológicas, tratamiento inmunosupresor prolongado incluyendo esteroides (MIR 99-00F, 213), gastrectomizados, bypass yeyunoileal, silicosis, ADVP, síndromes de malabsorción y desnutrición (MIR 01-02, 131).
- 2) Pacientes con Mantoux positivo y situaciones de riesgo social: personal de prisiones, sanatorios...

Algunos autores consideran indicado realizar tratamiento de la infección latente a todo sujeto con una induración en el mantoux superior a 15 mm, pero su aplicación es controvertida y debe individualizarse el riesgo/beneficio.

TEMA 7. INFECCIONES DEL TRACTO DIGESTIVO Y DEL ABDOMEN.

7.1. Características generales de las enterobacterias.

Las bacterias pertenecientes a la familia *Enterobacteriaceae* son huéspedes habituales del tubo digestivo. Constituyen el 80% de los bacilos gram negativos con significación clínica. *Salmonella*, *Shigella*, *Edwardsiella*, *Citrobacter* y *Yersinia* se consideran patógenos primarios, así como determinados *E. coli* productores de diarrea. El resto son saprófitos y actúan como patógenos oportunistas (debilidad del huésped, solución de continuidad de las mucosas). Son bacilos gram negativos no esporulados, aerobios o anaerobios facultativos; la mayoría son móviles por flagelos peritricos. Son oxidasa negativa, fermentan la glucosa con producción de ácido y la mayoría reducen los nitratos a nitritos. Son poco exigentes nutricionalmente. El NaCl no los estimula para crecer, a diferencia de los vibrios.

Para su aislamiento se usan:

- 1) Medios ordinarios: agar común, agar sangre.
- 2) Medios selectivos.
 - Poco selectivos (inhiben el crecimiento de los grampositivos, permiten el crecimiento de todas las enterobacterias): EMB, Mac Conkey.
 - Muy selectivos (inhiben también parcialmente la flora coliforme): desoxicolato-citrato, Wilson-Blair (*Salmonella*).
- 3) Medios diferenciales. Permiten diferenciar los géneros en función de sus características bioquímicas: Kligler, medio TSI ("triple sugar iron").
 Poseen tres antígenos:
 - Ag O (somático). Corresponde al polisacárido de la membrana externa presente en el LPS (no hay que olvidar que el LPS está compuesto de lípido A, que actúa como endotoxina, y oligosacáridos). Permite diferenciar grupos O.
 - Ag K (capsular). Corresponde al Ag Vi de *S. typhi*.

- Ag H (flagelar). Los Ag K y H diferencian serotipos o serovariantes.

También poseen fimbrias o pili para adherirse a las células epiteliales y moco (p. ej. fimbrias P del *E. coli* productor de pielonefritis).

La familia Vibrionaceae incluye los vibrios, bacilos gramnegativos, curvos, móviles, anaerobios facultativos, algunos de los cuales crecen en medios con NaCl (halófilos). Se pueden detectar por examen directo de las heces en campo oscuro y crecen en medios ordinarios de cultivos y en el medio TCBS. *Vibrio cholerae* se divide en serogrupos en función de su Ag somático O. La mayoría de los casos de cólera están causados por el serogrupo O₁, que se clasifican en dos biotipos, clásico y El Tor; a su vez, cada biotipo en dos serotipos, Inaba y Ogawa. La toxina colérica tiene una subunidad B de anclaje y una A, causante de la diarrea isosmótica.

Los vibrios viven en las aguas de las costas y se concentran en los tejidos de los moluscos; además de *V. cholerae* las especies principales son *V. parahaemolyticus*, *V. vulnificus* (causante de sepsis en hemocromatosis y hepatopatías) y *V. alginolyticus*.

7.2. Diarrea.

La diarrea de causa infecciosa puede estar producida principalmente por virus o bacterias.

Las diarreas de origen viral son de tipo acuoso, sin productos patológicos, normalmente autolimitadas y producidas más frecuentemente por rotavirus en los niños y virus Norwalk en los adultos (MIR 97-98, 164).

Las diarreas de origen bacteriano se pueden clasificar según el mecanismo fisiopatológico de producción de la diarrea.

- 1) **Bacterias productoras de enterotoxinas.** Este tipo de toxinas actúan a nivel de la superficie de los enterocitos sin destrucción de la mucosa, alterando el intercambio iónico y favoreciendo el paso de agua libre hacia la luz intestinal para dar lugar de este modo a una diarrea de tipo acuoso, por tanto, sin productos patológicos (sin sangre, pus ni moco) y sin leucocitos al analizar las heces por el microscopio (MIR 00-01F, 106). La bacteria que produce típicamente este tipo de diarrea es el *Vibrio cholerae*, agente causal del cólera (heces en agua de arroz). También producen enterotoxinas el *Clostridium perfringens* y *Escherichia coli* productor de enterotoxina (termolábil y termoestable), siendo este último agente la causa más frecuente de la diarrea del viajero (MIR 01-02, 126).
- 2) **Bacterias productoras de neurotoxina.** Esta toxina se ingiere preformada con los alimentos, por lo que la clínica es precoz tras la ingesta de los mismos (en menos de 6 horas). Se denomina neurotoxina porque sobre la clínica de diarrea predomina su acción a nivel del hipotálamo, sobre el área del vómito, de modo que la clínica principal es la de náuseas y vómitos. Los agentes a recordar son el *Bacillus cereus*, típicamente transmitido por el arroz frito y el *Staphylococcus aureus*, por cremas y mayonesas (MIR 95-96, 156).
- 3) **Bacterias productoras de citotoxinas.** Estas toxinas reciben este nombre porque destruyen las células, invadiendo los enterocitos, con una inflamación mayor a nivel local y, por tanto, produciendo diarrea de tipo disenteria, es decir, con moco, pus y sangre en las heces y presencia de leucocitos al observarlas al microscopio. El agente que da nombre al grupo es la *Shigella dysenteriae*. También producen diarrea por este mecanismo *Campylobacter jejuni* (como complicación puede producir síndrome de Guillain Barre) (MIR 94-95, 120), *Vibrio parahaemolyticus*, *E. coli* enterohemorrágico O157:H7 (como complicación en los niños produce síndrome hemolítico urémico) y *Clostridium difficile*. Este último merece una consideración aparte, ya que es el agente etiológico de la colitis pseudomembranosa, cuadro que se da en sujetos que han realizado tratamiento con antibióticos (MIR 97-98F, 151; MIR 95-96F, 75; MIR 02-03, 149) que destruyen la flora saprofita intestinal persistiendo *Clostridium difficile*. El diagnóstico se realiza mediante la detección de la toxina B en las heces (MIR 00-01, 98; MIR 97-98, 25) cuya cantidad no se correlaciona con la gravedad de la enfermedad (MIR 99-00, 138). El tratamiento de elección es el metronidazol y, como alternativa, la vancomicina vía oral.
- 4) **Bacterias enteroinvasivas.** No actúan produciendo toxinas, sino que directamente invaden la mucosa intestinal, provocando

por tanto una diarrea con productos patológicos. Pertenecen a este grupo la *Shigella flexneri*, *Salmonella enteritidis* y *E. coli* enteroinvasivo (MIR 00-01, 200).

Las especies de *Salmonella* tienen la característica de poder producir bacteriemia, con tendencia a quedarse acantonadas y originar infección local a nivel del endotelio dañado (aneurismas arteriales o ventriculares).

- 5) **Fiebres entéricas.** Son cuadros con clínica sistémica: fiebre (que suele ser el signo más precoz), cefalea, leucopenia, dolor abdominal, esplenomegalia y bradicardia relativa. Se deben a bacterias que penetran la mucosa intestinal intacta (produciendo escasa clínica a nivel digestivo), alcanzan las placas de Peyer de la submucosa y ganglios linfáticos peridigestivos y desde ahí pasan al torrente circulatorio, dando lugar al cuadro sistémico. A este grupo pertenece la *Yersinia enterocolitica* y la *Salmonella typhi* y *paratyphi*, que producen la fiebre tifoidea (en definitiva un tipo de fiebre entérica como la descrita). El cuadro sistémico descrito se puede acompañar de un rash macular (roséola tifoidea) en tórax y abdomen o de alteraciones del nivel de conciencia en la fiebre tifoidea, que aparecen sobre todo al inicio de la 2ª semana. Puede existir perforación intestinal en un 5% de los casos.

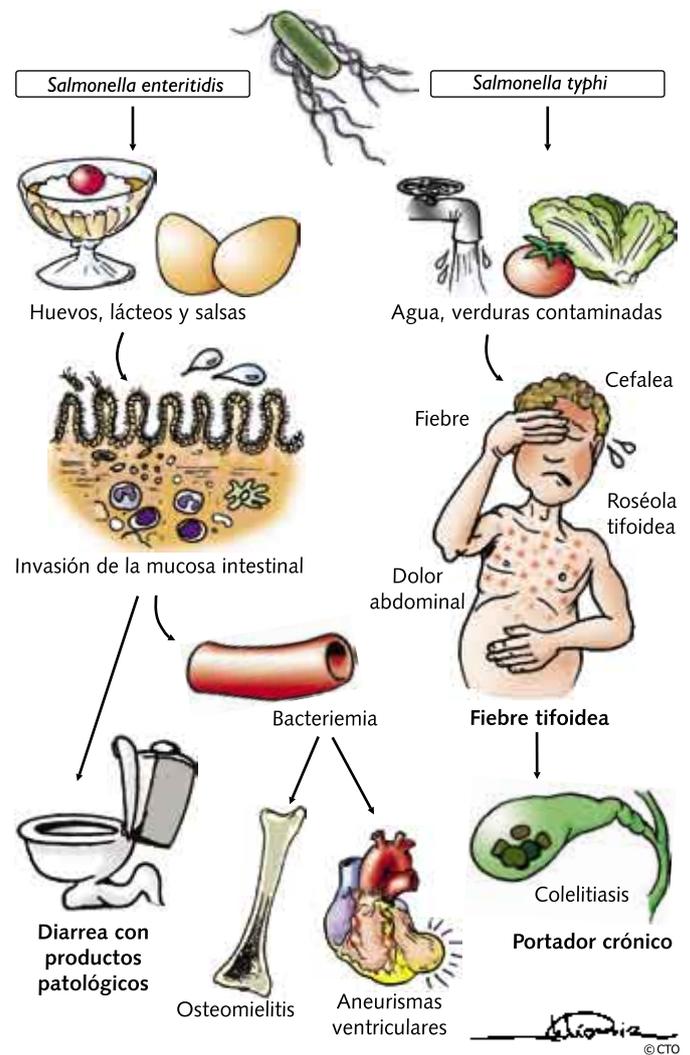


Figura 16. Infecciones por Salmonella.

El diagnóstico de elección de la fiebre tifoidea es el cultivo, ya sea mediante la obtención de hemocultivos en las dos primeras semanas del cuadro (mayor rentabilidad en la primera semana) (MIR 95-96F, 74) (procedimiento más rentable para el diagnóstico precoz) o mediante el cultivo de las heces a partir de la tercera semana. Las pruebas serológicas, como la de Widal, tienen numerosos falsos positivos y negativos, y actualmente no se recomienda su utilización. Debido a la aparición de cepas de *S. typhi*, resistentes a diversos antibióticos, el tratamiento actualmente recomendado son las quinolonas o cefalosporinas de 3ª generación. A pesar del tratamiento correcto, la tasa de

recaídas en los sujetos inmunocompetentes llega al 10% (MIR 96-97F, 117).

La *Salmonella* puede quedarse acantonada en el aparato digestivo, sobre todo en la vesícula biliar y más frecuentemente en mujeres con colelitiasis dando lugar a los portadores crónicos que eliminan bacterias continuamente por las heces, lo cual tiene gran trascendencia a nivel epidemiológico (MIR 05-06, 127); ocurre raramente en los niños. La pauta de elección para el portador crónico es el tratamiento prolongado con quinolonas (ciprofloxacino). En caso de litiasis en la vesícula biliar debe considerarse la colecistectomía (MIR 01-02, 122).

El diagnóstico en general de las diarreas bacterianas se realiza mediante el coprocultivo.

El tratamiento de la diarrea bacteriana depende de la gravedad del cuadro y del grado de deshidratación que produzca; lo más importante es mantener una adecuada hidratación del paciente, por vía intravenosa en casos graves o por vía oral si es posible (suero de rehidratación oral de la O.M.S.). Se recomienda tratamiento antibiótico empírico en aquellos casos de diarrea aguda con fiebre, afectación del estado general, deshidratación o síndrome disintérico, pacientes ancianos, con enfermedad asociada, inmunosupresión o patología vascular (MIR 96-97F, 5; MIR 95-96, 17; MIR 94-95, 113). En general, se utilizan fluoroquinolonas o cotrimoxazol durante 3 a 5 días. La diarrea del viajero puede tratarse con inhibidores de la motilidad intestinal (loperamida).

7.3. Peritonitis y Absceso peritoneal.

La peritonitis puede ser primaria o secundaria. La peritonitis secundaria es una infección generalizada del peritoneo que se produce tras la rotura de una víscera hueca abdominal (por apendicitis, diverticulitis, cirugía, cuerpo extraño, neoplasias, etc.). Si la infección queda localizada en un área del peritoneo se forma un absceso abdominal. Por tanto, las bacterias responsables de estos cuadros son las que constituyen la flora saprófita del tubo digestivo, principalmente bacilos gram negativos (enterobacterias), anaerobios y, con menos frecuencia, enterococo. Los síntomas principales son el dolor y la distensión abdominal. El tratamiento debe cubrir a las bacterias implicadas (por ejemplo, cefotaxima o ceftriaxona con metronidazol, como alternativas: amoxicilina – ácido clavulánico, o ertapenem). En caso de infección adquirida en el hospital es necesario tener en cuenta la posibilidad de infección por *Pseudomonas*, por lo que se deben emplear pautas antibióticas con actividad frente a esta bacteria como cefepime con metronidazol, piperacilina – tazobactam, imipenem o meropenem. Los abscesos de cierto tamaño pueden precisar drenaje.

La peritonitis primaria es una infección sin evidencia de rotura de víscera abdominal ni de inoculación desde el exterior. Se produce básicamente asociada a dos enfermedades: en la cirrosis hepática con ascitis importante, que recibe el nombre de *peritonitis bacteriana espontánea*, producida principalmente por *E. coli*; en el *síndrome nefrótico*, siendo en este caso el agente responsable el neumococo. El diagnóstico se realiza mediante cultivo del líquido ascítico, que normalmente es un exudado con una citología en la que predominan los polimorfonucleares (más de 250 por microlitro). El tratamiento empírico de elección son cefalosporinas de 3ª generación.

TEMA 8. INFECCIONES DE PARTES BLANDAS. INFECCIONES POR MORDEDURAS Y ARAÑAZOS.

8.1. Celulitis.

La celulitis es una infección localizada que afecta a la dermis, hipodermis y planos fasciales sin afectar a la fascia profunda. Puede aparecer en heridas o en pacientes con enfermedades debilitantes. Entre los agentes causales se encuentran estreptococos, estafilococos, clostridios y, en los pacientes diabéticos o inmunodeprimidos, *Mucor*, *Pseudomonas*, *Aspergillus* (MIR 02-03, 143; MIR 00-01F, 104).

8.2. Fascitis necrotizante.

Se trata de una infección localizada en el plano fascial superficial. Anteriormente se ha denominado “gangrena estreptocócica», pero

además del estreptococo grupo A se ha demostrado que suele tener una etiología mixta (bacterias aerobias y anaerobias). Es muy frecuente en diabéticos, en los que suele afectar a los pies.

Gangrena estreptocócica. producida por estreptococos del grupo A (*Streptococcus pyogenes*), aparece tras pequeñas heridas o traumatismos, aunque en ocasiones no se identifica una puerta de entrada. Inicialmente produce dolor localizado con eritema y edema que evolucionan hacia la formación de vesículas; la infección se extiende por el espacio interfascial y llega en un alto porcentaje de casos a producir miositis. En las fases iniciales de la infección es característico que haya una disociación entre el dolor intenso que refiere el paciente y la escasa afectación cutánea que observa el médico. Existe toxicidad sistémica con insuficiencia renal, fracaso multiorgánico y shock (shock tóxico estreptocócico). El tratamiento requiere desbridamiento quirúrgico agresivo y tratamiento antibiótico con penicilina y clindamicina.

Gangrena de Fournier. Se trata de un tipo de fascitis necrotizante de localización escrotal y perineal. Está producida por una infección mixta de gérmenes aerobios y anaerobios. La neutropenia y los tumores son factores de riesgo para su desarrollo, además de la diabetes.

Gangrena sinérgica bacteriana progresiva. También denominada “gangrena sinérgica de Meleney». Similar a la fascitis necrotizante, comienza como una lesión eritematosa que termina ulcerándose. Afecta a todo el espesor de la piel del tórax o abdomen. Suele ser debida a la asociación de cocos anaerobios y *S. aureus*.

8.3. Gangrena gaseosa.

Se produce habitualmente por *Clostridium perfringens* (80-90% de los casos), *C. septicum* o *C. histolyticum*. Los clostridios son bacilos grampositivos anaerobios, encapsulados y esporulados. Aparece tras heridas sucias y penetrantes que producen lesión vascular. En pacientes neutropénicos, con neoplasias gastrointestinales (MIR 94-95, 189), diverticulosis o radioterapia abdominal puede producirse gangrena sin antecedente traumático previo, generalmente secundaria a *C. septicum* (MIR 94-95, 112).

Es característico el intenso dolor, generalmente desproporcionado a la apariencia de la herida. La infección con frecuencia queda localizada en el músculo (mionecrosis). Suele existir edema y exudación de la herida, el gas aparece en fases más tardías. Si la infección progresa produce afectación sistémica, aunque no suele existir fiebre elevada.

Clostridium perfringens posee una toxina hemolítica que explica las crisis hemolíticas que pueden acompañar a las sepsis clostridiales. El tratamiento requiere desbridamiento quirúrgico y antibioterapia con penicilina G, siendo alternativas clindamicina, metronidazol, cloranfenicol, tetraciclina o un carbapenem.

8.4. Infecciones por mordeduras y arañazos de animales (MIR 01-02, 123).

Los perros suelen ser la causa más frecuente de mordedura por animales. Las extremidades superiores son la localización más frecuente. Afectan con más frecuencia a los niños. Los principales agentes responsables son *Pasteurella multocida*, *Staphylococcus aureus*, estreptococos, *Eikenella corrodens* y *Capnocytophaga canimorsus*. La *P. multocida* es uno de los principales microorganismos responsable de mordeduras y arañazos de animales, es característica la existencia de una celulitis alrededor de la herida y en los pacientes cirróticos puede producir bacteriemia. También puede ocasionar artritis e infecciones respiratorias (MIR 97-98F, 196). Su tratamiento de elección es la penicilina. La *Capnocytophaga canimorsus* (DF-2) es un bacilo gramnegativo que se asocia a septicemia y CID tras mordedura de perro en esplenectomizados y alcohólicos inmunodeprimidos. Se trata con penicilina.

El tratamiento general de las heridas por mordedura de animales comprende la irrigación copiosa y desbridamiento de la lesión. Los antibióticos deben utilizarse en heridas de más de 12 h de evolución y heridas en las manos o la cara. Amoxicilina-clavulánico cubre la mayoría de patógenos posibles. Debe valorarse la indicación de profilaxis contra el tétanos y la rabia.

La fiebre por mordedura de rata está producida por dos gérmenes: *Streptobacillus moniliformis* y *Spirillum minor*. En ambos casos la infección puede manifestarse tras la resolución de la herida. El *S. moniliformis* suele producir fiebre, artritis y exantema que afecta a

palmas y plantas. El *S. minor* no suele tener exantema ni afectación articular. Ambos responden al tratamiento con penicilina.

La enfermedad por arañazo de gato está causada por *Bartonella henselae* (MIR 01-02, 232); *Afipia felis* es también responsable de algunos casos. Es más frecuente en niños y suele producir una lesión pápulo-costrosa con linfadenopatía regional autolimitada en 3-6 semanas. Las manos son la localización más frecuente y no requiere tratamiento antibiótico.

8.5. Infecciones por mordedura humana.

Son infecciones polimicrobianas en las que están implicados anaerobios, *S. aureus*, *E. corrodens* (MIR 99-00, 6) y estreptococos. Las manos, cara y cuello son las localizaciones más frecuentes; en ocasiones se complican con osteomielitis o artritis. En su tratamiento puede utilizarse amoxicilina-clavulánico, clindamicina o cefoxitina durante 10-14 días. *Eikenella corrodens* suele ser responsable de la denominada infección de la herida “en puño cerrado”, que se produce en el dorso de la mano y se puede diseminar a través de las vainas de los tendones de los músculos extensores de la mano. Esta infección se produce en el que da un puñetazo a otro en la cara y se clava los dientes incisivos de su adversario en el dorso de la mano.

TEMA 9. INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO.

9.1. Meningitis.

Es la inflamación de las meninges y LCR que rodean y protegen al SNC. Puede ser de etiología infecciosa o no (por ejemplo, postradioterapia, sarcoidosis, neoplasia). Entre las primeras distinguiremos las de origen viral, bacteriano y fúngico. Dentro de las meningitis de origen viral las más frecuentes son las producidas por enterovirus (MIR 99-00F, 121), seguido del virus herpes simple. Se denominan “meningitis asépticas”, porque no se cultivan bacterias en el LCR. Recordad que una de las manifestaciones de la primoinfección por VIH es un cuadro de este tipo (ver capítulo específico).

Dentro de las meningitis bacterianas, la etiología depende de la edad y de los factores de riesgo del paciente. En los recién nacidos (menos de 1 mes de vida) la causa más frecuente es el *Streptococcus betaehemolitico* del grupo B (*S. agalactiae*), seguido por los bacilos gramnegativos (implican una mayor mortalidad). Entre 1 mes y 20 años los agentes más frecuentes son *Neisseria meningitidis* (meningococo) y *Haemophilus influenzae*, siendo este último cada vez menos frecuente gracias a la generalización de la vacunación en los niños (MIR 02-03, 202).

En adultos (considerando como tales a los mayores de 20 años), la causa más frecuente es el *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) (MIR 95-96F, 165), seguido por el meningococo (MIR 00-01F, 101). La meningitis neumocócica es la de peor pronóstico (20% de mortalidad). Un agente que debe tenerse en cuenta como posibilidad etiológica en las edades extremas de la vida (niños y ancianos), embarazadas (pudiendo producir muerte fetal) y puérperas, alcohólicos, pacientes oncológicos inmunodeprimidos y siempre que en el LCR se objetiven bacilos grampositivos es la *Listeria monocytogenes*; la infección se adquiere por vía digestiva ya que forma parte de la flora gastrointestinal de las personas sanas (MIR 01-02, 129; MIR 00-01, 99; MIR 97-98F, 162; MIR 95-96F, 85; MIR 02-03, 155).

El meningococo es la causa más frecuente en caso de epidemias; afecta principalmente a niños y adultos jóvenes (internados o acuatelamiento). El déficit de los últimos factores de complemento es un factor predisponente, aunque en este grupo las infecciones son menos graves (MIR 02-03, 206).

El neumococo es la causa más frecuente secundariamente a fistula de LCR (por fractura de la base del cráneo) y de meningitis recurrente (MIR 00-01F, 102; MIR 97-98F, 159). *S. aureus* es una etiología a tener en cuenta en pacientes con meningitis secundaria a endocarditis, neurocirugía (también *Pseudomonas*), traumatismo craneoencefálico o nosocomial. *S. epidermidis* es la etiología más frecuente en portadores de catéter de derivación de LCR. La meningitis tuberculosa y dentro de las fúngicas, la criptocócica, son etiologías a tener en cuenta en sujetos con alteración de la inmunidad celular.

CLÍNICA.

Las meningitis virales son cuadros subagudos de fiebre, cefalea, fotofobia y escasa rigidez de nuca, mientras que las meningitis bacterianas son cuadros más explosivos y recortados en el tiempo, con fiebre elevada, cefalea y fotofobia intensas, rigidez de nuca marcada, signos meníngeos positivos (Kernig y Brudzinski), náuseas y vómitos, sudoración y postración. En ocasiones se puede complicar con afectación de pares craneales (IV, VI y VII), confusión o convulsiones. Cuando las lesiones son extensas en niños la epilepsia puede ser una secuela. En el caso de meningococemia diseminada puede aparecer un rash máculoeritematoso diseminado, en ocasiones hemorrágico.

DIAGNÓSTICO.

Se realiza mediante el análisis citológico, bioquímico y microbiológico de LCR. Es muy importante recordar que antes de realizar una punción lumbar hay que descartar hipertensión intracraneal, mediante la visualización del fondo de ojo o el TC craneal.

En el caso de meningitis virales, lo característico es la presencia de moderado número de células (<1000/l) con predominio de linfocitos (aunque pueden ser PMN las primeras 24 h), glucosa normal y proteínas normales o ligeramente aumentadas (MIR 00-01F, 69; MIR 97-98, 46). En las bacterianas predominan los PMN, la glucosa está disminuida (<40 mg/dl, aunque siempre hay que medirla en comparación relativa con la glucosa en sangre) y las proteínas, elevadas. El gram y cultivo de LCR ayudan a la filiación etiológica. En los casos que han recibido tratamiento antibiótico previo y el gram y el cultivo del LCR son negativos, la prueba de aglutinación con látex para la detección de antígenos de *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* y *H. influenzae* tipo B y estreptococos del grupo B, son de gran utilidad para obtener un diagnóstico rápido.

Tabla I I. Características de LCR según su etiología.

| | ↑ PMN ↓ glucosa ↑ proteínas | ↑ linfocitos ↓ glucosa ↑ proteínas | ↑ linfocitos glucosa normal ↑ proteínas |
|-----------------------|--|---|--|
| CAUSAS INFECCIOSAS | <ul style="list-style-type: none"> • Meningitis (M) bacteriana. • M. tuberculosa o viral en fase precoz. | <ul style="list-style-type: none"> • M. tuberculosa. • M. por hongos. • M. por Listeria, Leptospira y algunos virus. | <ul style="list-style-type: none"> • M. o encefalitis viral. • Infecciones parameníngeas (otitis, mastoiditis) • Parásitos (toxoplasmosis, triquinelosis, cisticercosis). |
| CAUSAS NO INFECCIOSAS | <ul style="list-style-type: none"> • M. químicas. • Enf. de Behçet. | <ul style="list-style-type: none"> • Carcinomatosis meníngea. • Sarcoidosis meníngea. | <ul style="list-style-type: none"> • Encefalomiелitis postinfecciosa. • Enfermedades desmielinizantes. • M. de Mollaret. |

Por último, las denominadas “meningitis subagudas” se caracterizan por un LCR con aumento de células de predominio linfocítico, glucosa disminuida (frecuentemente <25 mg/dl) y proteínas elevadas. En este grupo se incluye la meningitis tuberculosa, la fúngica y la producida por algunas bacterias como *Brucella* o *Treponema pallidum* (MIR 00-01F, 96).

TRATAMIENTO.

Hay que destacar que la meningitis bacteriana es una emergencia médica (MIR 97-98, 45), potencialmente mortal en cuestión de horas, de modo que la simple sospecha clínica es razón suficiente para iniciar tratamiento inmediato, por poco tiempo que se vaya a demorar la punción lumbar o el TC (MIR 00-01F, 99; MIR 94-95, 49).

Las meningitis víricas se tratan sintomáticamente (salvo la herpética, que se trata con aciclovir). El tratamiento empírico de las bacterianas dependerá de la etiología que se sospeche según las edades y factores de riesgo nombrados previamente. En el recién nacido se debe asociar una penicilina y un aminoglucósido (por ejemplo, ampicilina y gentamicina) o cefalosporina de 3ª generación. En niños más mayores y en el adulto el tratamiento inicial

debe hacerse con una cefalosporina de 3ª generación (cefotaxima o ceftriaxona) (MIR 99-00F, 112; MIR 98-99, 65; MIR 97-98F, 157). En los lugares donde la prevalencia de *S. pneumoniae* resistente a cefalosporinas sea elevada, incluida España, es conveniente añadir al tratamiento empírico vancomicina. Ante la posibilidad de implicación de *Listeria monocytogenes*, se debe añadir ampicilina al tratamiento (MIR 03-04, 258; MIR 00-01, 62). En pacientes postneuroquirúrgicos o con derivación de LCR se debe iniciar tratamiento empírico con vancomicina y cefepima. En estudios realizados en niños se ha demostrado que los corticoides disminuyen el número de complicaciones al disminuir la inflamación meníngea, principalmente en la base del cráneo; últimamente se ha demostrado su utilidad también en adultos.

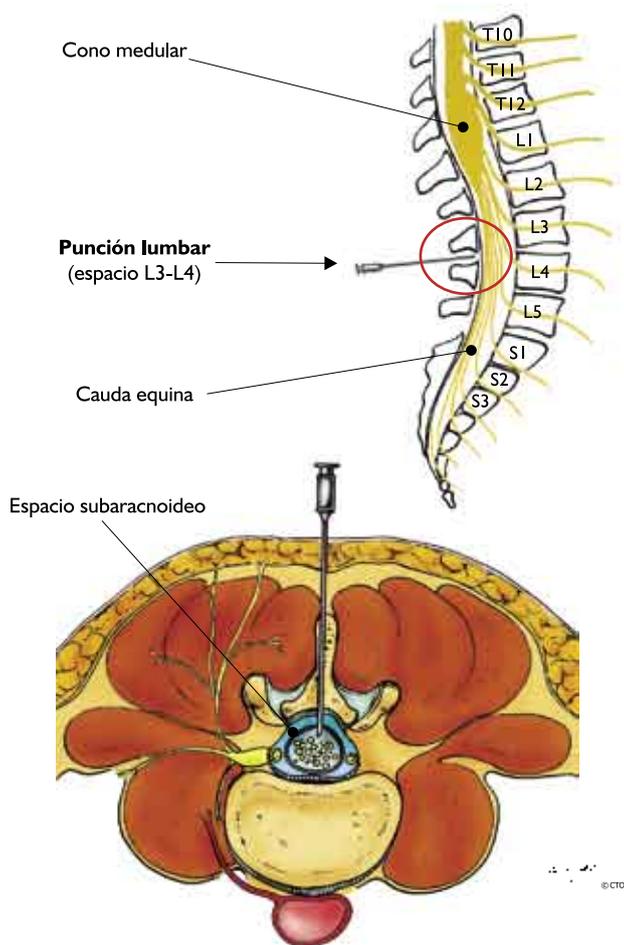


Figura 17. Técnica para la realización de punción lumbar.

En cuanto a la profilaxis de la infección se debe llevar a cabo a los contactos íntimos en la familia, compañeros de habitación, escuela (sólo compañeros más cercanos; si hay 2 o más casos, a toda la clase y al profesorado; si hay 3 o más casos en 2 o más aulas, justifica la quimioprofilaxis a toda la escuela), en guardería a todos. Se realiza con ceftriaxona i.m. en dosis única (250 mg en adulto y 125 mg en niño); rifampicina 600 mg/12h v.o. en adultos, 10 mg/Kg/12h v.o. en niños mayores de 1 mes, hasta un máximo de 600 mg, y mitad de dosis en menores de 1 mes, durante dos días para el meningococo; ciprofloxacino 500 mg v.o. dosis única o levofloxacino 500 mg v.o. en dosis única (MIR 98-99, 191; MIR 97-98, 176; MIR 97-98F, 161; MIR 95-96F, 15). Como alternativa, minociclina 100 mg/12 h v.o. 3 días. Los niños y mujeres embarazadas no deben recibir quinolonas ni tetraciclinas (MIR 99-00, 237).

Si la infección está producida por los grupos A o C de meningococo, se aconseja además la vacunación, por encima de los 3 meses de edad para el A y de los 2 años para el C. No hay vacuna para el serogrupo B, que es el más frecuente en España. Actualmente se incluye la vacuna antimeningocócica en el calendario vacunal. Existe vacuna antineumocócica para subgrupos especiales de población, y frente al *H. influenzae* tipo b para uso general.

Para la quimioprofilaxis de meningitis por *Haemophilus influenzae* en contactos íntimos familiares o de guardería menores de seis

años no vacunados, se administra rifampicina 10 mg/kg/día en niños menores de un mes y 20 mg/Kg/día hasta un máximo de 600 mg en niños mayores de 1 mes, en dosis única diaria durante 4 días en ambos casos (MIR 98-99F, 190; MIR 97-98F, 54).

9.2. Encefalitis por virus herpes simple.

Producida por virus herpes simple, normalmente tipo I en adultos y tipo II en neonatos. Clínicamente se manifiesta en forma de cefalea, fiebre y característicamente alteración del nivel de la conciencia, en diferentes grados, desde estupor a coma profundo. En ocasiones se acompaña de focalidad neurológica, típicamente del lóbulo temporal (MIR 97-98F, 163). El virus herpes simple tipo II se ha asociado en algunos casos a la meningitis linfocitaria recurrente (meningitis de Mollaret) (MIR 01-02, 128).

El diagnóstico inicialmente es clínico; en el TC se puede encontrar hipodensidad en el lóbulo temporal y, en el EEG, alteraciones en dicho lóbulo, uni o bilaterales. El LCR presenta incremento de linfocitos y proteínas, con glucosa normal y también presencia de hematíes (MIR 05-06, 122). Previamente era necesaria la biopsia cerebral para confirmar el diagnóstico, pero actualmente se realiza mediante la demostración de ADN del virus herpes en el LCR mediante PCR. Esta es una prueba cuyos resultados se obtienen tardíamente, por lo que ante un cuadro clínico sugestivo se debe iniciar tratamiento empírico, de elección con aciclovir (por vía i.v.) (MIR 01-02, 233).

9.3. Absceso cerebral.

Se produce normalmente en el contexto de una infección contigua (sinusitis, otitis, foco dentario, traumatismo craneoencefálico o herida neuroquirúrgica) o a distancia (embolia séptica, normalmente desde un foco de endocarditis), produciendo en este caso con mayor frecuencia abscesos múltiples. Si es secundario a un foco ORL la etiología típica es la flora saprófita de esas localizaciones (*Streptococcus* del grupo viridans y anaerobios, además de gramnegativos como *Proteus* en caso de origen ótico). Si es secundario a endocarditis, típicamente por *S. aureus* y, en casos de TCE o herida quirúrgica, *S. aureus* y *Pseudomona*.

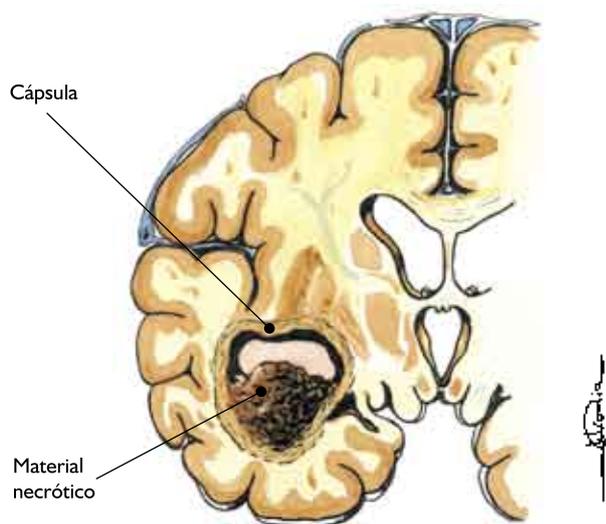


Figura 18. Absceso cerebral.

Clínicamente el absceso cerebral produce principalmente cefalea con características de organicidad (>80% de los casos). También puede producir focalidad neurológica según su localización (frecuentemente frontal o temporal), convulsiones, alteración del nivel de conciencia, signos de hipertensión intracraneal y fiebre, sólo en un tercio de los casos. En el TC se visualiza una lesión redondeada que capta contraste en anillo (MIR 94-95, 41). La punción lumbar está contraindicada. El tratamiento empírico depende de la etiología sospechada. En la mayoría de los pacientes el tratamiento antibiótico debe acompañarse del drenaje quirúrgico. Si es secundario a un foco ORL, la pauta antibiótica puede ser con una cefalosporina de 3ª generación y metronidazol (que es el anaerobio que mejor atraviesa la barrera hematoencefálica). Si es secundario a

TCE penetrante, cirugía o endocarditis debe emplearse cefepima y vancomicina. Si hay datos de edema o riesgo de enclavamiento, deben añadirse corticoides.

9.4. Tétanos.

Producido por la exotoxina de *C. tetani* (MIR 99-00F, 114), denominada tetanospasmina. *C. tetani* es una bacteria ubicua en la naturaleza, infecta heridas sucias, donde se produce la toxina que centrípetamente por vía nerviosa alcanza la médula espinal, actuando como inhibidora de la liberación de GABA a nivel de la célula inhibidora internuncial. El GABA es un neurotransmisor que fisiológicamente actúa inhibiendo la actividad de la motoneurona alfa. Por tanto, al inhibir la liberación de un inhibidor, da lugar a una hiperactivación de la neurona motora, responsable del cuadro clínico de espasmos e hipertonia muscular (tétanos).

CLÍNICA.

Comienza con un cuadro de cefalea, irritabilidad y rigidez muscular tras una incubación de dos semanas. El período de estado se caracteriza por la presencia de trismus, risa sardónica, posición en opistótonos y espasmos que pueden afectar a las extremidades o a la musculatura respiratoria o laríngea. Además se acompaña de alteraciones vegetativas: fiebre, sudoración, taquicardia, hiper o hipotensión. Cabe destacar que el nivel de conciencia es normal (la toxina actúa a nivel de la médula espinal). El cuadro evoluciona hacia la mejoría en 5-7 días. La mortalidad depende de las complicaciones que surjan, como dificultad ventilatoria o infecciones, sobre todo neumonía.

DIAGNÓSTICO.

Es clínico. En ocasiones se aísla la bacteria en la herida (no necesariamente con mal aspecto).

TRATAMIENTO.

Se realiza a varios niveles. Se debe desbridar bien la herida y administrar gammaglobulina humana antitetánica; pero lo más importante es el tratamiento de soporte: el paciente debe ingresar en una UCI, sin estímulos visuales ni auditivos, garantizando una adecuada ventilación e hidratación y tratando precozmente las complicaciones que vayan surgiendo, principalmente infecciosas.

Se debe administrar gammaglobulina y metronidazol o penicilina.

9.5. Botulismo.

Producido por la toxina de *C. botulinum*, que actúa en el sistema nervioso periférico, concretamente a nivel presináptico en la placa motora, inhibiendo la liberación de acetilcolina y con ello impidiendo la contracción del músculo y dando lugar al cuadro de parálisis motora que caracteriza al botulismo.

En el caso del botulismo infantil lo característico es la ingesta de la bacteria con los alimentos (tradicionalmente con la miel) y la formación de la toxina en el tubo digestivo. En el caso de los adultos se puede adquirir la infección por contaminación de heridas, pero el cuadro típico es el de la ingesta de la toxina preformada con los alimentos (alimentos enlatados o conservas caseras). Existen ocho tipos de toxina botulínica, de los que los tipos A, B y E afectan al ser humano, siendo la A la causante de la enfermedad más grave.

CLÍNICA.

Puede comenzar con síntomas digestivos, que se siguen de afectación neurológica descendente, inicialmente con parálisis de pares craneales altos (diplopía y midriasis), posteriormente pares bajos y finalmente músculos periféricos, de forma bilateral y simétrica. Al igual que el tétanos, no se acompaña de alteración de funciones corticales. El diagnóstico se ve dificultado por la ausencia de fiebre a pesar de ser un cuadro infeccioso, por lo que es muy importante inquirir sobre el antecedente epidemiológico de consumo de determinados alimentos. El diagnóstico se realiza con la clínica y mediante el aislamiento de la toxina en sangre, heces, herida o alimentos. El líquido cefalorraquídeo es normal (MIR 95-96, 160).

TRATAMIENTO.

Al igual que en el tétanos es principalmente de sostén, desbridamiento de la herida, aceleración del tránsito intestinal para dismi-

nuir la absorción y la administración de gammaglobulina antibotulínica de origen equino (riesgo de desencadenar una enfermedad del suero). La toxina botulínica se emplea también terapéuticamente en trastornos distónicos y espasmos musculares (tortícolis, blefarospasmo) con muy buenos resultados.

9.6. Rabia.

Es una enfermedad viral del sistema nervioso central producida por un rhabdovirus. La infección en el ser humano se produce tras la mordedura de un animal rabioso (perro, gato, alimañas, murciélago). El virus se replica en las células musculares en el lugar de inoculación, diseminándose al SNC, principalmente ganglios de la base y tronco encefálico, con posterior afectación de nervios autónomos y eliminación del virus en saliva y orina.

CLÍNICA.

Se divide en cuatro fases: una fase prodrómica de fiebre, cefalea, mialgias, náuseas y vómitos; una fase de encefalitis aguda similar a la producida por otros virus (agitación, confusión, alucinaciones); afectación del tronco del encéfalo, dando lugar a la clínica típica de la encefalitis rábica, con hipersalivación y disfagia (cuadro clásico de "hidrofobia"), diplopía, espasmo laríngeo, alteraciones autonómicas cardiovasculares y, por último, el fallecimiento o raramente la recuperación.

DIAGNÓSTICO.

Se realiza con la clínica, la serología y la detección del virus en saliva, orina o LCR y actualmente con la ayuda de las técnicas de PCR. La confirmación se obtiene normalmente en la autopsia, demostrando la presencia en el cerebro de unas estructuras eosinófilas características de esta enfermedad, los "cuerpos de Negri".

La historia de la exposición también es importante para el diagnóstico. En el caso de animales domésticos deben aislarse durante 10 días para vigilar si desarrollan la enfermedad y, posteriormente, sacrificarlos y analizar el cerebro. El tratamiento es casi siempre inútil; consiste en limpieza de la herida, soporte, gammaglobulina humana antirrábica y vacunación con cinco dosis.

La profilaxis en personas expuestas se realiza mediante tres dosis de la vacuna.

TEMA 10. ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN SEXUAL.

10.1. Infección gonocócica.

El gonococo es una *Neisseria* y, por tanto, un coco gramnegativo aerobio e inmóvil con tendencia a agruparse en parejas en forma de "grano de café". Crece en medios de cultivo con 5-10% de CO₂ y está recubierto de fimbrias o pili que le permiten adherirse a las células epiteliales y cuya desaparición por variabilidad de fase favorece su diseminación hematológica. El hombre es el único huésped. Es una ETS que se mantiene gracias a que el 15-20% de las mujeres y el 5-10% de los varones infectados son portadores asintomáticos (MIR 97-98, 186).

En los varones la ETS como tal se manifiesta en forma de uretritis, que cursa con disuria y secreción uretral blanquecina escasa, de predominio matinal. La clínica comienza 2 a 5 días tras la exposición. En las mujeres puede producir uretritis (síndrome miccional con urocultivos negativos) o cervicitis no complicada. En este caso si la infección progresa puede dar lugar a endometritis, salpingitis, enfermedad inflamatoria pélvica, abscesos anexiales, peritonitis generalizada o localizada perihepáticamente (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis).

El gonococo también puede producir infección anorrectal u orofaríngea, con frecuencia asintomáticas. Tras la afectación local como ETS, se puede producir la infección gonocócica diseminada, desencadenada frecuentemente por el embarazo o la menstruación. Los pacientes con déficit del complemento, en especial C5 a C9, tienen mayor riesgo de presentar infección diseminada. Se trata de un cuadro de fiebre, tenosinovitis y poliartalgias, así como lesiones cutáneas papulares que se pueden hacer pustulosas o hemorrágicas, situadas característicamente sobre las articulaciones; el cuadro se acompaña de una fase de localización articular con una artritis

purulenta que es típicamente monoarticular y de grandes articulaciones (rodilla, tobillo, muñeca) (MIR 95-96F, 82).

El diagnóstico del gonococo se realiza visualizando las *Neisserias* de localización intracelular (MIR 99-00; 139) y mediante el cultivo en el medio específico de Thayer-Martin. En la infección diseminada los hemocultivos suelen ser positivos. El tratamiento se puede realizar con ceftriaxona (intramuscular y en dosis única en caso de infección genital) (MIR 95-96F, 81). Son alternativas válidas para el tratamiento de la infección genital las quinolonas (cirprofloxacin) por vía oral en dosis única y la azitromicina (por vía oral en dosis única de 2 gramos). Éste último es una alternativa cara y con frecuencia produce intolerancia digestiva.

En los pacientes diagnosticados de infección gonocócica se debe realizar tratamiento empírico simultáneo para *Chlamydia trachomatis*, ya que frecuentemente las infecciones van asociadas y, si no se trata esta última, se manifiesta clínicamente tras un período de incubación más largo (uretritis postgonocócica, a las 3 semanas) (MIR 00-01, 92; MIR 95-96F, 80). El tratamiento con azitromicina (2 gramos en dosis única) o el tratamiento con quinolona por vía oral durante siete días es eficaz para el tratamiento simultáneo, con un solo antibiótico, de ambas infecciones.

10.2. Chlamydia trachomatis.

La *Chlamydia* es una bacteria gramnegativa, parásito intracelular obligado cuyo cultivo necesita células vivas. *Chlamydia trachomatis* es el agente de la ETS más frecuente (MIR 99-00F, 113).

Clínicamente produce cuadros de uretritis en ambos sexos y, en la mujer, además, cervicitis, endometritis, salpingitis, EIP, peritonitis y perihepatitis superponibles a los producidos por el gonococo. El diagnóstico se realiza mediante técnicas de inmunofluorescencia en los exudados. El tratamiento de elección es la doxiciclina vía oral durante 7-10 días o la dosis única de azitromicina (1 gr) (MIR 98-99F, 114).

C. trachomatis también produce conjuntivitis de inclusión en el recién nacido y los serotipos L1, L2 y L3, una ETS denominada linfogranuloma venéreo, caracterizada por adenopatías inguinales con tendencia a la fistulización y posterior cicatrización espontánea a lo largo de varios meses (Enfermedad de Nicholas-Favre).

10.3. Sífilis.

Es una ETS producida por *Treponema pallidum*, bacteria perteneciente al grupo de las espiroquetas (forma de espiral, capaces de autopropulsarse girando sobre sí mismas, anaerobias y no cultivables).

CLÍNICA.

Se distinguen varias fases. Tras un período de incubación de 21 días aparece la clínica de la sífilis primaria, cuya lesión característica es el chancro duro, que aparece en el lugar de inoculación (pene, vagina, ano, boca). Es una lesión sobreelevada, de consistencia cartilaginosa, no dolorosa, de fondo limpio, sin exudado y normalmente única (MIR 03-04, 121). Se acompaña de adenopatías regionales, normalmente inguinales, bilaterales que, al igual que el chancro, son de consistencia dura, no dolorosas y no supuran. La duración de la clínica de la sífilis primaria es de 2 a 6 semanas (MIR 95-96F, 236). Tras una fase asintomática de 6 a 8 semanas aparece la clínica típica de la sífilis secundaria, que también dura de 2 a 6 semanas. Es una fase de generalización de la infección, caracterizada por fiebre, adenopatías, signos de afectación de diversos órganos (meningismo, artritis, hepatitis, neuritis, nefropatía, gastritis hipertrófica) y las lesiones cutáneas características de esta fase: rash máculo-eritematoso con afectación de palmas y plantas, placas de mucosas (típicamente en la lengua), zonas de foliculitis con alopecia parcheada y la lesión característica de la sífilis secundaria, el condiloma plano, lesión muy infectiva en zona de pliegues (submamario o inguinal, escroto, axilas), en forma de placas no exudativas ligeramente sobreelevadas.

Tras la sífilis secundaria, existe un período de latencia donde se distingue una fase precoz (menos de 1 año desde la infección) y una fase tardía, a partir del año. Durante la fase precoz son más frecuentes los cuadros clínicos que remedan a la sífilis secundaria. Los criterios diagnósticos de la latencia son la falta de síntomas, la serología luética positiva y el LCR sin alteraciones (ya que si el LCR es patológico, aunque se cumplan las dos primeras condiciones, se

trataría de una neurosífilis asintomática, que se incluye en la sífilis terciaria) (MIR 97-98, 168).



Figura 19. Afectación plantar en la sífilis secundaria.

En 1/3 de los pacientes no tratados, 20 ó 30 años después de la infección primaria aparece la sífilis terciaria, cuya lesión característica es el goma, lesión granulomatosa única o múltiple que puede afectar a cualquier órgano de la economía (con frecuencia en piel, mucosas o sistema musculoesquelético). También pertenecen a la sífilis terciaria los cuadros de afectación cardiovascular en forma de vasculitis con necrosis de la media, siendo la afectación típica la de la aorta ascendente. Por último, dentro de la sífilis terciaria se incluyen los cuadros de neurosífilis, como la neurosífilis asintomática (descrita previamente), meningitis subaguda o crónica y accidentes cerebrovasculares. Hay dos cuadros de neurosífilis, con afectación parenquimatosa, que se incluyen en la sífilis cuaternaria: parálisis general progresiva (PGP) y tabes dorsal.

- Tabes dorsal: es un cuadro de desmielinización de los cordones posteriores de la médula espinal que produce ataxia sensitiva, principalmente en los miembros inferiores, que con el tiempo da lugar a lesiones cutáneas (úlceras plantares) y deformidades articulares (articulaciones de Charcot).
- PGP: degeneración progresiva del SNC con alteraciones psiquiátricas (personalidad, ánimo, alucinaciones), motoras (hiperreflexia), intelectuales (memoria, cálculo), del lenguaje y del sistema vegetativo, como las características pupilas de Argyll-Robertson (reaccionan a la acomodación pero no reaccionan a la luz).

DIAGNÓSTICO.

Se basa en la visualización del *Treponema pallidum* con el microscopio de campo oscuro o inmunofluorescencia, y en la serología. Los treponemas no se pueden cultivar, pero se pueden visualizar con el microscopio, siendo las lesiones más infectivas (chancro duro y condiloma plano) las de elección para tomar la muestra. En cuanto a la serología, la infección sifilítica da lugar a la formación de anticuerpos específicos frente a la enfermedad sifilítica (pruebas treponémicas, como TPHA y FTA), así como a anticuerpos inespecíficos (pruebas reagínicas, como el RPR y VDRL) (MIR 94-95, 26).

Tras la infección la primera en positivizarse es el FTA, que puede permanecer positivo toda la vida a pesar del tratamiento. Sin embargo, el VDRL tarda más en positivizarse, se puede medir cuantitativamente, alcanza cifras máximas en la sífilis secundaria y disminuye (a veces hasta negativizarse) si el tratamiento es efectivo. También se puede medir en LCR y sirve para monitorizar el tratamiento de la neurosífilis (MIR 99-00, 3; MIR 99-00F, 115; MIR 97-98, 23; MIR 96-97, 21; MIR 96-97, 257), junto con el grado de pleocitosis del líquido cefalorraquídeo. Al ser una prueba reagínica, es mayor el número de falsos positivos (infección por *Mycoplasma*, *Chlamydia*, ancianos, embarazadas, infectados por VIH, enfermedades autoinmunes o lepra) (MIR 02-03, 82).

TRATAMIENTO.

Éste depende de la fase de la enfermedad, aunque en todas ellas el fármaco de elección es la penicilina. La sífilis primaria, secundaria y de latencia precoz, se tratan con penicilina G benzatina, en dosis intramuscular única de 2,4 millones de unidades (MIR 99-00, 142).

La sífilis de más de un año de evolución o duración incierta, con LCR sin alteraciones, se trata con penicilina G benzatina intramuscular en tres dosis (en tres semanas consecutivas). El tratamiento de la neurosífilis se realiza con penicilina G acuosa intravenosa durante 10 a 14 días (MIR 97-98F, 135).

En pacientes alérgicos a betalactámicos el tratamiento de elección son las tetraciclinas, salvo en la embarazada y en la neurosífilis, que se debe intentar la desensibilización a penicilinas. Durante el tratamiento puede aparecer la denominada reacción de Jarisch-Herxheimer, debida a la liberación de endotoxinas por la lisis masiva de las espiroquetas, muy sensibles a la penicilina. Clínicamente se manifiesta por fiebre, escalofríos, cefalea, mialgias y cuadros vegetativos. Frecuentemente es autolimitada. El tratamiento es sintomático, con antiinflamatorios.

10.4. Chancro blando o chancroide.

Es una enfermedad de transmisión sexual producida por el *Haemophilus ducreyi* (MIR 05-06, 134). Tras una incubación de unos tres días aparece una lesión de consistencia blanda, pustulosa, no sobre-elevada, dolorosa y con exudado que puede llegar a ser purulento. Frecuentemente se acompaña de adenopatías, uni o bilaterales, dolorosas y que pueden fistulizar hacia la piel. El tratamiento de elección es la ceftriaxona.

10.5. Herpes simple genital.

Es la causa más frecuente de úlceras genitales. Casi siempre es producido por el virus herpes simple tipo II. Las lesiones son vesiculosas, dolorosas y pueden ulcerarse. Se observan en el pene o en la vagina. Pueden acompañarse de adenopatías inguinales bilaterales dolorosas (MIR 00-01F, 103). Hasta en 2/3 de los casos aparecen recidivas. El diagnóstico es clínico y visualizando las características células gigantes multinucleadas con inclusiones intracitoplasmáticas en el estudio citológico.

Son útiles para el tratamiento el aciclovir, el famciclovir y el valaciclovir (MIR 94-95, 117).

10.6. Otras infecciones de transmisión sexual.

El *condiloma acuminado* o *verruca genital*, producida por el virus del papiloma (papovavirus); los serotipos 16 y 18 principalmente se im-

plican en la patogenia del cáncer cervical y anal (MIR 96-97, 148).

El *moluscum contagiosum* está producido por poxvirus; es una lesión papulosa y umbilicada que en pacientes con infección por VIH pueden ser numerosas y de mayor tamaño.

TEMA 11. INFECCIONES Y PROFESIONES.

11.1. Enfermedad de Lyme.

Es producida por *Borrelia burgdorferi*, transmitida habitualmente por garrapatas del género *Ixodes*. El germen es una espiroqueta de metabolismo anaerobio.

La mayoría de los casos ocurren al inicio del verano; la infección suele producirse en personas que realizan actividades como cacerías, acampadas o excursiones campestres.

CLÍNICA.

Inicial o cutánea, con la aparición del *eritema migratorio* típico (MIR 02-03, 146; MIR 99-00, 145; MIR 95-96, 22), que se inicia en el lugar de la picadura de la garrapata. Se suele localizar en ingles, muslos y axilas y suele ser indoloro.

Fase intermedia. Con frecuente afectación neurológica (puede haber todo tipo de manifestaciones neurológicas, meningoencefalitis, lesión de pares craneales, fundamentalmente parálisis facial, incluso bilateral), manifestaciones oculares y cardíacas (trastornos de la conducción, arritmias, insuficiencia cardíaca).

Etapas tardía. Fundamentalmente con clínica articular. El cuadro típico consiste en una artritis franca oligoarticular de predominio en grandes articulaciones; es característica la afectación de las rodillas. En esta etapa puede haber también signos cutáneos, como la denominada "acrodermatitis crónica atrófica" (lesiones rojo-violáceas que se vuelven escleróticas en años) así como polineuropatía o encefalopatía crónicas (MIR 94-95, 115; MIR 96-97, 145).

DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico es serológico, dada la dificultad de visualización directa del germen o su cultivo en el medio de Kelly. Entre las técnicas serológicas están la inmunofluorescencia indirecta y el enzimoimmunoanálisis, más sensible y específico. Entre las enfermedades que pueden producir falsos positivos están sífilis, fiebre recurrente, mononucleosis infecciosa, parotiditis y enfermedades reumáticas

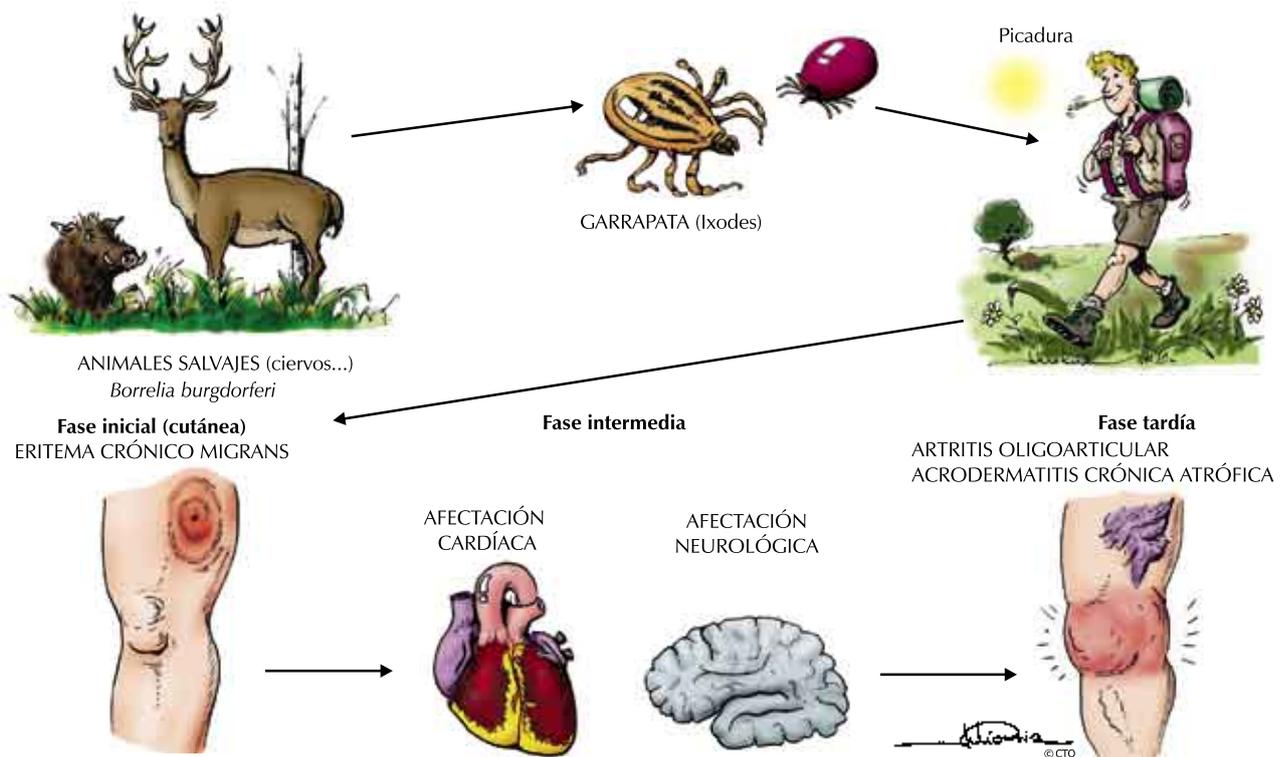


Figura 20. Enfermedad de Lyme.

como el LES. Para el diagnóstico de neuroborreliosis el título de Ac en LCR superior al anterior sugiere síntesis intratecal.

TRATAMIENTO.

Se realiza con tetraciclinas o amoxicilina (embarazadas y niños). En los casos en los que existe lesión neurológica o articular grave se aconseja la utilización de penicilina o ceftriaxona. En los pacientes con afectación cardíaca y bloqueo aurículoventricular puede ser útil añadir corticoides al tratamiento antibiótico.

11.2. Leptospirosis.

Infección causada por *Leptospira interrogans*, espiroqueta de metabolismo aerobio.

EPIDEMIOLOGÍA.

Se transmite a partir de animales domésticos y salvajes enfermos o portadores que eliminan el germen a través de la orina. El contagio del hombre puede ser por contacto directo con el animal o su orina o indirectamente, sobre todo en el agua (arrozales), por entrada de la leptospira a través de lesiones cutáneas. No existe vector transmisor.

CLÍNICA.

Afecta sobre todo a varones jóvenes en climas cálidos. Período de incubación con un promedio de 10 días.

1ª fase o leptospirémica. Se caracteriza por la presencia de leptospiras en sangre y LCR. Comienza bruscamente con cefalea, mialgias (con elevación de CPK sérica), fiebre elevada y manifestaciones de diferentes órganos con fenómenos hemorrágicos (MIR 94-95, 107). Una forma grave es la "enfermedad de Weil", que consiste en una lesión hepática con ictericia e insuficiencia renal. El signo clínico más característico es la hemorragia conjuntival. Tras 4 a 9 días la enfermedad mejora, coincidiendo con la desaparición del germen en sangre y LCR.

2ª fase o inmune. Con aparición de anticuerpos IgM. Como otros datos de laboratorio aparecen anemia hemolítica intravascular por productos tóxicos de las leptospiras, leucocitosis importante en casos de ictericia y trombopenia. El LCR puede tener predominio de neutrófilos o mononucleares, con glucorraquia normal.

DIAGNÓSTICO.

Mediante cultivo de sangre o LCR en la primera fase y orina en la segunda, en el medio de Fletcher, o serología en la segunda fase.

PRONÓSTICO.

El mal pronóstico está relacionado con la presencia de ictericia.

TRATAMIENTO.

Se realiza con penicilina G, que puede ocasionar una reacción de Jarisch-Herxheimer. Como alternativas se pueden emplear tetraciclinas, eritromicina, cloranfenicol o estreptomycinina.

11.3. Carbunco.

Producido por *Bacillus anthracis*, bacilo grampositivo inmóvil, encapsulado, aerobio o anaerobio facultativo que forma colonias en forma de cabeza de medusa y endosporas. Produce una toxina carbuncosa responsable de un intenso edema. Es una infección típica de animales herbívoros; en el hombre la infección se produce por contacto con animales infectados o sus productos contaminados (pieles, pelos, lana). Afecta por tanto a carniceros, peleteros, etc. Sus esporas se han utilizado también para actos de bioterrorismo.

CLÍNICA.

La forma clínica más frecuente es la cutánea. Los pacientes presentan una lesión ulcerada con una escara necrótica de color negruzco rodeada por un intenso edema sin fóvea.

El carbunco adquirido por inhalación presenta como complicación típica una mediastinitis hemorrágica (enfermedad de los cardadores de lana). El carbunco digestivo es muy infrecuente y produce cuadros de gravedad.

TRATAMIENTO.

El tratamiento es la penicilina. En casos de infección por cepas asociadas a bioterrorismo, se recomienda ciprofloxacino o levofloxacino. En pacientes alérgicos son alternativas la eritromicina o tetraciclinas.

11.4. Tularemia.

Es una infección producida por *Francisella tularensis*, bacilo gramnegativo aerobio que afecta a diversos animales. Su trans-

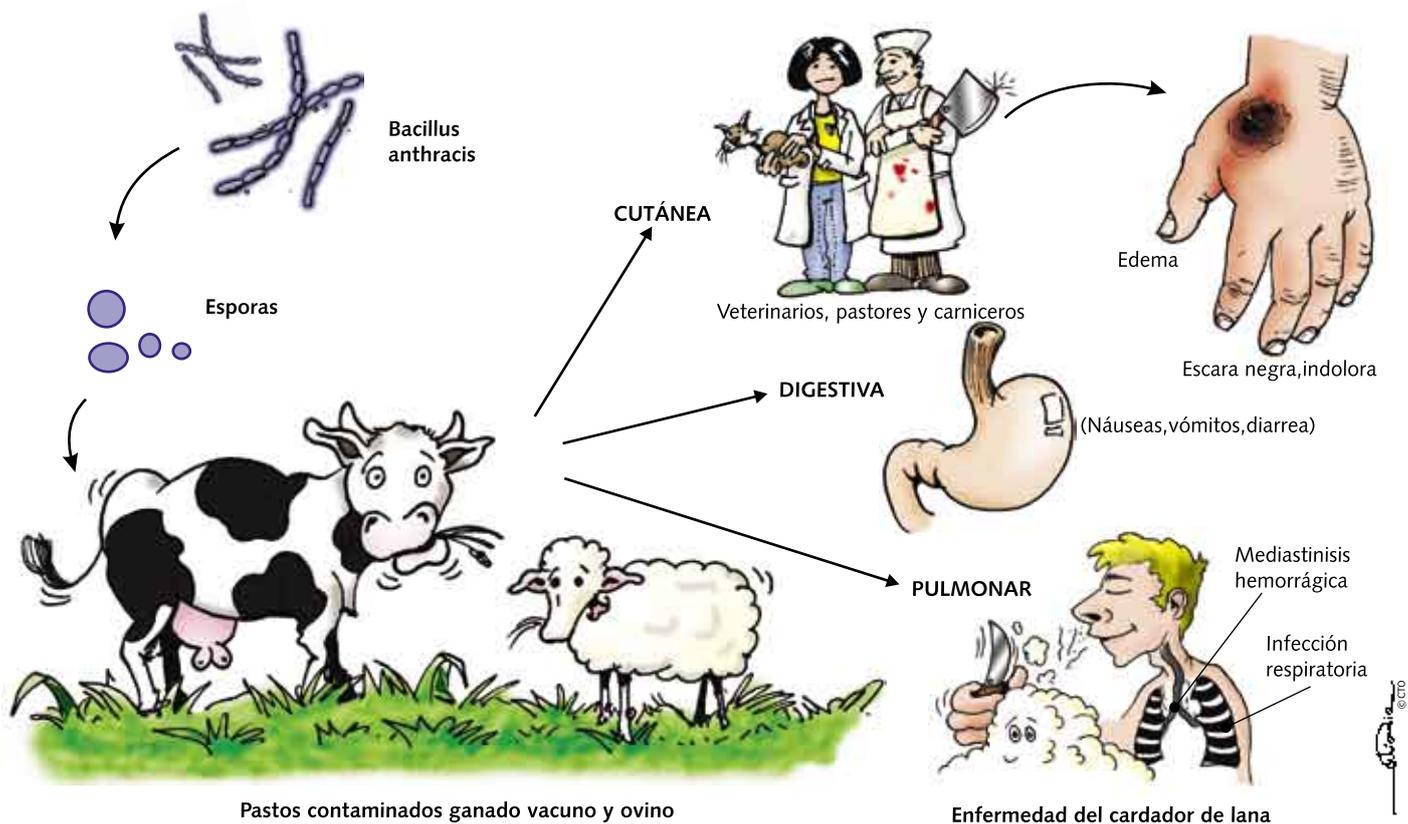


Figura 21. Carbunco.

misión al hombre se produce mediante un vector o mediante el contacto directo con animales, fundamentalmente liebres y conejos. Cazadores y veterinarios son las profesiones de mayor riesgo (MIR 99-00, 8).

La infección suele adquirirse por inoculación cutánea, de modo que la forma ulceroglandular es la afectación clínica más frecuente; consiste en una úlcera en sacabocados acompañada de una gran adenopatía regional. Menos frecuentes son las formas óculoglandular, faríngea, neumónica y tifoidea. El diagnóstico es serológico y el tratamiento de elección, la estreptomina.

11.5. Erisipeloide.

Producida por *Erysipelothrix rhusiopathiae*, bacilo grampositivo. Ocurre tras el arañazo o pinchazo en la manipulación de pescados y mariscos (infección típica de pescaderos). La lesión consiste en un exantema eritematoso acompañado de vesículas y pápulas. El tratamiento es la penicilina.

11.6. Peste.

Yersinia pestis es un bacilo gramnegativo, aerobio, inmóvil, con una tinción bipolar “en imperdible”.

Se transmite al hombre a través de la picadura de la pulga de la rata, *Xenopsylla cheopis* o, por contacto con animales, inhalación de material contaminado o de persona a persona en la forma neumónica. Tiene una forma clínica adenopática o bubónica, de localización más frecuente en región inguinal, una septicémica y otra neumónica, siendo más rara la meningea. Sin tratamiento adecuado ocasiona un cuadro final de sepsis y CID, con una mortalidad altísima.

El tratamiento de elección es la estreptomina; en la forma meningea se emplea cloranfenicol. Alternativas son la doxiciclina, cotrimoxazol o gentamicina.

TEMA 12. INMUNODEFICIENCIAS E INFECCIONES.

El sistema inmunitario es el encargado de la defensa del organismo frente a la agresión de los distintos tipos de microorganismos. Las alteraciones cualitativas o cuantitativas, congénitas o adquiridas, favorecen las infecciones. Según el tipo de inmunodeficiencias, la infección será característicamente por un tipo u otro de microorganismo.

12.1. Déficit humoral-alteración de las inmunoglobulinas (alteración de los linfocitos B-células plasmáticas).

- Déficit de Ig A. Globalmente es la más frecuente de las inmunodeficiencias. En la mayoría de los sujetos es asintomática. El cuadro característico es la infección intestinal por *Giardia lamblia*.
- Producción deficiente de las diversas clases de inmunoglobulinas. Puede ser una alteración congénita (la más importante es la llamada inmunodeficiencia común variable) o adquirida (típicamente la secundaria a neoplasias hematológicas como el mieloma múltiple o la leucemia linfática crónica). Las infecciones características en estos pacientes son las causadas por bacterias encapsuladas, como en los pacientes esplenectomizados, ya que Ig y bazo constituyen dos fases del mismo sistema defensivo. Los pacientes esplenectomizados deben recibir las vacunas frente a neumococo, meningococo y *Haemophilus* (MIR 00-01, 96; MIR 98-99, 57; MIR 96-97, 8; MIR 96-97E, 114; MIR 94-95, 126). La infección por *Capnocytophaga canimorsus* (previamente conocido como bacilo DF-2), tras mordedura de perro, es también característica del esplenectomizado, así como el paludismo y la babesiosis, enfermedades más graves producidas por parásitos que invaden y deforman los eritrocitos (el bazo es el órgano en el que quedan “retenidos” esos eritrocitos deformados, con lo que su ausencia hace que esas células infectadas sigan circulando y agravando la enfermedad).

12.2. Déficit inmunológico celular - por alteración de los linfocitos T.

CONGÉNITOS.

- Síndrome de Di George. Es una asociación de defectos de estructuras derivadas del 3^{er} y 4^o arcos faríngeos, incluyendo las glándulas paratiroides (lo que justifica el hipoparatiroidismo de estos niños, con hipocalcemia y secundariamente tetania). La alteración de estructuras vasculares y faciales derivadas de esos arcos faríngeos explica las anomalías de los vasos supraaórticos y la facies peculiar de estos sujetos. El timo deriva también de esas estructuras embrionarias, es el órgano donde fisiológicamente maduran los linfocitos T, con lo que también se afectan.
- Ataxia-Telangiectasia. Es un síndrome congénito que asocia ataxia cerebelosa, telangiectasias oculocutáneas e hipoplasia del timo (por tanto, de linfocitos T).
- Déficit congénito idiopático de linfocitos T-CD4

ADQUIRIDOS.

La alteración adquirida más importante de los linfocitos T es su destrucción por el virus de la inmunodeficiencia humana. También se producen alteraciones de la inmunidad celular en neoplasias hematológicas como la enfermedad de Hodgkin (en este caso la infección típica es la producida por *Listeria monocytogenes*) y en tratamientos crónicos con corticoides.

Los microorganismos que producen infecciones en pacientes con alteración de los linfocitos T son los intracelulares: micobacterias, virus, hongos, parásitos (son los que conocemos como típicos del SIDA).

12.3. Déficit del sistema del complemento.

- Déficits en las vías iniciales del complemento (clásica o alternativa). Los agentes infecciosos son bacterias piógenas, sobre todo neumococo. Se produce un síndrome similar al lupus eritematoso sistémico.
- Déficits en la vía final común del llamado “complejo de ataque de membrana (C5-C8)”. En estos sujetos son características las infecciones recurrentes o crónicas por *Neisseria* (gonococo y principalmente meningococo – meningococemia crónica) (MIR 00-01E, 100).

12.4. Alteración de los sistemas de fagocitos.

- Síndrome de Job o hipergammaglobulinemia E: dermatitis eczematoide, abscesos cutáneos y neumonías por *S. aureus*, candidiasis mucocutánea y eosinofilia ligera.
- Síndrome de Chediak-Higashi. Es la asociación de albinismo, nistagmus, retraso mental y alteración en la función de los lisosomas, que produce infecciones de repetición por *S. aureus*.
- Enfermedad granulomatosa crónica. Se debe a una alteración de los neutrófilos, incapaces de sintetizar peróxido de hidrógeno (H₂O₂), lo que posibilita que en su interior proliferen bacterias catalasa positivas (típicamente el *S. aureus*), dando lugar a infecciones granulomatosas supurantes crónicas.

12.5. Neutropenia.

Es una entidad cada vez más frecuente, en relación con los tratamientos quimioterápicos intensivos. Las infecciones graves aparecen con recuentos de neutrófilos menores de 500/microl. Al no haber neutrófilos que acudan al lugar donde se está produciendo la infección, la reacción inflamatoria que se produce es escasa y, por tanto, los síntomas clínicos son mínimos o inexistentes, no siendo infrecuentes infecciones muy graves en las que la única manifestación es la fiebre. En el paciente con neutropenia profunda y fiebre las bacterias que típicamente producen infección (las que empíricamente hay que cubrir con la antibioterapia precozmente) son los bacilos gramnegativos, siendo especialmente relevante dentro de éstos la *Pseudomonas aeruginosa* (MIR 99-00E, 108) (ceftacídima, cefepima, imipenem, meropenem, piperacilina-tazobactam) (MIR 98-99, 111; MIR 96-97, 23). El proceso infeccioso intestinal más frecuente en pacientes neutropénicos es el absceso perirrectal (MIR 95-96, 148). Si se sospecha infección por cocos Gram positivos se debe añadir vancomicina al tratamiento (prin-

principalmente cuando se sospecha infección asociada a los catéteres de acceso venoso).

Si transcurridos 5-7 días desde el inicio del tratamiento anti-biótico empírico el paciente continúa febril y los hemocultivos han sido negativos, se debe asumir que el agente responsable del cuadro febril es un microorganismo diferente de los que se han tratado, siendo en este caso lo más frecuente la infección fúngica, sobre todo por *Aspergillus* (MIR 99-00F, 109; MIR 95-96, 158), por lo que se debe añadir tratamiento con anfotericina B. El tratamiento se debe mantener hasta que desaparece la fiebre o el paciente se recupera de la neutropenia. La presencia de lesiones sugestivas en un TC torácico o la detección del antígeno de *Aspergillus* (galactomanano) en sangre, son pruebas que pueden ayudar al diagnóstico de esta grave infección fúngica del paciente neutropénico.

En pacientes leucémicos es típica la candidiasis hepatoesplénica (MIR 99-00F, 120).

Tabla 12. Enfermedades asociadas a trastornos inmunitarios.

| TRASTORNO DEFENSIVO | ENF. ASOCIADAS | GÉRMESES HABITUALES |
|-----------------------------|--|---|
| Inmunodeficiencia humoral. | Congénita, mieloma múltiple, leucemia linfática crónica B. | Neumococo, <i>Haemophilus</i> , meningococo, <i>S. aureus</i> , (<i>Giardia</i> en déficit de IgA). |
| Inmunodeficiencia celular. | Congénita, sarcoidosis, enf. Hodgkin, SIDA. | <i>Listeria monocytogenes</i> , mycobacterias, herpesvirus, parásitos intracelulares, hongos. |
| Deficiencia de complemento. | Congénita, hepatopatías, LES. | C1 o C3: neumococo. C5-C8: <i>Neisseria</i> . |
| Neutropenia. | Hematológicas, postquimioterapia. | <i>Pseudomonas</i> y otros BGN, <i>S. aureus</i> , hongos. |
| Alteración de fagocitosis. | Síndrome de Job, S. Chediak-Higashi, enfermedad granulomatosa crónica. | <i>S. aureus</i> , gérmenes catalasa + (enf. granulomatosa crónica). |
| Esplenectomía. | | Neumococo. <i>Haemophilus</i> , <i>Neisserias</i> , bacilo DF-2, <i>plasmodium</i> , <i>Babesia</i> . |

12.6. Déficit combinado de varios sistemas inmunológicos.

Síndrome de Wiskott-Aldrich, asociación de eczema cutáneo, trombocitopenia e infecciones de repetición (MIR 05-06, 189).

12.7. Infecciones en el paciente con trasplante de médula ósea (TMO).

Según el tiempo transcurrido desde el TMO las infecciones son por determinados microorganismos:

- 0 a 4 semanas postrasplante. Se trata de pacientes hospitalizados con supresión profunda de la médula ósea, predominando las infecciones nosocomiales y del neutropénico: bacilos gramnegativos (incluida *P. aeruginosa*), *S. aureus* y hongos. Además es característica la reactivación por virus herpes simple.
- 2 a 6 meses postrasplante. En esta etapa es frecuente la infección por CMV como causa de fiebre. También se producen infecciones por otros microorganismos oportunistas como micobacterias, Nocardia, Listeria, *Cryptococcus*, *Toxoplasma* o *Pneumocystis jiroveci*.
- Más de 6 meses postrasplante. Se producen infecciones adquiridas en la comunidad, por ejemplo, por neumococo.

12.8. Infecciones en el paciente adicto a drogas por vía parenteral.

El germen causante más frecuente es el *Staphylococcus aureus*, en forma de bacteriemias, endocarditis, artritis, flebitis o celulitis fundamentalmente (MIR 00-01, 98; MIR 97-98, 167).

Entre otros microorganismos estarían:

- Estreptococos del grupo *viridans* y del grupo A y anaerobios de la flora orofaríngea, por contaminación de la droga con saliva.
- *Eikenella corrodens*: causa infección en adictos a drogas parenterales que se inyectan debajo de la piel comprimidos machacados y solubilizados de una anfetamina, metilfenidato. Se produce fiebre y múltiples abscesos subcutáneos.
- Bacilos gramnegativos, frecuentemente *Pseudomonas* (MIR 98-99, 98).
- *Candida*: ocasiona candidiasis localizada o diseminada, en relación con la mezcla de heroína marrón con zumo de limón, dando lugar a un cuadro caracterizado por foliculitis, endoftalmítis y afección de cartílagos costales.
- *Clostridium tetani*.
- Estafilococos coagulasa negativos.
- *Mycobacterium tuberculosis* (MIR 99-00, 134).
- Infecciones transmitidas por compartir jeringuillas e infecciones de transmisión sexual (hepatitis B y C, gonococia, sífilis, infección por VIH).

La conducta ante la aparición de fiebre en estos pacientes, si su origen no es claro, consiste en una actitud expectante si el paciente no está grave y tiene fiebre de menos de 12 horas de duración, ya que parte de las bacteriemias son autolimitadas y la fiebre puede deberse a pirógenos presentes en la droga. Si el paciente está grave o tiene fiebre más prolongada, tras la toma de hemocultivos debe comenzarse tratamiento empírico con cloxacilina y gentamicina parenterales (MIR 98-99F, 113).

TEMA 13. BRUCELLA, NOCARDIA, ACTINOMYCES.

13.1. Brucelosis o fiebre de Malta.

Producida por un bacilo gramnegativo cuyo huésped es un animal que puede transmitir la enfermedad al ser humano por contacto directo o a través de alimentos de ellos derivados (leche, quesos). *B. melitensis* (de las cabras y ovejas, la que más frecuentemente afecta al ser humano), *B. suis* (del cerdo), *B. abortus* (de la vaca) y *B. canis* (del perro).

En España es una enfermedad todavía relativamente frecuente, a pesar de los controles veterinarios. La clínica que produce es muy variable, tratándose normalmente de un cuadro febril prolongado (patrón de fiebre continua ondulante) (MIR 96-97, 18) acompañado de sudoración, astenia, cefalea, dolores articulares, hepatoesplenomegalia, adenopatías y otros síntomas diversos. Es una de las posibilidades que siempre hay que tener en cuenta en nuestro medio en el diagnóstico diferencial de la fiebre de origen desconocido.

Además produce infección crónica localizada en diferentes sistemas, siendo los más destacados los cuadros de osteomielitis (con predilección por la afectación de la columna lumbar), epididimorquitis, meningoencefalitis, hepatitis granulomatosa y endocarditis sobre válvula aórtica.

DIAGNÓSTICO.

Puede hacerse mediante hemocultivo en un 15 a 20% de los casos, en caldo de soja tríptica con 5-10% de CO₂ o en el medio de Ruíz-Castañeda, con crecimiento lento (4 semanas aproximadamente). También es útil el cultivo de médula ósea. Habitualmente se realiza mediante serología (Rosa de Bengala, aglutinación en tubo o test de Coombs) (MIR 99-00F, 111); títulos elevados de IgM indican exposición reciente, títulos elevados de IgG sugieren infección activa, mientras que títulos bajos de IgG se pueden ver en sujetos con exposición previa o infección tratada.

TRATAMIENTO.

Se debe realizar mediante la combinación de varios antibióticos, habiéndose demostrado superior la combinación de doxiciclina con aminoglucósidos (estreptomina o gentamicina) frente a la combinación de doxiciclina con rifampicina. Se requiere un tratamiento prolongado (semanas) y no son infrecuentes las recaídas.

En niños y mujeres embarazadas se debe administrar cotrimoxazol y rifampicina. En los pacientes con meningoencefalitis y endocarditis debe administrarse la asociación de doxiciclina, rifampicina y cotrimoxazol; añadiendo esteroides en los primeros.

PROFILAXIS.

La mejor profilaxis para evitar la enfermedad es la vacunación del ganado y la pasteurización de la leche y sus derivados.

13.2. Nocardiosis.

Nocardia es un bacilo grampositivo ramificado, relacionado estructural y taxonómicamente con las micobacterias. Es un actinomiceto aerobio que habita en el suelo y típicamente produce infección en sujetos con algún tipo de depresión de la inmunidad celular (VIH, corticoides, transplantados, oncológicos).

Clinicamente, la afectación característica es la pulmonar y la del sistema nervioso central:

- En el primer caso, en forma de neumonía necrosante de evolución subaguda y oscilante.
- En el caso del SNC, en forma de abscesos cerebrales, también de evolución insidiosa (la presentación conjunta de abscesos pulmonares y cerebrales es característica de la *Nocardia*).

El *diagnóstico* de presunción se realiza mediante la visualización de estas bacterias filamentosas que, en su forma más característica, son débilmente ácido-alcohol resistentes, se confirma mediante cultivo. El *tratamiento* de elección es el cotrimoxazol (tratamiento durante 6 a 12 meses, según las formas clínicas).

13.3. Actinomyces.

Producida por una bacteria grampositiva filamentosas, *Actinomyces israelii*, anaerobio que puede formar parte de la flora saprófita de la orofaringe.

La infección que produce se caracteriza por la formación de abscesos de evolución subaguda a nivel de la región cervicofacial, torácica (en forma de neumonía cavitada o empiema), abdominal (en ocasiones secundaria a apendicitis perforada) o pélvica (en mujeres portadoras de DIU). En cualquiera de las localizaciones es característica la tendencia a fistulizar hacia el exterior, drenando un material purulento en forma de “gránulos de azufre”.

El aislamiento de la bacteria filamentosas de los gránulos confirma el diagnóstico. El *tratamiento* de elección es la penicilina.

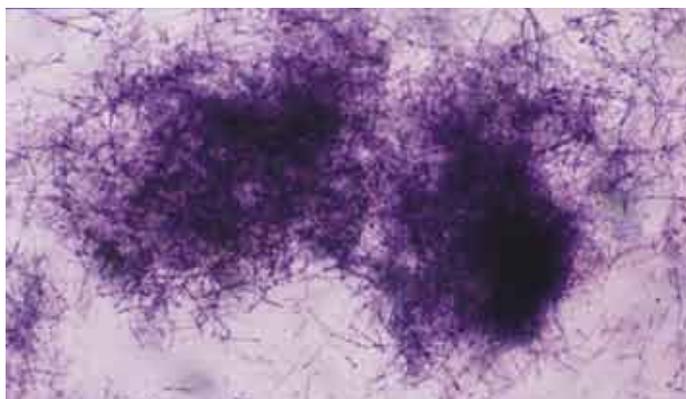


Figura 22. *Actinomyces israelii*. Se pueden apreciar las formas filamentosas grampositivas.



Figura 23. “Gránulos de azufre” por *Actinomyces*.

TEMA 14. ENFERMEDADES POR RICKETTSIAS.

14.1. Microbiología.

Son cocabacilos o pequeños bacilos gramnegativos, salvo *Coxiella*, que es grampositivo, parásitos intracelulares obligados que se tiñen con Giemsa o la tinción de Giménez.

La familia Rickettsiaceae incluye los géneros *Rickettsia*, *Coxiella*, *Ehrlichia* y *Bartonella*.

14.2. Fiebres manchadas.

- Fiebre manchada de las Montañas Rocosas, producida por *R. rickettsii* y transmitida por una garrapata.
- Fiebre botonosa mediterránea producida por *R. conorii* y también transmitida por una garrapata, que produce una lesión cutánea característica en el punto de inoculación: la mancha negra (MIR 99-00F, 110; MIR 98-99F, 149; MIR 94-95, 121).

Dentro del grupo del tifus hay tres enfermedades:

- Tifus endémico o murino, producido por *R. typhi* y transmitido por la pulga.
- Tifus epidémico, producido por *R. prowazekii* y transmitido por el piojo.
- Enfermedad de Brill-Zinsser, una reactivación tardía del tifus epidémico tras quedar acantonada la rickettsia durante largo tiempo en los ganglios linfáticos.

El cuadro clínico es muy similar en todas las enfermedades anteriores: fiebre, malestar general, mialgias generalizadas, cefalea intensa y lesiones cutáneas eritematosas que afectan a palmas y plantas (MIR 03-04, 125) (no habitual en los exantemas infecciosos, con algunas excepciones, como en este caso, la sífilis secundaria o la fiebre por mordedura de rata). Cuando el cuadro clínico es sugestivo, es necesario indagar sobre el antecedente epidemiológico de contacto, en el caso de la fiebre botonosa, buscar la mancha negra. Las Rickettsias tienen tropismo por el endotelio vascular, al cual pueden llegar a lesionar de modo importante. Esto es lo que justifica otras manifestaciones que se producen en caso de infecciones muy graves, como edemas generalizados, hemorragias severas, fracaso renal prerrenal por hipovolemia, edema pulmonar no cardiogénico por lesión del endotelio de los vasos pulmonares o encefalopatía por edema cerebral (tifus es una palabra derivada del sánscrito que significa “estupor”) ya que en este grupo es característica la clínica neurológica.

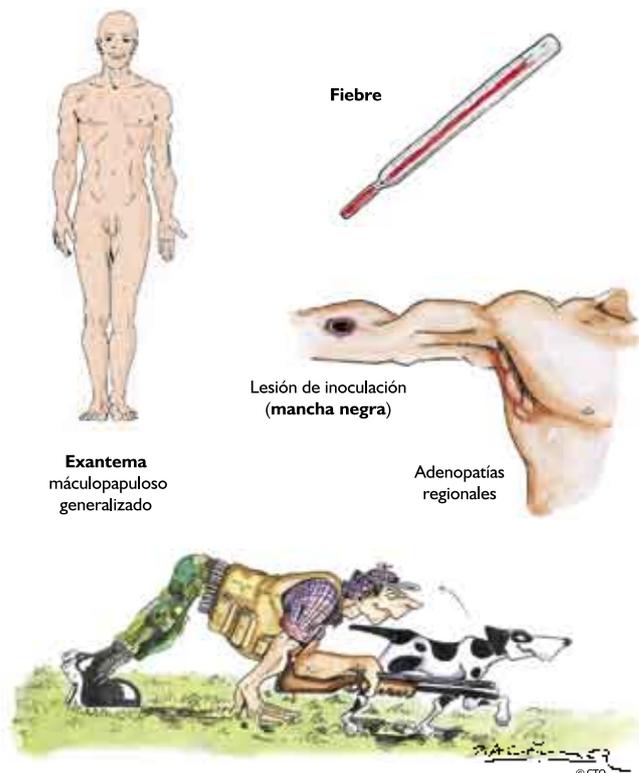


Figura 24. Manifestaciones clínicas de la fiebre botonosa.

El diagnóstico de estas enfermedades es serológico (inmunofluorescencia indirecta o aglutinación en látex). Antiguamente se empleaba la reacción de Weil-Felix (anticuerpos que reaccionan con cepas OX-19 y OX-2 de *Proteus*), positiva en ambas fiebres manchadas y en el tífus endémico y epidémico y negativa en la enfermedad de Brill-Zinsser y en la Fiebre Q. El tratamiento de elección es la doxiciclina (MIR 99-00F, 152), asociada a corticoides en las formas graves.

14.3. Fiebre Q.

Enfermedad producida por una *Rickettsia* que comparte pocas características con las anteriores. El agente causal se denomina *Coxiella burnetii*, que se transmite al ser humano por contacto directo con su huésped habitual (normalmente vacas, ovejas, cabras), sin existir vector intermedio. Clínicamente se pueden distinguir la fase aguda y la crónica. La primera se caracteriza por un cuadro de fiebre, astenia, cefalea, trombopenia, sin lesiones cutáneas y típicamente con afectación pulmonar (en forma de neumonía que radiológicamente presenta múltiples opacidades redondeadas) y hepática, con la formación de granulomas (hasta 1/3 de los casos se pueden complicar con hepatitis). La lesión característica de la fase crónica es la endocarditis (recordad que es una de las etiologías a tener en cuenta en las endocarditis con hemocultivos negativos).

El diagnóstico es serológico, con la peculiaridad de que la *Coxiella burnetii* tiene dos formas antigénicas, fase I y fase II, que varían según el estadio de la enfermedad; si el paciente presenta un cuadro clínico compatible con la fase aguda, el diagnóstico se confirma mediante la detección de anticuerpos contra antígenos de la fase II, mientras que en la crónica se detectan Ag de fase I (MIR 97-98F, 164).

El tratamiento de elección es la doxiciclina (MIR 95-96, 151).

14.4. Infecciones por Bartonella.

A diferencia de *Ehrlichia* y *Rickettsia* crece extracelularmente. *Bartonella quintana* causa la fiebre de las trincheras y *henselae*, la angiomatosis bacilar, peliosis hepática y "enfermedad por arañazo de gato". En las lesiones pueden observarse los gérmenes con la tinción argéntica de Warthin-Starry. La angiomatosis bacilar se trata con eritromicina, siendo alternativas tetraciclinas, quinolonas, cotrimoxazol o cloranfenicol.

14.5. Eriiquiosis Humanas.

- **Eriiquiosis Monocítica.** Producida por *E. chaffeensis*, transmitida por picadura de la garrapata. Ocasiona un cuadro clínico similar a las rickettsiosis, que en las formas graves presenta infiltrados pulmonares, afección neurológica e insuficiencia renal, alteración bioquímica hepática, trombopenia, neutropenia y linfopenia.
- **Eriiquiosis Granulocítica.** Producida por *E. ewingii* y *Anaplasma phagocytophila*, también transmitida por garrapatas. El cuadro clínico es pseudogripal, con citopenias hematológicas.

El diagnóstico de ambas es serológico, mediante PCR o visualización del germen en el citoplasma de los neutrófilos en sangre periférica o en macrófagos. El tratamiento se realiza con tetraciclinas.

TEMA 15. ENFERMEDADES POR VIRUS.

15.1. Características generales de los virus.

CONCEPTOS.

Virus: agente infeccioso de pequeño tamaño (20-300 nm) que contiene una sola clase de ácido nucleico (ADN o ARN) como genoma, así como una cápside y, de forma optativa, una cubierta.

- 1) **Cápside.** Cubierta proteica que envuelve el ácido nucleico. Las cápsides vacías pueden ser productos intermedios de la replicación de virus con simetría icosaédrica.

El conjunto de cápside y ácido nucleico se denomina "nucleocápside". Los capsómeros son unidades morfológicas vistas por microscopía electrónica en la superficie de las partículas virales con simetría icosaédrica; están constituidos por polipéptidos

agrupados, pero las unidades morfológicas (capsómeros) no necesariamente se corresponden con unidades estructurales químicamente definidas.

- 2) **Cubierta.** Membrana de naturaleza lipídica que poseen algunos tipos de virus. Se adquiere durante la maduración viral por evaginación a través de la membrana citoplásmica de la célula.

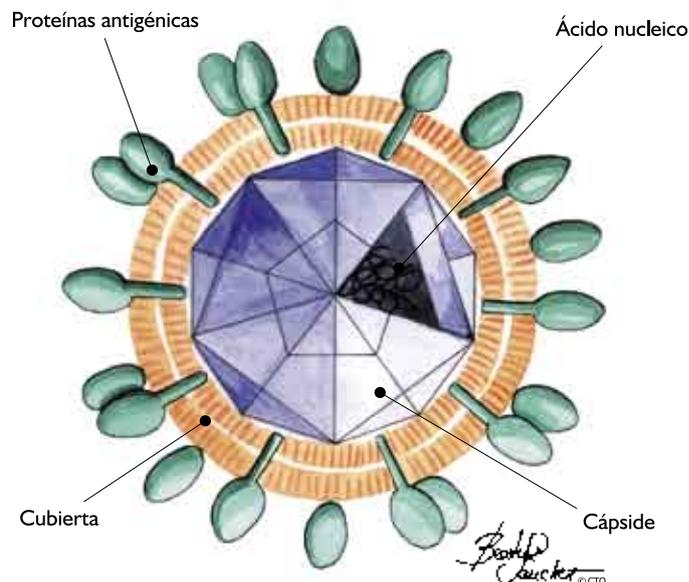


Figura 25. Estructura general de los virus.

La replicación o multiplicación viral ocurre solamente en células vivas; los virus son inertes en el medio extracelular.

ESTRUCTURA Y MORFOLOGÍA.

- 1) **Simetría cúbica.** Los virus conocidos que poseen esta simetría son icosaedros (20 caras triangulares), con una distribución de los capsómeros perfectamente conocida, como es el caso de los adenovirus.
- 2) **Simetría helicoidal.** Las proteínas de la cápside se disponen rodeando al ADN de forma periódica, a modo de hélice. La nucleocápside está incluida en una cubierta lipídica, por ejemplo, los orthomixovirus.
- 3) **Simetría compleja.** No manifiestan ninguna de las anteriores estructuras (por ejemplo, poxvirus).

COMPOSICIÓN.

- 1) **Proteínas.**
 - Las proteínas estructurales tienen varias misiones: permiten la transferencia del material genético viral de una célula a otra, determinan propiedades antigénicas, protegen el genoma viral de la inactivación por nucleasas, etc.
 - Determinados virus contienen enzimas que se encuentran en pequeña cantidad y son necesarias en la iniciación del ciclo de replicación viral: ARN-polimerasa para sintetizar ARN en virus con ARN en sentido negativo (orthomixovirus); transcriptasa inversa o ADN-polimerasa-ARN dependiente, que copia el ARN genómico en ADN (retrovirus).
- 2) **Ácido nucleico viral.** Los virus contienen un solo tipo de ácido nucleico (AN), ADN o ARN, que codifica la información genética necesaria para la replicación viral. La mayoría de los virus ADN tiene una molécula única de ADN lineal o circular (bicatenario, salvo *Parvoviridae*). En los virus ARN este puede ser de cadena única lineal (picornavirus) o fragmentado (orthomixovirus). El ARN aislado de un virus puede ser infectante, funcionando como ARNm en la célula infectada; en ese caso se denomina ARN en sentido positivo. En cambio, se considera ARN en sentido negativo si el ARN aislado por sí mismo no es infectante, sino que necesita una ARN-polimerasa que transcribe en la célula el ARN genómico viral a ARNm complementario.
- 3) **Lípidos virales.** El componente lipídico es adquirido durante la extrusión de la nucleocápside a través de la membrana en la célula huésped. Los virus con cubierta lipídica son sensibles al tratamiento con éter.

- 4) Hidratos de carbono. Las cubiertas virales pueden contener glucoproteínas que están codificadas por el virus; fijan la partícula viral a una célula blanco.

REPLICACIÓN VIRAL.

La multiplicación de los virus es intracelular, necesitan células vivas para replicarse. La célula huésped proporciona energía, sistemas enzimáticos, precursores de bajo peso molecular. El virus proporciona, mediante su ácido nucleico, la información genética que codifica todas las macromoléculas virales; dirige la actividad celular a la síntesis del virus, alterando en grado variable la actividad celular. Se distinguen las siguientes fases en el proceso replicativo:

- 1) Adhesión. Interacción con receptores específicos de la superficie de la célula susceptible; estos condicionan el tropismo celular.
- 2) Penetración o viropexis, mediante endocitosis mediada por receptor u otros mecanismos.
- 3) Liberación o desenvolvimiento, con separación del AN viral de los restantes componentes. En este momento la infectividad del virus desaparece y se transforma en una máquina replicativa.
- 4) Síntesis de componentes virales. Transcripción del ácido nucleico a ARNm capaz de expresar y duplicar el genoma viral. En general, los virus de mayor tamaño cuentan con mayor dotación enzimática y son más independientes de las funciones celulares que los virus pequeños (por ello son más susceptibles a los antivirales). La síntesis de proteínas virales ocurre en el citoplasma. El AN genómico viral se replica en el núcleo si es ADN o, en el caso del ARN, en el citoplasma (hay excepciones).
- 5) Morfogénesis y liberación. El genoma viral y los polipéptidos de la cápside sintetizados se ensamblan para formar los virus hijos. En los virus con simetría icosaédrica, proteínas de la cápside en exceso pueden originar cápsides vacías, fenómeno que no se presenta en los virus con simetría helicoidal que precisan el ARN para que se ensamble la cápside. Los virus no cubiertos se liberan generalmente por lisis de la célula infectada. Los virus con cubierta presentan un proceso de maduración que implica la inserción de glucoproteínas específicas en determinadas localizaciones de la membrana celular, posteriormente la nucleocápside se evagina a través de la membrana en estos sitios. En ocasiones la maduración viral ocurre de forma inadecuada y se origina acumulación de componentes virales que forman un cuerpo de inclusión. Como resultado de la replicación viral se produce un efecto deletéreo sobre la célula, aparece efecto citopático y la célula muere. Este fenómeno es útil para el diagnóstico virológico, pues permite la observación del efecto citopático en los tejidos infectados o en cultivos celulares inoculados con muestras del paciente.

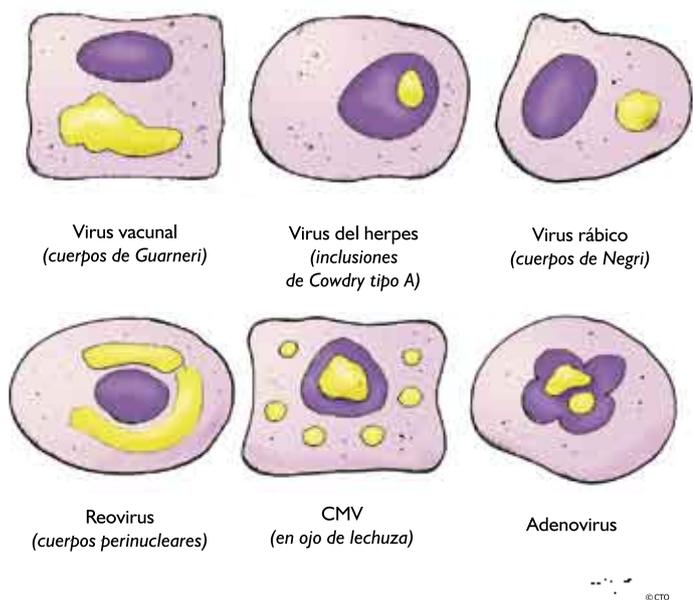


Figura 26. Cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos.

15.2. Virus ADN.

- I) Simetría icosaédrica.
 - a. No cubiertos:
 - Parvoviridae.
 - Papovaviridae.
 - Adenoviridae.
 - b. Cubiertos:
 - Herpesviridae.
- II) Simetría compleja.
 - Poxviridae.
 - Hepadnaviridae.

Parvoviridae. Los parvovirus son causantes del eritema infeccioso o quinta enfermedad exantemática (parvovirus B19), artritis, crisis aplásicas en pacientes con inmunodeficiencia o hemodiálisis crónica, muerte fetal y hepatitis en niños. No hay tratamiento específico, administrándose gammaglobulina en inmunodeprimidos y embarazadas.

Papovaviridae. Incluye papilomavirus y poliomavirus. Los papilomavirus humanos son causantes de verrugas, papilomas laríngeos, condilomas acuminados (tipos 6, 11), cáncer de cérvix y anal (tipos 16 y 18) y neoplasias nasales (tipo 57). Tratamiento con criocirugía, láser, interferón intralesional o podofilino tópico (no en embarazadas). Los *Poliomavirus (virus JC)* son causa de la leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Adenoviridae. Los adenovirus ocasionan infecciones respiratorias en niños y reclusas, fiebre adenofaríngeoconjuntival (tipos 3 y 7) (MIR 00-01, 257), diarrea aguda infantil (tipos 40 y 41), cistitis hemorrágica (tipos 11 y 21), queratoconjuntivitis epidémica e infecciones diseminadas en inmunodeprimidos. No hay tratamiento específico. Se ha empleado en ocasiones cidofovir, con resultado desigual.

HERPESVIRIDAE.

CARACTERIZACIÓN.

Son ADN virus de tamaño mediano (150-200 nm) de doble cadena, con una nucleocápside de simetría cúbica con 162 capsómeros. Poseen una cubierta lipídica que los hace sensibles al éter. La replicación es nuclear y la cápside se adquiere por evaginación a través de la lámina interna de la membrana nuclear.

PODER PATÓGENO.

1) Género *Simplexvirus*. Virus herpes simple (VHS). VHS-1 y VHS-2 son capaces de provocar infecciones genitales y bucofaciales que clínicamente son indistinguibles. VHS-1, más frecuente bucofacial y el VHS-2 más frecuente genital; la infección genital por VHS-2 recidiva 10 veces más que la causada por VHS-1, lo contrario sucede con el herpes bucofacial. El virus penetra por mucosas o rozaduras cutáneas, posteriormente se traslada intraaxonalmente hasta los cuerpos de las neuronas ganglionares y vuelve a existir una emigración centrifuga de viriones infecciosos a lo largo de los nervios sensitivos periféricos (apareciendo lesiones lejos del brote inicial). Una vez resuelta la primoinfección, diversos estímulos como la luz UV, la inmunodepresión o los traumatismos cutáneos son capaces de reactivar el virus.

La primoinfección por VHS-1 se manifiesta con mayor frecuencia por gingivostomatitis y faringitis, mientras que la manifestación más frecuente de la reactivación de la infección por VHS-1 es el herpes facial recidivante.

La primoinfección por VHS-2 presenta lesiones bilaterales en genitales externos, afectación cervical y uretral y mal estado general, ausente en las reactivaciones; VHS-2 es la causa más frecuente de úlceras genitales en nuestro medio (seguido por la sífilis y el chancro blando). Las infecciones ulcerosas persistentes son una de las infecciones oportunistas más frecuentes en los sujetos infectados por VIH; existe más frecuencia de infecciones diseminadas por herpes en inmunodeficiencias celulares (Hodgkin) y dermatitis atópica.

La infección por VHS es el factor precipitante del 75% de los casos de eritema multiforme. También produce el panadizo herpético, queratitis (con la típica lesión dendrítica) y encefalitis (es la causa más frecuente de encefalitis viral aguda esporádica, afectando sobre todo al lóbulo temporal). El 70% de los casos de infección neonatal por VHS se deben al tipo 2, por transmisión en el canal del parto (en caso de infección materna activa por VHS hay que realizar cesárea).

2) Género *Varicellovirus*. El hombre es el único reservorio. El virus varicela-zoster (VZ) está implicado en la varicela (afecta sobre todo a niños de 5-9 años; la complicación más frecuente es la sobreinfección de las vesículas, seguida de ataxia cerebelosa aguda y neumonía varicelosa, que afecta hasta a un 20% de los adultos con varicela) (MIR 94-95, 124). El herpes zoster es una enfermedad esporádica debida a reactivación del virus latente situado en los ganglios de las raíces posteriores que provoca neuralgia postherpética en 50% de los enfermos mayores de 50 años.

3) Género *Citomegalovirus*. Contiene al citomegalovirus humano (CMV). Es el agente que causa con más frecuencia infección congénita (1% de los recién nacidos están infectados, con mayor frecuencia si la madre sufre la primoinfección en el embarazo). En un huésped inmunocompetente se manifiesta más frecuentemente como un síndrome mononucleósico con anticuerpos heterófilos negativos (MIR 97-98, 185); después de la infección persiste indefinidamente en los tejidos del huésped (MIR 03-04, 55). El CMV es el patógeno viral que más a menudo complica el trasplante de órganos, sobre todo entre 2-6 meses después (MIR 03-04, 83; MIR 94-95, 108); también es un patógeno importante en el sujeto infectado por VIH, produciendo retinitis, esofagitis y colitis.

Otros herpesvirus humanos.

El tipo 6 causa el exantema súbito infantil e infecciones en inmunodeprimidos; el tipo 8, el sarcoma de Kaposi y linfomas de serosas.

4) Género lymphocryptovirus. A este género pertenece el virus de Epstein-Barr.

Constituye el agente etiológico de la mononucleosis infecciosa con anticuerpos heterófilos positivos, pero además se ha implicado en la etiología de diversos tumores (carcinoma nasofaríngeo, típico de la provincia china de Cantón y linfoma tipo Burkitt) y de enfermedades asociadas a la infección VIH (leucoplasia oral vellosa, neumonitis intersticial linfoide y linfoma cerebral primario).

La mononucleosis infecciosa por VEB, también denominada "enfermedad del beso" (por ser ésta una vía frecuente de transmisión), afecta típicamente a sujetos entre 15 y 25 años y se trata de una infección de los linfocitos B. El período de incubación es de 30-45 días, comienza con síntomas gripales que duran 7-14 días, seguido del cuadro florido durante 2 a 4 semanas y caracterizado por fiebre alta, astenia y anorexia severas, dolor faríngeo intenso, mialgias, cefalea, adenopatías de predominio cervical, hepatoesplenomegalia y rash cutáneo maculopapular (esto es especialmente frecuente en los pacientes que son tratados con ampicilina al suponer erróneamente que el cuadro de faringitis es de etiología bacteriana) (MIR 97-98F, 199).

En el estudio hematológico es característica la linfocitosis absoluta (10000-20000 leucocitos con más de 4500 linfocitos por mm³) o relativa (más del 50% de linfocitos). Entre el 10 y el 20% de los linfocitos presentan formas atípicas (MIR 03-04, 112; MIR 97-98, 161) (son linfocitos T activados) (MIR 98-99, 122), aunque esto no es patognomónico de la infección por VEB.

La mononucleosis infecciosa se puede complicar con diversos cuadros: anemia hemolítica o trombopenia de etiología autoinmune, rotura esplénica (ocurre en menos del 0.5% de los casos), síndrome de Guillain-Barré, miopericarditis o fracaso hepático grave. En los pacientes con síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X (síndrome de Duncan) la infección por Epstein-Barr ocasiona procesos linfoproliferativos (linfomas, aplasias...) con elevada mortalidad.

El tratamiento de la mononucleosis infecciosa es sintomático (salicilatos o paracetamol) y el propio de las complicaciones.

En la infección producida por VEB hay que hacer el diagnóstico diferencial con los agentes etiológicos del llamado "síndrome mononucleósico con anticuerpos heterófilos negativos" (MIR 00-01F, 201):

- Dentro de este grupo, el más frecuente es el causado por el CMV, que cursa con esplenomegalia menos prominente y con menos frecuencia presenta faringitis y adenopatías (MIR 98-99F, 122). El diagnóstico se realiza mediante serología o cultivando el virus en saliva u orina. El tratamiento es sintomático, pudiéndose emplear ganciclovir o foscarnet en inmunodeprimidos.
- El *Toxoplasma gondii* también produce síndrome mononucleósico, con adenopatías cervicales únicamente posteriores y sin

faringitis. El hallazgo más común en la toxoplasmosis aguda adquirida es la aparición de una adenopatía. El diagnóstico es principalmente serológico y el tratamiento no es necesario en la mayoría de los casos.

- Las hepatitis virales se acompañan ocasionalmente de linfocitos atípicos, pero es característica una elevación de transaminasas desproporcionada respecto de los niveles de fosfatasa alcalina, mientras que en la infección por VEB o CMV ocurre lo contrario.
- La rubéola se asocia a adenopatías retroauriculares y suboccipitales, un exantema característico y un curso más corto que la mononucleosis infecciosa clásica.
- Las leucemias y linfomas también deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial.
- Por último, la primoinfección por VIH puede remedar un síndrome mononucleósico, teniendo su diagnóstico importantes implicaciones pronósticas (ver capítulo de infección por VIH).

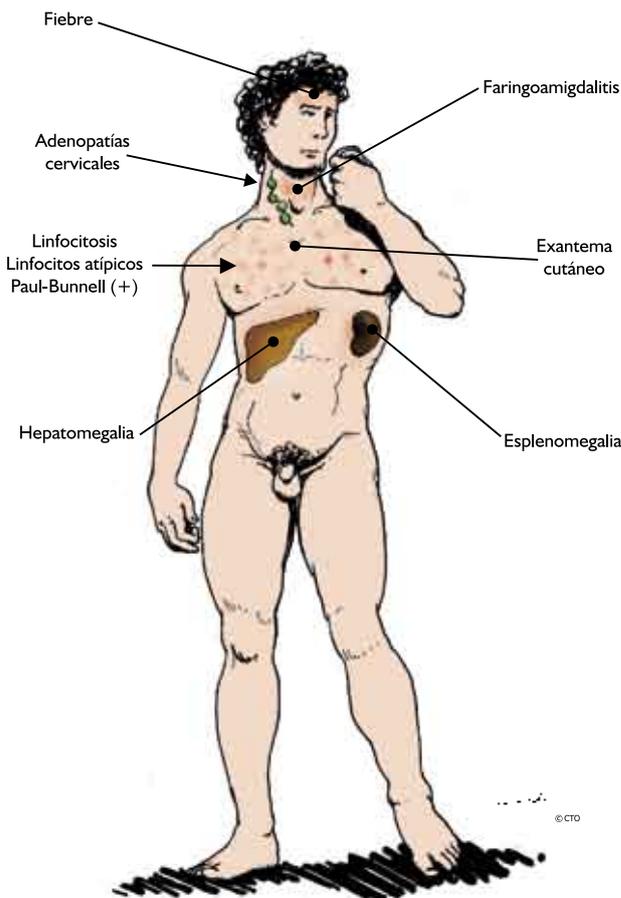


Figura 27. Clínica del síndrome mononucleósico.

DIAGNÓSTICO.

- Virus herpes simple. La detección directa se puede realizar por la demostración de células multinucleadas gigantes en las células epiteliales del raspado de una lesión (Giemsa o preparación de Tzanck; tiene baja sensibilidad, no diferencia VHS de VVZ), detección de antígenos por IFD o microscopía electrónica. Más útil es el aislamiento en cultivos celulares, demostrando efecto citopático. La sensibilidad del aislamiento es mayor en las lesiones vesiculosas que en las ulcerosas y mayor en la primoinfección y en los inmunodeprimidos. La serología sólo tiene valor en la primoinfección (seroconversión) y en la infección neonatal, cuando existe una elevación de IgM específica; los anticuerpos no suelen aumentar en las reactivaciones.
- Virus varicela-zoster. Diagnóstico clínico. La confirmación microbiológica se puede realizar mediante citodiagnóstico de Tzanck (MIR 97-98, 29), IFD, aislamiento en líneas celulares adecuadas o demostrando seroconversión.
- Citomegalovirus. El diagnóstico etiológico requiere seroconversión o aislamiento del virus en cultivo de fibroblastos humanos (para obtener resultados en 24 horas se emplea la técnica del "shell vial assay", que consiste en cultivo 24 horas + centrifu-

gación + detección de Ag del CMV). El aislamiento de CMV en saliva y orina por sí sólo no demuestra infección aguda, pues el virus se sigue excretando después de la enfermedad; la identificación de la viremia (antigenemia pp65) es más útil.

- Virus de Epstein-Barr. Son datos sugerentes los Ac heterófilos (contra eritrocitos de carnero) (MIR 97-98, 162), presentes en el 50% de los niños y el 90% de los adultos. Se pueden titular con la prueba de los monospot. Además, el 75% tienen linfocitosis atípica. La serología permite confirmar la etiología del cuadro, que puede estar producido, con menor frecuencia, por otros virus: la presencia de IgM anti-ACV (Ag de la cápside viral) y la seroconversión al ANEB (Ag nuclear), que se produce más tardíamente, a las tres-seis semanas, son diagnósticas de primoinfección por VEB. Las IgG anti-ACV persisten de por vida. La presencia de Ac anti-APD (Ag precoz complejo) es útil para predecir el riesgo de carcinoma nasofaríngeo en poblaciones de alto riesgo. No es útil aislar el virus, puesto que se elimina por la faringe hasta 18 meses después de la primoinfección.

TRATAMIENTO.

Aciclovir, valaciclovir o famciclovir en VHS y VZV, ganciclovir (y como alternativa foscarnet) para el CMV.

Poxviridae. Causantes de viruela y *Molluscum contagiosum*.

Hepadnaviridae. Virus B de la hepatitis. Ver sección de aparato digestivo.

15.3. Virus ARN.

- 1) Virus ARN con simetría icosaédrica.
 - a. Con cubierta.
 - *Togaviridae*.
 - b. Sin cubierta.
 - *Picornaviridae*.
 - *Reoviridae*.
 - *Caliciviridae*.
- 2) Virus ARN con simetría helicoidal (todos son cubiertos).
 - *Bunyaviridae*.
 - *Orthomyxoviridae*.
 - *Paramyxoviridae*.
 - *Rhabdoviridae*.
 - *Filoviridae*.
- 3) Simetría desconocida o compleja (todos son cubiertos).
 - *Flaviviridae*.
 - *Arenaviridae*.
 - *Coronaviridae*.
 - *Retroviridae*.

Togaviridae. El género principal es el rubivirus, en el que se incluye el virus de la rubéola. No hay tratamiento específico.

Picornaviridae.

- Género Rhinovirus. Causante del resfriado común.
- Género Enterovirus. Son un grupo de virus pertenecientes a la familia de los picornavirus, formada por 67 serotipos: 3 serotipos de poliovirus, 23 serotipos de coxsackievirus A, 6 serotipos de coxsackievirus B, 31 serotipos de echovirus y los enterovirus 68 al 71.

Los poliovirus serotipos I, II y III producen infección asintomática en el 95% de los casos, en otros sujetos producen un cuadro de meningitis “aséptica” similar a otros enterovirus, que en ocasiones puede acompañarse de afectación de las motoneuronas y cursan con parálisis flácida asimétrica de predominio distal en miembros inferiores, sin alteraciones de la sensibilidad. En 2/3 de los casos quedan secuelas neurológicas.

Los otros enterovirus producen diversos cuadros clínicos: síndromes febriles inespecíficos, meningitis aséptica (producen más del 90% de las meningitis virales en niños y adultos), miocarditis y pericarditis (principalmente en jóvenes, por el coxsackievirus B). También producen la pleurodinia o “enfermedad de Bornholm”, principalmente por coxsackievirus B, que cursa con fiebre y mialgias de la pared torácica y abdominal alta. La herpangina está producida principalmente por

el coxsackievirus A y se caracteriza por fiebre, dolor faríngeo, disfagia y lesiones papulovesiculosas sobre base eritematosa en el paladar blando, pilares anteriores y úvula. Por último, la enfermedad mano-pie-boca también debida principalmente al coxsackievirus A, cursa con fiebre, anorexia, vesículas en la mucosa bucal y lingual, en el dorso de las manos, así como rash cutáneo en los pies. La mayoría de las enfermedades por enterovirus se resuelven espontáneamente y únicamente precisan tratamiento de soporte.

Reoviridae. El género principal es Rotavirus, causa frecuente de diarrea infantil. Se diagnostica por visualización al microscopio electrónico o detección de Ag o ácidos nucleicos. Tratamiento inespecífico.

Caliciviridae. Pertenecen a este grupo el virus de Norwalk, causante de gastroenteritis y el virus E de la hepatitis. No hay tratamiento específico.

Bunyaviridae. En este grupo se encuentran los bunyavirus, transmitidos por mosquitos y causantes de encefalitis y los hantavirus, que se alojan en roedores y ocasionan fiebres hemorrágicas con afección pulmonar o renal. Estos últimos se tratan con ribavirina.

ORTHOMYXOVIRIDAE.

La familia *Orthomyxoviridae* incluye como género único los influenza virus o virus influenza A, B y C. La denominación de los virus gripales como tipos A, B y C se basa en las características antigénicas de los Ag nucleoproteínicos y de la matriz. Los virus de la gripe A causan los brotes más graves y extensos, y se subdividen según dos Ag de superficie: hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N), las variaciones mayores en estos Ag del virus A son las responsables de las pandemias (MIR 99-00, 228). La hemaglutinina es el sitio utilizado por el virus para fijarse a los receptores celulares y es la principal responsable de su infecciosidad (MIR 01-02, 234), mientras que la neuraminidasa desintegra la unión de la hemaglutinina al receptor e interviene en la liberación del virus de las células infectadas. Los Ac anti H son los principales determinantes de la inmunidad. Desde 1.977 han circulado simultáneamente los virus A/H1N1 y A/H3N2.

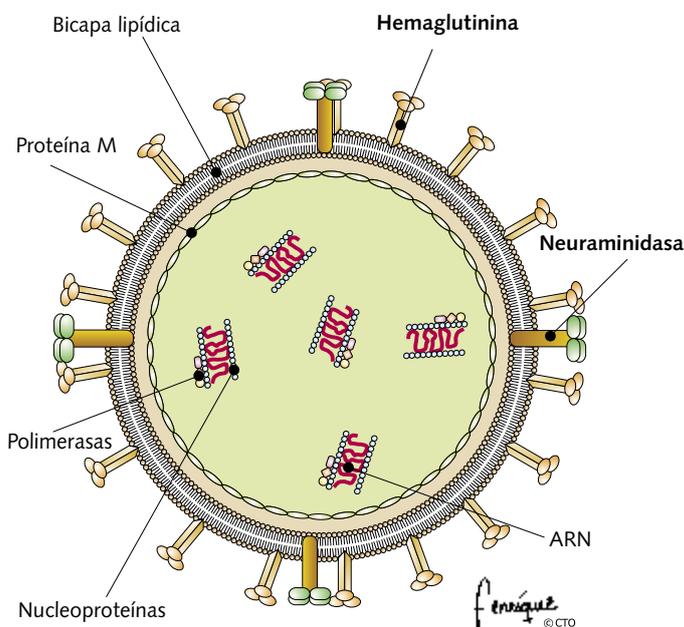


Figura 28. Estructura y morfología del virus de la gripe.

El virus de la gripe presenta como principal reservorio a las aves (silvestres y domésticas). Los virus que infectan a las aves (cepas aviarias) no suelen infectar al ser humano porque presentan afinidad por un receptor que no se encuentra en las células del epitelio respiratorio del ser humano. En ocasiones se producen mutaciones en las cepas aviarias, o recombinaciones con virus humanos, que presentan mayor afinidad por el receptor de las células humanas. Estas nuevas cepas que infectan al ser humano (y para las cuales

carece de inmunidad previa) son las responsables de las pandemias de gripe que de manera periódica afectan a la humanidad.

Recientemente se ha descrito en Asia Oriental (y posteriormente en países como Turquía) la infección en humanos por una cepa aviar capaz de producir una infección agresiva diseminada, cuyos determinantes antigénicos son H5N1.

La *clínica* de la infección por el virus de la Gripe común se caracteriza por un comienzo brusco, con fiebre, irritación faríngea, tos, escalofríos, mialgias generalizadas, cefalea y astenia intensa. El cuadro suele prolongarse durante menos de una semana. El diagnóstico fundamentalmente es clínico y el tratamiento sintomático (paracetamol o salicilatos).

Para el tratamiento etiológico de la infección por virus de la Gripe existen dos tipos de fármacos: los que bloquean el canal M2 de la membrana del virus (amantadina y rimantadina) y los inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir por vía oral y zanamivir por vía inhalada). Amantadina y rimantadina sólo son activos frente al virus de la gripe de tipo A, presentan frecuentes efectos secundarios (principalmente alteraciones neurológicas) y el virus desarrolla rápidamente resistencia a los mismos en su presencia. Actualmente se considera como tratamiento de elección a los inhibidores de la neuraminidasa: son activos frente al virus de tipo A y B, es menos frecuente el desarrollo de resistencias y presentan escasos efectos secundarios. Es importante señalar que para que sean eficaces se deben administrar en las primeras 48 horas desde el inicio del cuadro clínico de síndrome gripal. En adultos sanos han demostrado disminuir la duración del cuadro clínico en una media de 1,5 días. También disminuyen la posibilidad de progresión a neumonía de la infección de vías respiratorias superiores. En comunidades cerradas (por ejemplo residencias de ancianos o plantas de hospitalización de pacientes inmunodeprimidos) se han empleado de manera exitosa como profilaxis de la infección ante la exposición a un sujeto enfermo de gripe.

La *complicación* más frecuente de la gripe es la neumonía: por infección por el propio virus influenza o por sobreinfección bacteriana o por infección mixta. La neumonía por el virus influenza tiene predilección por pacientes cardiopatas, radiológicamente se observa un infiltrado intersticial bilateral, la evolución es progresiva y con elevada mortalidad. La sobreinfección bacteriana afecta a ancianos y pacientes con patología pulmonar previa, los agentes causales típicos son neumococo, *Haemophilus* y *S. aureus*. Otra complicación de la gripe es el síndrome de Reye; se trata de una encefalopatía hepática que afecta a niños con infección por influenza tipo B en tratamiento con aspirina. Otras complicaciones son rhabdomiolisis (MIR 95-96, 162), miopericarditis y trastornos neurológicos. La *profilaxis* de la infección gripal se realiza mediante la vacunación en otoño de los sujetos especialmente susceptibles: enfermos crónicos (cardiopatas, broncopatas, nefrópatas), mayores de 65 años, infección VIH y determinados grupos sociales (sanitarios, policías, bomberos...). La vacuna se prepara según las modificaciones antigénicas previstas para ese invierno, con virus inactivados enteros o fraccionados, estando contraindicada en alergias al huevo.

Paramyxoviridae. Incluye los gémenes paramyxovirus (virus de parainfluenza y parotiditis), morbillivirus (sarampión) y pneumovirus (virus respiratorio sincitial), cuyo tratamiento se puede realizar con ribavirina (en aerosol o por vía intravenosa) (MIR 99-00, 5; MIR 97-98F, 200).

Rhabdoviridae. El género principal es el *Lyssavirus*, con el virus de la rabia. Ver infecciones del sistema nervioso

Filoviridae. Comprende los virus de Marburg y Ebola, de transmisión por contactos personales o parenteral, causantes de fiebres hemorrágicas sin tratamiento específico.

Flaviviridae. Comprende flavivirus transmitidos por artrópodos (mosquito *Aedes aegypti* en la fiebre amarilla), causantes de fiebres hemorrágicas (dengue, fiebre amarilla) (MIR 03-04, 124) y encefalitis. Hay vacuna para la fiebre amarilla, pero no tratamiento específico.

DENGUE (MIR 05-06, 129).

El dengue es una infección frecuente en algunos países del Centro y Sur de América, África y Lejano Oriente. Es transmitida por

mosquito *Aedes*, que pica durante todo el horario diurno y que se encuentra en las ciudades (no es necesario desplazarse a zonas rurales para infectarse por este virus). La infección presenta un periodo de incubación corto (menor de 10-15 días). En ocasiones la única manifestación clínica es la fiebre. En otras se acompaña de astenia, mialgias y artralgias ("fiebre quebrantahuesos"). Este cuadro clínico se puede confundir con una infección gripal. Puede aparecer un exantema cutáneo característico, que afecta al tronco y las extremidades, consistente en eritema generalizado con pequeñas zonas redondeadas de piel respetada ("islas de blanco sobre un mar de rojo"). El paciente es frecuente que presente edemas en tronco y extremidades ("sensación de hinchazón"). La infección por el virus del dengue produce fragilidad vascular que se puede poner de manifiesto por la aparición de líneas equimóticas en la piel cuando se aumenta la presión sobre ella ("signo del torniquete positivo"). En la analítica es frecuente la presencia de alteración de enzimas hepáticas y sobre todo de disminución del número de plaquetas. La infección se puede confirmar por la presencia de IgM específica frente al virus o detectando un aumento del título de IgG. No existe un tratamiento específico, sólo sintomático. La medida profiláctica más importante es evitar la picadura del mosquito que transmite la infección. El virus del dengue presenta tropismo por el endotelio vascular, por lo que pueden producirse formas agresivas de infección que cursan con hemorragia en diferentes localizaciones, principalmente la piel (dengue hemorrágico). Las formas hemorrágicas son más frecuentes cuando se producen reinfecciones que en la primoinfección, por lo que estas formas graves son más prevalentes en los oriundos de los países en los que se produce la infección que en los viajeros que las adquieren en esos lugares.

Arenaviridae. Incluye los virus de la coriomeningitis linfocitaria y fiebre hemorrágica de Lassa, que infectan roedores. El virus de Lassa se trata con ribavirina.

Coronaviridae. Son causantes de infecciones de vías respiratorias superiores y diarrea. Recientemente se han implicado en la etiología del Síndrome Respiratorio Agudo Grave (SARS). Sin tratamiento específico.

Retroviridae. Incluye la subfamilia oncoviridae con los virus HTLV-1, causante de la leucemia de células T del adulto y de la paraparesia espática tropical y HTLV-II, causante de tricoleucemia T. No existe tratamiento específico.

La otra subfamilia es *Lentiviridae*, con los VIH 1 y 2. Ver capítulo de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Recientemente se han descrito nuevos virus que producen infección de vías respiratorias altas (y en ocasiones bajas) denominados Metapneumovirus. Para el diagnóstico son necesarias las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa, puesto que no se detectan en los medios de cultivo celulares para virus respiratorios.

TEMA 16. INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA.

16.1. Microbiología

El VIH es un virus ARN, de la familia de los retrovirus. En 1.981 se comunicaron los primeros casos de neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (previamente denominado *carinii*) y de sarcoma de Kaposi en homosexuales de Nueva York y Los Angeles, siendo definitivamente en 1.984 cuando se demostró que el VIH era el agente etiológico responsable del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

Estructura viral. El virión del VIH contiene en su interior la cadena de ARN, junto con las enzimas transcriptasa inversa e integrasa, que le permiten el paso de ARN a ADN en el citoplasma de la célula infectada y la posterior integración de este material genético en el ADN del núcleo de dicha célula (MIR 03-04, 52). Alrededor del ARN se encuentra una estructura proteica denominada core donde se sitúa la proteína p24. Más externamente se sitúa la membrana interna (sintetizada junto a p24 por el gen *gag*) (MIR 00-01, 245) con la proteína p18 y, por último, la membrana externa, donde se sitúan las proteínas de superficie del virus, gp41 y gp120, que son las que facilitan la infección de nuevas células (sintetizadas por el gen *env*).

El VIH-1, más frecuente que el VIH-2, se subdivide en dos grupos: M (mayoritario) y O (del inglés "outliner", lejano, que se da en el oeste de África). Hay diez subtipos en el grupo M (de A a J), siendo el A el más frecuente en el mundo y el B el más frecuente en Europa y América. El grupo O, identificado en África, tiene 5 subtipos (de A a E) (MIR 05-06, 226).

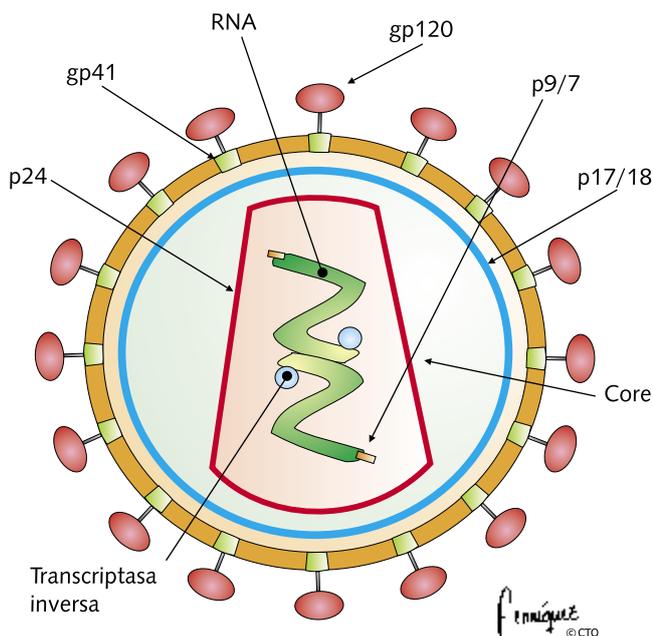


Figura 29. Componentes virales del VIH.

16.2. Transmisión del VIH.

Existen sólo tres mecanismos de transmisión del VIH:

- 1) Vía sexual. A nivel mundial la vía más frecuente de transmisión es la vía heterosexual. Es más frecuente la transmisión del hombre a la mujer (MIR 01-02, 194).
- 2) Vía sangre y sus derivados. En España la vía de transmisión entre aquellos que desarrollaron SIDA fue el compartir jeringuillas entre drogadictos, aunque la vía sexual heterosexual cada vez cobra mayor importancia.
- 3) Transmisión vertical. La infección se puede transmitir durante el embarazo (siendo más probable en el tercer trimestre), en el momento del parto y mediante la lactancia materna (contraindicada en los países desarrollados). La infección neonatal se produce en el 20-30% de los casos en ausencia de tratamiento antirretroviral. Sin embargo, el tratamiento de la embarazada con triple terapia durante la gestación y con AZT durante el parto, la realización de cesárea si la carga viral en el momento del parto es superior a 1.000 copias por ml y el tratamiento del recién nacido con AZT en las primeras semanas, han conseguido en los últimos años que la transmisión materno-fetal sea inferior al 1%. Se ha demostrado que el efavirenz es teratógeno, y por tanto, no debe ser incluido en las pautas de tratamiento combinado de la embarazada. Hay que recordar que siempre que se pueda se debe incluir AZT en el tratamiento durante el embarazo.

16.3. Células diana del VIH.

Una vez producida la infección por las vías previamente citadas tiene lugar la invasión de las llamadas "células diana del VIH", que son aquellas que tienen en su superficie estructuras proteicas a las que se une la proteína gp120 de la membrana externa del virus. Esta unión es la que permite que el virus penetre dentro de las células. Hay dos tipos de células que tienen esas proteínas en su superficie y que por tanto se infectan por el VIH. Son los linfocitos T "helper" o de ayuda (o linfocitos T-CD4) y las células del sistema monocítico-macrófagico (monocitos, macrófagos y células de ellas derivados como células de Kupffer del hígado o las de la microglía del SNC).

Las estructuras proteicas que se encuentran en la superficie de estas células y que son imprescindibles para que el VIH penetre en ellas se denominan receptor y correceptor. El receptor es común a

linfocitos T y monocitos-macrófagos y es la proteína CD-4, pero el correceptor es diferente, en el caso de los linfocitos T helper es la proteína CXCR4 y en los monocitos-macrófagos, la proteína CCR5.

16.4. Diagnóstico de la infección por VIH.

El cultivo del virus requiere unas medidas de seguridad que lo hacen inviable como técnica de diagnóstico rutinario. Habitualmente el diagnóstico de la infección se establece mediante la detección de anticuerpos frente al VIH. Se emplean la técnica de ELISA y Western Blot. La primera detecta anticuerpos frente a múltiples antígenos del VIH, por tanto, es una técnica muy sensible (sensibilidad mayor al 99,5%), pero poco específica (MIR 96-97, 11), por ello es la que se emplea inicialmente para el diagnóstico y como screening. En el caso de que el ELISA sea positivo, el resultado se debe confirmar con una prueba más específica (MIR 00-01F, 257), el Western-Blot, que detecta anticuerpos exclusivamente frente a tres proteínas del VIH (gp 41, gp120 y p24), apareciendo en forma de bandas con el peso molecular correspondiente a los productos génicos del VIH. La posibilidad de un falso positivo es mucho menor que con la técnica de ELISA.

Cuando un individuo se infecta, tarda de 4 a 8 semanas en producir anticuerpos frente al VIH, es el denominado "período ventana", de modo que las técnicas descritas previamente no son útiles en este momento para diagnosticar la infección. Tampoco sirven para el diagnóstico de la infección del recién nacido (ya que la IgG ha podido pasar la barrera placentaria sin que lo haya hecho el virus). En estos casos hay que emplear técnicas alternativas como son las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la detección de antígenos del virus (normalmente la proteína p24) (MIR 99-00, 141). Además, las técnicas de PCR facilitan un resultado cuantitativo: el número de copias de ARN del VIH por mililitro de plasma o suero. Es el parámetro que mejor predice la evolución de la enfermedad (sin tratamiento antirretroviral) hacia la fase de SIDA (MIR 00-01F, 94).

Entre las técnicas moleculares para la detección de carga viral están NASBA, RT-PCR (transcriptasa inversa-PCR), que puede detectar 40 copias/ml y es positiva en más del 98% de los pacientes y bADN (ADN "branched o ramificado"), que detecta 500 copias/ml y es positiva en más del 90% de los casos. Hay técnicas ultrasensibles con umbral de detección en 20-25 copias/ml.

16.5. Historia natural de la infección VIH.

Cuando un sujeto se infecta por el VIH se produce un descenso inicial del número de linfocitos CD4 que coincide con la clínica de la primoinfección (entre dos y cuatro semanas después de la infección), después se produce una recuperación parcial, que desciende lentamente durante la fase asintomática (duración mediana de 10 años) y de modo más rápido en la fase final, con una situación de inmunodeficiencia marcada por debajo de 500 linfocitos T-CD4/microlitro y graves enfermedades oportunistas por debajo de 200/microlitro. Además del descenso de linfocitos T-CD4 se producen otras alteraciones inmunológicas:

- Aumento de los niveles de inmunoglobulinas en suero.
- Disminución de la respuesta proliferativa de los linfocitos frente a la estimulación con mitógenos.
- Descenso del cociente linfocitario T4/T8 (por disminución de los linfocitos T4) (MIR 99-00, 247).
- Descenso de interleukina-2.
- Disminución de la actividad "natural-killer".
- Disminución de la reacción cutánea a antígenos de recuerdo.

En cuanto a la carga viral, inicialmente se produce una gran replicación del virus con un pico de carga viral (muchas veces mayor de 10⁶ copias ARN/ml) que también coincide con la clínica de la primoinfección. En este momento, se produce la activación del sistema inmunológico del sujeto infectado (se expresa entre otras cosas por hipergammaglobulinemia) (MIR 94-95, 99), que actúa principalmente reteniendo al virus en los ganglios linfáticos (especialmente mediante las llamadas células dendríticas foliculares), de modo que disminuye la carga viral. Durante la fase asintomática, la carga viral se mantiene más o menos estable, para volver a aumentar de forma logarítmica en la fase avanzada de la enfermedad. Cuando el sistema inmunológico no es capaz de contener al virus en los

ganglios linfáticos, este comienza a replicarse a mayor velocidad y pasa de nuevo a la sangre.

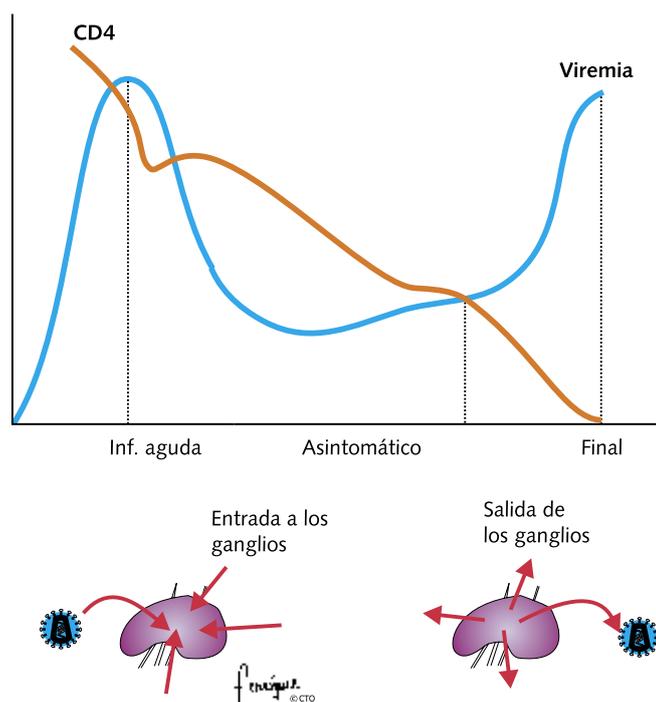


Figura 30. Gráfica de la evolución del VIH.

Existe un punto importante en la curva de la carga viral, que es el denominado “set point”. Este punto, es la carga viral con la cual inicia el individuo la fase asintomática, después del gran pico inicial de viremia. De tal manera que se conoce que cuanto más bajo es el “set point”, más tiempo se tarda en llegar a la fase final de infección avanzada (por ejemplo un individuo que lleve un “set point” de 50 copias/ml, va a tener una fase de infección asintomática mucho más larga que aquel que parte con un “set point” de 20000 copias/ml). Este concepto ha perdido importancia con la introducción de los tratamientos antirretrovirales de alta eficacia.

16.6. Clasificación de la infección VIH.

Existe una clasificación clínica y una clasificación inmunológica de la infección VIH.

CLASIFICACIÓN CLÍNICA.

Categoría A: incluye la primoinfección clínica, la fase asintomática y la linfadenopatía generalizada persistente.

Categoría B: incluye las patologías no incluidas en las categorías A y C, es decir aquellas que se manifiestan al principio de la fase avanzada, cuando el deterioro inmunológico todavía no es muy grave, como angiomatosis bacilar, candidiasis vaginal u orofaríngea, leucoplasia oral vellosa, herpes zóster, displasia cervical o carcinoma in situ, trombocitopenia asociada a infección VIH.

Categoría C: incluye las enfermedades oportunistas típicas de las fases más avanzadas de la enfermedad (MIR 01-02, 134). Ver tabla 13.

CLASIFICACIÓN INMUNOLÓGICA.

Categoría 1: paciente con 500 ó más linfocitos T-CD4/microlitro.

Categoría 2: entre 200 y 499 linfocitos T-CD4/microlitro.

Categoría 3: menos de 200/ microlitro.

Se considera que un paciente cumple criterios de SIDA si está incluido en la categoría C (C1, C2, C3) en Europa. En Estados Unidos también se considera SIDA el A3 y B3.

16.7. Primoinfección clínica.

Se manifiesta entre 2 y 4 semanas después de la infección, coincidiendo con el pico inicial de carga viral y el descenso de los linfocitos CD4. Hay diversos cuadros clínicos que pueden producirse en este

momento, por ejemplo, una meningitis aséptica similar a otras infecciones virales o cuadros de neuropatía periférica. También se pueden producir diversos cuadros dermatológicos, siendo el más típico el rash maculopapular eritematoso.

En ocasiones la primoinfección cursa de modo asintomático.

El cuadro más característico es el que remeda un síndrome mononucleósico que cursa con fiebre, cefalea, faringitis, astenia, artromialgias y linfadenopatías, desapareciendo espontáneamente, como otros síndromes mononucleósicos.

Tabla 13. Complicaciones clínicas de la Categoría C.

- Candidiasis esofágica, traqueal o bronquial.
- Coccidioidomicosis extrapulmonar.
- Criptococosis extrapulmonar.
- Carcinoma cervical invasivo.
- Criptosporidiosis intestinal crónica (más de un mes).
- Infección por citomegalovirus distinta de hígado, bazo o ganglios linfáticos.
- Encefalopatía por VIH.
- Herpes simple con úlceras mucocutánea de más de un mes de evolución, bronquitis o neumonía.
- Histoplasmosis diseminada extrapulmonar.
- Isosporiasis crónica (más de un mes).
- Sarcoma de Kaposi.
- Linfomas no Hodgkinianos: Burkitt, inmunoblástico, linfoma cerebral primario.
- *Mycobacterium avium* o *kansasii* extrapulmonar.
- Tuberculosis pulmonar o extrapulmonar.
- Otras micobacterias, diseminadas o extrapulmonares.
- Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.
- Neumonía recurrente (dos o más episodios en un año).
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- Bacteriemia recurrente por *Salmonella*.
- Toxoplasmosis cerebral.
- Síndrome de emancipación por VIH.

16.8. Linfadenopatía generalizada persistente.

Este cuadro incluido en la categoría A se define como la presencia de ganglios linfáticos mayores de 1 cm en 2 o más localizaciones extrainguinales, durante más de 3 meses, sin causa aparente. Es la expresión clínica de esa hiperactivación del sistema inmunológico (MIR 98-99, 228) que intenta contener al VIH en los ganglios linfáticos. La disminución del tamaño de las adenopatías es un signo de mal pronóstico, ya que implica que el sistema inmunológico del paciente no es capaz de contener al virus en los ganglios linfáticos, que el virus se está replicando más activamente y que, por tanto, se está acercando a la fase avanzada de la enfermedad. Lógicamente esto ha perdido importancia con la introducción de los tratamientos antirretrovirales de alta eficacia.

16.9. Infecciones asociadas al VIH.

Repasamos a continuación las infecciones más importantes asociadas a la infección VIH, de etiología fúngica, parasitaria, bacteriana y viral.

1) Infecciones fúngicas.

- *Candida*. La candidiasis es la infección fúngica más frecuente del paciente con infección VIH. Afecta a las mucosas, es excepcional el cuadro de candidemia y se trata de una de las infecciones precoces del paciente VIH, en forma de lesiones de la mucosa oral (muguet), faríngea y vaginal (lesiones sobreelevadas y blanquecinas que se separan con facilidad con una espátula). La candidiasis bucal tiene valor pronóstico por sí sola en la evolución hacia el SIDA (MIR 94-95, 254). En etapas más avanzadas de la inmunodeficiencia se puede producir candidiasis traqueal, bronquial, pulmonar o esofagitis por *Candida*. El diagnóstico se basa en el cultivo del exudado de la zona afectada. El tratamiento de las lesiones orales o vaginales se puede hacer con nistatina tópica. Infecciones más graves requieren tratamiento sistémico con fluconazol o ketoconazol.
- *Cryptococcus neoformans*. Es la causa más frecuente de meningitis en pacientes con SIDA. Afecta a sujetos con menos de

100 linfocitos T-CD4/microl. Produce un cuadro de meningitis subaguda, siendo las características del LCR las de la infección fúngica (MIR 02-03, 84). El diagnóstico de presunción se hace viendo estructuras típicas que se tiñen con tinta china, confirmando mediante la detección del Ag de criptococo en LCR. El tratamiento de elección es la anfotericina B con 5-fluocitosina, debiendo realizar profilaxis secundaria con fluconazol.

- *Pneumocystis jirovecii* (previamente denominado *P. carinii*). Las últimas clasificaciones taxonómicas lo sitúan entre los hongos. Es un microorganismo ubicuo, está infectada la gran mayoría de la población, pero característicamente sólo produce patología en sujetos con menos de 200 linfocitos T-CD4/microlitro. El cuadro clínico típico es el de una neumonía de evolución subaguda, con hipoxemia progresiva y escasa tos sin expectoración (MIR 96-97, 20). Radiológicamente el cuadro sugestivo es el de infiltrados intersticiales bilaterales (MIR 96-97F, 118), aunque en ocasiones la radiografía es normal. El diagnóstico se realiza visualizando el microorganismo en el esputo o en el lavado broncoalveolar con tinciones como azul de toluidina o plata-metenamina (MIR 01-02, 132). El tratamiento de elección es el trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazol), cuyo principal efecto secundario es la toxicidad sobre la médula ósea (MIR 05-06, 131). En casos graves (pO₂ arterial menor de 70 mmHg o gradiente alvéolo-arterial de O₂ mayor de 35 mmHg) se aconseja añadir esteroides al tratamiento (MIR 03-04, 117; MIR 00-01, 101). El tratamiento de segunda elección es la pentamidina intravenosa, existiendo otras alternativas como dapsona, clindamicina, primaquina o atovaquona. Todos los sujetos que han sufrido la neumonía deben realizar profilaxis secundaria; además tienen indicación de profilaxis primaria los sujetos con menos de 200 linfocitos T-CD4/microlitro (MIR 00-01F, 93; MIR 95-96, 150). El fármaco de elección es el cotrimoxazol y como alternativa, la pentamidina inhalada, que no debe emplearse como tratamiento por no ser eficaz para formas extrapulmonares (MIR 94-95, 123).

2) Infecciones por Parásitos.

- *Toxoplasma gondii*. Es la causa más frecuente de convulsiones tras la encefalopatía por VIH (MIR 96-97F, 109) y la infección secundaria del SNC más habitual en los pacientes con SIDA (MIR 00-01F, 92). Es un parásito cuyo huésped habitual es el gato. Se transmite al ser humano mediante contacto con este felino o ingiriendo carne poco cocinada. Suele producir clínica en el paciente con menos de 100 linfocitos T-CD4/microl (MIR 98-99F, 257).

El cuadro característico consiste en abscesos cerebrales, cuya clínica depende de la localización, en forma de focalidad neurológica o convulsiones. La imagen característica en el TC es una lesión redondeada con efecto masa (edema y compresión de estructuras adyacentes) que capta contraste de forma anular (MIR 97-98F, 160; MIR 95-96, 157).

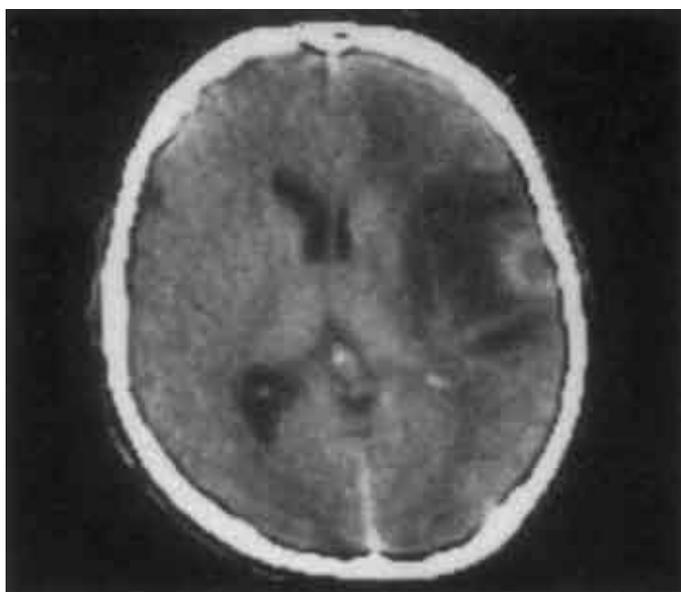


Figura 31. Toxoplasmosis cerebral.

Esta imagen radiológica, en el contexto de infección VIH avanzada, es un criterio suficiente para iniciar tratamiento empírico (MIR 99-00, 136). Si la evolución no es adecuada bajo dicho tratamiento está indicada la biopsia cerebral para diagnosticar otras patologías (otro tipo de abscesos o frecuentemente un linfoma cerebral primario). El fármaco de elección para el tratamiento es sulfadiacina más pirimetamina (siendo el principal efecto adverso la leucopenia, que se puede aminorar añadiendo ácido fólico) de seis a ocho semanas. Como alternativa puede emplearse clindamicina y pirimetamina. La profilaxis secundaria se hace con la misma medicación, al igual que la primaria en pacientes con menos de 100 CD4/microlitro, situación en la que es válido también el uso de cotrimoxazol.

- Parásitos intestinales: *Cryptosporidium*, *Isoospora belli*, los microsporidios (incluyendo *Enterocytozoon bienewisi*) y *Cyclospora* son causantes de diarrea prolongada de carácter inespecífico en pacientes con inmunodeficiencia avanzada. El diagnóstico se realiza mediante la detección de ooquistes o formas infectantes del parásito en heces, que en el caso de *Cryptosporidium*, *Isoospora* y *Cyclospora* pueden visualizarse con tinciones de ácido-alcohol resistencia (Kinyoun). El tratamiento para *Isoospora* y *Cyclospora* puede ser cotrimoxazol, en el caso de microsporidia, albendazol. Para *Cryptosporidium* no hay fármacos eficaces. El mejor tratamiento de estas infecciones intestinales por parásitos es la mejoría de la situación inmunológica del paciente mediante tratamiento antirretroviral.
- Leishmania. Constituye una causa importante de síndrome febril en los pacientes infectados por el VIH. Los pacientes presentan típicamente hepatoesplenomegalia y citopenias. Para el tratamiento se utilizan los antimoniales y la anfotericina B.

3) Infecciones Bacterianas.

- Bacterias causantes de diarrea en VIH: *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Clostridium difficile*. El diagnóstico entre los tres primeros casos necesita del coprocultivo, mientras que para diagnosticar un cuadro diarreico producido por *Clostridium difficile*, basta con encontrar la toxina de éste en las heces. Ante una diarrea en un paciente VIH debemos pensar también, como agente etiológico, en *Giardia lamblia*, *Isoospora belli* y *Cryptosporidium*; la primera se diagnostica demostrando la presencia del protozoo en las heces o en el aspirado duodenal; en los otros dos casos es necesario encontrar los quistes producidos por dichos agentes. Si todos los estudios son negativos se debe realizar una biopsia rectal, ante la posibilidad de que la diarrea puede estar producida por CMV, mycobacterias atípicas o *mycosporidium* (MIR 00-01F, 107). Si esta es negativa y el cuadro tiene una duración mayor de un mes, lo más probable es que el agente causal sea el propio VIH.
- Tuberculosis, muy frecuente en España en pacientes con infección VIH (MIR 97-98, 24; MIR 97-98, 171). Produce clínica cuando el deterioro inmunológico aún no es muy grave (alrededor de 300 linfocitos T-CD4/microlitro); puede ser una clínica pulmonar o, con más frecuencia que en los seronegativos, infección miliar o diseminada (MIR 02-03, 77; MIR 05-06, 132). La diferencia respecto al paciente VIH negativo es que el tratamiento de elección es más prolongado: isoniacida, rifampicina y pirazinamida 2 meses, e isoniacida y rifampicina 7 meses más (total del tratamiento 9 meses). En cuanto a la profilaxis de elección, se hace con isoniacida durante 12 meses; deben realizarla todos los infectados por el VIH con Mantoux positivo y aquellos con Mantoux negativo que hayan estado en contacto con enfermos tuberculosos.
- Micobacterias atípicas. Son dos, *avium* e *intracellulare*, las que producen clínica en fases muy avanzadas de la enfermedad (menos de 100-50 linfocitos CD4/microlitro), en forma de infección diseminada, similar a *Leishmania*. Se diagnostica por hemocultivo o en biopsia de médula ósea. El tratamiento de elección es claritromicina con etambutol. También puede emplearse la rifabutin o ciprofloxacino o amikacina en caso de infección diseminada, recidivante o recurrente.
- *Bartonella henselae*. Es el agente etiológico de la "enfermedad por arañazo de gato", pero además en el paciente VIH produce un cuadro cutáneo-vascular, angiomasosis bacilar, y un cuadro hepático, peliosis hepática (MIR 94-95, 125). El diagnóstico es por biopsia (tinción de Warthin-Starry) o mediante cultivo en sangre. El tratamiento de elección es la eritromicina.

4) Infecciones por virus.

- CMV. Produce clínica en fases avanzadas de la enfermedad (normalmente menos de 75-50 linfocitos T-CD4/microl). Asimismo puede producir adrenalitis, colitis, esofagitis (MIR 96-97, 24) (úlceras grandes y únicas), meningoencefalitis o, lo que es más característico, retinitis, que cursa con pérdida de visión indolora y con una imagen oftalmoscópica que es suficiente para el diagnóstico, en forma de hemorragias y exudados amarillentos perivasculares (MIR 99-00F, 116). En estadios avanzados de la infección por CMV puede llegar a ocasionar adrenalitis necrotizante. El tratamiento de elección es el ganciclovir, que en caso de no poder utilizarse por toxicidad medular debe ser sustituido por foscarnet (toxicidad renal y alteraciones electrolíticas) (MIR 97-98F, 158; MIR 95-96F, 79). Actualmente la profilaxis secundaria frente a esta infección se puede realizar con valganciclovir, que es un profármaco de ganciclovir que se puede administrar por vía oral (algunos autores también recomiendan la profilaxis primaria con valganciclovir por vía oral en sujetos con recuentos de linfocitos T-CD4 inferiores a 75-50 / microl).



Figura 32. Retinitis por CMV.

- Herpes Simple. Produce infección recurrente orolabial, genital y perianal. También produce esofagitis, con úlceras pequeñas y múltiples. El tratamiento de elección es el aciclovir.
- Varicela Zoster. En el paciente VIH produce infecciones cutáneas extensas, afectando a varios dermatomas y muy dolorosas. El tratamiento de elección es aciclovir.
- Epstein-Barr. Se implica etiológicamente en el linfoma tipo Burkitt y en el linfoma cerebral primario. En los niños produce la neumonía intersticial linfocítica junto al VIH y es el agente etiológico de la leucoplasia oral vellosa, lesiones nacaradas en los bordes de la lengua con escasa significación clínica.
- Virus Herpes Humano tipo 8. Se ha implicado en la etiología del sarcoma de Kaposi y linfomas de serosas (MIR 00-01, 102).
- Virus JC. Pertenece al grupo de los papovavirus y en fases muy avanzadas (menos de 50 CD4) produce la leucoencefalopatía multifocal progresiva, lesiones múltiples que afectan a la sustancia blanca encefálica, con diversos cuadros de afectación neurológica y con una imagen característica en la RM (lesiones redondeadas múltiples, en sustancia blanca periventricular, que no captan contraste y que no tienen efecto masa) (MIR 05-06, 130). El único tratamiento eficaz es el propio tratamiento antirretroviral.
- Virus de la Hepatitis C. Es el principal causante de hepatopatía crónica en pacientes VIH. Hasta el 33% de ellos presentan coinfección por el virus C, siendo todavía más frecuente en el grupo de pacientes ADVP. Para su tratamiento se emplea el interferón asociado a ribavirina. Actualmente, la hepatopatía y la cirrosis por este virus son una causa importante de morbilidad y de ingreso hospitalario en los pacientes infectados por VIH. En España ya se han realizado trasplantes hepáticos en pacientes infectados por VIH con buena situación inmunológica bajo tratamiento antirretroviral.

16.10. Neoplasias en Infección VIH.

Tumores sólidos. Los carcinomas de cérvix y ano son especialmente frecuentes en el VIH.

Linfomas. Son de alto grado, como el inmunoblástico, el Burkitt o el linfoma cerebral primario, cuyo diagnóstico diferencial hay que realizarlo con la toxoplasmosis cerebral.

Tabla 14. Tratamiento de las infecciones oportunistas.

| GERMEN | 1ª ELECCIÓN | ALTERNATIVO |
|------------------------------------|---|--|
| <i>Bartonella henselae</i> | Eritromicina | Doxiciclina |
| <i>Candida</i> | Fluconazol | Anfotericina B, voriconazol, caspofungina, itraconazol |
| <i>Citomegalovirus</i> | Ganciclovir | Foscarnet, cidofovir |
| <i>Cryptococcus neoformans</i> | Anfotericina B + fluocitosina | Fluconazol, itraconazol |
| <i>Cryptosporidium</i> | Ninguno | Paromomicina, macrólidos |
| <i>Isospora belli</i> | Cotrimoxazol | Pirimetamina |
| <i>Leishmania donovani</i> | Antimoniales | Anfotericina B, pentamidina |
| <i>Mycobacterium avium complex</i> | Claritromicina + etambutol +/- uno de los siguientes: rifabutina, ciprofloxacino, amikacina | Azitromicina en lugar de claritromicina |
| <i>Pneumocystis jiroveci</i> | Cotrimoxazol | Pentamidina |
| <i>Polyomavirus (JC)</i> | Ninguno | Arabinósido de citosina |
| <i>Rhodococcus equi</i> | Eritromicina + vancomicina y/o rifampicina | Amoxicilina-clavulánico, ciprofloxacino, cotrimoxazol |
| <i>Toxoplasma gondii</i> | Sulfadiacina + pirimetamina | Clindamicina + pirimetamina |

Sarcoma de Kaposi. No es una verdadera neoplasia, ya que cada lesión es independiente de las otras. El VHH tipo 8 está implicado en su etiología. Son lesiones de proliferación vascular (células fusiformes) típicamente cutáneas, pero puede afectarse cualquier órgano. Según la localización y grado de extensión el tratamiento será más o menos agresivo, desde resección local hasta poliquimioterapia sistémica. Esta enfermedad se correlaciona mal con el deterioro inmunológico.

16.11. Afectación Neurológica por VIH.

El propio virus produce clínica neurológica que no se correlaciona con el grado de inmunosupresión. El VIH es la causa más frecuente de manifestación neurológica (convulsiones) en pacientes infectados. Produce la llamada encefalopatía VIH o complejo demencia - SIDA, un cuadro de encefalitis subaguda o demencia de tipo subcortical; el líquido cefalorraquídeo puede mostrar aumento de células y proteínas; en imágenes de RM aparecen datos inespecíficos (nódulos hiperintensos y atrofia cortical). El tratamiento antirretroviral puede mejorar la situación funcional de los pacientes. El VIH también produce mielopatía vacuolar, un cuadro desmielinizante similar al síndrome de Guillain-Barré y, a nivel periférico, un cuadro característico de polineuropatía distal simétrica y de predominio sensitivo.

16.12. Tratamiento de la Infección VIH.

Los pacientes con infección VIH deben recibir la vacuna antineumocócica en el momento del diagnóstico, profilaxis antituberculosa si está indicado y las profilaxis primarias que correspondan según su situación inmunológica. Además deben recibir profilaxis secunda-

ria frente a todas las infecciones oportunistas que hayan padecido excepto para la tuberculosis (ver tabla 16 en la página siguiente).

En cuanto al tratamiento antirretroviral específico para el VIH, actualmente hay cinco grupos de fármacos diferentes (MIR 98-99F, 117; MIR 96-97F, 110):

1) Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos: se trata de fármacos que se unen como una base más a la cadena del ADN que se está formando a partir del ARN viral, interrumpiendo su síntesis.

Los fármacos pertenecientes a este grupo son:

- AZT, zidovudina o didesoxitimidina. Fue el primer fármaco antirretroviral que se empleó. Sus principales efectos secundarios son la mielotoxicidad y la miopatía mitocondrial (MIR 01-02, 133; MIR 97-98, 169).
- ddI, didanosina o didesoxinosina. Sus efectos secundarios principales son la pancreatitis (MIR 98-99, 100) y la neuropatía periférica (efecto secundario más frecuente). No es un fármaco mielotóxico. Puede producir púrpura trombocitopénica trombótica.
- ddC, zalcitabina o didesoxicitidina. Produce neuropatía periférica y pancreatitis, aunque no tanto como el ddI, y es mielotóxico (menos que el AZT).
- 3TC o lamivudina. Es uno de los antirretrovirales con menor toxicidad.
- d4T o estavudina. Produce también neuropatía periférica y pancreatitis.
- Abacavir. Produce reacciones de hipersensibilidad con fiebre, erupción cutánea y dispepsias en el 5% de los pacientes tratados. Puede llegar a ser mortal si se consume de nuevo el fármaco.
- Emtricitabina. Estructuralmente es parecido a 3TC.

Un efecto secundario grave descrito con el uso de los análogos de los nucleósidos es la acidosis láctica por toxicidad mitocondrial, que puede conducir a la muerte del paciente.

2) Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos: inhiben la actividad del enzima por un mecanismo diferente de los anteriores (producen una alteración conformacional de la propia transcriptasa inversa). Los fármacos de este grupo son nevirapina y efavirenz. El efavirenz produce sensación intensa de mareo al inicio del tratamiento, y los denominados “sueños vívidos”. Son también efectos secundarios el rash cutáneo y las alteraciones del perfil hepático.

3) Inhibidores de la proteasa: desde su empleo clínico habitual a finales de 1.996 este grupo de fármacos ha revolucionado el tratamiento antirretroviral, aumentando notablemente la supervivencia de los pacientes y disminuyendo la incidencia de infecciones oportunistas. Actúan inhibiendo la proteasa, enzimas encargada de seccionar las proteínas sintetizadas a partir del material genético del virus para que se puedan ensamblar y conformar así las diferentes cubiertas del virión. Presentan un efecto secundario que puede llegar a ser muy importante: hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. Son fármacos de este grupo:

- Saquinavir. Fue el primero en emplearse. Es el menos tóxico, pero también el que peor se absorbe por vía oral.
- Nelfinavir. El principal efecto secundario es la diarrea.
- Ritonavir. Produce intolerancia gastrointestinal las primeras semanas de tratamiento y, sobre todo, es un inhibidor potente del citocromo p450, conjunto de enzimas hepáticos que metabolizan a muchos fármacos; Al disminuir el metabolismo de los otros inhibidores de la proteasa a través del citocromo p450, se emplea (a bajas dosis) para potenciar su acción terapéutica (“tratamiento potenciado”).
- Indinavir. Su principal efecto secundario es la nefrolitiasis.
- Amprenavir. Produce dispepsias, hepatotoxicidad y parestesias peribucales.
- Lopinavir. Produce diarrea. Se encuentra comercializado en una combinación con dosis bajas de ritonavir para potenciar su acción terapéutica.

4) Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos a los nucleótidos: tenofovir. Para convertirse en la forma activa se tiene que unir a dos radicales de fósforo (mientras que los análogos de nucleósidos se tienen que unir a tres radicales de fósforo).

5) Inhibidores de la fusión: Enfuvirtide. Es el único fármaco antirretroviral que impide que el virus penetre dentro de la célula. Su

mecanismo de acción se basa en interponerse entre la proteína gp41 y la membrana de la célula, de modo que impide la fusión de la membrana celular y la del virus y de este modo el material genético no puede alcanzar el citoplasma celular.

La combinación de varios fármacos antirretrovirales puede producir lipodistrofia. Este efecto secundario consiste en una alteración de la distribución de la grasa corporal: desaparece de las extremidades y de la cara y se acumula en la base del cuello y en el abdomen (ver figura 33 en la página siguiente). Los fármacos antirretrovirales que más lipodistrofia inducen son los inhibidores de la proteasa. Para el tratamiento de la lipodistrofia de la cara se ha empleado la inyección subcutánea de diversas sustancias, con buenos resultados estéticos.

Tabla 15. Efectos adversos de los antirretrovirales.

| | | EFFECTOS ADVERSOS |
|---|-------------------|--|
| Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos | Zidovudina (AZT) | Mielodepresión, anemia macrocítica, fiebre, miopatía mitocondrial |
| | Didanosina (ddI) | Neuropatía periférica, pancreatitis, hiperuricemia, PTT. No es mielotóxico (útil si es necesario asociar a otros fármacos mielotóxicos). |
| | Zalcitabina (ddC) | Mielotoxicidad, neuropatía periférica, pancreatitis |
| | Estavudina (d4T) | Mielotoxicidad débil, neuropatía, elevación de enzimas hepáticas, pancreatitis |
| | Lamivudina (3TC) | Igual que ddC. Es el mejor tolerado |
| | Abacavir | Reacciones de hipersensibilidad |
| | Emtricitabina | Bien tolerado, similar a 3TC |
| Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa | Nevirapina | Rash cutáneo, anomalías en la función hepática |
| | Efavirenz | Mareos, sueños vívidos |
| Inhibidores de proteasa | Saquinavir | Náuseas. Es el mejor tolerado, pero el menos potente de los IP |
| | Ritonavir | Náuseas, dolor abdominal, elevación de los niveles de saquinavir. Inhibe el citocromo p450 |
| | Indinavir | Nefrolitiasis, hiperbilirrubinemia indirecta |
| | Nelfinavir | Diarrea |
| | Amprenavir | Dispepsias, hepatotoxicidad |
| | Lopinavir | Diarrea |

Actualmente existen cuatro indicaciones de inicio de tratamiento antirretroviral:

- 1) Mujer embarazada infectada por el VIH.
- 2) Exposición accidental al VIH. Por ejemplo, en caso de agresión sexual o como profilaxis en el personal sanitario que accidentalmente se expone al virus (pinchazo accidental con aguja hipodérmica contaminada). En este caso la eficacia del tratamiento profiláctico para evitar la infección es mayor si se inicia la toma de los fármacos en las primeras 24 horas después de la exposición accidental (mejor si se realiza en las primeras 2 horas) (MIR 03-04, 119). Esta profilaxis carece de utilidad si se inicia más de 72 horas después de la exposición al virus.
- 3) Cualquier paciente sintomático (grupos B y C de la clasificación clínica de la infección por VIH), independientemente de la cifra de CD4 y carga viral.
- 4) Paciente con recuento inferior a 350 linfocitos T-CD4/microlitro.

La carga viral, como parámetro aislado en pacientes sin enfermedades oportunistas, no se considera actualmente un criterio de inicio de tratamiento antirretroviral.



Figura 33. Lipodistrofia en paciente con tratamiento antirretroviral.

En todos los casos el tratamiento inicial de elección es la denominada triple terapia (MIR 98-99, 104; MIR 98-99F, 115), que consiste en la administración conjunta de dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (o de los nucleótidos) y un inhibidor de la proteasa o efavirenz. Este tipo de tratamiento antirretroviral combinado también se conoce por las siglas en inglés HAART (highly active antirretroviral treatment) o en castellano como TARGA (terapia antirretroviral de alta eficacia). Las combinaciones de fármacos antirretrovirales que actualmente se consideran de elección son las siguientes:

- Si se emplea un inhibidor de la proteasa: 3TC + AZT + Lopinavir con dosis bajas de ritonavir o como alternativa, Emtricitabina + AZT + Lopinavir con dosis bajas de ritonavir.
- Si se emplea efavirenz: 3TC o Emtricitabina + AZT o Tenofovir + Efavirenz

Las pautas con las que mejores resultados clínicos se han obtenido son aquellas que incluyen fármacos con menos efectos secundarios y con menor número de tomas diarias. En este sentido resultan especialmente interesantes las combinaciones de 3TC + AZT + Efavirenz y de Emtricitabina + Tenofovir + Efavirenz. Estos tres últimos fármacos se pueden administrar en dosis única diaria (en total tres pastillas al día) y con una excelente respuesta clínica, virológica e inmunológica, por lo que se empieza a considerar como el tratamiento inicial de elección.

El objetivo del tratamiento es conseguir que la carga viral se haga indetectable en un plazo máximo de 6 meses (con las técnicas actuales se considera indetectable la carga viral menor de 50 copias/ml), este descenso de la carga viral suele corresponder con un aumento del número de linfocitos T-CD4.

Por último, comentar que a la vez que disminuye la carga viral con el tratamiento se produce una reconstitución del sistema inmunológico, con un aumento progresivo del número de linfocitos T-CD4. Esto permite modificar las profilaxis. Según las recomendaciones actuales se pueden suspender las profilaxis (primarias y secundarias) de las enfermedades oportunistas cuando, bajo tratamiento antirretroviral, mejora la situación inmunológica del paciente.

TEMA 17. INFECCIONES POR HONGOS.

17.1. Generalidades.

Organismos eucariotas, con metabolismo quimioheterótrofo, que poseen una pared celular constituida por quitina, celulosa o ambos. La unidad estructural de los hongos se denomina “talo”.

- Las levaduras son hongos unicelulares que se reproducen por gemación, formando blastoconidias. Cuando las blastoconidias se producen una detrás de otra, en una disposición lineal, originan las pseudohifas. Algunas levaduras pueden formar hifas verdaderas septadas. En los medios de cultivo artificiales forman colonias redondas, de consistencia pastosa o mucosa.
- Los hongos filamentosos son multicelulares y están constituidos por estructuras alargadas denominadas hifas, que se entrelazan formando micelios. Las colonias que forman en los medios de cultivo son aterciopeladas o con evidentes micelios aéreos, que le dan un aspecto “peludo”.

Muchos hongos de importancia clínica tienen ambas formas, denominándose hongos dimórficos.

Los hongos se reproducen por esporas, que pueden ser asexuadas (mitosis) o sexuadas (meiosis). Un mismo hongo puede reproducirse por un mecanismo sexual o asexual. Las esporas asexuadas son de dos tipos, esporangiosporas y conidias (estas son típicas de los deuteromicetos u hongos imperfectos).

17.2. Micosis cutáneas y superficiales.

Son producidas por hongos de muy baja virulencia, con una mínima respuesta del huésped. Generalmente son asintomáticas.

- Tiña versicolor. Está producida por *Malassezia furfur*, un hongo lipofílico. Se localiza en tronco y cara, en forma de zonas decoloradas en personas de piel oscura y zonas oscuras en personas de piel clara. El diagnóstico se realiza habitualmente mediante la observación al microscopio de escamas cutáneas obtenidas de las lesiones (levaduras redondas).
- Dermatomicosis. Son infecciones cutáneas que afectan a los tejidos queratinizados, incluyendo el pelo, piel y uñas. Son conocidas como tiñas. Los agentes etiológicos pertenecen a los géneros *Trichophyton*, *Microsporium* y *Epidermophyton*.

DIAGNÓSTICO.

Examen microscópico directo de la muestra (escamas cutáneas, pelo); puede hacerse en fresco o con tinciones específicas para hongos (calcoflúor). Las muestras se deben digerir con potasa (KOH) o sosa (NaOH) para liberar las hifas de las escamas, pelos o uñas. Los hongos dermatofitos crecen bien en agar Saboraud a 25-30°C.

Tabla 16. Profilaxis de las principales infecciones en pacientes VIH (MIR 98-99F, 123).

| MICROORGANISMO | INDICACIÓN | PAUTA |
|-------------------------|--|--|
| P. JIROVECI | Primaria: si CD4<200 Secundaria: post-neumonía por P. jiroveci. | Elección: cotrimoxazol. Alternativa: dapsona, pentamidina en aerosol (no protege de infecciones extrapulmonares). |
| T. GONDII | Primaria: si CD4<100 Secundaria: tras infección por toxoplasma. | Elección: sulfadiacina más pirimetamina. |
| M. TUBERCULOSIS | Si Mantoux (+) (es obligado descartar tuberculosis activa) y en aquellas con Mantoux (-) que hayan estado en contacto con enfermos con TBC. | Isoniacida, al menos doce meses. |
| MAI | Primaria: si CD4<50 Secundaria: tras infección por MAI. | Elección: macrólido. Alternativa: similar al tratamiento de la enfermedad activa. |
| VACUNAS | Está contraindicado usar vacunas de microorganismos vivos atenuados. Se recomienda la vacuna antineumocócica y la vacunación antigripal anual a todo paciente VIH (MIR 02-03, 76). | |
| CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS | Secundaria tras un episodio de meningitis | Elección: fluconazol. |

17.3. Micosis subcutáneas.

Genéricamente son infecciones que no se diseminan más allá del tejido subcutáneo. Son saprófitos en la naturaleza y los humanos se infectan cuando penetran las esporas mediante inoculación traumática en el tejido cutáneo y subcutáneo.

Esporotricosis. Está causada por el hongo dimórfico *Sporothrix schenckii*. El hábitat natural del hongo es la vegetación viva o muerta. Tras un traumatismo (pinchazo con un rosal) se produce una úlcera que no cura y secundariamente se afectan los vasos linfáticos y ganglios linfáticos del territorio de drenaje.

El método de diagnóstico preferible es el cultivo de pus, líquido articular, biopsia cutánea (en las lesiones cutáneas es poco rentable). Crecen en agar Saboraud a 30°C, formando colonias negras constituidas por hifas oscuras; en medios ricos incubados a 37°C produce colonias integradas por organismos levaduriformes hialinos, no pigmentados.

El *tratamiento* se realiza con yoduro potásico o itraconazol, que se puede utilizar también en las formas sistémicas, al igual que la anfotericina B.

17.4. Micosis sistémicas.

Se trata de la histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis, etc. Inicialmente afectan al pulmón, pero pueden extenderse a cualquier órgano del cuerpo. La mayoría de los casos son infecciones asintomáticas, autolimitadas y afectan a sujetos inmunocompetentes. En España son infecciones raras, el reducido número de casos descritos son importados o, más raro aún, reactivaciones en inmunodeprimidos de infecciones latentes por *Histoplasma capsulatum* (adquiridas en un viaje a zona endémica).

Son hongos dimórficos que crecen en forma de micelios en la naturaleza o al cultivarlos en el laboratorio a 25-30°C en medios pobres, forman levaduras cuando se dividen en los tejidos infectados o al cultivarlos en medios enriquecidos a 37°C. Se adquieren por inhalación de las esporas (son hongos del suelo) y dan lugar a neumonía, formas crónicas pulmonares similares a tuberculosis e infecciones diseminadas (poco frecuentes). La mayoría de los casos de histoplasmosis pulmonar cursa de forma asintomática, aunque con la curación pueden quedar como secuelas calcificaciones pulmonares o en adenopatías hiliares. A veces puede dar lugar a masas pulmonares (histoplasma) que pueden presentar calcificación en diana. El *diagnóstico* se realiza mediante examen en fresco de las muestras clínicas (levaduras con yemas de ancha base de implantación en *B. dermatitidis*, base estrecha en *H. capsulatum*), biopsia, etc. En *Histoplasma* se emplea serología, pero el diagnóstico de certeza exige demostrar el agente.

17.5. Micosis oportunistas.

1) Aspergilosis.

PODER PATÓGENO.

Aspergillus fumigatus es la especie más frecuentemente implicada. Son hongos ambientales; aunque podrían crecer en cualquier tejido o fluido corporal, la colonización o invasión ocurre más comúnmente en el tejido subcutáneo o las membranas mucosas (MIR 05-06, 123). *Aspergillus* puede producir tres cuadros clínicos en el pulmón: aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), aspergiloma pulmonar y aspergilosis invasora. La ABPA es un cuadro mediado por un mecanismo inmunológico en el que el alérgeno desencadenante es la presencia del hongo como colonizador del árbol traqueobronquial. Clínicamente se manifiesta en forma de hiperreactividad bronquial y se trata fundamentalmente con antiinflamatorios como los esteroides. En caso de clínica persistente se puede intentar el tratamiento de descolonización del árbol traqueobronquial de *Aspergillus* mediante itraconazol. El aspergiloma en una esfera fúngica que coloniza una cavidad pulmonar preexistente (habitualmente una caverna tuberculosa residual). Radiológicamente se visualiza como una estructura redondeada, dentro de la cavidad pulmonar, que cambia de posición con los movimientos. Si el paciente presenta hemoptisis por erosión de las paredes de la caverna, se debe realizar una resección quirúrgica. La aspergilosis invasora, o neumonía por *Aspergillus*, es el cuadro más grave. Aparece en pacientes inmunodeprimidos, principalmente pacientes neutropénicos. En este

caso es el propio hongo filamentoso el que invade el parénquima pulmonar y produce una infección que radiológicamente adquiere el aspecto de una neumonía cavitada. En este caso el tratamiento de elección son los antifúngicos como la anfotericina B (o sus formas liposomales) o los nuevos antifúngicos como voriconazol y caspofungina.



Figura 34. Neumonía por *Aspergillus*.

Además de las formas pulmonares, pueden producir infecciones en otros órganos o tejidos, como otomicosis externa, queratitis, onicomosis, sinusitis, endocarditis e infección del sistema nervioso central.

DIAGNÓSTICO.

Es difícil diferenciar colonización de infección, pero no se deben menospreciar los hongos ambientales aislados en cultivos de muestras clínicas, especialmente si son positivos en diferentes muestras y se observa en el examen microscópico directo. Los aislados de cultivos nasales con frecuencia se correlacionan directamente con una aspergilosis invasiva ulterior. En los cortes histológicos que permiten un diagnóstico de seguridad los *Aspergillus* se ven como hifas hialinas (MIR 97-98, 166), de paredes lisas, paralelas, con frecuentes septos que no constriñen la hifa y que se ramifican dicotómicamente en ángulo de 45°. Para el diagnóstico definitivo de la infección es preciso demostrar invasión tisular por el hongo (MIR 98-99, 106). Una prueba que se emplea como coadyuvante en el diagnóstico de la infección invasiva aspergilar es la detección en sangre de un antígeno de este hongo denominado galactomanano.

2) Zigomicosis.

Reúne todas las infecciones causadas por hongos de la clase *Zygomycetes*. Incluye hongos de los órdenes mucorales; dentro de los mucorales (causantes de la mucormicosis), son patógenos frecuentes determinadas especies de los géneros *Rhizopus*, *Rhizomucor* y *Cunninghamella*.

PODER PATÓGENO.

Es una infección menos común que la aspergilosis, pero es causa de micosis en sujetos normales y, con mayor frecuencia, en inmunodeprimidos. La infección se adquiere mediante la inhalación de esporas presentes en el suelo y restos vegetales. Los factores de riesgo incluyen diabetes mellitus, tratamiento corticoide, antibiótico o quimioterápico prolongado. El hongo tiene propensión a la invasión vascular produciendo trombosis y necrosis del tejido. La forma más común es la forma rinocerebral, en diabéticos descompensados (MIR 01-02, 127; MIR 99-00, 144). El tratamiento de la mucormicosis se fundamenta en tres pilares: tratamiento antifúngico con anfotericina B, reversión del factor de riesgo (por ejemplo de la situación de neutropenia mediante factor estimulante de colonias o reversión de la situación de cetoacidosis diabética) y tratamiento quirúrgico (mediante la resección de todo el tejido necrótico).

DIAGNÓSTICO.

En los cortes histológicos las hifas son gruesas, no septadas, con ramificación irregular en ángulo recto. Crecen bien en los medios habituales, en 3-5 días. La identificación de la especie se realiza por la morfología de la colonia y las características microscópicas.

3) Candidiasis.

Es la infección fúngica más común. La especie causante más frecuente es *C. albicans*, pero *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*, *C. krusei* y *Candida glabrata* también pueden producir candidiasis invasivas. *C. tropicalis* produce 1/3 de las formas invasivas en neutropénicos. *C. parapsilosis* se asocia a endocarditis. Las especies patógenas se aíslan en ocasiones como saprófitos de la mucosa oral, intestinal o vaginal.

DIAGNÓSTICO.

Crecen bien en medios habituales para hongos y en medios para bacterias a 25-37°C, originando colonias cremosas o pastosas constituidas por elementos levaduriformes ovoides que pueden gemar. En medios de cultivo especiales (agar morfológico) se observa la formación de hifas o la presencia de estructuras alargadas y ramificadas que se denominan “pseudohifas” (*C. glabrata* no forma hifas ni pseudohifas).

Candida albicans se puede identificar presuntivamente por la formación de tubos germinales en suero humano y por la presencia de grandes esporas de pared gruesa denominadas chlamydoesporas. La demostración de pseudohifas en el examen en fresco, acompañado de un cultivo positivo, es diagnóstico de las candidiasis superficiales.

- En las micosis profundas el diagnóstico se establece por el examen directo, la tinción histológica o por el aislamiento mediante cultivo de muestras clínicas.
- Las pruebas de detección de antígenos o anticuerpos no son útiles o no están estandarizadas.

4) Criptococosis.

Sólo *Cryptococcus neoformans* es considerado patógeno. Es un hongo levaduriforme que se aísla del suelo, especialmente en relación con deyecciones de palomas.

PODER PATÓGENO.

La infección se adquiere por inhalación de levaduras del hongo. La infección pulmonar tiene tendencia a la resolución espontánea y es generalmente asintomática. La diseminación hematogena al sistema nervioso central origina focos de levaduras en áreas perivasculares de la corteza, ganglios basales y otras áreas del sistema nervioso central. En inmunodeprimidos es frecuente que se manifieste como meningoencefalitis (tratamiento con corticoides, infección VIH con <100 LT-CD4/microlitro).

DIAGNÓSTICO.

a) Meningitis, infección diseminada.

- La tinción con tinta china del sedimento del LCR centrifugado demuestra la típica levadura con una marcada cápsula. El examen con tinta china tiene mayor sensibilidad en pacientes que están en fase de SIDA. En el examen en fresco o con calcoflúor se observan levaduras ovoides, grandes (3-8 µm), con yemas unidas por una base estrecha a la célula progenitora.
- La detección del antígeno capsular en LCR o suero es más sensible que la tinción y es positivo en la mayoría de los casos de meningitis.
- El cultivo aporta el diagnóstico definitivo; *C. neoformans* a veces se elimina por orina de pacientes con meningitis y se puede aislar de sangre hasta en un 30% de pacientes, especialmente en pacientes con SIDA. Todos los miembros del género producen una ureasa.

b) *Criptococosis pulmonar*. Es clínicamente indistinguible de un tumor y su diagnóstico microbiológico es difícil sin recurrir a métodos invasivos.

- El cultivo de esputo suele ser negativo y la detección de anticuerpos frente a antígenos criptocócicos sólo es positiva en el 30% de los casos. La biopsia pulmonar con aislamiento de la levadura es diagnóstica.

TRATAMIENTO DE LAS MICOSIS SISTÉMICAS.

La anfotericina B es el tratamiento que se emplea como primera elección, a veces asociada a 5-fluocitosina. Como alternativa a estos fármacos se han empleado también otros compuestos diferentes, como fluconazol o itraconazol.

TEMA 18. INFECCIONES POR PARÁSITOS.

18.1. Clasificación de los parásitos.

- 1) Protozoos (MIR 00-01, 243).
 - a) *Phylum sarcomastigophora*.
 - Sarcodina: amebas.
 - Mastigophora (flagelados): *Giardia*, *Trichomonas*, *Leishmania*, *Trypanosoma*.
 - b) *Phylum apicomplexa*.
 - *Coccidia*.
 - *Haemosporina* (Plasmodios).
 - *Piroplasma* (*Babesia*).
 - c) *Phylum ciliophora*: ciliados (*Balantidium coli*).
- 2) Helmintos (MIR 02-03, 83).
 - a) *Phylum nematelmintos*, nemátodos o gusanos redondos.
 - *Geohelmintos*.
 - *Oxiuros*.
 - *Triquina*.
 - *Filaria*.
 - b) *Phylum platelmintos* o gusanos planos.
 - Tremátodos: *Schistosoma*, *Fasciola*.
 - Céstodos o tenias: *Echinococcus*, *Himenolepis*, *Taenia*, *Diphyllobotrium*.

18.2. Paludismo.

Es la enfermedad parasitaria humana más importante. El agente causal es transmitido por la picadura del mosquito *Anopheles*.

ETIOLOGÍA.

Cuatro especies del género *Plasmodium*: *vivax*, *ovale*, *malariae* y *falciparum* (el más grave).

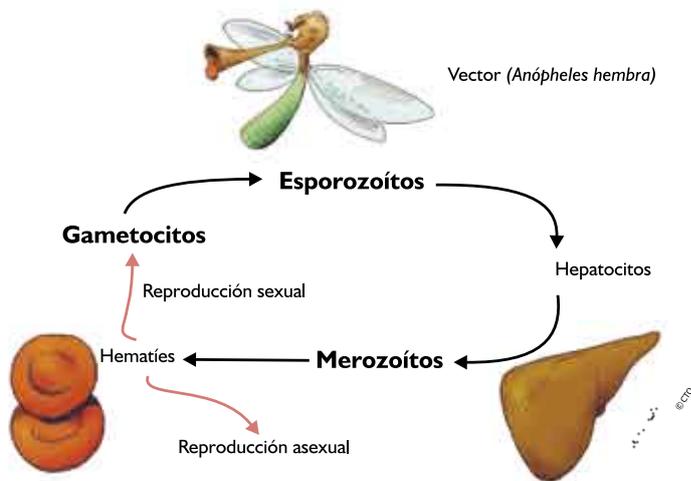


Figura 35. Ciclo del plasmodium (MIR 05-06, 228).

La picadura del mosquito *Anopheles* inocula esporozoítos del protozoo; estos se dirigen a los hepatocitos del huésped, donde se transforman en merozoítos (fase preeritrocitaria). Tras la ruptura de los hepatocitos se liberan los merozoítos, que invaden a los hematíes y se transforman en trofozoítos en un ciclo que dura 48 horas (72 horas en *P. malariae*). Los hematíes se rompen liberando nuevos merozoítos que invaden nuevos hematíes.

En las formas de *P. vivax* y *ovale* los merozoítos hepáticos pueden quedar en estado latente (hipnozoítos), facilitando recaídas (no ocurre con *P. malariae* y *falciparum*).

P. falciparum provoca, además de la destrucción de los hematíes, la adhesión de los mismos al endotelio vascular, causando trastornos circulatorios sobre todo en cerebro (paludismo cerebral) y corazón.

CLÍNICA.

Las infecciones en la edad adulta pueden ser asintomáticas. Pródromos de tipo “viral”, con fiebre, cefalea, dolores generalizados, diarrea. Accesos palúdicos clásicos: fiebre, escalofríos y tiritonas

a intervalos regulares (son poco frecuentes, lo habitual es que la fiebre sea irregular). Anemia y esplenomegalia.

COMPLICACIONES DE PALUDISMO FALCIPARUM GRAVE.

- 1) Paludismo cerebral (MIR 03-04, 118). Encefalopatía por trastorno circulatorio sanguíneo. Cursa sobre todo con alteración del nivel de conciencia, menos frecuentemente con convulsiones o signos focales. Mortalidad del 20% a pesar del tratamiento.
- 2) Hipoglucemia. Causada por consumo de glucosa por parte del huésped y parásito y fallo en la neoglucogénesis hepática. Puede ser agravada por la quinina, que estimula la secreción de insulina.
- 3) Insuficiencia renal. Similar a la necrosis tubular aguda y marcador de mal pronóstico.
- 4) Otras. Edema pulmonar no cardiogénico, trombopenia, coagulación intravascular diseminada, sepsis (sobre todo por sobreinfección por *Salmonella*), acidosis láctica.

COMPLICACIONES CRÓNICAS.

- 1) Esplenomegalia tropical. Producida por reacción inmunitaria anormal.
- 2) Nefropatía palúdica cuartana (*P. malarie*). Síndrome nefrótico por depósito glomerular de inmunocomplejos, con histología focal segmentaria.

DIAGNÓSTICO.

Se realiza mediante la visualización de los parásitos intraeritrocitarios en sangre periférica, teñida con colorantes.

El grado de parasitemia (hematíes parasitados por cada mil células o por microlitro) tiene relación con el pronóstico. En el *P. falciparum* la parasitemia real es superior a la objetivada en sangre periférica como consecuencia del secuestro de hematíes por adhesión al endotelio vascular.

QUIMIOPROFILAXIS.

Debe iniciarse antes del viaje y continuarse después del regreso. La duración antes y después dependerá del fármaco empleado. Es importante recordar que ante la presencia de fiebre al regreso de una zona palúdica se debe considerar el diagnóstico de paludismo mientras no se demuestre lo contrario. Aunque se haya realizado profilaxis correctamente se debe seguir valorando la posibilidad de que la fiebre sea por paludismo.

Formas sensibles a cloroquina: cloroquina. Útil en el embarazo. Como complicación característica produce retinopatía.

Formas resistentes a cloroquina: Mefloquina. Mujer embarazada puede ser utilizado a partir del segundo trimestre del embarazo (MIR 99-00, 232). No debe emplearse mefloquina en sujetos con antecedentes de trastornos psiquiátricos graves, epilepsia o alteración del ritmo cardíaco. La doxicilina es otra alternativa, pero no puede utilizarse en el embarazo ni en niños menores de 8 años. Produce alteraciones gastrointestinales y fotosensibilidad, lo que dificulta su empleo en países tropicales. Otras posibilidades son atovacuona con proguanil (no emplearlo en insuficiencia renal ni en embarazadas) y la primaquina (tampoco recomendado en embarazadas). Por último se puede emplear también la asociación de cloroquina con proguanil, que se puede emplear durante el embarazo y la azitromicina. Este último fármaco presenta una menor eficacia como profilaxis pero sería una alternativa a considerar en mujeres embarazadas durante el primer trimestre del embarazo.

TRATAMIENTO.

P. falciparum sensible a cloroquina: cloroquina. *P. ovale*, *vivax* y *malarie*: cloroquina.

P. falciparum resistente a cloroquina: quinina más doxiciclina; quinina más clindamicina (de elección en la mujer embarazada); quinina con dosis única de Fansidar (pirimetamina-sulfadoxina); mefloquina con o sin Fansidar; halofantrina. En caso de paludismo grave se debe realizar tratamiento por vía parenteral con quinina por vía intravenosa. En este caso hay que realizar una monitorización estrecha de la tensión arterial, el ritmo cardíaco y los niveles de glucemia.

Se recomienda realizar exanguinotransfusión cuando el grado de parasitemia es superior al 10% y el paciente simultáneamente presenta alteraciones neurológicas, edema pulmonar o fracaso renal. *P. vivax* y *ovale*: para el tratamiento de los hipnozoitos, formas “dur-

mientes” hepáticas, se emplea primaquina (produce hemólisis en pacientes con deficiencia de glucosa 6-P deshidrogenasa).

18.3. Leishmaniasis visceral.

La leishmaniasis visceral o Kala-azar está producida por la *L. donovani*. La infección se produce desde el reservorio, habitualmente el perro en nuestro medio y se transmite al hombre por la picadura de un *Phlebotomus* (“mosca de las arenas”).

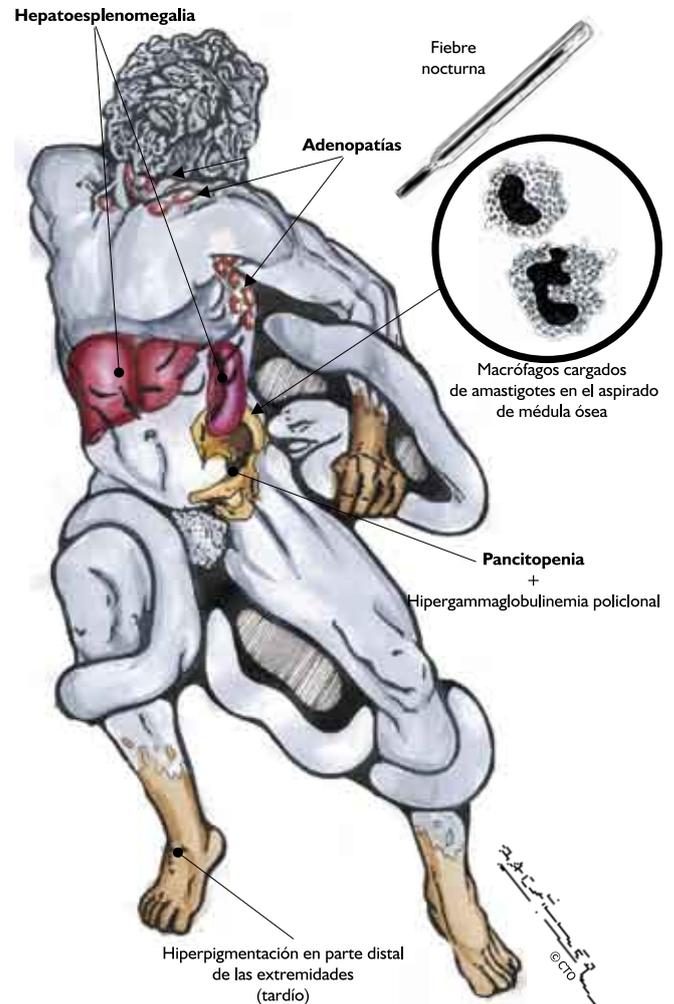


Figura 36. Clínica de la leishmaniasis visceral.

CLÍNICA.

La enfermedad puede afectar a sujetos inmunocompetentes (MIR 99-00, 209) e inmunodeprimidos (por ejemplo con infección por VIH). Entre sus manifestaciones clínicas son características la fiebre, de predominio nocturno, la esplenomegalia, la pancitopenia y la hiper gammaglobulinemia policlonal (MIR 98-99F, 112; MIR 94-95, 122; MIR 05-06, 125). También pueden existir adenopatías. En las etapas más avanzadas existe edema e hiperpigmentación (Kala-azar: “fiebre negra”).

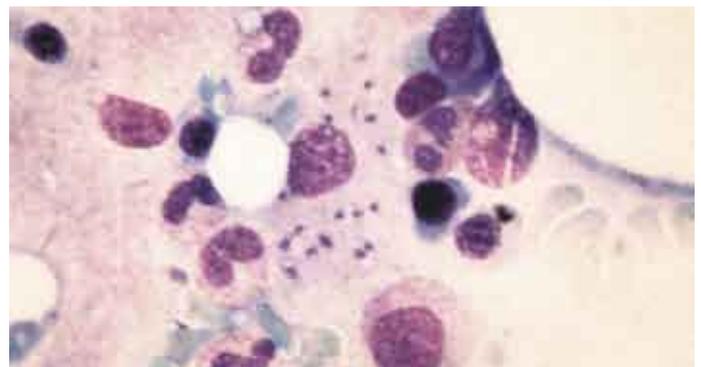


Figura 37. Medulograma donde se observan leishmanias.

DIAGNÓSTICO.

Se utiliza la aspiración y biopsia de médula ósea para visualización de la *Leishmania*; también se puede realizar cultivo en medio NNN y serología.

La punción esplénica, aunque tienen gran sensibilidad, no se suele emplear en países desarrollados por el riesgo de sangrado.

TRATAMIENTO.

Se basa en la utilización de los antimoniales pentavalentes (glucantime); la utilización de alopurinol e interferón-gamma, junto a los antimoniales, son también terapias eficaces. Algunos autores consideran actualmente que el tratamiento con anfotericina B liposomal es el tratamiento de primera elección, por presentar menos efectos secundarios que los antimoniales pentavalentes.

18.4. Giardia lamblia.

Es causa de diarrea del viajero (MIR 98-99, 186). También produce infecciones en personas con alteraciones de las gammaglobulinas (fundamentalmente disminución de IgA y con menos frecuencia IgM).

Anida en el duodeno y en el intestino proximal, ocasionando un cuadro de diarrea o estreñimiento que en ocasiones alterna y recuerda al colon irritable (MIR 94-95, 58). Lo más probable es que curse de manera asintomática.

El diagnóstico se realiza gracias a la demostración del parásito en las heces, si bien esto ocurre sólo en la mitad de los casos, aumentando la rentabilidad del estudio si se realiza un aspirado duodenal.

El tratamiento es metronidazol o tinidazol.

18.5. Amebiasis.

Infección por *Entamoeba histolytica*.

Puede producir múltiples manifestaciones, desde estado de portador asintomático a cuadros de diarrea poco importantes o de disentería grave por ulceración colónica.

Por vía hematogena desde el colon puede llegar al hígado, provocando la formación de un absceso amebiano hepático con típico pus achocolatado.

Otra complicación es la presencia de masas pseudotumorales en el ciego (amebomas).

El diagnóstico de la amebiasis intestinal se realiza mediante el examen de heces, mientras que el absceso amebiano debe diagnosticarse por técnicas serológicas (MIR 99-00, 133).

El tratamiento, tanto de la infección intestinal como de la hepática, es metronidazol con hidroxiquina, paromomicina o dihidroemetina. El absceso hepático amebiano suele resolverse bajo tratamiento médico, sin necesidad de drenaje quirúrgico ni punción.

Existen dos géneros de amebas, *Naegleria* y *Acanthamoeba*, causantes respectivamente de meningoencefalitis aguda fulminante y granulomatosa crónica con puerta de entrada por vía transoral, en relación con inhalación de aguas estancadas. No existe tratamiento eficaz, aunque puede emplearse anfotericina B o azoles.

18.6. Tripanosomiasis.

- *Trypanosoma cruzi*. Causa la tripanosomiasis americana transmitida por chinches (enfermedad de Chagas). Cursa con adenopatías, miocardiopatía hipertrófica, megaesófago o megacolon.
- *Trypanosoma brucei* (gambiense y rhodesiense). Es el agente etiológico de la tripanosomiasis africana, transmitida por la mosca tsé-tsé (*Glossina spp*). Cursa con encefalitis (enfermedad del sueño). Diagnóstico mediante tinción de Giemsa en sangre o LCR y serología.

Tratamiento con suramina, pentamidina o melarsoprol para *T. brucei* y nifurtimox para *T. cruzi*.

18.7. Babesiosis.

Babesia microti es el agente etiológico de esta enfermedad. Es transmitida por garrapatas. Produce infección eritrocitaria, con

clínica similar al paludismo. El diagnóstico se realiza por extensión de sangre periférica. El tratamiento de elección es la quinina y clindamicina.

18.8. Teniasis.

Infección por *Taenia solium* (procedente del cerdo) o *Taenia saginata* (procedente del ganado bovino).

La infestación por la larva, en vez del parásito adulto, produce una enfermedad denominada cisticercosis, que con frecuencia afecta al músculo y al sistema nervioso central y ocasiona calcificaciones en dichas zonas.

Tratamiento con praziquantel o albendazol (MIR 97-98F, 139).

18.9. Ascariasis.

Infestación por *Ascaris lumbricoides*, con una fase de desarrollo pulmonar que puede ocasionar infiltrados pulmonares.

Tratamiento con albendazol.



Figura 38. *Ascaris lumbricoides*.

18.10. Oxiuriasis o enterobiasis.

Infección por *Enterobius vermicularis*, el helminto de mayor incidencia en España. Ocasiona prurito anal y perineal de predominio vespertino y bruxismo (rechinar de dientes).

Tratamiento con mebendazol.

18.11. Estrongiloidiasis.

Producida por *Strongyloides stercoralis*. Ocasiona infección pulmonar con infiltrados, eosinofilia y diarreas; en pacientes inmunodeprimidos, incluidos los infectados por VIH, ocasiona un síndrome de hiperinfestación con diseminación generalizada y sepsis secundaria por bacilos gramnegativos con meningitis.



Figura 39. *Strongyloides stercoralis*.

Diagnóstico por examen de heces y tratamiento con albendazol, tiabendazol o ivermectina.

18.12. Triquinosis.

Producida por *Trichinella spiralis* tras ingestión de carne de cerdo o derivados contaminados.

Ocasiona clínica digestiva, seguida de fiebre, eosinofilia, miositis, edema orbitario, hemorragias conjuntivales y, ocasionalmente, miocarditis y encefalitis.

Diagnóstico mediante detección en heces, serología o biopsia muscular.

El tratamiento de elección se hace con mebendazol, asociado a prednisona en miositis o miocarditis.

18.13. Hidatidosis.

ETIOPATOGENIA.

En nuestro medio esta enfermedad es causada por la forma larvaria de la tenia *Ecchinococcus granulosus*. Los perros son los huéspedes definitivos, almacenan los gusanos adultos en su intestino. Los huevos embrionados salen con las heces y pasan al huésped intermediario como ganado, ovejas, roedores y el hombre. La mayoría de las infecciones del hombre se producen en la niñez debidas a la ingestión de material contaminado por heces de perro; la tenia penetra en el intestino y, por vía porta, llega al hígado, de aquí puede pasar hacia el pulmón y otros órganos. En el 70% de los casos se produce afectación del hígado, por lo general en lóbulo derecho.



Figura 40. Scolex de tenia *Ecchinococcus granulosus*.

CLÍNICA.

El parásito tiene un crecimiento lento y no suele dar síntomas, siendo lo más común discreto dolor e hipersensibilidad abdominal. En ocasiones se palpa una masa en hipocondrio derecho o hepatomegalia. Las complicaciones son poco frecuentes. Es muy rara la ictericia. La forma pulmonar suele ser un hallazgo radiológico, pero puede ocasionar tos, dolor torácico y, a veces, expulsión del material por vía aérea (vómica).

COMPLICACIONES.

- Rotura a la vía biliar (5-10%). Es la complicación más frecuente. Se manifiesta por cólico biliar, ictericia y prurito.
- Sobreinfección. Hepatomegalia dolorosa, escalofríos, fiebre en picos, absceso pulmonar.
- Rotura a cavidad peritoneal. Dolor abdominal brusco y shock anafiláctico.
- Perforación intratorácica (tránsito hepatopulmonar). Dolor en hombro, tos con expulsión de vesículas hijas o hidátides en forma de "pellejos de uvas" (vómica) y bilis.

DIAGNÓSTICO.

- Analfética. 25-40% presentan eosinofilia.
- La radiografía simple puede mostrar una elevación diafragmática derecha y una masa hepática calcificada. La ecografía y TC tienen gran rendimiento, observándose una masa, con frecuencia polilobulada (MIR 97-98, 11).
- La prueba de aglutinación indirecta es positiva en el 85% de los pacientes; se negativiza en la mayoría de los casos tras la cirugía. El test de Casoni es positivo en el 90% y puede seguir positivo tras la extirpación del quiste.
- Actualmente se utiliza la Ig G4 como marcador más específico, ya que se ha visto que se negativiza tras el tratamiento médico o quirúrgico. Su aumento indica una nueva reactivación.



Figura 41. Quistes hidatídicos.

TRATAMIENTO.

La punción guiada por ecografía y aspiración de los quistes con inyección de alcohol o salino hipertónico está extendiéndose como tratamiento eficiente y seguro, ofreciendo una mortalidad menor que la cirugía abierta y una morbilidad del 3-10%, frente al 25-80% de la cirugía. La OMS la ha recomendado como tratamiento de elección para países en vías de desarrollo.

La cirugía consiste en una quistoperiquistectomía, evitando la rotura del quiste. En caso de quistes grandes y múltiples se recomienda una hepatectomía parcial. Los quistes calcificados, pequeños y con serología negativa no precisan resección. En pacientes ancianos y debilitados puede realizarse una resección parcial y marsupialización. Se puede asociar tratamiento antiparasitario con albendazol.

18.14. Fasciola Hepática.

Adquirida por ingestión de berros silvestres. Produce clínica digestiva y enfermedad hepática con eosinofilia. Diagnóstico por serología o detección de parásito en heces. Tratamiento con bithionol o praziquantel (MIR 00-01E, 105).



Figura 42. Huevos de *Fasciola hepática*.

18.15. Filariasis.

Transmitida por picadura de artrópodos.

FORMAS CLÍNICAS.

- Filariasis linfáticas por *Wuchereria bancrofti* (linfedema perineal y genital), transmitida por la picadura de mosquito (MIR 05-06, 129) y *Brugia malayi* (linfedema en miembros inferiores), también se transmite por la picadura de un mosquito. Clínicamente se manifiesta la infección en forma de elefantiasis.
- Ceguera de los ríos por queratitis y coriorretinitis producida por *Onchocerca volvulus*, que se transmite por la picadura de moscas. La filaria adulta puede ser encontrada en nódulos subcutáneos. Las microfilarias pueden encontrarse en la dermis cutánea (se toma la muestra mediante "escarificación" de la piel en zonas de prominencia ósea). El cuadro cutáneo producido por las microfilarias se puede manifestar en forma de prurito, despigmentación cutánea y eosinofilia.

- Serositis por *Mansonella perstans*. Se transmite por picadura de moscas. Se pueden encontrar las microfilarias en sangre con extracción de la misma a cualquier hora del día.
- Loa Loa: Edema migratorio subcutáneo de Calabar, que se acompaña de eosinofilia y conjuntivitis por migración por el ojo de la forma adulta del nemátodo. Transmitido por picadura de tábano. Diagnóstico por detección de microfilarias en sangre extraída durante horario diurno o filarias en tejidos.

Tratamiento general de las filariasis con dietilcarbamacina o ivermectina.

18.16. Clonorchiasis.

Producida por *Clonorchis sinensis*, transmitido por ingestión de pescado contaminado. Parasita la vía biliar y puede ocasionar colangiocarcinoma. Diagnóstico por examen en heces o bilis de aspirado duodenal.

Tratamiento con praziquantel.

18.17. Esquistosomiasis.

Schistosoma mansoni ocasiona fibrosis periportal (MIR 02-03, 85); *S. haematobium* produce parasitación de la vejiga urinaria, siendo responsable en ocasiones de la aparición de un carcinoma de células escamosas vesical.

Diagnóstico por estudio de heces u orina según el caso y tratamiento con praziquantel.

18.18. Anisakiasis.

Transmitida por la ingestión de pescado crudo o poco cocido (MIR 97-98F, 197), contaminado por *Anisakis simplex*, que parasita la pared gástrica y ocasiona dolor y lesión pseudotumoral. Diagnóstico y tratamiento mediante endoscopia (MIR 02-03, 9).

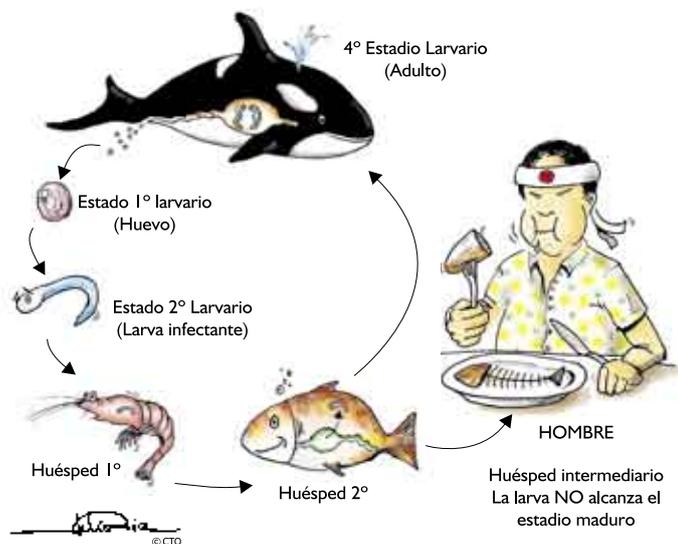


Figura 43. Anisakiasis. Ciclo infeccioso.

APÉNDICE. TRATAMIENTO SEGÚN MICROORGANISMOS.

| GERMEN | TRATAMIENTO | ALTERNATIVA |
|----------------------------------|--|---|
| <i>Acinetobacter</i> | Carbapenem | Ceftazidima, amikacina, fluorquinolona, tetraciclina. |
| <i>Actinomyces</i> | Penicilina G | Tetraciclina, clindamicina, eritromicina. |
| <i>Aeromonas</i> | Cefalosporina 3ª generación | Carbapenem. Fluoroquinolonas |
| <i>Bacillus anthracis</i> | Penicilina G | Ciprofloxacino, tetraciclina, eritromicina. |
| <i>Bacteroides</i> | Metronidazol | Clindamicina, amoxicilina-clavulánico, ceftioxitina. |
| <i>Bordetella pertussis</i> | Eritromicina | Amoxicilina, cotrimoxazol. |
| <i>Borrelia</i> | Tetraciclina | Penicilina G, eritromicina. |
| <i>Brucella</i> | Tetraciclina + estreptomocina. | Tetraciclina +, rifampicina, levofloxacino. |
| <i>Campylobacter</i> | Eritromicina (MIR 03-04, 123) | Fluoroquinolonas, amoxicilina-clavulánico. |
| <i>Capnocytophaga canimorsus</i> | Penicilina G | Ampicilina, cefalosporinas, ciprofloxacino. |
| <i>Chlamydia</i> | Tetraciclina | Macrólido, ofloxacino, cloranfenicol. |
| <i>Clostridium difficile</i> | Metronidazol | Vancomicina. |
| <i>Clostridium tetani</i> | Metronidazol o penicilina G | Tetraciclina, clindamicina. |
| <i>Clostridium perfringens</i> | Penicilina G | Clindamicina, metronidazol, cloranfenicol. |
| <i>Corynebacterium</i> | Macrólido | Penicilina, rifampicina. |
| <i>Coxiella burnetii</i> | Tetraciclina | Macrólido, rifampicina, cotrimoxazol, ofloxacino. |
| <i>Ehrlichia</i> | Tetraciclina | Rifampicina. |
| <i>Enterobacter</i> | Carbapenem | Cefepima, ciprofloxacino. |
| <i>Enterococcus</i> | Ampicilina o penicilina + aminoglucósido | Amoxicilina-clavulánico, vancomicina, carbapenem. |

| GERMEN | TRATAMIENTO | ALTERNATIVA | GERMEN | TRATAMIENTO | ALTERNATIVA |
|-------------------------------|--|--|--|------------------------------------|--|
| <i>Erysipelothrix</i> | Penicilina G | Macrólido, clindamicina, cefalosporina. | <i>Rickettsia</i> | Tetraciclina | Ciprofloxacino, cloranfenicol. |
| <i>Escherichia</i> | Cefalosporina 2ª o 3ª generación | Fluoroquinolonas, cotrimoxazol, amoxicilina-clavulánico. | <i>Salmonella typhi</i> | Ciprofloxacino, ceftriaxona | Amoxicilina, ampicilina, cloranfenicol. |
| <i>Francisella tularensis</i> | Estreptomicina | Gentamicina, tetraciclina, macrólido, fluoroquinolona. | <i>Serratia</i> | Carbapenem | Cefalosporina 3ª-4ª. |
| <i>Fusobacterium</i> | Penicilina G | Clindamicina, metronidazol, cefoxitina. | <i>Shigella</i> | Fluoroquinolonas | Cotrimoxazol, ampicilina, ceftriaxona. |
| <i>Haemophilus ducreyi</i> | Ceftriaxona | Eritromicina, azitromicina, amoxicilina-clavulánico, ciprofloxacino. | <i>Staphylococcus aureus</i> | Cloxacilina, | Amoxicilina-clavulánico, cefalosporina 1ª y 2ª, macrólido. |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | Amoxicilina-clavulánico, cefalosporina 2ª ó 3ª | Fluoroquinolonas, carbapenem. | <i>S. aureus</i> meticilin-R | Vancomicina, linezolid, Synercid®. | Cotrimoxazol, rifampicina. |
| <i>Klebsiella</i> | Cefalosporina 3ª | Ciprofloxacino, carbapenem, amoxicilina-clavulánico. | <i>Streptococcus agalactie</i> | Penicilina G, ampicilina. | Vancomicina, macrólido, cefalosporina 1ª y 2ª. |
| <i>Legionella</i> | Eritromicina, +/- rifampicina, levofloxacino | Doxicilina, cotrimoxazol | <i>Streptococcus</i> grupo <i>Viridans</i> y <i>pyogenes</i> | Penicilina G | Macrólido, clindamicina, vancomicina, cefalosporina 1ª y 2ª. |
| <i>Leptospira</i> | Penicilina G | Ampicilina. | <i>Vibrio</i> | Doxicilina | Fluoroquinolona |
| <i>Listeria</i> | Ampicilina +/- gentamicina, carbapenem. | Cotrimoxazol | <i>Yersinia pestis</i> | Estreptomicina | Tetraciclina, cloranfenicol, cotrimoxazol, gentamicina. |
| <i>Moraxella</i> | Amoxicilina-clavulánico. | Cefalosporina, macrólidos, fluoroquinolonas, cotrimoxazol. | <i>Yersinia</i> (otras spp) | Fluoroquinolonas | Cefalosporina, cotrimoxazol, tetraciclina. |
| <i>Mycoplasma</i> | Macrólido | Tetraciclina, levofloxacino. | | | |
| <i>Neisseria meningitidis</i> | Penicilina G (MIR 99-00, 2) | Cefalosporina 3ª, cloranfenicol. | | | |
| <i>Nocardia</i> | Cotrimoxazol, cefalosporina 3ª, imipenem. | Tetraciclina, fluoroquinolonas. | | | |
| <i>Pasteurella</i> | Amoxicilina-clavulánico (MIR 99-00, 112) | Cefalosporina 3ª, doxiciclina, cotrimoxazol. | | | |
| <i>Peptostreptococcus</i> | Penicilina G | Clindamicina | | | |
| <i>Proteus</i> | Amoxicilina-clavulánico, fluoroquinolona. | Cefalosporina 2ª y 3ª, carbapem. cotrimoxazol. | | | |
| <i>Pseudomonas</i> | Ceftazidima +/- aminoglucósido | Cefepima, carbapenem, ciprofloxacino. | | | |